

УДК 612.112.9.91

DOI: 10.37482/2687-1491-Z112

**ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА БЕТА<sub>3</sub>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ МИРАБЕГРОНА  
НА АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ  
НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН<sup>1</sup>**

*И.Г. Патурова\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-4525>  
*Т.В. Полежаева\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-3077>  
*О.О. Зайцева\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9427-0420>  
*О.Н. Соломина\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-8698>  
*А.Н. Худяков\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3757-8263>  
*М.И. Сергушкина\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-527X>  
*В.И. Циркин\*\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3467-3919>  
*С.Л. Дмитриева\*\*\*\** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0202>

\*Кировский государственный медицинский университет  
(г. Киров)

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

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

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

**Цель работы** – определить влияние агониста бета<sub>3</sub>-адренорецепторов мирабегрона на свободно-радикальную активность нейтрофилов венозной крови небеременных женщин. **Материалы и методы.** С помощью хемилюминесцентного метода (аппарат БХЛ-07) определялись параметры радикального ответа нейтрофилов венозной крови 40 небеременных женщин в разные фазы цикла и в первые сутки после

<sup>1</sup>Вклад авторов в исследование: концепция и дизайн работы – Патурова И.Г., Полежаева Т.В., 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 – Патурова И.Г., Полежаева Т.В., Циркин В.И.; глубокая проработка рукописи – Патурова И.Г., Полежаева Т.В., Циркин В.И.; окончательная подготовка версии рукописного текста – Патурова И.Г., Полежаева Т.В.

**Ответственный за переписку:** Патурова Инна Геннадьевна, *адрес:* 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; *e-mail:* paturova\_ig@mail.ru

**Для цитирования:** Патурова И.Г., Полежаева Т.В., Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Влияние агониста бета<sub>3</sub>-адренорецепторов мирабегрона на активность нейтрофилов венозной крови небеременных женщин // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 3. С. 241–251. DOI: 10.37482/2687-1491-Z112

родов при дополнительной стимуляции клеток латексными частицами (0,08 мкм). При автоматическом вычете уровня шума регистрировались: максимальное значение интенсивности процесса синтеза активных форм кислорода, время выхода интенсивности процесса на максимум, а также площадь под кривой хемилюминограммы, отражающая суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования. Данные показатели определялись до и после введения в венозную кровь *in vitro* агониста бета<sub>3</sub>-адренорецепторов мирабегрона (10<sup>-6</sup> г/л), блокатора бета-адренорецепторов пропранолола гидрохлорида (10<sup>-6</sup> г/л), агониста на фоне блокатора. **Результаты.** С помощью непараметрического критерия Уилкоксона показано повышение свободнорадикальной активности нейтрофилов женщин в фолликулярной фазе менструального цикла под влиянием мирабегрона по всем трем оцениваемым параметрам. В лютеиновую фазу менструального цикла мирабегрон значительно увеличивал скорость развития реакции и суммарный синтез радикальных частиц, но не влиял на интенсивность продукции активированных форм кислорода. Однако в первые сутки после родов эффект отсутствовал. В статье обсуждается возможный механизм выявленного действия мирабегрона в отношении процесса синтеза активных форм кислорода. Авторы полагают, что изменение показателей активности нейтрофилов венозной крови под действием данного агониста бета<sub>3</sub>-адренорецепторов может быть обусловлено изменением количества бета<sub>3</sub>-адренорецепторов или их чувствительности в разные фазы репродукции.

**Ключевые слова:** мирабегрон, бета-адренорецепторы, респираторный взрыв нейтрофилов, небеременные женщины, фазы менструального цикла, родильницы.

Результаты исследования, посвященного поиску эффективного способа активации процесса липолиза в организме человека, указывают на высокую эффективность применения агонистов бета<sub>3</sub>-адренорецепторов (бета<sub>3</sub>-АР): показано, что именно через данную популяцию рецепторов возможна активация нескольких путей усиления липолиза [1–5].

Следует отметить, что популяция бета<sub>3</sub>-АР присутствует не только на адипоцитах. Наличие данных рецепторов в мышечных и эндотелиальных структурах сердца обеспечивает защиту органа от дисфункции и гипертрофии [6–9]. Выявлено, что стимуляция бета<sub>3</sub>-АР улучшает функцию сердца, уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, окислительный стресс и фиброз, а также подавляет продукцию супероксидных анионов и снижает активность NADPH-оксидазы [10]. Стимуляция бета<sub>3</sub>-АР периферических артерий повышает ангиогенез в диабетических ишемизированных конечностях [11]. Широко известно применение агониста бета<sub>3</sub>-АР мирабегрона при лечении гиперактивности мочевого пузыря [12]. Блокада бета<sub>3</sub>-АР позволяет снизить выживаемость

гипоксических миелоидных лейкозных клеток и, следовательно, химиорезистентность [13]. Бета<sub>3</sub>-АР также экспрессируются в большинстве сегментов нефрона, при стимуляции данных рецепторов наблюдается антидиуретический эффект [14]. Установлено наличие бета<sub>3</sub>-АР на моноклеарных клетках [13] и лимфоцитах [15] периферической крови, а также макрофагах миометрия [16]. Таким образом, введение в организм агониста или блокатора бета<sub>3</sub>-АР способно оказать широкое системное воздействие.

Известно, что агонист бета<sub>3</sub>-АР мирабегрон хорошо всасывается после перорального приема, циркулирует в плазме крови в неизменной форме и выводится с мочой и калом [17]. При этом сведения о прямом воздействии мирабегрона или его аналогов на иммунные клетки крови в литературе немногочисленны, существует мнение об антиоксидантном эффекте бета<sub>3</sub>-адреномиметиков в отношении макрофагов миометрия [16]. Мы сочли важным с помощью хемилюминесцентного метода изучить влияние агониста бета<sub>3</sub>-АР мирабегрона на свободнорадикаль-

ную активность клеток венозной крови небеременных женщин при введении в исследуемую среду инородного объекта – микросфер латекса, взаимодействие которых опосредуется лектиноподобными рецепторами мембран фагоцитов. Так как именно нейтрофилы являются главным источником образования активных форм кислорода (АФК) среди клеток крови и имеют существенный численный перевес, хемилюминесценция венозной или капиллярной крови предполагает отказ от учета интенсивности свечения моноцитов и лимфоцитов [18]. В связи с этим данные настоящего исследования интерпретировались в отношении нейтрофилов.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стала гепаринизированная венозная кровь небеременных женщин в фолликулярную ( $n = 20$ ) и лютеиновую ( $n = 10$ ) фазы цикла, а также женщин в первые 24 ч после родов ( $n = 10$ ). Кровь забирали с помощью вакуумной системы в пробирки с Na-гепарином (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd., Китай) с информированного согласия женщин.

Для оценки интенсивности респираторного взрыва нейтрофилов, простимулированного латексными шариками, использовали биохемилюминометр БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия). При автоматическом вычете уровня шума регистрировали следующие параметры: максимальное значение интенсивности  $I_{\max}$  (мВ), отражающее максимальный уровень синтеза АФК; время выхода на максимум  $T_{I_{\max}}$  (с), характеризующее скорость развития реакции; площадь под кривой  $S$  (мВ/с), описывающую суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования.

Для определения исходного уровня активности нейтрофилов 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 мирабегрона 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, а из полученной смеси (кровь + мирабегрон + латекс) брали 0,1 мл и вносили в кювету с 0,9 мл раствора Хенкса и 0,2 мл люминола.

При оценке влияния мирабегрона на фоне блокады  $\beta_3$ -АР пропранолола гидрохлоридом к 0,1 мл крови добавляли по 0,05 мл раствора каждого вещества ( $10^{-6}$  г/л) и 0,1 мл раствора частиц латекса. В измерительную кювету вносили 0,2 мл подготовленной смеси, добавляя к ней 0,8 мл раствора Хенкса и 0,2 мл рабочего раствора люминола.

В каждом случае кювету с реакционной смесью помещали на 30 мин в измерительную камеру биохемилюминометра и запускали режим перемешивания и термостатирования ( $+37$  °С).

Статистический анализ результатов исследования осуществляли, используя программу BioStat 2009 Professional 5.8.4 (AnalystSoft, США). Для оценки различий применяли непараметрический критерий Уилкоксона при  $p < 0,05$ . Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го центилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

**Результаты.** Установлено (табл. 1, см. с. 244), что у женщин в фолликулярной фазе цикла мирабегрон ( $10^{-6}$  г/л) стимулировал активность нейтрофилов, т. е. повышал скорость и интенсивность реакции образования АФК согласно показателям хемилюминограмм  $T_{I_{\max}}$  и  $I_{\max}$  соответственно, а также суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования, судя по показателю  $S$ . У женщин в лютеиновую фазу менструального цикла мирабегрон ( $10^{-6}$  г/л) значимо увеличивал скорость развития реакции и суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования, но не влиял на интенсивность продукции АФК. Однако у рожениц (первый день после родов) мирабегрон не изменил ни один из трех показателей хемилюминограммы, т. е. не повлиял на радикальную активность нейтрофилов.

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА (10<sup>-6</sup> г/л) НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛ-ЗАВИСИМОЙ  
ЛАТЕКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ  
НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**  
**EFFECT OF MIRABEGRON (10<sup>-6</sup> g/l) ON THE PARAMETERS  
OF LUMINOL-DEPENDENT LATEX-INDUCED CHEMILUMINESCENCE  
OF VENOUS BLOOD NEUTROPHILS IN NON-PREGNANT WOMEN, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

| Группа   | Показатель хемилюминограммы                          |                              |                                    |
|--|--|------------------------------|------------------------------------|
|  | S, мВ/с  | I <sub>max</sub> , мВ        | T <sub>I<sub>max</sub></sub> , с   |
| Небеременные женщины<br>(фолликулярная фаза цикла):<br>исходные данные<br>с мирабегроном | 22 980 (17 278–26 048)<br>43 285 (36 821–49 027)*    | 26 (22–36)<br>44 (36–51)*    | 1663 (1392–1728)<br>257 (231–567)* |
| Небеременные женщины<br>(лютеиновая фаза цикла):<br>исходные данные<br>с мирабегроном    | 61 555 (19 644–79 893)<br>71 129 (46 889–85 860)*    | 84 (27–104)<br>83 (45–135)   | 1601 (1378–1651)<br>281 (275–668)* |
| Родильницы<br>(первые сутки после родов):<br>исходные данные<br>с мирабегроном           | 109 658 (86 570–153 382)<br>102 468 (59 524–154 978) | 101 (74–139)<br>109 (45–155) | 945 (897–1337)<br>846 (649–962)    |

*Примечание.* Численность каждой исследуемой группы – 10 чел. Обозначения: \* – установлены статистически значимые различия с исходными данными группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА (10<sup>-6</sup> г/л) НА ЭФФЕКТ МИРАБЕГРОНА (10<sup>-6</sup> г/л)  
ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЛЮМИНОЛ-ЗАВИСИМОЙ ЛАТЕКС-ИНДУЦИРОВАННОЙ  
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН  
В ФОЛЛИКУЛЯРНУЮ ФАЗУ ЦИКЛА, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**  
**INFLUENCE OF PROPRANOLOL (10<sup>-6</sup> g/l) ON THE EFFECT OF MIRABEGRON (10<sup>-6</sup> g/l)  
ACCORDING TO THE PARAMETERS OF LUMINOL-DEPENDENT LATEX-INDUCED  
CHEMILUMINESCENCE OF VENOUS BLOOD NEUTROPHILS IN WOMEN  
IN THE FOLLICULAR PHASE OF THE CYCLE, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

| Серия опытов                  | Показатель хемилюминограммы (%) по отношению к исходному уровню (100 %) |                         |                              |
|-------------------------------|---|-------------------------|------------------------------|
|                               | S   | I <sub>max</sub>        | T <sub>I<sub>max</sub></sub> |
| Мирабегрон                    | 257,00 (182,00–345,00)*   | 247,00 (166,00–328,00)* | 41,00 (11,00–75,00)*         |
| Пропранолол                   | 242,00 (152,50–294,25)*   | 220,50 (158,25–273,50)* | 26,50 (10,50–38,00)*         |
| Мирабегрон +<br>+ пропранолол | 334,00 (231,50–488,25)*#  | 309,00 (273,75–382,00)* | 25,00 (21,00–42,25)*         |

*Примечание.* Численность исследуемой группы – 10. Обозначения: \* – установлены статистически значимые различия с исходным показателем, принятым за 100 % ( $p < 0,05$ ); # – установлены статистически значимые различия с данными серии «Мирабегрон» ( $p < 0,05$ ).

Неселективный блокатор бета-АР пропранолола гидрохлорид, как и агонист бета<sub>3</sub>-АР мирабегрон, повышал образование АФК клетками венозной крови женщин в фолликулярной фазе цикла (табл. 2). При совместном действии указанных веществ суммарный синтез радикальных частиц значительно усиливался.

**Обсуждение.** Известно, что NADPH-оксидаза 2 является основным типом мембранных оксидоредуктаз нейтрофилов и макрофагов, продуцирующих супероксидный радикал для уничтожения микроорганизмов. В состоянии покоя все субъединицы NADPH-оксидазы (gp91-phox, p22-phox, p47-phox, p67-phox, p40-phox) разделены в пространстве клетки, чтобы не допустить повреждения собственной ткани [19]. Под действием широкого спектра стимуляторов субъединицы объединяются в единый ферментный комплекс, генерирующий супероксидные анион-радикалы, которые, в свою очередь, переходят в другие АФК, агрессивные в отношении клеточных стенок бактерий. Активация данного механизма может осуществляться и через АР. В настоящей работе оценивался уровень синтеза АФК, предположительно нейтрофилами, при появлении *in vitro* в венозной крови чужеродного агента – микросфер латекса.

Анализ данных научной литературы показывает, что нейтрофилы содержат как альфа-АР, так и бета-АР, включая следующие подтипы: альфа<sub>1</sub>-А, альфа<sub>2</sub>-С, альфа<sub>1</sub>-D, бета<sub>1</sub>, бета<sub>2</sub> [20]. Вопрос о наличии бета<sub>3</sub>-АР на мембране нейтрофилов остается открытым [21, 22]. Однако известно, что у здоровых людей на мононуклеарных клетках периферической крови в условиях нормоксии экспрессия бета<sub>3</sub>-АР имеет низкий уровень, который повышается при гипоксии [13].

Исследования *in vitro* показали, что при активации бета-АР у нейтрофилов падает способность к образованию внеклеточных ловушек [21], а также ингибируются окислительный взрыв и хемотаксис [23]. Ингибирование окислительного взрыва у нейтрофилов может быть обусловлено цАМФ-зависимым [24] или цАМФ-независимым [25] механизмами.

В настоящей работе выявлено, что селективный бета<sub>3</sub>-адреномиметик мирабегрон ( $10^{-6}$  г/л) стимулирует латекс-индуцированную радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин в фолликулярную фазу цикла, в меньшей степени – в лютеиновую фазу цикла и не оказывает эффекта в первые сутки после родов. Вероятно, данный эффект обусловлен изменением активности бета<sub>3</sub>-АР (чувствительности или количества) на нейтрофилах. Известно, что в отличие от бета<sub>2</sub>-АР бета<sub>3</sub>-АР могут индуцировать переключение в своем соединении и взаимозаменяемо сочетаться как со стимулирующими Gs-белками, так и с ингибирующими Gi-белками [16, 26]. Наибольшая активность данной популяции рецепторов наблюдается при созревании фолликула, после овуляции она снижается. Полагаем, что выявленная особенность обусловлена синтезом бета<sub>3</sub>-АР в нейтрофилах в зависимости от уровня половых гормонов, содержание которых колеблется в разные фазы репродукции. Можно предположить, что половые гормоны оказывают воздействие на переключение бета<sub>3</sub>-АР с пути Gs/РКА на путь Gi/PI3K. В послеродовом периоде реакция нейтрофилов венозной крови на мирабегрон отсутствует, что может быть обусловлено временным снижением чувствительности рецепторов для ограничения развития иммунной реакции, а также миграцией части нейтрофилов (вероятно, наиболее реактивных) в репродуктивный тракт для инициации родов [27].

Необходимо отметить, что в анамнезе многих женщин, имеющих избыточную массу тела и принимающих мирабегрон, присутствует гипертония, при которой показано применение бета-адреноблокаторов. В связи с этим возникает вопрос: изменится ли эффект мирабегрона в отношении нейтрофилов на фоне приема блокатора бета<sub>1</sub>- и бета<sub>2</sub>-АР пропранолола? Установлено, что при совместном действии неселективного блокатора бета-АР пропранолола гидрохлорида и агониста бета<sub>3</sub>-АР мирабегрона синтез радикальных частиц происходит значительно активнее, чем при действии каждого



в отдельности. Мы полагаем, что на фоне блокады бета<sub>1</sub>-АР, бета<sub>2</sub>-АР, которая проявляется в активации синтеза АФК [23], сохраняется стимулирующее действие мирабегрона, что и обуславливает повышение суммарного эффекта.

Таким образом, одновременно с эффектом борьбы с ожирением, бета<sub>3</sub>-адреномиметик мирабегрон (10<sup>-6</sup> г/л) не только не оказывает отрицательного воздействия на активность нейтрофилов венозной крови женщин, но еще и стимулирует ее в определенные фазы цикла, что, вероятно, повышает уровень неспецифического иммунитета. Однако известно, что прием мирабегрона имеет и нежелательные побочные эффекты, среди которых – повышение частоты возникновения инфекций мочевыводящих

путей, что не согласуется с нашими данными, полученными *in vitro*. Возможно, причина в концентрации данного вещества в организме человека. Показано, что с увеличением суточной дозы мирабегрона (25, 50, 100 мг) частота проявления таких эффектов, как артериальная гипертензия и инфекции мочевыводящих путей, уменьшается [28]. Почему в присутствии мирабегрона (10<sup>-6</sup> г/л) повышается радикальная активность клеток венозной крови в отношении чужеродных частиц латекса и действительно ли данный эффект связан с активацией популяции бета<sub>3</sub>-АР – предстоит выяснить в дальнейших исследованиях. Пока этот вопрос остается открытым для дискуссии.

**Конфликт интересов** не заявлен.

## Список литературы

1. Finlin B.S., Memetimin H., Zhu B., Confides A.L., Vekaria H.J., El Khouli R.H., Johnson Z.R., Westgate P.M., Chen J., Morris A.J., Sullivan P.G., Dupont-Versteegden E.E., Kern P.A. The  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist Mirabegron Improves Glucose Homeostasis in Obese Humans // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, № 5. P. 2319–2331. DOI: [10.1172/JCI134892](https://doi.org/10.1172/JCI134892)
2. Cypess A.M., Weiner L.S., Roberts-Toler C., Franquet Elia E., Kessler S.H., Kahn P.A., English J., Chatman K., Trauger S.A., Doria A., Kolodny G.M. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist // *Cell Metab.* 2015. Vol. 21, № 1. P. 33–38. DOI: [10.1016/j.cmet.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.009)
3. Bertholet A.M., Kazak L., Chouchani E.T., Bogaczyńska M.G., Paranjpe I., Wainwright G.L., Bétourné A., Kajimura S., Spiegelman B.M., Kirichok Y. Mitochondrial Patch Clamp of Beige Adipocytes Reveals UCP1-Positive and UCP1-Negative Cells Both Exhibiting Futile Creatine Cycling // *Cell Metab.* 2017. Vol. 25, № 4. P. 811–822. DOI: [10.1016/j.cmet.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.002)
4. MacPherson R.E.K., Dragos S.M., Ramos S., Sutton C., Frendo-Cumbo S., Castellani L., Watt M.J., Perry C.G.R., Mutch D.M., Wright D.C. Reduced ATGL-Mediated Lipolysis Attenuates  $\beta$ -Adrenergic-Induced AMPK Signaling, but Not the Induction of PKA-Targeted Genes, in Adipocytes and Adipose Tissue // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. Vol. 311, № 2. P. C269–C276. DOI: [10.1152/ajpcell.00126.2016](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00126.2016)
5. Ferrari F., Bock P.M., Motta M.T., Helal L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation // *Arq. Bras. Cardiol.* 2019. Vol. 113, № 6. P. 1139–1148. DOI: [10.5935/abc.20190224](https://doi.org/10.5935/abc.20190224)
6. Belge C., Hammond J., Dubois-Deruy E., Manoury B., Hamelet J., Beauloye C., Markl A., Pouleur A.-C., Bertrand L., Esfahani H., Jnaoui K., Götz K.R., Nikolaev V.O., Vanderper A., Herijgers P., Lobysheva I., Iaccarino G., Hilfiker-Kleiner D., Tavernier G., Langin D., Dessy C., Balligand J.-L. Enhanced Expression of  $\beta$ 3-Adrenoceptors in Cardiac Myocytes Attenuates Neurohormone-Induced Hypertrophic Remodeling Through Nitric Oxide Synthase // *Circulation.* 2014. Vol. 129, № 4. P. 451–462. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004940](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004940)
7. Balligand J.-L. Cardiac Salvage by Tweaking with Beta-3-Adrenergic Receptors // *Cardiovasc. Res.* 2016. Vol. 111, № 2. P. 128–133. DOI: [10.1093/cvr/cvw056](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw056)
8. Michel L.Y.M., Balligand J.-L. New and Emerging Therapies and Targets: Beta-3 Agonists // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. Vol. 243. P. 205–223. DOI: [10.1007/164\\_2016\\_88](https://doi.org/10.1007/164_2016_88)

9. Wang B., Xu M., Li W., Li X., Zheng Q., Niu X. Aerobic Exercise Protects Against Pressure Overload-Induced Cardiac Dysfunction and Hypertrophy via  $\beta_3$ -AR-nNOS-NO Activation // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 6. Art. № e0179648. DOI: [10.1371/journal.pone.0179648](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179648)
10. Zhang M., Xu Y., Chen J., Qin C., Liu J., Guo D., Wang R., Hu J., Zou Q., Yang J., Wang Z., Niu X.  $\beta_3$ -Adrenergic Receptor Activation Alleviates Cardiac Dysfunction in Cardiac Hypertrophy by Regulating Oxidative Stress // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. Vol. 2021. Art. № 3417242. DOI: [10.1155/2021/3417242](https://doi.org/10.1155/2021/3417242)
11. Bubb K.J., Ravindran D., Cartland S.P., Finemore M., Clayton Z.E., Tsang M., Tang O., Kavurma M.M., Patel S., Figtree G.A.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Stimulation Promotes Reperfusion in Ischemic Limbs in a Murine Diabetic Model // Front. Pharmacol. 2021. Vol. 12. Art. № 666334. DOI: [10.3389/fphar.2021.666334](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666334)
12. Wang J., Zhou Z., Cui Y., Li Y., Yuan H., Gao Z., Zhu Z., Wu J. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Mirabegron and Solifenacin Monotherapy for Overactive Bladder // Neurourol. Urodyn. 2019. Vol. 38, № 1. P. 22–30. DOI: [10.1002/nau.23863](https://doi.org/10.1002/nau.23863)
13. Calvani M., Dabroia A., Bruno G., De Gregorio V., Coronello M., Bogani C., Ciullini S., Marca G., Vignoli M., Chiarugi P., Nardi M., Vannucchi A.M., Filippi L., Favre C.  $\beta_3$ -Adrenoreceptor Blockade Reduces Hypoxic Myeloid Leukemic Cells Survival and Chemoresistance // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 12. Art. № 4210. DOI: [10.3390/ijms21124210](https://doi.org/10.3390/ijms21124210)
14. Procino G., Carosino M., Milano S., Dal Monte M., Schena G., Mastrodonato M., Gerbino A., Bagnoli P., Svelto M.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor in the Kidney May Be a New Player in Sympathetic Regulation of Renal Function // Kidney Int. 2016. Vol. 90, № 3. P. 555–567. DOI: [10.1016/j.kint.2016.03.020](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.020)
15. Yu X.-Y., Lin S.-G., Wang X.-M., Liu Y., Zhang B., Lin Q.-X., Yang M., Zhou S.-F. Evidence for Coexistence of Three  $\beta$ -Adrenoceptor Subtypes in Human Peripheral Lymphocytes // Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 81, № 5. P. 654–658. DOI: [10.1038/sj.clpt.6100154](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100154)
16. Hadi T., Douhard R., Dias A.M.M., Wendremaire M., Pezzè M., Bardou M., Sagot P., Garrido C., Lirussi F.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Stimulation in Human Macrophages Inhibits NADPHoxidase Activity and Induces Catalase Expression via PPAR $\gamma$  Activation // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res. 2017. Vol. 1864, № 10. P. 1769–1784. DOI: [10.1016/j.bbamcr.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.07.003)
17. Takusagawa S., van Lier J.J., Suzuki K., Nagata M., Meijer J., Krauwinkel W., Schaddelee M., Sekiguchi M., Miyashita A., Iwatsubo T., van Gelderen M., Usui T. Absorption, Metabolism and Excretion of [ $^{14}$ C]Mirabegron (YM178), a Potent and Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist, After Oral Administration to Healthy Male Volunteers // Drug Metab. Dispos. 2012. Vol. 40, № 4. P. 815–824. DOI: [10.1124/dmd.111.043588](https://doi.org/10.1124/dmd.111.043588)
18. 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(117). С. 44–47.
19. Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and Regulation of the Neutrophil Respiratory Burst Oxidase: Comparison with Nonphagocyte Oxidases // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 76, № 4. P. 760–781. DOI: [10.1189/jlb.0404216](https://doi.org/10.1189/jlb.0404216)
20. Kanashiro A., Hiroki C.H., da Fonseca D.M., Birbrair A., Ferreira R.G., Bassi G.S., Fonseca M.D., Kusuda R., Cebinelli G.C.M., da Silva K.P., Wanderley C.W., Menezes G.B., Alves-Fiho J.C., Oliveira A.G., Cunha T.M., Pupo A.S., Ulloa L., Cunha F.Q. The Role of Neutrophils in Neuro-Immune Modulation // Pharmacol. Res. 2020. Vol. 151. Art. № 104580. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104580](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104580)
21. Marino F., Scanzano A., Pulze L., Pinoli M., Rasini E., Luini A., Bombelli R., Legnaro M., de Eguileor M., Cosentino M.  $\beta_2$ -Adrenoceptors Inhibit Neutrophil Extracellular Traps in Human Polymorphonuclear Leukocytes // J. Leukoc. Biol. 2018. Vol. 104, № 3. P. 603–614. DOI: [10.1002/JLB.3A1017-398RR](https://doi.org/10.1002/JLB.3A1017-398RR)
22. 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](https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z055)
23. Scanzano A., Schembri L., Rasini E., Luini A., Dallatorre J., Legnaro M., Bombelli R., Congiu T., Cosentino M., Marino F. Adrenergic Modulation of Migration, CD11b and CD18 Expression, ROS and Interleukin-8 Production by Human Polymorphonuclear Leukocytes // Inflamm. Res. 2015. Vol. 64, № 2. P. 127–135. DOI: [10.1007/s00011-014-0791-8](https://doi.org/10.1007/s00011-014-0791-8)

24. Gibson-Berry K.L., Whitin J.C., Cohen H.J. Modulation of the Respiratory Burst in Human Neutrophils by Isoproterenol and Dibutyryl Cyclic AMP // *J. Neuroimmunol.* 1993. Vol. 43, № 1-2. P. 59–68. DOI: [10.1016/0165-5728\(93\)90075-a](https://doi.org/10.1016/0165-5728(93)90075-a)

25. Brunnskole Hummel I., Reinartz M.T., Kälble S., Burhenne H., Schwede F., Buschauer A., Seifert R. Dissociations in the Effects of  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Agonists on cAMP Formation and Superoxide Production in Human Neutrophils: Support for the Concept of Functional Selectivity // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 5. Art. № e64556. DOI: [10.1371/journal.pone.0064556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064556)

26. Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic Receptors and Cardiovascular Effects of Catecholamines // *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2021. Vol. 82. № 3-4. P. 193–197. DOI: [10.1016/j.ando.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012)

27. 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, № 5. P. 323–329. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x)

28. Chapple C.R., Cardozo L., Nitti V.W., Siddiqui E., Michel M.C. Mirabegron in Overactive Bladder: A Review of Efficacy, Safety, and Tolerability // *Neurourol. Urodyn.* 2014. Vol. 33, № 1. P. 17–30. DOI: [10.1002/nau.22505](https://doi.org/10.1002/nau.22505)

## References

1. Finlin B.S., Memetimin H., Zhu B., Confides A.L., Vekaria H.J., El Khouli R.H., Johnson Z.R., Westgate P.M., Chen J., Morris A.J., Sullivan P.G., Dupont-Versteegden E.E., Kern P.A. The  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist Mirabegron Improves Glucose Homeostasis in Obese Humans. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 5, pp. 2319–2331. DOI: [10.1172/JCI134892](https://doi.org/10.1172/JCI134892)

2. Cypess A.M., Weiner L.S., Roberts-Toler C., Franquet Elía E., Kessler S.H., Kahn P.A., English J., Chatman K., Trauger S.A., Doria A., Kolodny G.M. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell Metab.*, 2015, vol. 21, no. 1, pp. 33–38. DOI: [10.1016/j.cmet.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.009)

3. Bertholet A.M., Kazak L., Chouchani E.T., Bogaczyńska M.G., Paranjpe I., Wainwright G.L., Bétourné A., Kajimura S., Spiegelman B.M., Kirichok Y. Mitochondrial Patch Clamp of Beige Adipocytes Reveals UCP1-Positive and UCP1-Negative Cells Both Exhibiting Futile Creatine Cycling. *Cell Metab.*, 2017, vol. 25, no. 4, pp. 811–822. DOI: [10.1016/j.cmet.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.002)

4. MacPherson R.E.K., Dragos S.M., Ramos S., Sutton C., Frendo-Cumbo S., Castellani L., Watt M.J., Perry C.G.R., Mutch D.M., Wright D.C. Reduced ATGL-Mediated Lipolysis Attenuates  $\beta$ -Adrenergic-Induced AMPK Signaling, but Not the Induction of PKA-Targeted Genes, in Adipocytes and Adipose Tissue. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2016, vol. 311, no. 2, pp. C269–C276. DOI: [10.1152/ajpcell.00126.2016](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00126.2016)

5. Ferrari F., Bock P.M., Motta M.T., Helal L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2019, vol. 113, no. 6, pp. 1139–1148. DOI: [10.5935/abc.20190224](https://doi.org/10.5935/abc.20190224)

6. Belge C., Hammond J., Dubois-Deruy E., Manoury B., Hamelet J., Beauloye C., Markl A., Pouleur A.-C., Bertrand L., Esfahani H., Jnaoui K., Götz K.R., Nikolaev V.O., Vanderper A., Herijgers P., Lobysheva I., Iaccarino G., Hilfiker-Kleiner D., Tavernier G., Langin D., Dessy C., Balligand J.-L. Enhanced Expression of  $\beta$ 3-Adrenoceptors in Cardiac Myocytes Attenuates Neurohormone-Induced Hypertrophic Remodeling Through Nitric Oxide Synthase. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 4, pp. 451–462. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004940](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004940)

7. Balligand J.-L. Cardiac Salvage by Tweaking with Beta-3-Adrenergic Receptors. *Cardiovasc. Res.*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 128–133. DOI: [10.1093/cvr/cvw056](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw056)

8. Michel L.Y.M., Balligand J.-L. New and Emerging Therapies and Targets: Beta-3 Agonists. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2017, vol. 243, pp. 205–223. DOI: [10.1007/164\\_2016\\_88](https://doi.org/10.1007/164_2016_88)

9. Wang B., Xu M., Li W., Li X., Zheng Q., Niu X. Aerobic Exercise Protects Against Pressure Overload-Induced Cardiac Dysfunction and Hypertrophy via  $\beta$ 3-AR-nNOS-NO Activation. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 6. Art. no. e0179648. DOI: [10.1371/journal.pone.0179648](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179648)



10. Zhang M., Xu Y., Chen J., Qin C., Liu J., Guo D., Wang R., Hu J., Zou Q., Yang J., Wang Z., Niu X.  $\beta_3$ -Adrenergic Receptor Activation Alleviates Cardiac Dysfunction in Cardiac Hypertrophy by Regulating Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, vol. 2021. Art. no. 3417242. DOI: [10.1155/2021/3417242](https://doi.org/10.1155/2021/3417242)
11. Bubb K.J., Ravindran D., Cartland S.P., Finemore M., Clayton Z.E., Tsang M., Tang O., Kavurma M.M., Patel S., Figtree G.A.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Stimulation Promotes Reperfusion in Ischemic Limbs in a Murine Diabetic Model. *Front. Pharmacol.*, 2021, vol. 12. Art. no. 666334. DOI: [10.3389/fphar.2021.666334](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666334)
12. Wang J., Zhou Z., Cui Y., Li Y., Yuan H., Gao Z., Zhu Z., Wu J. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Mirabegron and Solifenacin Monotherapy for Overactive Bladder. *Neurol. Urodyn.*, 2019, vol. 38, no. 1, pp. 22–30. DOI: [10.1002/nau.23863](https://doi.org/10.1002/nau.23863)
13. Calvani M., Dabraio A., Bruno G., De Gregorio V., Coronello M., Bogani C., Ciullini S., Marca G., Vignoli M., Chiarugi P., Nardi M., Vannucchi A.M., Filippi L., Favre C.  $\beta_3$ -Adrenoreceptor Blockade Reduces Hypoxic Myeloid Leukemic Cells Survival and Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 12. Art. no. 4210. DOI: [10.3390/ijms21124210](https://doi.org/10.3390/ijms21124210)
14. Procino G., Carosino M., Milano S., Dal Monte M., Schena G., Mastrodonato M., Gerbino A., Bagnoli P., Svelto M.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor in the Kidney May Be a New Player in Sympathetic Regulation of Renal Function. *Kidney Int.*, 2016, vol. 90, no. 3, pp. 555–567. DOI: [10.1016/j.kint.2016.03.020](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.020)
15. Yu X.-Y., Lin S.-G., Wang X.-M., Liu Y., Zhang B., Lin Q.-X., Yang M., Zhou S.-F. Evidence for Coexistence of Three  $\beta$ -Adrenoceptor Subtypes in Human Peripheral Lymphocytes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 81, no. 5, pp. 654–658. DOI: [10.1038/sj.clpt.6100154](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100154)
16. Hadi T., Douhard R., Dias A.M.M., Wendremaire M., Pezzè M., Bardou M., Sagot P., Garrido C., Lirussi F.  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Stimulation in Human Macrophages Inhibits NADPHoxidase Activity and Induces Catalase Expression via PPAR $\gamma$  Activation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 2017, vol. 1864, no. 10, pp. 1769–1784. DOI: [10.1016/j.bbamcr.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.07.003)
17. Takusagawa S., van Lier J.J., Suzuki K., Nagata M., Meijer J., Krauwinkel W., Schaddelee M., Sekiguchi M., Miyashita A., Iwatsubo T., van Gelderen M., Usui T. Absorption, Metabolism and Excretion of [ $^{14}$ C]Mirabegron (YM178), a Potent and Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist, After Oral Administration to Healthy Male Volunteers. *Drug Metab. Dispos.*, 2012, vol. 40, no. 4, pp. 815–824. DOI: [10.1124/dmd.111.043588](https://doi.org/10.1124/dmd.111.043588)
18. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Efremov A.V. Klinicheskoe znachenie khemilyuminestsentnogo otveta leykotsitov krovi pri koklyushe [Chemoluminescence of Solid Blood Leukocytes in Children Suffering from Whooping Cough and Its Clinical Significance]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2005, vol. 25, no. 3, pp. 44–47.
19. Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and Regulation of the Neutrophil Respiratory Burst Oxidase: Comparison with Nonphagocyte Oxidases. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 76, no. 4, pp. 760–781. DOI: [10.1189/jlb.0404216](https://doi.org/10.1189/jlb.0404216)
20. Kanashiro A., Hiroki C.H., da Fonseca D.M., Birbrair A., Ferreira R.G., Bassi G.S., Fonseca M.D., Kusuda R., Cebinelli G.C.M., da Silva K.P., Wanderley C.W., Menezes G.B., Alves-Fiho J.C., Oliveira A.G., Cunha T.M., Pupo A.S., Ulloa L., Cunha F.Q. The Role of Neutrophils in Neuro-Immune Modulation. *Pharmacol. Res.*, 2020, vol. 151. Art. no. 104580. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104580](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104580)
21. Marino F., Scanzano A., Pulze L., Pinoli M., Rasini E., Luini A., Bombelli R., Legnaro M., de Eguileor M., Cosentino M.  $\beta_2$ -Adrenoceptors Inhibit Neutrophil Extracellular Traps in Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2018, vol. 104, no. 3, pp. 603–614. DOI: [10.1002/JLB.3A1017-398RR](https://doi.org/10.1002/JLB.3A1017-398RR)
22. 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. *J. Med. Biol. Res.*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 171–181. DOI: [10.37482/2687-1491-Z055](https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z055)
23. Scanzano A., Schembri L., Rasini E., Luini A., Dallatorre J., Legnaro M., Bombelli R., Congiu T., Cosentino M., Marino F. Adrenergic Modulation of Migration, CD11b and CD18 Expression, ROS and Interleukin-8 Production by Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Inflamm. Res.*, 2015, vol. 64, no. 2, pp. 127–135. DOI: [10.1007/s00011-014-0791-8](https://doi.org/10.1007/s00011-014-0791-8)

24. Gibson-Berry K.L., Whitin J.C., Cohen H.J. Modulation of the Respiratory Burst in Human Neutrophils by Isoproterenol and Dibutyryl Cyclic AMP. *J. Neuroimmunol.*, 1993, vol. 43, no. 1-2, pp. 59–68. DOI: [10.1016/0165-5728\(93\)90075-a](https://doi.org/10.1016/0165-5728(93)90075-a)

25. Brunskole Hummel I., Reinartz M.T., Kälble S., Burhenne H., Schwede F., Buschauer A., Seifert R. Dissociations in the Effects of  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Agonists on cAMP Formation and Superoxide Production in Human Neutrophils: Support for the Concept of Functional Selectivity. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 5. Art. no. e64556. DOI: [10.1371/journal.pone.0064556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064556)

26. Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic Receptors and Cardiovascular Effects of Catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2021, vol. 82, no. 3-4, pp. 193–197. DOI: [10.1016/j.ando.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012)

27. 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)

28. Chapple C.R., Cardozo L., Nitti V.W., Siddiqui E., Michel M.C. Mirabegron in Overactive Bladder: A Review of Efficacy, Safety, and Tolerability. *Neurourol. Urodyn.*, 2014, vol. 33, no. 1, pp. 17–30. DOI: [10.1002/nau.22505](https://doi.org/10.1002/nau.22505)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z112

*Inna G. Paturova*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-4525>  
*Tat'yana V. Polezhaeva*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-3077>  
*Oksana O. Zaytseva*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9427-0420>  
*Ol'ga N. Solomina*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-8698>  
*Andrey N. Khudyakov*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3757-8263>  
*Marta I. Sergushkina*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-527X>  
*Viktor I. Tsirkin*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3467-3919>  
*Svetlana L. Dmitrieva*\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0202>

\*Kirov State Medical University  
(Kirov, Russian Federation)

\*\*Federal Research Centre “Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”  
(Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation)

\*\*\*Kazan State Medical University  
(Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation)

\*\*\*\*Kirov Regional Clinical Perinatal Centre  
(Kirov, Russian Federation)

## INFLUENCE OF THE BETA<sub>3</sub>-ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST MIRABEGRON ON THE VENOUS BLOOD NEUTROPHIL ACTIVITY IN NON-PREGNANT WOMEN

The **aim** of this paper was to determine the effect of the beta<sub>3</sub>-adrenergic receptor agonist mirabegron on the free-radical activity of venous blood neutrophils in non-pregnant women. **Materials and methods.** Using the chemiluminescent method (BChL-07 biochemiluminometer), the parameters of the radical response of venous blood neutrophils in 40 non-pregnant women were determined in different phases of the cycle and on the first day after childbirth with additional cell stimulation with latex particles (0.08  $\mu$ m). When the noise level was automatically subtracted, the following were recorded: maximum intensity of the synthesis of reactive oxygen species, time to reach the maximum

of synthesis intensity, and area under the chemiluminogram curve, reflecting the total synthesis of radical particles over the course of 30 min. These parameters were determined before and after an *in vitro* introduction of the beta<sub>3</sub>-adrenergic receptor agonist mirabegron (10<sup>-6</sup> g/l), beta-adrenergic receptor blocker propranolol hydrochloride (10<sup>-6</sup> g/l) and agonist against the background of the blocker into the venous blood. **Results.** Using the Wilcoxon signed-rank test, we showed an increase in the free-radical activity of neutrophils in women in the follicular phase of the menstrual cycle under the influence of mirabegron for all three evaluated parameters. In the luteal phase, mirabegron significantly increased the rate of reaction development and the total synthesis of radical particles, but did not affect the intensity of production of activated oxygen species. However, no effect was observed on the first day after delivery. The possible mechanism of the revealed mirabegron action is discussed in the article. The authors believe that changes in the activity of venous blood neutrophils under the action of mirabegron may be due to changes in the quantity or sensitivity of beta<sub>3</sub>-adrenergic receptors in different phases of reproduction.

**Keywords:** *mirabegron, beta-adrenergic receptors, respiratory burst of neutrophils, non-pregnant women, phases of the menstrual cycle, new mothers.*

Received 22 February 2022  
Accepted 6 June 2022  
Published 27 September 2022

Поступила 22.02.2022  
Принята 06.06.2022  
Опубликована 27.09.2022

---

**Corresponding author:** Inna Paturova, address: ul. K. Marksa 112, Kirov, 610027, Russian Federation; e-mail: paturova\_ig@mail.ru

**For citation:** Paturova I.G., Polezhaeva T.V., Zaytseva O.O., Solomina O.N., Khudyakov A.N., Sergushkina M.I., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L. Influence of the Beta<sub>3</sub>-Adrenergic Receptor Agonist Mirabegron on the Venous Blood Neutrophil Activity in Non-Pregnant Women. *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. 241–251. DOI: 10.37482/2687-1491-Z112

