

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЧИСЛА И РАЗМЕРОВ ГРАНУЛ АДРЕНАЛИНА НА ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ БЛОКАДЕ И СТИМУЛЯЦИИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ

Курьянова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, профессор, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, teplyconf@yandex.ru

Трясучев Андрей Валерьевич, кандидат биологических наук, доцент, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, tryandval@mail.ru

Цель – изучить закономерности изменений числа и размеров гранул катехоламинов на эритроцитах при блокаде и стимуляции адренергических механизмов регуляции у лабораторных крыс. Число гранул Адр (ЧГАдр) на эритроцитах определяли путём импрегнации азотнокислым серебром мазков крови крыс в интактном состоянии, при введении блокатора β -адренорецепторов анаприлина (2 мг / кг) и остром стрессе. Были получены следующие результаты: ЧГАдр у крыс в норме равно 145–155 шт. / 40 эр., размеры колеблются в диапазоне 0,6–2,0 мкм, из них почти половина – гранулы средних размеров. После введения блокатора β -адренорецепторов общее ЧГАдр снижается почти втрое из-за особенно сильного снижения числа крупных и средних гранул, доля которых в общем ЧГАдр сокращается при небольшом увеличении доли мелких гранул. При остром стрессе ЧГАдр повышается почти в два раза из-за нарастания количества малых гранул, доля которых резко возрастает при существенном сокращении доли крупных гранул в общем ЧГАдр. Таким образом, установлено, что цитологический метод достаточно чётко выявляет закономерности изменений числа и размерности гранул на эритроцитах. Это позволяет говорить о количественных и качественных особенностях связывания катехоламинов эритроцитами при изменениях в активности адренергических механизмов регуляции.

Ключевые слова: гранулы адреналина, эритроциты, блокатор β -адренорецепторов, стресс

REGULARITIES OF CHANGES OF NUMBER AND SIZES OF ADRENALINE GRANULES ON ERYTHROCYTES AT BLOCKADE AND STIMULATION OF ADRENERGIC REGULATORY MECHANISMS

Kuryanova Evgeniya V., D. Sc. (Biology), Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, teplyconf@yandex.ru

Tryasuchev Andrey V., Ph. D. (Biology), Associate Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, tryandval@mail.ru

*The aim to study the patterns of changes in the number and size of catecholamine granules on erythrocytes during blockade and stimulation of adrenergic regulatory mechanisms in laboratory rats. **Material and methods.** The number of adrenaline granules (hereafter AdrGN) on erythrocytes was determined by impregnating blood smears of intact rats with silver nitrate, with the introduction of anapriline β -adrenergic blocker (2 mg / kg) and acute stress. **Results.** AdrGN in rats is normally 145–155 pieces / 40 erythrocytes, sizes from 0.6 to 2.0 μ m, of which almost half are medium-sized granules. After the administration*

*of a β -adrenergic receptor blocker, the total AdrGN decreases almost threefold due to a particularly strong decrease in the number of large and medium-sized granules, the proportion of which in the total AdrGN decreases with a slight increase in the proportion of small granules. In acute stress, the AdrGN increases by almost 2 times due the number of small granules, the proportion of which sharply increases with a significant reduction in the proportion of large granules in the total AdrGN. **Conclusion.** The cytological method quite clearly reveals the patterns of changes in the number and size of granules on erythrocytes, which allows us to speak about the quantitative and qualitative features of the erythrocyte's binding of catecholamines with changes in the activity of adrenergic regulation mechanisms.*

Key words: *adrenaline granules, erythrocytes, β -adrenergic receptor blocker, stress*

Согласно данным литературы, форменные элементы крови несут на своих мембранах рецепторы к адреналину [1; 7; 9; 11; 13 и др.]. Этот факт представляет существенный интерес, так как при изучении регуляторных механизмов не всегда достаточно знать концентрацию катехоламинов в крови, важно наблюдать их связывание клетками организма, в частности, эритроцитами. Существует ряд современных методов исследования поверхности клеток крови [6; 8; 13], радионуклидный и флюорисцентный методы обнаружения лиганд-рецепторных комплексов [12]. Однако, несмотря на быстрое развитие технологий и совершенствование лабораторного оборудования, эти методы остаются дорогостоящими и не всегда доступны для использования из-за трудностей с приобретением расходных материалов для специфического выявления катехоламинов. В этой связи мы, как и другие учёные [4], обратились к цитологическим методам с импрегнацией солями серебра поверхности эритроцитов, на которой выявляются гранулы, по мнению авторов, являющиеся гранулами адреналина [1]. Эти методы были разработаны на основе экспериментов, показавших, что число и размеры гранул на эритроцитах изменяются в зависимости от концентрации вводимого адреналина. В связи с высокой потребностью в доступных и легко воспроизводимых методах определения адреналина в крови мы сочли возможным обратиться к цитологическому методу для оценки его эффективности в условиях экспериментальных моделей. Цель нашей работы – изучить закономерности изменения числа и размеров гранул катехоламинов на эритроцитах при блокаде и стимуляции адренергических механизмов регуляции у лабораторных крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты поставлены на 18 самцах нелинейных крыс четырёхмесячного возраста с соблюдением «Правил лабораторной практики в Российской Федерации», утверждённых приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и Хельсинкской декларации 1975 г. и её пересмотренным вариантом 2000 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Все животные были приручены до начала экспериментальных исследований. Эксперименты проведены в осенне-зимний период года.

Определяли число гранул адреналина (ЧГАдр) на поверхности эритроцитов цитологическим методом [1]. Суть метода заключается в импрегнации азотнокислым серебром гранул адреналина на эритроцитах в мазках крови.

Мазки крови готовили традиционным способом и фиксировали в концентрированных парах формалина в течение 2 мин. Затем выдерживали 40 мин. в темноте при комнатной температуре в смеси, состоящей из следующих компонентов (мас.%): формалин – 10, бихромат калия – 3, ацетат натрия – 0,2, хлорид натрия 1,5%-й р-р – 85,9. Сразу после извлечения из фиксирующей среды мазки промывали дистиллированной водой и импрегнировали в 5%-м растворе азотнокислого серебра в течение 3 мин. После импрегнации мазки докрашивали 1%-м р-ром эозина в течение 1 мин.

Затем мазки крови высушивали при комнатной температуре. Микроскопию проводили в проходящем свете на микроскопе Leica DM 750 под масляной иммерсией при $\times 1\,000$ увеличении с апертурой 1,25. На фоне светло-розовой цитоплазмы эритроцитов наблюдали гранулы тёмно-бурого цвета разного размера – гранулы адреналина.

Подсчёт ЧГАдр производили на фотографиях, сделанных с идентичных участков мазков крови контрольных и опытных животных. Каждый кадр разделяли на четыре равных сектора. В центре каждого сектора находили десять свободно лежащих эритроцитов и подсчитывали гранулы адреналина, чётко видимые на фоне их цитоплазмы. Гранулы и их скопления различных форм, лежащие на границе и вне эритроцитов, не учитывались. Поскольку гранулы имели разные размеры, была принята их градация на три класса: мелкие, средние и крупные [1].

В контрольной серии было проведено определение размеров гранул на цифровых изображениях эритроцитов. Для определения размеров гранул использовали программу ImageJ 1.44р [10]. При подсчёте гранулы сразу же разносили по классам с учётом их величины. Всего на каждом мазке крови просматривали 40 эритроцитов. В контрольных и опытных группах на каждое состояние обрабатывали три мазка крови, соответственно, просматривали 120 эритроцитов. Рассчитывали среднее количество мелких, средних, крупных гранул и общее число гранул на 40 эритроцитов в мазках крови ($M \pm m$).

Моделирование состояния, при котором ожидалось снижение связывания Адр эритроцитами, создавали однократным введением блокатора β -адренорецепторов анаприлина в дозе 2 мг / кг массы тела внутривенно. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора в объёме 0,1 мл / 100 г м. т. Для повышения активности адренергических механизмов регуляции и концентрации адреналина в крови у животных моделировали острый эмоционально-болевой стресс по методике [5]. Крысы подвергались часовой иммобилизации в пеналах из плексигласа в сочетании с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме при значениях переменного тока (4–6 В, 50 Гц), пятикратно с длительностью каждой стимуляции 5 с. Забор крови для приготовления мазков проводился через 30 мин. после введения анаприлина, после окончания стрессирования.

Полученные данные подвергались проверке на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий при экспериментальных воздействиях оценивалась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента в Statistica 10.0. (StatSoft, Inc) и Microsoft Excel 2015 (Microsoft inc).

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно нашим данным (рис. 1), в мазках крови крыс в исходном состоянии эритроциты имели преимущественно округлую форму, иногда с неровными контурами, были окрашены равномерно, но в центральной зоне часто светлее, что обусловлено формой двояковогнутого диска. На поверхности эритроцитов были заметны тёмные гранулы в виде комочков или точек разных размеров. Это гранулы адреналина, выявленные путём импрегнации азотнокислым серебром [1].

Размеры гранул были разными, и варьировали в пределах 0,270 до 2,070 мкм (программа ImageJ 1.44р) [10]. Фактический диаметр малых, средних и крупных гранул приведён в таблице 1.

Таблица 1

**Размеры гранул адреналина на эритроцитах
в мазках крови контрольных крыс (в мкм)**

Гранулы адреналина	Малые	Средние	Крупные
Диапазон изменчивости	0,272–0,599	0,600–0,899	0,900–2,000
Средний размер гранул	0,454 \pm 0,0218	0,747 \pm 0,0075	1,183 \pm 0,0301

Как видно (рис. 1, табл. 2), на эритроцитах чаще встречались средние и крупные гранулы, и несколько реже – мелкие гранулы адреналина. Количество мелких гранул составило $40,0 \pm 7,1$ шт., средних – $72,0 \pm 16,1$ шт., крупных – $41,0 \pm 5,9$ шт. Общее ЧГАдр на поверхности 40 эритроцитов в контрольной серии равнялось 145–153 шт.

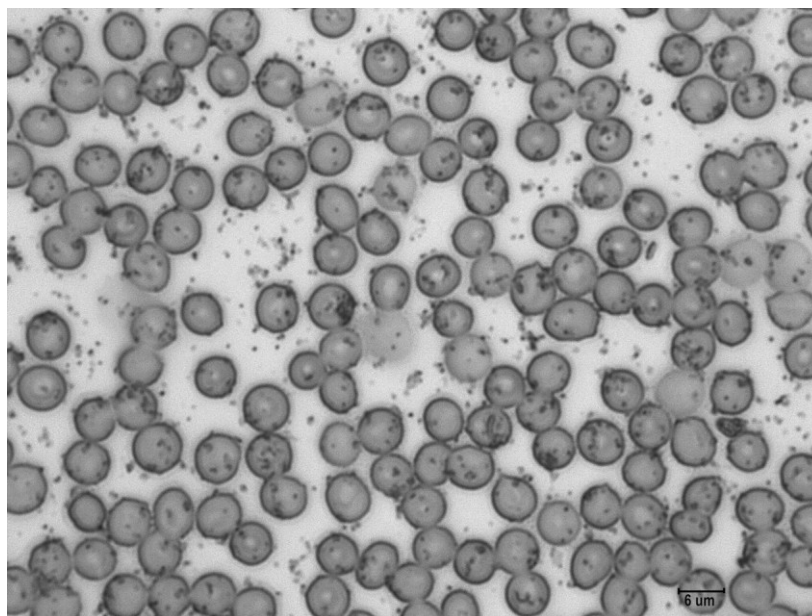


Рис. 1. Гранулы Адр на поверхности эритроцитов в мазках крови контрольных крыс. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Увеличение $\times 1000$.

Таблица 2

Изменение числа гранул адреналина на эритроцитах крыс при блокаде β -адренорецепторов и остром стрессе, $M \pm m$

Группы животных	Общее ЧГАдр, шт./40 эр.	ЧГАдр с учетом размерности		
		Малые	Средние	Крупные
Контроль, $n = 6$	$153,0 \pm 18,0$	$40,0 \pm 7,1$	$72,0 \pm 16,1$	$41 \pm 5,9$
Анаприлин, $n = 6$	$67,0 \pm 8,9^{\wedge}$	$23,0 \pm 3,9$	$26,0 \pm 4,4^{\wedge}$	$18,0 \pm 3,9^{\wedge}$
Стресс, $n = 6$	$263,0 \pm 36,7^{\wedge}$	$123,0 \pm 19,5^{\wedge\wedge}$	$92,0 \pm 11,9$	$48,0 \pm 6,4$

Примечание: достоверность различий рассчитана по критерию Стьюдента: $^{\wedge} p < 0,05$; $^{\wedge\wedge} p < 0,01$; $^{\wedge\wedge\wedge} p < 0,001$ в сравнении с контролем.

Введение анаприлина сопровождалось снижением ЧГАдр всех размеров: мелких – в 1,7 раза, средних – в 2,8 раза ($p < 0,05$), крупных – в 2,3 раза ($p < 0,01$). Суммарное ЧГАдр снизилось до $67,0 \pm 8,9$ шт., или в 2,3 раза ($p < 0,01$; табл. 2, рис. 2). Столь резкое снижение ЧГАдр после введения β -адреноблокатора подтвердило, что гранулы на поверхности эритроцитов связаны именно с β -адренорецепторами их мембран. Следует подчеркнуть, что после введения анаприлина ЧГАдр сократилось в основном за счёт снижения количества гранул среднего и крупного размера, число мелких гранул снизилось в меньшей степени.

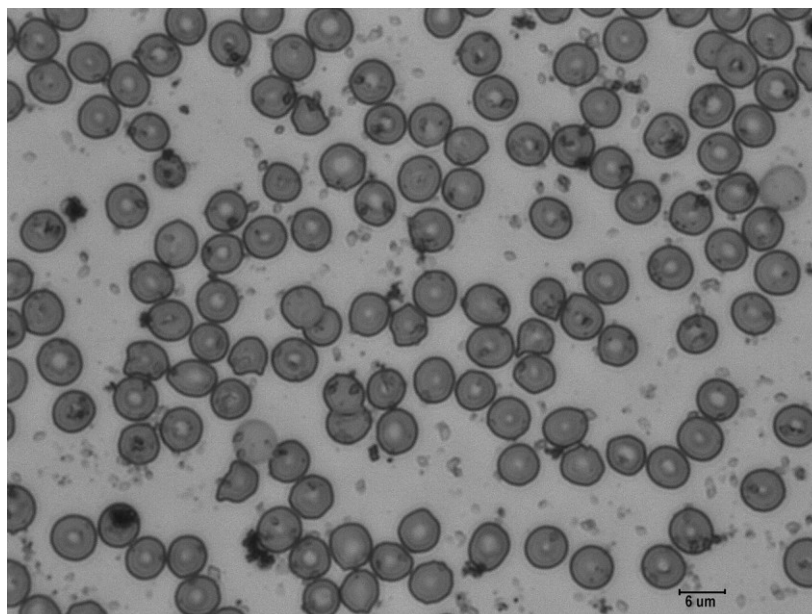


Рис. 2. Гранулы адреналина на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс после введения блокатора β адренорецепторов. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Увеличение $\times 1\ 000$

Согласно данным (табл. 2, рис. 3), у крыс, перенёвших острый стресс, ЧГАдр малых размеров увеличилось в три раза ($p < 0,01$), средних – в 1,3 раза по сравнению с контролем, но ЧГАдр крупных размеров почти не изменилось. Общее ЧГАдр в условиях стресса достигло $263,0 \pm 36,7$ шт., что было почти вдвое больше, чем при спокойном бодрствовании ($p < 0,05$). Ориентируясь на эти значения, можно предполагать почти двукратный прирост концентрации адреналина в крови при стрессе. Резкое повышение количества мелких гранул Адр, вероятно, свидетельствовало об увеличении числа мест его связывания на мембране эритроцитов.

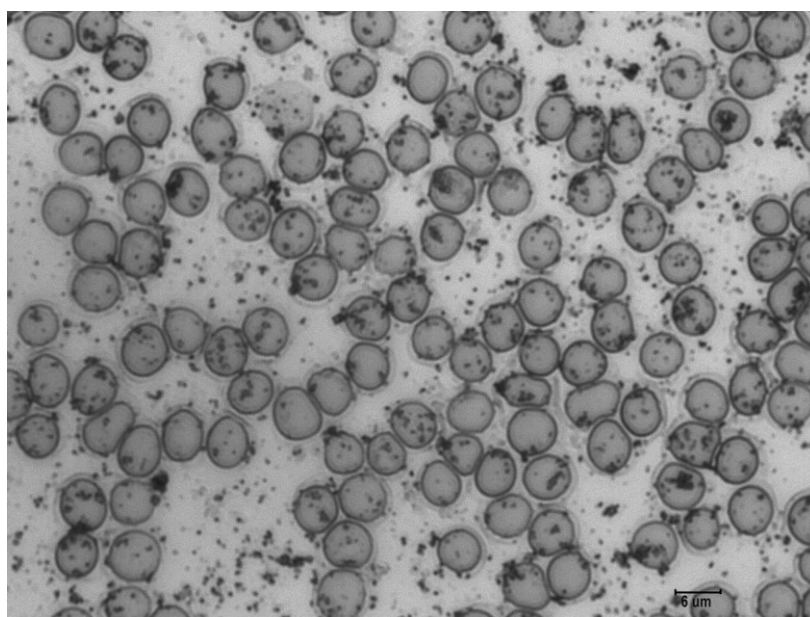


Рис. 3. Гранулы адреналина на поверхности эритроцитов в мазках крови крыс в условия стресса. Импрегнация азотнокислым серебром с докраской эозином. Увеличение $\times 1\ 000$

Увеличение ЧГАдр на эритроцитах в условиях острого стресса также говорит в пользу адренергической природы гранул и согласуется с представлениями о повышении уровня адреналина в крови при стрессе и ростом ЧСС в условиях той же модели стресса [5].

Таким образом, при активации и блокаде адренергических механизмов регуляции чётко прослеживаются изменения ЧГАдр на эритроцитах, выявляемых цитологическим методом. Динамика общего ЧГАдр и гранул адреналина разных размерных пулов согласуется с представлениями о механизмах действия бета-блокатора и стресса на организм.

Переходя к обсуждению полученных данных, необходимо ещё раз отметить, что при оценке состояния регуляторных систем в научных и диагностических целях важно не только определять концентрацию свободного адреналина в крови, но наблюдать его связывание эритроцитами. О возможности такого связывания говорят многочисленные исследования, авторы которых с помощью различных методов доказали наличие рецепторов к катехоламинам на мембране эритроцитов и обнаружили изменение свойств эритроцитов под влиянием катехоламинов [1; 2; 4; 5; 7; 9; 11; 13 и др.].

Авторы метода, использованного нами в работе [1], доказали увеличение количества гранул на эритроцитах после введения в организм адреналина в различных дозах. В этой, а также других работах [4] показано разнообразие гранул адреналина по размерам, а фактические величины гранул достигают 2 мкм, что согласуется с нашими данными. По собственным наблюдениям, у крыс в состоянии спокойного бодрствования количество гранул адреналина на эритроцитах невелико и достигает примерно 150 шт. на 40 эр. В большинстве своём это гранулы средних размеров (до 47 %), гранулы малых и крупных размеров обнаруживаются почти вдвое реже (26 и 27 % от общего числа гранул, соответственно).

Применённые воздействия на адренергические механизмы регуляции изменили связывание адреналина эритроцитами, что достаточно чётко выявил цитологический метод. Так, после введения β -адреноблокатора ЧГАдр ожидаемо снизилось более чем в два раза, особенно сократилось число гранул среднего и крупного размерного пула. При этом доля гранул средних размеров снизилась до 39 % от их общего количества, а доля мелких гранул стала несколько выше – 34 %, доля крупных гранул почти не изменилась – около 26 % в сопоставлении с контролем. Изменения подтверждает связь гранул на эритроцитах с β -адренорецепторами их мембран свидетельствует об адренергической природе гранул. Очевидно, рецепторные молекулы, вступив во взаимодействие с анаприлином, оказались не способными связывать естественный лиганд – адреналин, что привело к быстрому снижению ЧГАдр всех размеров и некоторому выравниванию соотношений их размерных пулов.

В свою очередь, при стрессе ЧГАдр на эритроцитах выросло почти в два раза, что также свидетельствует в пользу адренергической природы гранул. Важно отметить, что этот рост происходил за счёт резкого увеличения количества мелких гранул, в то время как число средних и крупных гранул изменилось слабо. При этом соотношение гранул разных размеров заметно изменилось: до 47 % возросла доля мелких гранул, доля средних снизилась до 35 %, а крупных – даже до 18 %. С учётом данных [1; 4], полагаем, что прирост числа мелких гранул при стрессе может являться признаком сенситизации мембран эритроцитов (а также клеток других тканей) к катехоламинам. Возможный механизм сенситизации в этом случае – встраивание в мембраны рецепторных молекул, которые могут находиться в плазме крови в свободной форме [3], не исключены и другие механизмы.

Важно отметить некоторые моменты: 1) самым мобильным является пул мелких гранул адреналина, численность которых изменяется при блокаде β -адренорецепторов,

и особенно при остром стрессе; при стрессогенном повышении концентрации адреналина в наибольшей степени изменяется число мелких гранул, в значительно меньшей степени – число крупных и средних гранул; 2) пулы крупных и средних гранул при воздействии на адренергические механизмы относительно стабильны, в большей степени число крупных гранул изменяется при блокаде β -адренорецепторов, нежели в условиях острого стресса. С учётом выявленных закономерностей в изменении ЧГАдр и данных литературы [1] можно предположить, что мелкие гранулы и изменение их количества отражает специфическое связывание катехоламинов на эритроцитах с последующим проведением адренергических сигналов к белкам цитоскелета, прочность связей между которыми очень важна для функционирования эритроцитов [8]. Крупные гранулы, скорее всего, являются результатом неспецифического связывания катехоламинов для осуществления их транспорта [2].

Таким образом, цитологический метод с импрегнацией солями серебра показал чёткие и вполне адекватные изменения числа и соотношения гранул разных размеров на эритроцитах при блокаде β -адренорецепторов и остром стрессе, что позволяет говорить о количественных и качественных особенностях связывания катехоламинов эритроцитами при изменении активности адренергического канала регуляции.

Заключение. Итак, применение цитологического метода позволило наблюдать динамику числа гранул на эритроцитах при моделировании различных состояний адренергических механизмов регуляции и прийти к следующим выводам:

1. Число гранул адреналина на эритроцитах интактных животных в среднем составляет 145–155 шт. / 40 эритроцитов, при этом чаще (почти 50 %) встречаются гранулы средних размеров (0,6–0,9 мкм), малые (0,3–0,6 мкм) и крупные (0,9–2,0 мкм) обнаруживаются реже (25–26 %).

2. В результате введения блокатора β -адренорецепторов ЧГАдр на эритроцитах снижается более чем в два раза, преимущественно за счёт крупных и средних гранул, при этом изменяется соотношение гранул в направлении уменьшения доли средних и небольшого увеличения доли мелких гранул на эритроцитах.

3. При моделировании острого стресса ЧГАдр повышается почти вдвое. При этом весьма значительно увеличивается количество и доля мелких гранул, резко снижается доля крупных гранул, что может отражать специфичность связывания катехоламинов на эритроцитах.

Характер и направленность изменений числа и размерности гранул, согласующиеся с представлениями об эффектах активации и блокады адренергических структур, подтверждают, что цитологический метод достаточно чувствителен и позволяет проследить динамику связывания катехоламинов эритроцитами при различных состояниях организма и его регуляторного аппарата.

Список литературы

1. Пат. № 1730555. СССР / Астафьева О. Г., Вилкова Е. Е. – 1982.
2. Боровская, М. К. Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза / М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 334–354.
3. Дворянский, С. А. Развитие представлений об эндогенных модуляторах β -адрено- и М-холинореактивности / С. А. Дворянский, В. И. Циркин // Вятский медицинский вестник. – 2003. – № 4. – С. 23–27.
4. Зиновьев, С. В. Цитохимическая характеристика эритроцитов при экспериментальном антиорто статическом вывешивании крыс / С. В. Зиновьев, С. С. Целуйко // Амурский медицинский журнал. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 54–57.

5. Курьянова, Е. В. Особенности стресс-индуцированных изменений сердечного ритма, адренореактивности эритроцитов и свободнорадикальных процессов в крови на фоне стимуляции центральных нейромедиаторных систем / Е. В. Курьянова, А. В. Трясучев, В. О. Ступин, Д. Л. Теплый // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 1. – С. 11–20.
6. Ламзин, И. М. Изменение биофизических свойств эритроцитов в эритроцитсодержащих средах в процессе хранения по данным атомно-силовой микроскопии / И. М. Ламзин, Р. М. Хайруллин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 44–48.
7. Манухин, Б. Н. Закономерности связывания 3Н-пропранолола β -адренорецепторами эритроцитов крыс / Б. Н. Манухин, Е. А. Смурова, Л. А. Нестерова // Доклады Академии наук. – 1993. – Т. 332, № 3. – С. 388–390.
8. Скоркина, М. Ю. Морфология и упруго-эластические свойства поверхности эритроцитов лягушек / М. Ю. Скоркина // Научный результат. Серия «Физиология». – 2014. – № 1. – С. 5–11.
9. Циркин, В. И. Хемореактивность эритроцитов как отражение течения беременности и родов (обзор литературы) / В. И. Циркин, К. Ю. Анисимов, С. В. Хлыбова, С. Л. Дмитриева, О. А. Братухина, В. С. Попова, Е. Г. Шушканова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 4. – С. 143–150.
10. Girish, V. Affordable image analysis using NIH Image. ImageJ, Indian / V. Girish, A. Vijayalakshmi // J. Cancer. 2004. - N. 41. – P. 41–47.
11. Hines, P. S. Novel epinephrine and cyclic cAMP -mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion / P. S. Hines, Q. Zen, S. N. Burney // Blood. 2003. – Vol. 101, № 8. – P. 3281–3287.
12. Wei, P. Biological effects of α -adrenergic phentolamine on erythrocyte hemeprotein: Molecular insights from biorecognition behavior, protein dynamics and flexibility / P. Wei, D. Fei, P. Yu-Kui, X. Yong // J. of Photochem. & Photobiol. – 2017. – № 17. – P. 1011–1344.
13. Zambrano, P. α 1- and β -adrenergic antagonist labetalol induces morphological changes in human erythrocytes / P. Zambrano, M. Suwalsky, M. Jemiola-Rzeminska, K. Strzalka // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 2018. – Vol. 1, № 6. – P. 1–6.

References

1. Astafeva, O. G., Vilkovala, Ye. Ye. *Patent USSR № 1730555*, 1982.
2. Borovskaya, M. K., Kuznetsova, Ye. Ye., Gorokhova, V. G. Strukturno-funktsionalnaya kharakteristika membran eritrotsita i ee izmenenie pri patologiyakh raznogo geneza [Structural and functional characteristics of erythrocyte membranes and its change in pathologies of different genesis]. *Byulleten VSNC SO RAMN* [Bulletin VSNTS SB RAMS], 2010, no 3, pp. 334–354.
3. Dvoryanskiy, S. A., Tsirkin, V. I. Razvitie predstavleniy ob endogennykh modulyatorakh β -adrenoy M-kholinoreaktivnosti [The development of ideas about endogenous modulators of β -adrenoi M-cholinergic reactivity]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatka Medical Bulletin], 2003, no 4, pp. 23–27.
4. Zinovev, S. V., Tseluyko, S. S. Tsitokhimicheskaya kharakteristika eritrotsitov pri eksperimentalnom antiortostaticheskom vyveshivanii krysa [Cytochemical characteristics of red blood cells in experimental anti-orthostatic rats]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* [Amur Medical Journal], 2017, vol. 18, no 2, pp. 54–57.
5. Kuryanova, E. V., Tryasuchev, A. V., Stupin, V. O., Teply, D. L. Osobennosti stress-indutsirovannykh izmeneniy serdechnogo ritma, adrenoreaktivnosti eritrotsitov I svobodnoradikalnykh protsessov v krovi na fone stimulyatsii tsentralnykh

neyromediatornykh sistem [Features of stress-induced changes in heart rhythm, red blood cell adrenoreactivity and free radical processes in the blood during stimulation of central neurotransmitter systems]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal], 2017, vol. 37, no 1, pp. 11–20.

6. Lamzin, I. M., Khayrullin, R. M. Izmenenie biofizicheskikh svoystv eritrotsitov v eritrotsitsoederzhashchikh sredakh v protsesse khraneniya po dannym atomno-silovoy mikroskopii [Changes in the biophysical properties of red blood cells in erythrocyte-containing media during storage according to atomic force microscopy]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2014, vol. 10, no 1, pp. 44–48.

7. Manukhin, B. N., Smurova, Ye. A., Nesterova, L. A. Zakonomernosti svyazyvaniya 3H-propranolola β -adrenoretseptorami eritrotsitov krysa [Patterns of 3H-propranolol binding by rat erythrocyte β -adrenergic receptors]. *Doklady Akademii nauk* [Reports of the Academy of Sciences], 1993, vol. 332, no 3, pp. 388–390.

8. Skorkina, M. Yu. Morfologiya i uprugoo-elasticheskie svoystva poverkhnosti eritrotsitov lyagushek [Morphology and elastic properties of the surface of frog red blood cells]. *Nauchnyy rezultat. Seriya "Fiziologiya"* [Scientific Result. Series "Physiology"], 2014, no 1, pp. 5–11.

9. Tsirkin, V. I., Anisimov, K. Yu., Khlybova, S. V., Dmitrieva, S. L., Bratukhina, O. A., Popova, V. S., Shushkanova, Ye. G. Khemoreaktivnost eritrotsitov kak otrazhenie techeniya beremennosti i rodov (obzor literatury) [Red blood cell chemoreactivity as a reflection of pregnancy and childbirth (literature review)]. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Herald of the Ural Medical Academic Science], 2015, no 4, pp. 143–150.

10. Girish, V., Vijayalakshmi, A. Affordable image analysis using NIH Image. ImageJ, Indian. *J. Cancer*, 2004, no 41, pp. 41–47.

11. Hines, P. S., Zen, Q., Burney, S. N. Novel epinephrine and cyclic cAMP - mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion. *Blood*, 2003, vol. 101, no 8, pp. 3281–3287.

12. Wei, P., Fei, D., Yu-Kui, P., Yong, X. Biological effects of α -adrenergic phentolamine on erythrocyte hemeprotein: Molecular insights from biorecognition behavior, protein dynamics and flexibility. *J. of Photochem. & Photobiol.*, 2017, no 17, pp. 1011–1344.

13. Zambrano, P., Suwalsky, M., Jemiola-Rzeminska, M., Strzalka, K. α 1- and β -adrenergic antagonist labetalol induces morphological changes in human erythrocytes. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2018, vol. 1, no 6, pp. 1–6.