

УДК 612.112.9.91

DOI: 10.37482/2687-1491-Z055

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКА ГИНИПРАЛА
НА РАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ
В КРОВИ ЖЕНЩИН НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РЕПРОДУКЦИИ¹**

*Т.В. Полежаева** ORCID: [0000-0003-4999-3077](https://orcid.org/0000-0003-4999-3077)

*И.Г. Патурова*** ORCID: [0000-0002-8555-4525](https://orcid.org/0000-0002-8555-4525)

*О.О. Зайцева** ORCID: [0000-0001-9427-0420](https://orcid.org/0000-0001-9427-0420)

*О.Н. Соломина** ORCID: [0000-0001-5187-8698](https://orcid.org/0000-0001-5187-8698)

*А.Н. Худяков** ORCID: [0000-0003-3757-8263](https://orcid.org/0000-0003-3757-8263)

*М.И. Сергушкина** ORCID: [0000-0002-3113-527X](https://orcid.org/0000-0002-3113-527X)

*С.Л. Дмитриева**** ORCID: [0000-0002-2505-0202](https://orcid.org/0000-0002-2505-0202)

*В.И. Циркин***** ORCID: [0000-0003-3467-3919](https://orcid.org/0000-0003-3467-3919)

*Федеральный исследовательский центр
«Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»
(Республика Коми, г. Сыктывкар)

**Кировский государственный медицинский университет
(г. Киров)

***Кировский областной клинический перинатальный центр
(г. Киров)

****Казанский государственный медицинский университет
(Республика Татарстан, г. Казань)

¹Вклад авторов в исследование: концепция и дизайн работы – Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Циркин В.И.; сбор данных – Патурова И.Г., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Дмитриева С.Л.; анализ данных – Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Циркин В.И.; подготовка рукописи – Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Дмитриева С.Л., Циркин В.И.; глубокая проработка рукописи – Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Циркин В.И.; окончательная подготовка версии рукописного текста – Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Дмитриева С.Л., Циркин В.И.

Ответственный за переписку: Полежаева Татьяна Витальевна, адрес: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50; e-mail: tatvita@yandex.ru

Для цитирования: Полежаева Т.В., Патурова И.Г., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Дмитриева С.Л., Циркин В.И. Особенности влияния бета-адреномиметика гинипрала на радикальную активность нейтрофилов в крови женщин на разных этапах репродукции // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 2. С. 171–181. DOI: 10.37482/2687-1491-Z055

Представления о физиологической значимости нейтрофилов, в т. ч. при беременности и в родах, в последние годы значительно расширились. Существует мнение о том, что при беременности активность неспецифического клеточного иммунитета возрастает, что, помимо выполнения защитной функции, формирует режим сократительной деятельности матки, оптимальный для вынашивания плода. В акушерской практике с целью снижения гипертонуса матки при терапии невынашивания беременности широкое применение получили β -адреномиметики. Однако многие аспекты их влияния на организм матери и плода остаются недостаточно изученными. Целью данной работы явилось исследование влияния селективного β_2 -адреномиметика гинипрала на интенсивность латекс-индуцированного респираторного взрыва нейтрофилов венозной крови женщин на разных этапах репродукции. С использованием хемилюминесцентного метода впервые показано, что гинипрал в зависимости от этапа репродукции оказывает *in vitro* противоположное действие на латекс-индуцированную радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин. При низком уровне радикального ответа нейтрофилов на латекс (в фолликулярную фазу цикла, а также при наступлении беременности и особенно значимо – в родах) гинипрал усиливает окислительную активность клеток, при высоком уровне радикального ответа (в лютеиновую фазу цикла и после родов) угнетает ее. Можно предположить, что в организме женщины катехоламины (адреналин) в период беременности через β_2 - и/или β_3 -адренорецепторы повышают способность нейтрофилов продуцировать активированные формы кислорода, а после родов – снижают ее. Подобные изменения активации рецепторов, возможно, связаны с явлением переключения (switching) сопряжения β -адренорецепторов с G_s -белка на G_i -белок, что имеет большое значение в механизмах регуляции функций организма.

Ключевые слова: бета-адренорецепторы, беременность, роды, гинипрал, респираторный взрыв нейтрофилов.

Существует мнение о том, что при физиологической беременности происходит подавление специфической ветви иммунного ответа матери, что компенсируется активацией врожденной иммунной системы. Таким образом повышается устойчивость матери и плода к возбудителям инфекции [1–3]. Сведения об изменении свойств нейтрофилов при беременности немногочисленны и противоречивы, что, вероятно, связано с применением различных методов исследований. Согласно одним работам, при беременности снижается функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, в частности их способность к фагоцитозу [3], что рассматривается как часть материнской иммуносупрессии, имеющей большое значение для защиты полуаллогенного плода. Другие авторы утверждают, что функциональная активность нейтрофилов при беременности, наоборот, возрастает ана-

логично тому, как этот происходит при сепсисе [4, 5]. Беременность рассматривается как своеобразный системный воспалительный процесс, и ряд исследователей считают нейтрофилы одной из причин индукции срочных или преждевременных родов – начало родов связано с повышенной миграцией разных популяций лейкоцитов в репродуктивный тракт и децидуальную ткань и последующей продукцией ими провоспалительных цитокинов, которые вносят свой вклад в завершение беременности [6, 7].

В акушерской практике с целью снижения сократительной деятельности матки и при терапии невынашивания беременности широкое применение получили β -адреномиметики, однако многие аспекты их влияния на организм матери и плода остаются недостаточно изученными [8]. Выявлено, что при их длительном применении у матери могут возникать:

отек легких, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, ишемия мозга, пролапс митрального клапана [9–12]. Актуальным является вопрос оценки влияния β -адреномиметиков на функциональное состояние клеток врожденной иммунной системы. В частности, показано, что β_2 -адреномиметик гинипрал *in vitro* снижает фагоцитарную активность нейтрофилов [13] и угнетает тироксин-индуцируемую продукцию IgG мононуклеарными клетками здоровых мужчин [14]. В экспериментах на мышах-альбиносах случайной селекции установлено, что данный агонист β_2 -адренорецепторов снижает смертность мышей от экспериментального сепсиса (внутрибрюшинное введение *Escherichia coli*) через 4 и 24 ч после моделирования за счет уменьшения в крови уровней провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-6 [15].

Целью данной работы явилось изучение влияния селективного β_2 -адреномиметика гинипрала на интенсивность латекс-индуцированного респираторного взрыва нейтрофилов венозной крови женщин на разных этапах репродукции.

Материалы и методы. Объектом исследования послужила гепаринизированная венозная кровь небеременных женщин в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла, беременных женщин (I, II и III триместры), рожениц (I период срочных родов), а также женщин в первые 24 ч после родов ($n = 10$ для каждой группы). Кровь забирали с помощью вакуумной системы в пробирки с Нагепарином (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd., Китай) с информированного согласия женщин.

Так как нейтрофилы являются главным источником активных форм кислорода среди клеток крови, хемилюминесценция венозной или капиллярной крови предполагает отказ от учета интенсивности свечения моноцитов и лимфоцитов [16]. Для оценки интенсивности респираторного взрыва нейтрофилов исполь-

зовали биохемилюминометр БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия). При автоматическом вычете уровня шума регистрировали следующие параметры: максимальное значение интенсивности I_{\max} (мВ), отражающее максимальный уровень синтеза активированных форм кислорода; время выхода на максимум $T_{I_{\max}}$ (с), характеризующее скорость развития реакции; площадь под кривой S (мВ·с), характеризующая суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования.

Предварительно 0,1 мл крови смешивали с 0,05 мл раствора латексных шариков с диаметром частицы 0,08 мкм (Sigma-Aldrich, Германия). Затем в измерительную кювету вносили поочередно 0,05 мл указанной выше смеси, 0,95 мл раствора Хенкса («БиолоТ», Россия) и 0,2 мл рабочего раствора люминола (Fluka BioChemika, Швейцария).

Для оценки влияния гинипрала на радикальную активность нейтрофилов 0,05 мл его раствора в концентрации 10^{-6} г/л (Nucomed Austria GmbH, Австрия), приготовленного на среде Хенкса, добавляли к 0,1 мл исследуемой крови. Далее добавляли 0,05 мл суспензии латекса, из полученной смеси (кровь + гинипрал + латекс) брали 0,1 мл и вносили в кювету с 0,9 мл раствора Хенкса и 0,2 мл люминола, которую помещали в измерительную камеру биохемилюминометра, включали режим перемешивания и термостатирования (+37 °С). Измерение проводили в течение 30 мин.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли в программе BioStat 2009 Professional 5.8.4 (AnalystSoft, США). Для оценки различий использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Уилкоксона при $p < 0,05$. Результаты исследования в таблицах и тексте представлены в виде медианы и 25-го и 75-го центилей (Me , Q_1 – Q_3).

Результаты. Установлено, что у небеременных женщин в лютеиновую фазу цикла и женщин в первые сутки после родов способность нейтрофилов продуцировать активированные

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ЛАТЕКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РЕПРОДУКЦИИ, $Me (Q_1-Q_3)$

PARAMETERS OF LUMINOL-DEPENDENT LATEX-INDUCED CHEMILUMINESCENCE OF VENOUS
BLOOD NEUTROPHILS IN WOMEN AT DIFFERENT STAGES OF REPRODUCTION, $Me (Q_1-Q_3)$

Группа	$S, мВ \cdot с$	$I_{max}, мВ$	$T_{I_{max}}, с$
1. Небеременные женщины (лютеиновая фаза цикла)	76 945 (56 370–110 493)* ²⁻⁷	96,0 (75,5–135,5)* ²⁻⁷	1568,0 (1413,0–1647,5)
2. Небеременные женщины (фолликулярная фаза цикла)	23 470 (19 399–46 378)	28 (25–44)	1603,5 (1240,0–1749,0)
3. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (I триместр)	50 671 (31 517–56 984)	48 (33–68)	1721 (1528–1763)
4. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (II триместр)	29 837 (27 473–37 398)	34 (27–47)	1265 (971–1550)
5. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (III триместр)	38 465 (10 981–65 681)	39 (19–77)	1495 (1082–1739)
6. Роженицы (первый период неосложненных родов)	17 358 (10 602–19 870)* ^{1-5,7}	22 (15–24)* ^{1-5,7}	1648 (1583–1750)* ^{4,7}
7. Родильницы (первые сутки после родов)	109 658 (67 133–167 237)* ²⁻⁶	101,0 (60,0–143,5)* ²⁻⁶	958,0 (904,0–1270,5)

Примечания: 1. Численность каждой группы равна 10. 2. * – установлены статистически значимые различия с данными других групп, $p < 0,05$ (цифрами обозначены номера групп).

формы кислорода статистически значимо повышается по сравнению с клетками небеременных в фолликулярную фазу цикла, беременных женщин и рожаящих (табл. 1).

Выявлено, что β_2 -адреномиметик гинипрал оказывает два вида эффектов на интенсивность латекс-индуцированного респираторного взрыва нейтрофилов крови женщин на разных этапах репродукции (табл. 2): стимулирует радикальную активность нейтрофилов, когда она снижена (в фолликулярную фазу цикла, при беременности и особенно сильно – в родах) или, наоборот, угнетает радикальную активность, когда она повышена

(в лютеиновую фазу цикла и после завершения родов).

Обсуждение. Используемый в работе хемилюминесцентный метод оценки кислородзависимого бактерицидного механизма нейтрофилов позволяет определить интенсивность генерации реактивных кислородных метаболитов. Главную роль в их образовании играет многокомпонентный электронтранспортный фермент плазматических мембран и мембран секреторных гранул – NADPH-оксидаза. Образующийся из кислорода крайне нестабильный супероксидный анион-радикал (O_2^-) либо спонтанно, либо под действием супероксиддис-

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ГИНИПРАЛА (10^{-6} г/л) НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ
ЛАТЕКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ
ЖЕНЩИН НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РЕПРОДУКЦИИ, $Me (Q_1-Q_3)$
EFFECT OF GYNIPRAL (10^{-6} g/l) ON THE PARAMETERS
OF LUMINOL-DEPENDENT LATEX-INDUCED CHEMILUMINESCENCE
OF VENOUS BLOOD NEUTROPHILS IN WOMEN AT DIFFERENT STAGES
OF REPRODUCTION, $Me (Q_1-Q_3)$**

Группа	Показатель хемилюминограммы (%) по отношению к исходному уровню (100 %)		
	S	I_{max}	$T_{I_{max}}$
1. Небеременные женщины (лютеиновая фаза цикла)	82,0 (57,5–91,0)#	74,5 (49,0–95,0)#	17,5 (15,5–25,0)#
2. Небеременные женщины (фолликулярная фаза цикла)	184,0 (114,0–364,0)* ^{1,3-5#}	156,5 (120,0–245,0)* ^{1,3-5#}	29,0 (22–44)* ^{5#}
3. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (I триместр)	273,5 (200,5–438,8)#	204,0 (161,0–356,5)#	47,0 (23,3–51,0)#
4. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (II триместр)	189,5 (111,5–302,8)#	146,5 (98,0–231,8)	65,0 (49,8–117,0)* ¹⁻³
5. Беременные женщины с неосложненным течением беременности (III триместр)	313,5 (176,0–403,8)#	212,5 (188,8–263,8)#	38,5 (24,0–44,8)#
6. Роженицы (первый период неосложненных родов)	662,0 (471,5–830,0)* ^{1-5,7#}	367,0 (294,8–472,0)* ^{1,2,4,5,7#}	53,5 (42,0–62,3)* ^{1,2,7#}
7. Родильницы (первые сутки после родов)	33,0 (18,8–55,3)* ¹⁻⁶	35,0 (18,0–50,3)* ¹⁻⁶	92 (83,0–107,8)* ^{1,2,3,5,6}

Примечания: 1. Численность каждой группы равна 10. 2. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – с данными других групп (цифрами обозначены номера групп); # – с исходным показателем (см. табл. 1).

мутаза превращается в перекись водорода – основное вещество микробицидной системы нейтрофила. В дальнейшем эти первичные активные формы кислорода могут подвергаться преобразованию, в результате которого формируются еще более активные метаболиты, в частности гидроксильный радикал (OH^-) и хлорноватистая кислота ($HOCl$), с высокой степенью активности в отношении аэробных бактерий и грибов. Способность радикалов разрушать клеточные стенки бактерий и грибов придает

кислородзависимому механизму по сравнению с гидролитическим особую значимость [17]. В регуляции респираторного взрыва принимают участие многие рецепторные и нерепцепторные реакции, которые сопровождаются конформационными изменениями компонентов NADPH-оксидазы. Оксидантные реакции могут подвергаться как деактивации, например под действием глюкокортикоидов, так и праймированию, что наблюдается при взаимодействии нейтрофилов с цитокинами, бактери-

альными липополисахаридами, а также при местном и системном воспалении (сепсис, ожоговая болезнь, острый респираторный дистресс-синдром и пр.). Для регистрации интенсивности продуцирования нейтрофилами кислородных метаболитов в клеточную среду принято вводить вещества, увеличивающие квантовый выход люминесценции. Наиболее часто для этих целей используют люминол, интенсивность свечения которого отражает интенсивность радикальных процессов как внутри клетки, так и в окружающей ее среде.

Ранее показано, что у женщин как с нормальным течением беременности, так и с угрозой преждевременных родов (но с сохраненной беременностью) нейтрофилы в одинаковой степени отвечают на индукцию латексом образованием кислородных радикалов, у рожениц нейтрофилы деактивированы и интенсивность образования ими радикалов соответствует уровню небеременных женщин [18], а у женщин в лютеиновую фазу цикла и в первый день после родов способность нейтрофилов генерировать активированные формы кислорода статистически значимо повышается по сравнению с небеременными в фолликулярную фазу цикла, беременными женщинами и рожаящими. Следовательно, индуцированная латексом радикальная активность нейтрофилов у женщин обусловлена репродуктивным процессом и имеет следующую динамику: при созревании фолликула и наступлении беременности она снижается (особенно значимо – в родах), при отсутствии беременности – повышается.

Известно, что миоэпителий беременных женщин содержит β_2 -адренорецепторы, активация которых адреналином или его миметиками ингибирует спонтанную и вызванную сократительную активность [19]. Количество рецепторов на протяжении беременности сохраняется на постоянном уровне и не уменьшается в период срочных родов [20, 21]. Возможно, снижение уровня радикальной активности нейтрофилов при беременности необходимо для

активации β -адренорецепторного ингибирующего механизма. В послеродовой период радикальная активность нейтрофилов существенно возрастает – образующиеся свободные радикалы блокируют β -адренорецепторы миоэпителия и тем самым повышают эффективность активации α -адренорецепторов, что способствует восстановлению исходных размеров матки (ее сокращению) и предотвращает маточное кровотечение. Одновременно с этим радикалы противодействуют инвазии инфекции в послеродовой период.

В фармакологических источниках указано [8], что стимуляция β_2 -адренорецепторов гинипралом способствует увеличению шансов нормальной вынашиваемости плода путем снижения повышенного тонуса матки, что избавляет от нежелательных схваток во время беременности, а также выравнивает ритм сокращений во время родов, делая их менее болезненными, снижает силу схваток и регулирует их частоту. Кроме того, гинипрал показан и для устранения причин кислородного голодания плода и недостаточного снабжения его питательными веществами, т. к. препарат расширяет сосуды матки и усиливает маточно-плацентарный кровоток.

Можно предположить, что использование гинипрала при токолитической терапии способствует повышению продукции нейтрофилами кислородных радикалов в крови беременных женщин, которое, наряду с усилением активности β -адренергического миоэпителиального ингибирующего механизма, может предотвратить развитие воспалительного процесса и наступление преждевременных родов.

Значительное повышение радикальной активности нейтрофилов крови в родах, вызванное присутствием гинипрала, возможно, связано с его действием не только через β_2 -, но и через β_3 -адренорецепторы нейтрофилов, т. к. известно, что в миоэпителии женщин при беременности повышается экспрессия β_3 -адренорецепторов [22]. В родах гинипрал не только выравнивает ритм сокращений миоэпителия и делает их менее болезненными, но и

обеспечивает максимальную защиту организма матери от возможных инфекций.

При наличии же гинипрала в организме женщины в первые сутки после родов наступает значимое ингибирование респираторного взрыва у нейтрофилов, что указывает на прекращение ведущей роли β -адренорецепторного ингибирующего механизма и восстановление исходного уровня сократительной активности миометрия путем активации α -адренорецепторов, что, в свою очередь, способствует инволюции матки и предотвращает маточное кровотечение.

Полученные результаты дают основание предположить, что в организме женщины в период беременности адреналин через β_2 - и/или β_3 -адренорецепторы усиливает способность нейтрофилов продуцировать различные активированные формы кислорода, а после родов – снижает ее. Подобные изменения активации рецепторов объясняются явлением переключения (switching) сопряжения β_2 -адренорецепторов с G_s -белка на G_i -белок, результатом чего будет не возрастание, а снижение уровня цАМФ при активации этих рецепторов. Данное явление уже установлено в отношении β_2 -адренорецепторов миокарда человека и животных [23, 24]. У женщин к моменту созревания нового фолликула уровень радикальной активности нейтрофи-

лов при действии гинипрала вновь повышается, что, вероятно, обусловлено обратным переключением пути передачи сигнала от β -адренорецептора внутрь клетки с G_i -белка на G_s -белок.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что индуцированная латексом радикальная активность нейтрофилов у женщин обусловлена этапом репродукции и имеет следующую динамику: при созревании фолликула и наступлении беременности она снижается (особенно значимо – в родах), при отсутствии беременности – повышается. Селективный β_2 -адреномиметик гинипрал стимулирует латекс-индуцированную радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин, когда она снижена (в фолликулярную фазу цикла, при беременности и особенно сильно – в родах), или угнетает радикальную активность, когда она повышена (в лютеиновую фазу цикла и после родов). Возможным механизмом изменения способности нейтрофилов генерировать активные метаболиты кислорода может быть переключение сопряжения мембранных β_2 -адренорецепторов с G_s -белка на G_i -белок.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S.J. Myometrial Immune Cells Contribute to Term Parturition, Preterm Labour and Post-Partum Involution in Mice // *J. Cell. Mol. Med.* 2013. Vol. 17, № 1. P. 90–102. DOI: [10.1111/j.1582-4934.2012.01650.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01650.x)
2. Schumacher M., Mattern C., Ghoumari A., Oudinet J.P., Liere P., Labombarda F., Sitruk-Ware R., De Nicola A.F., Guennoun R. Revisiting the Roles of Progesterone and Allopregnanolone in the Nervous System: Resurgence of the Progesterone Receptors // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 6–39. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.004)
3. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnay E., Póka R. Phagocytic Index of Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Healthy and Preeclamptic Pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 107. P. 26–30. DOI: [10.1016/j.jri.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.11.001)
4. Naccasha N., Gervasi M., Chaiworapongsa T., Berman S., Yoon B., Maymon E., Romero R. Phenotypic and Metabolic Characteristics of Monocytes and Granulocytes in Normal Pregnancy and Maternal Infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 185, № 5. P. 1118–1123. DOI: [10.1067/mob.2001.117682](https://doi.org/10.1067/mob.2001.117682)
5. Segerer S., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Rieger L. Upregulation of Chemokine and Cytokine Production During Pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009. Vol. 67, № 3. P. 145–150. DOI: [10.1159/000174291](https://doi.org/10.1159/000174291)

6. Luppi P., Irwin T., Simhan H., Deloia J. CD11b Expression on Circulating Leukocytes Increases in Preparation for Parturition // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 52, № 5. P. 323–329. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x)
7. Yuan M., Jordan F., McInnes I., Harnett M., Norman J. Leukocytes Are Primed in Peripheral Blood for Activation During Term and Preterm Labour // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15, № 11. P. 713–724. DOI: [10.1093/molehr/gap054](https://doi.org/10.1093/molehr/gap054)
8. Leathersich S.J., Vogel J.P., Tran T.S., Hofmeyr G.J. Acute Tocolysis for Uterine Tachysystole or Suspected Fetal Distress // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. № 7. Art. № CD009770. DOI: [10.1002/14651858.CD009770.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009770.pub2)
9. Garmi G., Salim R. Medical Therapy for the Management of Preterm Labor: Is There a First Line Agent? // *Harefuah.* 2015. Vol. 154, № 10. P. 657–674.
10. Haram K., Mortensen J.H., Morrison J.C. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Does Anything Work // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2015. Vol. 28, № 4. P. 371–378. DOI: [10.3109/14767058.2014.918095](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.918095)
11. Lamont C.D., Jorgensen J.S., Lamont R.F. The Safety of Tocolytics Used for the Inhibition of Preterm Labour // *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. Vol. 15, № 9. P. 1163–1173. DOI: [10.1080/14740338.2016.1187128](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1187128)
12. Carvajal J.A., Zambrano M.J., Theodor N.M., Moreno L.E., Olguín T.R., Vanhauwaert P.S., Rojas N.B., Delpiano A.M. The Synergic *in vitro* Tocolytic Effect of Nifedipine Plus Ritodrine on Human Myometrial Contractility // *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 24, № 4. P. 635–640. DOI: [10.1177/1933719116667221](https://doi.org/10.1177/1933719116667221)
13. Качина И.И., Шилов Д.Ю. Влияние агониста бета-адренорецепторов *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови здоровых людей // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2012. № 4. С. 40.
14. Шилов Д.Ю., Годовалов А.П., Шилов Ю.И., Юркова Е.В. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопренилина сульфата на пролиферативный ответ лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов в присутствии тироксина и дексаметазона фосфата *in vitro* // *Фундам. исследования.* 2011. № 6. С. 192–196.
15. Zabrodskii P.F., Gromov M.S., Maslyakov V.V. Role of β_2 -Adrenoreceptors in Adrenergic Anti-Inflammatory Mechanism in Sepsis // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 163, № 6. P. 710–713. DOI: [10.1007/s10517-017-3886-8](https://doi.org/10.1007/s10517-017-3886-8)
16. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ефремов А.В. Клиническое значение хемилюминесцентного ответа лейкоцитов крови при коклюше // *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН.* 2005. Т. 25, № 3. С. 44–47.
17. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант, 2002. 416 с.
18. Polezhaeva T.V., Paturova I.G., Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Bezmeltseva O.M., Sergushkina M.I., Bratukhina O.A., Tsirkin V.I. Intensity of Latex-Induced Respiratory Burst of Neutrophils in the Venous Blood of Women at Different Stages of Reproduction // *Hum. Physiol.* 2020. Vol. 46, № 1. P. 80–84. DOI: [10.1134/S0362119719060094](https://doi.org/10.1134/S0362119719060094)
19. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Сизова Е.Н., Полежаева Т.В., Хлыбова С.В., Морозова М.А., Трухин А.Н., Коротаева Ю.В., Кунишин А.А. Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (обзор литературы). Сообщение 1. Десенситизация и эндогенные сенситизаторы рецепторов (ЭСААР, ЭСН1ГР и ЭСМХР) // *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2016. № 2. С. 147–169. DOI: [10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169)
20. Sakakibara T., Inoue Y., Uzue S., Tsukamoto T., Kobayashi M., Kojima M., Akahane M., Kitamura K., Kawarabayashi T. Diversity of Inhibitory Responses to β_2 -Stimulants Shown by Term-Pregnant Human Myometria *in vitro* Is Partly Due to Differences in Receptor Density // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186, № 5. P. 997–1004. DOI: [10.1067/mob.2002.122412](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122412)
21. Chanrachakul B., Broughton Pipkin F., Khan R.N. Contribution of Coupling Between Human Myometrial β_2 -Adrenoreceptor and the BK(Ca) Channel to Uterine Quiescence // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2004. Vol. 287, № 6. P. C1747–C1752. DOI: [10.1152/ajpcell.00236.2004](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2004)
22. Bardou M., Rouget C., Breuiller-Fouché M., Loustalot C., Naline E., Sagot P., Frydman R., Morcillo E.J., Advenier C., Leroy M.J., Morrison J.J. Is the Beta3-Adrenoceptor (ADRB3) a Potential Target for Uterorelaxant Drugs? // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007. Vol. 7, Suppl. 1. Art. № S14. DOI: [10.1186/1471-2393-7-S1-S14](https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S14)
23. Liu R., Ramani B., Soto D., De Arcangelis V., Xiang Y. Agonist Dose-Dependent Phosphorylation by Protein Kinase A and G Protein-Coupled Receptor Kinase Regulates β_2 Adrenoceptor Coupling to G_i Proteins in Cardiomyocytes // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, № 47. P. 32279–32287. DOI: [10.1074/jbc.M109.021428](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.021428)
24. Woo A.Y.-H., Song Y., Xiao R.-P., Zhu W. Biased β_2 -Adrenoceptor Signalling in Heart Failure: Pathophysiology and Drug Discovery // *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172, № 23. P. 5444–5456. DOI: [10.1111/bph.12965](https://doi.org/10.1111/bph.12965)

References

1. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S.J. Myometrial Immune Cells Contribute to Term Parturition, Preterm Labour and Post-Partum Involution in Mice. *J. Cell. Mol. Med.*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 90–102. DOI: [10.1111/j.1582-4934.2012.01650.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01650.x)
2. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J.P., Liere P., Labombarda F., Sitruk-Ware R., De Nicola A.F., Guennoun R. Revisiting the Roles of Progesterone and Allopregnanolone in the Nervous System: Resurgence of the Progesterone Receptors. *Prog. Neurobiol.*, 2014, vol. 113, pp. 6–39. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.004)
3. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnay E., Ádány R., Póka R. Phagocytic Index of Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Healthy and Preeclamptic Pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2015, vol. 107, pp. 26–30. DOI: [10.1016/j.jri.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.11.001)
4. Naccasha N., Gervasi M., Chaiworapongsa T., Berman S., Yoon B.H., Maymon E., Romero R. Phenotypic and Metabolic Characteristics of Monocytes and Granulocytes in Normal Pregnancy and Maternal Infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, vol. 185, no. 5, pp. 1118–1123. DOI: [10.1067/mob.2001.117682](https://doi.org/10.1067/mob.2001.117682)
5. Segerer S., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Rieger L. Upregulation of Chemokine and Cytokine Production During Pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009, vol. 67, no. 3, pp. 145–150. DOI: [10.1159/000174291](https://doi.org/10.1159/000174291)
6. Luppi P., Irwin T.E., Simhan H., Deloia J.A. CD11b Expression on Circulating Leukocytes Increases in Preparation for Parturition. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2004, vol. 52, no. 5, pp. 323–329. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x)
7. Yuan M., Jordan F., McInnes I.B., Harnett M.M., Norman J.E. Leukocytes Are Primed in Peripheral Blood for Activation During Term and Preterm Labour. *Mol. Hum. Reprod.*, 2009, vol. 15, no. 11, pp. 713–724. DOI: [10.1093/molehr/gap054](https://doi.org/10.1093/molehr/gap054)
8. Leathersich S.J., Vogel J.P., Tran T.S., Hofmeyr G.J. Acute Tocolysis for Uterine Tachysystole or Suspected Fetal Distress. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, no. 7. Art. no. CD009770. DOI: [10.1002/14651858.CD009770.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009770.pub2)
9. Garmi G., Salim R. Medical Therapy for the Management of Preterm Labor: Is There a First Line Agent? *Harefuah*, 2015, vol. 154, no. 10, pp. 657–674.
10. Haram K., Mortensen J.H., Morrison J.C. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Does Anything Work. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2015, vol. 28, no. 4, pp. 371–378. DOI: [10.3109/14767058.2014.918095](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.918095)
11. Lamont C.D., Jørgensen J.S., Lamont R.F. The Safety of Tocolytics Used for the Inhibition of Preterm Labour. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2016, vol. 15, no. 9, pp. 1163–1173. DOI: [10.1080/14740338.2016.1187128](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1187128)
12. Carvajal J.A., Zambrano M.J., Theodor N.M., Moreno L.E., Olguín T.R., Vanhauwaert P.S., Rojas N.B., Delpiano A.M. The Synergic *in vitro* Tocolytic Effect of Nifedipine Plus Ritodrine on Human Myometrial Contractility. *Reprod. Sci.*, 2017, vol. 24, no. 4, pp. 635–640. DOI: [10.1177/1933719116667221](https://doi.org/10.1177/1933719116667221)
13. Kachina I.I., Shilov D.Yu. Vliyanie agonista beta-adrenoretseptorov *in vitro* na fagotsitarnuyu aktivnost' neytrofilov perifericheskoy krovi zdorovykh lyudey [Effect of Beta-Adrenergic Receptor Agonist on the Phagocytic Activity of Peripheral Blood Neutrophils in Healthy People *in vitro*]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2012, no. 4, p. 40.
14. Shilov D.Yu., Godovalov A.P., Shilov Yu.I., Yurkova E.V. Vliyanie agonista beta-adrenoretseptorov gekso-prenalina sul'fata na proliferativnyy otvet limfotsitov i produktsiyu immunoglobulinov v prisutstvii tiroksina i deksametazona fosfata *in vitro* [Effect of Beta-Adrenoceptor Agonist Hexoprenaline Sulphate on the Proliferative Lymphocyte Response and Immunoglobulin Production in the Presence of Thyroxine and Dexamethasone Phosphate *in vitro*]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, no. 6, pp. 192–196.
15. Zabrodskii P.F., Gromov M.S., Maslyakov V.V. Role of β_2 -Adrenoreceptors in Adrenergic Anti-Inflammatory Mechanism in Sepsis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 163, no. 6, pp. 710–713. DOI: [10.1007/s10517-017-3886-8](https://doi.org/10.1007/s10517-017-3886-8)
16. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Efremov A.V. Klinicheskoe znachenie khemilyuminescentnogo otveta leykotsitov krovi pri koklyushe [Clinical Significance of Chemiluminescent Response of Blood Leukocytes in Whooping Cough]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2005, vol. 25, no. 3, pp. 44–47.
17. Alekseev N.A. *Klinicheskie aspekty leykopeniy, neytropeniy i funktsional'nykh narusheniy neytrofilov* [Clinical Aspects of Leukopenia, Neutropenia and Functional Disorders of Neutrophils]. St. Petersburg, 2002. 416 p.

18. Polezhaeva T.V., Paturova I.G., Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Bezmeltseva O.M., Sergushkina M.I., Bratukhina O.A., Tsirkin V.I. Intensity of Latex-Induced Respiratory Burst of Neutrophils in the Venous Blood of Women at Different Stages of Reproduction. *Hum. Physiol.*, 2020, vol. 46, no. 1, pp. 80–84. DOI: [10.1134/S0362119719060094](https://doi.org/10.1134/S0362119719060094)

19. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Sizova E.N., Polezhaeva T.V., Khlybova S.V., Morozova M.A., Trukhin A.N., Korotaeva Yu.V., Kunshin A.A. Mekhanizmy polozhitel'noy i otritsatel'noy modulyatsii effektivnosti aktivatsii adrenoretseptorov i drugikh retseptorov, assotsirovannykh s G-belkom (obzor literatury). Soobshchenie 1. Desensitizatsiya i endogennye sensibilizatory retseptorov (ESAAR, ESN1GR i ESMKhR) [Mechanisms of Positive and Negative Modulation of the Efficiency of the Activation of Adrenoceptors and Other Receptors Associated with G-Protein (Review) Communication 1. Desensitization and Endogenous Sensitizers of Receptors (ESAAR, ESH1R and ESMChR)]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2016, no. 2, pp. 147–169. DOI: [10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169)

20. Sakakibara T., Inoue Y., Uzue S., Tsukamoto T., Kobayashi M., Kojima M., Akahane M., Kitamura K., Kawarabayashi T. Diversity of Inhibitory Responses to β_2 -Stimulants Shown by Term-Pregnant Human Myometria *in vitro* Is Partly Due to Differences in Receptor Density. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, vol. 186, no. 5, pp. 997–1004. DOI: [10.1067/mob.2002.122412](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122412)

21. Chanrachakul B., Broughton Pipkin F., Khan R.N. Contribution of Coupling Between Human Myometrial β_2 -Adrenoceptor and the BK_{Ca} Channel to Uterine Quiescence. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2004, vol. 287, no. 6, pp. C1747–C1752. DOI: [10.1152/ajpcell.00236.2004](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2004)

22. Bardou M., Rouget C., Breuiller-Fouché M., Loustalot C., Naline E., Sagot P., Frydman R., Morcillo E.J., Advenier C., Leroy M.J., Morrison J.J. Is the Beta3-Adrenoceptor (ADRB3) a Potential Target for Uterorelaxant Drugs? *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007, vol. 7, suppl. 1. Art. no. S14. DOI [10.1186/1471-2393-7-S1-S14](https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S14)

23. Liu R., Ramani B., Soto D., De Arcangelis V., Xiang Y. Agonist Dose-Dependent Phosphorylation by Protein Kinase A and G Protein-Coupled Receptor Kinase Regulates β_2 Adrenoceptor Coupling to G_i Proteins in Cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 47, pp. 32279–32287. DOI: [10.1074/jbc.M109.021428](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.021428)

24. Woo A.Y.-H., Song Y., Xiao R.-P., Zhu W. Biased β_2 -Adrenoceptor Signalling in Heart Failure: Pathophysiology and Drug Discovery. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 172, no. 23, pp. 5444–5456. DOI: [10.1111/bph.12965](https://doi.org/10.1111/bph.12965)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z055

Tat'yana V. Polezhaeva* ORCID: [0000-0003-4999-3077](https://orcid.org/0000-0003-4999-3077)

Inna G. Paturova** ORCID: [0000-0002-8555-4525](https://orcid.org/0000-0002-8555-4525)

Oksana O. Zaytseva* ORCID: [0000-0001-9427-0420](https://orcid.org/0000-0001-9427-0420)

Ol'ga N. Solomina* ORCID: [0000-0001-5187-8698](https://orcid.org/0000-0001-5187-8698)

Andrey N. Khudyakov* ORCID: [0000-0003-3757-8263](https://orcid.org/0000-0003-3757-8263)

Marta I. Sergushkina* ORCID: [0000-0002-3113-527X](https://orcid.org/0000-0002-3113-527X)

Svetlana L. Dmitrieva*** ORCID: [0000-0002-2505-0202](https://orcid.org/0000-0002-2505-0202)

Viktor I. Tsirkin**** ORCID: [0000-0003-3467-3919](https://orcid.org/0000-0003-3467-3919)

*Federal Research Centre
“Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”

(Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation)

**Kirov State Medical University

(Kirov, Russian Federation)

***Kirov Regional Clinical Perinatal Centre

(Kirov, Russian Federation)

****Kazan State Medical University

(Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation)

**EFFECT OF BETA-ADRENERGIC AGONIST GYNIPRAL
ON THE RADICAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS
IN THE BLOOD OF WOMEN AT DIFFERENT STAGES OF REPRODUCTION**

In recent years, the idea about the physiological significance of neutrophils, including during pregnancy and childbirth, has evolved significantly. There is an opinion that in the course of pregnancy, the activity of non-specific cellular immunity increases, which, in addition to performing a protective function, forms a mode of contractile activity of the uterus that is optimal for child-bearing. In obstetric practice, in order to reduce uterine hypertonicity in the treatment of miscarriage, β -adrenergic agonists are widely used. However, many aspects of their influence on the mother and the foetus remain insufficiently studied. The aim of this paper was to study the effect of Gynipral (selective β_2 -adrenergic agonist) on the intensity of latex-induced respiratory burst of venous blood neutrophils in women at different stages of reproduction. Using the chemiluminescence method, we showed for the first time that Gynipral, depending on the stage of reproduction, has multidirectional effect on the latex-induced radical activity of neutrophils in the venous blood of women *in vitro*. At a low level of radical reaction of neutrophils to latex (in the follicular phase of the cycle, during pregnancy and, which is especially important, during childbirth), Gynipral enhances the oxidative activity of cells; at a high level of radical reaction of neutrophils (during the luteal phase of the cycle and after childbirth), Gynipral inhibits it. It can be assumed that in women, catecholamines (adrenaline) during pregnancy through β_2 - and/or β_3 -adrenergic receptors increase the ability of neutrophils to produce activated forms of oxygen, while after delivery they reduce this ability. Such changes in receptor activation may be associated with the phenomenon of switching of β -adrenergic receptor coupling from G_s protein to G_i protein, which is important for regulatory mechanisms.

Keywords: *beta-adrenergic receptors, pregnancy, childbirth, Gynipral, neutrophil respiratory burst.*

Поступила 29.04.2020
Принята 20.01.2021
Received 29 April 2020
Accepted 20 January 2021

Corresponding author: Tat'yana Polezhaeva, *address:* ul. Pervomayskaya 50, Syktyvkar, 167982, Respublika Komi, Russian Federation; *e-mail:* tatvita@yandex.ru

For citation: Polezhaeva T.V., Paturova I.G., Zaytseva O.O., Solomina O.N., Khudyakov A.N., Sergushkina M.I., Dmitrieva S.L., Tsirkin V.I. Effect of Beta-Adrenergic Agonist Gynipral on the Radical Activity of Neutrophils in the Blood of Women at Different Stages of Reproduction. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 171–181. DOI: 10.37482/2687-1491-Z055