

УДК 612.111

ВЛИЯНИЕ МИРАБЕГРОНА, АДРЕНАЛИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗО-ИНДУЦИРОВАННОЙ БИОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ МУЖЧИН

© 2022 г. Н. С. Завалин^{1, 2, *}, В. И. Циркин^{1, 3, **}, М. А. Морозова¹,
А. Н. Трухин¹, С. И. Трухина¹

¹ФГБОУ ВО Вятский государственный университет, Киров, Россия

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

*E-mail: zavalinkolya@gmail.com

**E-mail: esbartsirkin@list.ru

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

После доработки 24.02.2022 г.

Принята к публикации 18.03.2022 г.

С учетом перспектив использования селективного агониста β_3 -АР мирабегрона (Бетмига) для профилактики и лечения ожирения исследовали влияние этого препарата в концентрации 10^{-6} г/мл раствора Кребса на железо-индуцированную биохемилюминесценцию (БХЛ) эритроцитов цельной венозной крови здоровых мужчин, используя биохемилюминометр БХЛ-07 (Medozons, Россия). Установлено, что мирабегрон в концентрации 10^{-6} г/мл раствора Кребса статистически значимо снижает интенсивность БХЛ эритроцитов. Подобный эффект оказывает классический антиоксидант аскорбиновая кислота (10^{-8} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл), а также адреналин (10^{-5} г/мл). Это указывает на возможность и целесообразность применения мирабегрона для лечения ожирения, для которого характерна высокая интенсивность перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: эритроциты, биохемилюминесценция, адреналин, мирабегрон, аскорбиновая кислота, ожирение.

DOI: 10.31857/S0131164622040142

По определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение – это ненормальное или чрезмерное скопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье [1]. У женщин избыточное отложение жира (индекс массы тела, или ИМТ ≥ 30 кг/м²) происходит по гиноидному (глютеофеморальному или “грушевидному”) типу, а у мужчин – по андроидному типу, или “яблоковидному”. Но при этом, независимо от вида и пола, ожирение рассматривается в качестве одного из главных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (гипертонии, ишемической болезни сердца, инсульта и гиперлипидемии), сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, которые являются основными причинами заболеваемости и смертности в развитых странах [1, 2].

Ожирение является наиболее часто встречаемым хроническим заболеванием на сегодняшний день [1, 2]. Распространенность ожирения значительно увеличилась за последние несколько десяти-

летий [3]. Во всем мире частота ожирения в 2010 г. по сравнению с 1980 г. возросла в 2 раза [4].

За последние три десятилетия наблюдается рост избыточной массы тела и ожирения в мире почти на 30–50% среди взрослых и детей [5]. Ожирение является растущей проблемой по всей Европе, где его уровень возрос более чем в 2 раза за последние 20 лет [9]. В Российской Федерации избыточную массу тела имеют почти 60% взрослого населения [5, 10, 11], а ожирение характерно для 24.1% людей [5]. В России в период с 2010 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, выросло на 57% [11].

При этом лидирующей страной остается Америка, где 34% населения имеют лишний вес, а 27% страдают ожирением [1, 5, 8]. Ожирение является растущей проблемой по всей Европе, где его уровень возрос более чем в 2 раза за последние 20 лет [9]. В Российской Федерации избыточную массу тела имеют почти 60% взрослого населения [5, 10, 11], а ожирение характерно для 24.1% людей [5]. В России в период с 2010 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, выросло на 57% [11].

Поэтому методы профилактики и лечения ожирения являются важным направлением современной медицины [1–3, 5, 6]. Существуют различные подходы в этом направлении, успешность которых, однако, до настоящего времени не достигает 100%. Среди новых направлений предложено использовать агонисты β_3 -адренорецепторов (β_3 -АР), в том числе препарат мирабегрон [1, 12–16].

Как известно, активация β_3 -АР белых адипоцитов повышает переход белых адипоцитов в бежевые [11, 16], для которых характерно разобщение окислительного фосфорилирования под влиянием митохондриального разобщающего белка UCP1 (uncoupling protein), или термогенина, в результате чего повышается интенсивность β -окисления жирных кислот без аккумуляции энергии в аденозинтрифосфат (АТФ), а тем самым возрастает расход жирных кислот, а также уменьшается продукция активных форм кислорода (АФК) [11–15]. Одновременно активация β_3 -АР предшественников адипоцитов вызывает их превращение в коричневые адипоциты, в которых также повышена экспрессия разобщающего белка UCP1 и повышено использование жирных кислот для ресинтеза АТФ [11, 13, 16], что обусловлено повышением активности АМФ-зависимой киназы, или аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) [13], которая, как известно [17, 18], повышает чувствительность клеток к инсулину, в том числе адипоцитов.

Таким образом, все отмеченные изменения, происходящие при активации β_3 -АР адипоцитов, препятствуют развитию ожирения и приводят к уменьшению веса человека и животных. В частности, было показано, что таким эффектом обладает ряд селективных агонистов β_3 -АР, в том числе препарат мирабегрон [1, 16], который первоначально был предложен для лечения гиперактивности мочевого пузыря и в настоящее время разрешен для клинического применения [19]. Его эффективность и безопасность подтверждают результаты клинического рандомизированного двойного слепого исследования 2444 пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря [1, 19]. Это было еще одним основанием, наряду с данными, полученными в опытах на грызунах, рекомендовать использовать мирабегрон для лечения избыточного веса и ожирения [1, 16], так как по современным представлениям [1, 11, 13, 16] наиболее перспективным способом лечения ожирения является стимуляция эндогенных механизмов расщепления липидов, обусловленная переключением метаболизма адипоцитов из режима накопления триглицеридов в режим активного липолиза.

В предклинических исследованиях, в частности в опытах на тучных инсулинорезистентных мышцах, показано [13], что агонист β_3 -АР препарат

CL-316,243 повышает толерантность к глюкозе, снижает уровень гликозилированного гемоглобина (A1c), повышает чувствительность к инсулину, повышает способность β -клеток продуцировать инсулин, повышает липолиз в белых адипоцитах подкожной WAT-жировой ткани, а в скелетных мышцах он снижает уровень триглицеридов, увеличивает экспрессию белка PGC1 α (как ко-активатора рецептора PPAR- γ) и увеличивает количество волокон I типа. Таким образом, препарат CL-316,243 значительно улучшает многие показатели гомеостаза глюкозы у тучных, инсулинорезистентных мышечей. Поскольку β -клетки поджелудочной железы и скелетные мышцы не экспрессируют β_3 -АР, эти данные предполагают, что агонист β_3 -АР препарат CL-316,243 снижает дисфункцию жировой ткани, что увеличивает окислительную способность мышц и улучшает функцию β -клеток. Аналогичные данные получены при использовании другого агониста β_3 -АР препарата BRL 35135 [1]. В опытах с изолированной бурой жировой тканью человека было показано, что мирабегрон повышает ее метаболическую активность [12]. На самцах мышечей C57BL/6J было показано, что мирабегрон стимулирует термогенез в адипоцитах (за счет экспрессии гена белка UCP1), снижает массу тела за счет уменьшения жировой ткани и нормализует толерантность организма к инсулину [15].

С учетом всех этих данных было предложено приступить к клиническим исследованиям эффективности мирабегрона для борьбы с избыточным весом и с ожирением [1, 12–15]. Не исключено, что агонист β_3 -АР мирабегрон уже в ближайшее время найдет широкое клиническое применение, учитывая высокую потребность в снижении избыточного веса и лечении ожирения. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что сведения о влиянии мирабегрона на организм человека малочисленны, а в отношении его влияния на производство свободных радикалов в литературе они отсутствуют. Исследуя влияние различных агентов (аскорбиновой кислоты как классического антиоксиданта, адреналина, пропранола, ницерголина, мирабегрона, а также триптофана, гистидина, тирозина и милдроната как сенситизаторов β -АР) на интенсивность железо-индуцированной биохемилюминесценции (БХЛ) эритроцитов цельной крови человека, т.е. на производство АФК, мы установили, что мирабегрон подавляет продукцию АФК. С учетом перспектив использования мирабегрона в клинической практике, в том числе для профилактики и лечения ожирения, цель данного исследования состояла в подтверждении способности мирабегрона как селективного агониста β_3 -АР (в сравнении с аскорбиновой кислотой и адреналином) снижать свободнорадикальную активность эритроцитов, ли-

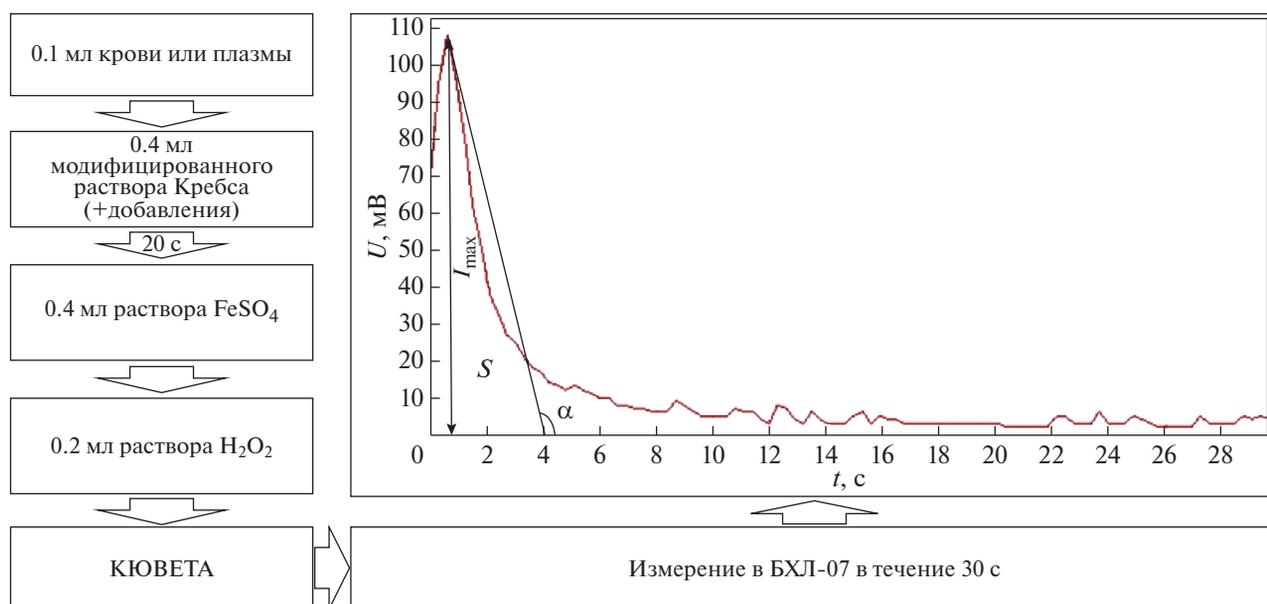


Рис. 1. Проведение анализа исследуемой пробы методом железо-индуцированной биохемилюминесценции (БХЛ). На графике: по оси x – время t (с), по оси y – напряжение U (мВ). S – светосумма (площадь под ХЛ кривой, мВ/с), I_{\max} – максимальная интенсивность (мВ), a – коэффициент равный $S/I_{\max}t$, где $t = 30$ с, α – угол максимального наклона ХЛ кривой к оси времени.

шенных, как известно, митохондрий (основных источников АФК), но богатых липидами.

МЕТОДИКА

Объектом исследования служила гепаринизированная венозная кровь 20 мужчин-доноров. Забор крови проводили по добровольному согласию в объеме 6 мл в Кировском НИИ гематологии и переливания крови (г. Киров). Для забора крови использовали вакуумные пробирки *Improvacuter* с натрий-гепарином (*Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd.*, Китай). Кровь доставляли в термосумке при температуре 20–25°C и до момента исследования (4–12 ч) хранили при 4°C. Оценка интенсивности свободнорадикальной активности осуществляли методом железо-индуцированной БХЛ [20] на биохемилюминометре БХЛ-07 (*Medozons*, Россия).

Исследовали фоновые значения интенсивности БХЛ крови, которые служили в качестве контроля, а также оценивали влияние на эти показатели агониста β_3 -АР мирабегрона (10^{-6} г/мл), аскорбиновой кислоты (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} г/мл) как классического антиоксиданта и адреналина (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл).

Процедура исследования и ее этапы представлены на рис. 1. Для того чтобы провести анализ исследуемой пробы в измерительную кювету прибора при комнатной температуре вносили 0.1 мл цельной крови, а затем к ней добавляли 0.4 мл модифицированного раствора Кребса (контроль

или 0.4 мл модифицированного раствора Кребса, содержащего исследуемый препарат (опыт). После 20-секундной инкубации этой смеси при комнатной температуре в кювету вносили 0.4 мл раствора сульфата железа (0.05 мМ) и кювету быстро помещали в измерительное гнездо прибора, в котором поддерживалась температура, равная 37°C, и после внесения в кювету 0.2 мл 3% перекиси водорода производили 30-секундную регистрацию хемилюминесценции (ХЛ). Компьютерная обработка кривой ХЛ позволяла рассчитать такие ее показатели как светосумма ХЛ (S , мВ/с), максимальная интенсивность ХЛ (I_{\max} , мВ), тангенс угла α максимального наклона кривой к оси времени ($\text{tg } \alpha$) и коэффициент $a = S/I_{\max}t$, где $t = 30$ с.

В работе использовали модифицированный раствор Кребса, содержащий NaCl – 136 мМ, KCl – 4.7 мМ и CaCl₂ – 2.52 мМ, и этот же раствор Кребса, содержащий 0.05 мМ сульфата железа, либо мирабегрон (10^{-6} г/мл), либо аскорбиновую кислоту или адреналин в одной из концентраций, а также 3% раствор перекиси водорода, приготовленный из расчета 2 мл стандартного пергидроля, добавленного к 28 мл модифицированного раствора Кребса. В работе применяли препараты “Бетмига” (Мирабегрон) (*Astellas*, США), аскорбиновой кислоты (ОАО “Дальхимфарм”, Россия) и адреналина (эпинефрина) (ФГУП “Московский эндокринный завод”, Россия).

Результаты исследования представлены в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%; 75%) – нижний и верхний квартили. Для оценки разли-

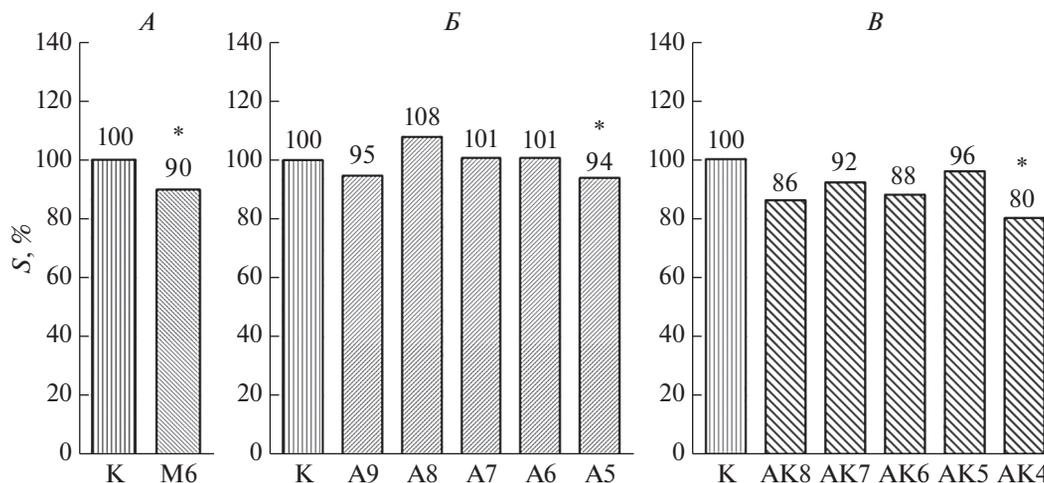


Рис. 2. Светосумма S свободнорадикальной активности цельной крови мужчин-доноров при действии мирабегрона (А), адреналина (Б), аскорбиновой кислоты (В).

На диаграммах по оси x : К – фоновый уровень (контроль); М6 – мирабегрон в концентрации равной 10⁻⁶ г/мл; А9, А8, А7, А6, А5 – адреналин в концентрациях равных соответственно 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ г/мл; АК8, АК7, АК6, АК5, АК4 – аскорбиновая кислота в концентрациях равных соответственно 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ г/мл. По оси y : медианные значения светосуммы S в % к фоновому уровню. * – различия с фоновым уровнем статистически значимы ($p < 0.05^y$).

чий между контролем и опытом использовали критерий Уилкоксона (У) для зависимых выборок, критерий U -Манна-Уитни (М-У) для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Все виды статистической обработки данных осуществляли с помощью программного обеспечения *BioStat 2009 Professional 5.84 (AnalystSoft)* и *Microsoft Office 2016*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели ХЛ кривой крови мужчин-доноров при действии аскорбиновой кислоты, адреналина, мирабегрона представлены на рис. 2 и в табл. 1.

Как видно из данных, представленных на рис. 2 и в табл. 1, аскорбиновая кислота в концентрации 10⁻⁴ г/мл статистически значимо снижает светосумму S и интенсивность I_{\max} соответственно до 80 (84; 87) и 74 (61; 83)% от фонового уровня. В меньших концентрациях (10⁻⁸, 10⁻⁶ г/мл) аскорбиновая кислота статистически значимо снижает только I_{\max} – соответственно до 83 (75; 86) и 76 (71; 97)% от фонового уровня. Таким образом, классический антиоксидант аскорбиновая кислота в данных концентрациях нейтрализует свободные радикалы. Для показателей a , $tg2$ все различия незначимы. В целом, результаты исследования влияния аскорбиновой кислоты на интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови демонстрируют возможность ис-

пользуемой нами методики для оценки антиоксидантной активности мирабегрона и адреналина.

Аналогично аскорбиновой кислоте агонист β_3 -АР мирабегрон (10⁻⁶ г/мл) статистически значимо ($p < 0.05$) снижает светосумму S до 90 (84; 94)% от фонового уровня. Косвенно, это позволяет предположить, что эритроциты мужчин содержат β_3 -АР, активация которых снижает интенсивность индуцированной ионами железа продукции свободных радикалов. Кроме того, эти данные указывают на то, что применение агонистов β_3 -АР может повышать антиоксидантный статус, что благоприятно для лиц с избыточным весом или с ожирением.

Установлено, что адреналин лишь в высокой концентрации (10⁻⁵ г/мл) статистически значимо снижает светосумму S до 94 (85; 96)% от фонового уровня. Для показателей I_{\max} , a , $tg2$ все различия незначимы, в том числе и для его высокой концентрации (10⁻⁵ г/мл). Таким образом, адреналин как неселективный агонист β_3 -АР подобно селективному агонисту этих рецепторов мирабегрону проявляет антиоксидантные свойства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аскорбиновая кислота, как известно, является классическими антиоксидантом [21, 22]. В опытах с эритроцитами она способна уменьшать перекисное окисление липидов (ПОЛ), индуцированное перекисью водорода [23–26]. В частности, *K. Czubak et al.* [25] отметили, что аскорбат натрия снижает интенсивность ПОЛ и повышает общую

Таблица 1. Показатели S , I_{\max} , a , $tg2$ свободнорадикальной активности цельной крови мужчин-доноров при действии аскорбиновой кислоты, адреналина, мирабегрона, в % к фоновому уровню

Показатель	Добавление	Концентрация, г/мл					
		10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
	цельная кровь	100					
S , %	Аскорбиновая кислота	–	86 ^A (83; 92)	92 (89; 97)	88 ^M (80; 97)	96 (86; 101)	80* (70; 87)
	Адреналин	95 (86; 107)	108 ^{AK} (102; 113)	101 (93; 116)	101 (88; 111)	94* (85; 96)	–
	Мирабегрон	–	–	–	90* ^{AK} (84; 94)	–	–
I_{\max} , %	Аскорбиновая кислота	–	83* ^A (75; 86)	89 (78; 99)	76* ^A (71; 97)	94 (87; 110)	74* (61; 83)
	Адреналин	101 (86; 125)	117 ^{AK} (96; 134)	106 (93; 123)	105 ^{AK} (89; 143)	99 (87; 106)	–
	Мирабегрон	–	–	–	99 (91; 106)	–	–
a , %	Аскорбиновая кислота	–	103 (102; 115)	102 (92; 108)	107 (99; 114)	98 (92; 102)	103 (93; 118)
	Адреналин	99 (81; 112)	98 (84; 108)	100 (90; 103)	90 (82; 101)	94 (85; 118)	–
	Мирабегрон	–	–	–	97 (78; 102)	–	–
$tg2$, %	Аскорбиновая кислота	–	87 (73; 104)	91 (78; 103)	80 (70; 103)	100 (89; 109)	69 (58; 89)
	Адреналин	103 (87; 153)	127 (92; 173)	106 (91; 133)	101 (95; 142)	101 (82; 127)	–
	Мирабегрон	–	–	–	101 (79; 136)	–	–

Примечание: * – различия с фоновым уровнем статистически значимы ($p < 0.05^V$), А, АК, М – различия соответственно с адреналином, аскорбиновой кислотой, мирабегроном статистически значимы ($p < 0.05^{M-Y}$); знак “–” – не исследовано.

антиоксидантную способность. Результаты наших исследований демонстрируют, что классический антиоксидант аскорбиновая кислота снижает интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови. Нами впервые показано, что агонист β_3 -АР подобно аскорбиновой кислоте снижает интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови. Хотя, мы в данной работе не проводили блокаду β_3 -АР, например, препаратом SR-6, полагаем, что эффект мирабегрона обусловлен селективной активацией β_3 -АР. Это позволяет нам предположить, что, во-первых, эритроциты мужчин содержат β_3 -АР, а во-вторых, активация этих рецепторов уменьшает интенсивность образования свободных радикалов, что является клинически важным при лечении ожирения. Вопрос о влиянии адреналина на интенсивность ПОЛ в эритроцитах ак-

тивно обсуждается, в связи с тем, что для адреналина характерен процесс самоокисления [27–32], а также в связи с наличием в эритроцитах нескольких разновидностей адренорецепторов [33]. В данной нашей работе показано, что адреналин в высокой концентрации (10^{-5} г/мл), подобно аскорбиновой кислоте и мирабегрону снижает интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови. Не исключено, что этот эффект адреналина обусловлен в том числе активацией β_3 -АР. По нашим неопубликованным данным, полученным при исследовании эритроцитов беременных женщин, адреналин (10^{-5} г/мл) снижает интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови, и этот эффект блокируется антагонистом α -АР ницерголином (10^{-6} г/мл), но не блокируется антагонистом β_1 -АР и β_2 -АР пропранололом (10^{-6} г/мл); в этих же ис-

следованиях мирабегрон (10^{-6} г/мл) также снижал железо-индуцированную БХЛ эритроцитов цельной крови.

Таким образом, мирабегрон, активируя β_3 -АР эритроцитов, снижает интенсивность образования свободных радикалов, индуцированных реакцией Фентона. Это указывает на то, что применение мирабегрона для лечения ожирения, вероятно, будет способствовать не только снижению интенсивности ожирения за счет воздействия на адипоциты, но одновременно будет проявлять антиоксидантную активность, что является важным компонентом лечения ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонист β_3 -АР препарат мирабегрон (Бетмига) в концентрации 10^{-6} г/мл раствора Кребса статистически значимо снижает интенсивность железо-индуцированной БХЛ эритроцитов цельной крови мужчин. Подобный эффект оказывает классический антиоксидант аскорбиновая кислота (10^{-8} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл) и адреналин (10^{-5} г/мл). Это указывает на возможность и целесообразность применения мирабегрона для лечения ожирения, при котором повышена интенсивность ПОЛ.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Вятского государственного университета (Киров).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Н.С. Завалин, М.А. Морозова – непосредственное исполнение; В.И. Циркин – руководитель работы; А.Н. Трухин, С.И. Трухина – научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дмитриевская М.И., Балицкий С.Е., Баландина А.Г., Глазков И.С. Мирабегрон. Современное положение препарата и его возможности как потенциального бета-3 адrenomиметика против ожирения // Крымский журн. экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10. № 1. С. 55.
Dmitrievskaja M.I., Balickij S.E., Balandina A.G., Glazkov I.S. [Mirabegron. Current status of the drug and the
2. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Эндоканнабиноиды / Нейрофизиология: физиология ЦНС. В 2 ч. Часть 2: учебник для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издательство Юрайт, 2020. С. 414.
3. Yung J.H.M., Giacca A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes // Cells. 2020. V. 9. № 3. P. 706.
4. Baretic M. Targets for medical therapy in obesity // Dig. Dis. 2012. V. 30. № 2. P. 168.
5. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Пузанова Е.В., Сескина А.А. Роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Медицинский Совет. 2019. № 6. С. 170.
Polozova Je.I., Sorokina N.N., Puzanova E.V., Ses'kina A.A. [The role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension] // Medicinskij Sovet. 2019. № 6. P. 170.
6. Reidy P.T., Mahmassani Z.S., McKenzie A.I. et al. Influence of exercise training on skeletal muscle insulin resistance in aging: Spotlight on muscle ceramides // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 4. P. 1514.
7. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes // Cell. Metab. 2019. V. 29. № 5. P. 1028.
8. Desai M., Ferrini M.G., Han G. et al. Maternal high fat diet programs male mice offspring hyperphagia and obesity: mechanism of increased appetite neurons via altered neurogenic factors and nutrient sensor AMPK // Nutrients. 2020. V. 12. № 11. P. 3326.
9. Hodge S., Bunting B., Carr E. et al. Obesity, whole blood serotonin and sex differences in healthy volunteers // Obes. Facts. 2012. V. 5. № 3. P. 399.
10. Постоева А.В., Дворяшина И.В. Роль инсулина, лептина и адипонектина в формировании структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении и их динамика на фоне снижения массы тела // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 2. С. 10.
Postoeva A.V., Dvorjashina I.V. The role of insulin, leptin, adiponectin in forming of structural and functional changes of myocardium in obesity and their dynamics in weight loss // Obesity and Metabolism. 2015. V. 12. № 2. P. 10.
11. Тюрин-Кузьмин П.А., Арбатский М.С., Балацкий А.В. и др. Гетерологическая сенситизация адренорецепторов в мезенхимных стромальных клетках как механизм выбора направления дифференцировки / Сборник трудов конференции "Рецепторы и внутриклеточная сигнализация" // Под ред. Зинченко В.П., Бережнова А.В. Серпухов: изд-во "Библиометрические показатели", 2019. С. 91.
12. Cypess A.M., Weiner L.S., Roberts-Toler C. et al. Activation of human brown adipose tissue by a β_3 -adrenergic receptor agonist // Cell. Metab. 2015. V. 21. № 1. P. 33.

13. *MacPherson R.E., Dragos S.M., Ramos S. et al.* 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. V. 311. № 2. P. 269.
14. *Bertholet A.M., Kazak L., Chouchani E.T. et al.* Mitochondrial patch clamp of beige adipocytes reveals UCP1-positive and UCP1-negative cells both exhibiting futile creatine cycling // *Cell. Metab.* 2017. V. 25. № 4. P. 811.
15. *Hao L., Shan Q., Wei J. et al.* Lactoferrin: Major Physiological Functions and Applications // *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2019. V. 20. № 2. P. 139.
16. *Finlin B.S., Memetimin H., Zhu B. et al.* The beta3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. № 5. P. 2319.
17. *Richter E.A., Ruderman N.B.* AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease // *Biochem J.* 2009. V. 418. № 2. P. 261.
18. *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. V. 113. № 6. P. 1139.
19. *Malik M., van Gelderen E.M., Lee J.H. et al.* Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. V. 92. № 6. P. 696.
20. *Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К.* Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький: Издательство Горьковского государственного медицинского института, 1983. С. 41.
21. *Голубева М.Г.* Стрессогенные нарушения эритроцитов и их коррекция с помощью регуляторных пептидов // *Успехи физиологических наук.* 2018. Т. 49. № 1. С. 3.
Golubeva M.G. Stressogenic disorders of erythrocytes and their correction with help regulatory peptides // *Advances in Physiological Sciences.* 2018. V. 49. № 1. P. 3.
22. *Gallelli C.A., Calcagnini S., Romano A. et al.* Modulation of the oxidative stress and lipid peroxidation by endocannabinoids and their lipid analogues // *Antioxidants (Basel).* 2018. V. 7. № 7. P. 93.
23. *Einsele H., Clemens M.R., Remmer H.* Effect of ascorbate on red blood cell lipid peroxidation // *Free Radic. Res. Commun.* 1985. V. 1. № 1. P. 63.
24. *Auten R.L., Davis J.M.* Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details // *Pediatr. Res.* 2009. V. 66. № 2. P. 121.
25. *Czubak K., Antosik A., Cichon N., Zbikowska H.M.* Vitamin C and Trolox decrease oxidative stress and hemolysis in cold-stored human red blood cells // *Redox. Rep.* 2017. V. 22. № 6. P. 445.
26. *Delwing-de Lima D., Hennrich S.B., Delwing-Da Magro D. et al.* The effect of d-galactose induced oxidative stress on in vitro redox homeostasis in rat plasma and erythrocytes // *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 86. P. 686.
27. *Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О.* Адренореактивность эритроцитов и показатели свободно-радикального баланса крови нелинейных крыс // *Естественные науки.* 2015. Т. 51. № 2. С. 56.
Kur'janova E.V., Trjasuchev A.V., Stupin V.O. Adrenoreactivity of erythrocytes and indicators of free radical balance of blood at nonlinear rats // *Natural Sciences.* 2015. V. 51. № 2. P. 56.
28. *Танбергенов С.О., Советов Б.С., Танбергенов А.Т., Ганн Элина.* Метаболические эффекты сочетанного введения адреналина и блокатора бета-адренорецепторов метопролола // *Биомедицинская химия.* 2017. Т. 63. № 2. С. 154.
Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Hahn Elina. [Metabolic effects of combined introduction of adrenalin and blocker of methanoprolol beta-adrenophyleters] // *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2017. V. 63. № 2. P. 154.
29. *Cassagnes L.E., Chhour M., Pério P. et al.* Oxidative stress and neurodegeneration: The possible contribution of quinone reductase 2 // *Free. Radic. Biol. Med.* 2018. V. 120. P. 56.
30. *Korać J., Stanković D.M., Stanić M. et al.* Coordinate and redox interactions of epinephrine with ferric and ferrous iron at physiological pH // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 3530.
31. *Сирота Т.В.* Действие серосодержащих соединений на хиноидный процесс автоокисления адреналина; потенциальные нейропротекторы // *Биомедицинская химия.* 2019. Т. 65. № 4. С. 316.
Sirota T.V. [Effect of sulfur-containing compounds on the quinoid process of adrenaline autooxidation; potential neuroprotectors] // *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2019. V. 65. № 4. P. 316.
32. *Djelić N., Radaković M., Borožan S. et al.* Oxidative stress and DNA damage in peripheral blood mononuclear cells from normal, obese, prediabetic and diabetic persons exposed to adrenaline in vitro // *Mutat. Res. Gen. Tox. En.* 2019. V. 843. P. 81.
33. *Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю. и др.* Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 1) // *Журн. медико-биологических исследований.* 2017. Т. 5. № 1. С. 48.
Cirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Ju. et al. Background and BAS-induced changes in erythrocyte functional state as indicators of the threat of preterm labour in women (Part 1) // *J. Medical and Biological Research.* 2017. V. 5. № 1. P. 48.

Influence of Mirabegron, Adrenaline, and Ascorbic Acid on the Intensity of Iron-Induced Biochemiluminescence of Erythrocytes in Whole Blood in Men

N. S. Zavalin^{a, b, *}, V. I. Tsirkin^{a, c, **}, M. A. Morozova^a, A. N. Trukhin^a, S. I. Trukhina^a

^a*Vyatka State University, Kirov, Russia*

^b*Kirov State Medical University, Kirov, Russia*

^c*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

^{*}*E-mail: zavalinkolya@gmail.com*

^{**}*E-mail: esbartsirkin@list.ru*

Taking into account the prospects of using the selective beta3-AR agonist mirabegron (Betmiga) for the prevention and treatment of obesity, we studied the effect of this drug at a concentration of 10^{-6} g/ml Krebs solution on iron-induced biochemiluminescence of erythrocytes in whole venous blood of healthy men using a BHL-07 biochemiluminometer manufactured by Medozons (Russia). It has been established that mirabegron at a concentration of 10^{-6} g/ml of Krebs solution statistically significantly reduces the intensity of erythrocyte biochemiluminescence. A similar effect is exerted by the classic antioxidant ascorbic acid (10^{-8} , 10^{-6} and 10^{-5} g/ml), as well as adrenaline (10^{-5} g/ml). This indicates the possibility and expediency of using mirabegron for the treatment of obesity, which is characterized by a high intensity of lipid peroxidation.

Keywords: erythrocytes, biochemiluminescence, adrenaline, mirabegron, ascorbic acid, obesity.