

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-8-29-39

β_3 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ – НОВАЯ МИШЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

С. Е. Миронов*, А. А. Горбунов, К. И. Алямкина,
Е. Ю. Лемина, Д. А. Тихонов¹

Представлены и обобщены сведения о локализации β_3 -адренорецепторов, а также об эффектах, связанных с их стимуляцией. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности β_3 -адреномиметиков при гиперактивном мочевом пузыре, мочекаменной болезни, метаболических расстройствах (ожирение, сахарный диабет 2 типа), когнитивных и психоэмоциональных нарушениях, заболеваниях глаз, сердечно-сосудистой системы, повышенной активности миометрия. Оценена выраженность побочных эффектов β_3 -адреномиметиков.

Ключевые слова: β_3 -адреномиметики; β_3 -адренорецепторы; мирабегрон; вибегрон; гиперактивный мочевой пузырь; ожирение; сахарный диабет; токолитическое действие; побочные эффекты лекарственных средств.

ВВЕДЕНИЕ

β_3 -Адренорецепторы (АР) были обнаружены в 1989 г. Их роль, как мишени для возможного лекарственного воздействия была определена достаточно давно [19]. Однако клиническое применение лекарственных средств (ЛС), влияющих на β_3 -АР, стало возможным только в последние годы. Результаты доклинических исследований β_3 -адреномиметиков (β_3 -АМ) показали их значительно меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему и бронхи, по сравнению с агонистами β -АР других подтипов. Расслабляющее влияние β_3 -АМ *m. detrusor urinae* мочевого пузыря (МП) позволяет расценивать их в качестве перспективной мишени при фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). В 2007 г. был синтезирован препарат мирабегрон, разрешенный к клиническому применению в 2011 г. в Японии, в 2015 г. — в России. В 2018 г. к применению разрешен препарат вибегрон. Помимо МП, β_3 -АР были обнаружены в адипоцитах, нейтрофилах, поджелудочной железе, кровеносных сосудах, миометрии, сердце, а также в ЦНС. В настоящее время рассматривается возможность применения агонистов β_3 -АР при ожирении, сахарном диабете (СД), гиперхолестеринемии, мочекаменной болезни, хронической сердечной недостаточности (ХСН), угрозе преждевременных родов, а также при нарушениях в эмоциональной сфере [19, 34].

Локализация и эффекты стимуляции β_3 -АР

Физиологическая роль β_3 -АР в полной мере не выяснена, однако они были обнаружены во многих тканях, а их участие в реализации ряда физиологических функций не вызывает сомнений. В частности, подтверждена значимость β_3 -АР для расслабления *m. detrusor urinae*, а также миометрия, в регуляции липолиза, термогенеза и метаболизма глюкозы [33, 34, 44]. Предполагают, что они могут быть вовлечены в формирование некоторых аспектов эмоционального статуса (страха и других эмоций) [44].

Первые исследования на мышах показали способность β_3 -АМ усиливать окисление и расщепление липидов, повышать секрецию инсулина и опосредованное им депонирование глюкозы. Однако применение в ходе клинических исследований одного из первых β_3 -АМ рафабегрона у пациентов с ожирением и СД не показало значимых результатов. Недостаточная эффективность для большинства первых β_3 -АМ очевидно связана с их низкой биодоступностью при приеме внутрь из-за плохого всасывания в ЖКТ и выраженной пресистемной элиминации [44]. Кроме того, недостаточное сродство препаратов к β_3 -АР человека не позволяло воспроизвести в клинике результаты, полученные в экспериментах на животных. Это обстоятельство указывает на существенную разницу в строении β_3 -АР человека и грызунов. Низкая эффективность фармакологических веществ при ожирении и СД также объясняется тем, что у мышей жировая ткань, экспрессирующая β_3 -АР, представлена как бурими, так и белыми жировыми клетками, тогда как у взрослых людей преобладают преимущественно последние [44].

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

Параллельно рассматривались другие возможности применения β_3 -АМ. Исследования на животных обнаружили у них антидепрессивную и анксиолитическую активность. Амибегрон был допущен к проведению клинических исследований, которые пришлось прекратить на III фазе из-за недостаточной эффективности [44]. Солабегрон, изначально рассматриваемый в качестве противодиабетического средства, показал хорошие результаты при воздействии на МП. Сходные результаты были получены при исследовании ритабегрона. Это позволило расценивать β_3 -АМ в качестве потенциально эффективных ЛС для лечения ГМП. В настоящее время это показание для применения мирабегрона и вибегрона.

Для дальнейшего использования β_3 -АМ необходимы более углубленные исследования, в частности, поиск лигандов, обладающих высоким сродством к β_3 -АР человека. β_3 -АР относятся к рецепторам, сопряженным с G-белками. Установлено, что β_3 -АР человека состоит из 408 аминокислотных остатков, однако его трехмерная структура пока не определена. Эксперименты по созданию фармакофорной модели позволили выделить ряд лигандов и протестировать их на культуре клеток яичника китайского хомяка, экспрессирующих β_3 -АР человека. Четыре из 35 исследуемых соединений повышали внутриклеточный уровень цАМФ. Все известные на данный момент β_3 -АМ представляют собой производные арилпропаноламинов или арилэтанолламинов [44]. Кроме того, более удлиненная структура молекулы, характерная для β_3 -АМ (по сравнению с адреналином и изопреналином), обладает большим сродством к вторичным участкам связывания β_3 -АР [33]. Отличительной особенностью β_3 -АР, по сравнению с β_1 - и β_2 -АР, является менее выраженная десенситизация при воздействии АМ. Это связано со специфической структурой С-конца фермента, а, соответственно, снижением сродства к киназе β -АР. Таким образом, не происходит активации β -арректина и последующей инактивации β_3 -АР, вследствие чего поддерживается оптимальная численность рецепторов β_3 -АМ [9].

Применение β_3 -АМ при ГМП

Единственным разрешенным показанием к применению мирабегрона и вибегрона является нарушение мочеиспускания при ГМП. ГМП представляет собой нарушение мочеиспускания, характеризуется срочными позывами к диурезу, иногда сопровождающееся недержанием мочи, в том числе, в ночное время (никтурия). При постановке диагноза принципиально важно исключить иные заболевания МП, сопровождающиеся нарушением мочеиспускания, в том числе инфекционные [3, 22]. В настоящее время существует несколько теорий формирования ГМП, из которых наиболее значимыми являются нейрогенная, миогенная и уротелиальная [16]. Традиционными ЛС, применяемыми для

лечения ГМП, являются м-холиноблокаторы. Однако из-за наличия большого количества побочных эффектов и не всегда достаточной эффективности осуществляется поиск новых возможностей лекарственного воздействия. К такой “новой” группе ЛС можно отнести β_3 -АМ, активно использующиеся в последнее время [22, 34, 44].

Наполнение МП воспринимается А δ -волоконными в *m. detrusor urinae*, которые реагируют на растяжение стенки. Также высока значимость немиелинизированных С-волокон в *m. detrusor urinae*, располагающимися в непосредственной близости к уротелию. Эфферентная иннервация, преимущественно парасимпатическая, с преобладанием m_3 -холинорецепторов, однако при ГМП возрастает роль рецепторов m_2 -типа. Симпатическое влияние на МП выражено в меньшей степени и плотность α_{1a} -адренорецепторов (α_{1a} -АР) возрастает в области шейки МП и проксимальной уретре. Стимуляция α_{1a} -АР приводит к повышению тонуса шейки МП и внутреннего сфинктера уретры, а, соответственно, приводит увеличению фазы наполнения. Из представленных в МП β -АР, β_3 подтип составляет около 95 % [34]. Изначально проведенные исследования показали, что β_3 -АР в основном локализованы в *m. detrusor urinae*, а их численность в уротелии МП незначительна [38]. Более поздние данные иммуногистохимических исследований показали, что плотность β_3 -АР выше в уротелии, чем в *m. detrusor urinae* [19]. Кроме того, β_3 -АР локализируются на холинергических нервных окончаниях и отвечают за регуляцию высвобождения ацетилхолина [3, 15]. Имеется связь β_3 -АР и пуринергической системы в регуляции функций МП. В экспериментах с полосками МП мышей сравнивали подавление агонистами β_3 -АР ([4-(2-{[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино}пропил)феноксид]уксусная кислота и 5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,3-бензодиоксол-2,2-дикарбоновая кислота) сократительной активности, вызванной холинергическими и пуринергическими стимулами. Эти вещества уменьшали вызванные стимуляцией холинергических нервных окончаний сокращения *m. detrusor urinae* на 19 и 23 % соответственно. Сокращения, опосредованные раздражением пуринергических нервных окончаний, снижались на 55 и 56 % соответственно. Кроме того, отмечено снижение амплитуды сокращений, индуцированных введением агониста P_2X рецепторов метиленаденозинтрифосфата на 40 и 45 %, соответственно. Однако сокращения, вызванные карбахолом, указанные соединения не устраняли [18].

Таким образом, до конца не ясно, где локализуется основная часть β_3 -АР, но их стимуляция при ГМП позволяет снизить число ургентных позывов к диурезу в фазу наполнения мочи, эпизодов никтурии и недержания, а также увеличить резервуарную функцию МП. В настоящее время с этой целью одобрены к приме-

нию препараты мирабегрон и вибегрон. Солабегрон проходит заключительный этап клинических исследований [34]. Продолжаются дальнейшие изыскания, касающиеся определения механизма действия β_3 -АМ. Так, например, было показано увеличение концентрации цАМФ в уротелиоцитах человека [28]. На животных с экспериментальной моделью ГМП мирабегрон снижал механочувствительную афферентную активность А β -волокон и С-волокон мочевого пузыря крыс дозозависимым образом, а также увеличивал объем отделяемой мочи [7, 21]. Установлено дозозависимое изменение биодоступности мирабегрона, которая составила 29, 35, 40 и 45 % при назначении препарата в дозах 25, 50, 100 и 150 мг соответственно. Биотрансформация мирабегрона включает деалкилирование, окисление и глюкуринирование при участии ферментов цитохрома Р450 СYP3A4 и СYP2D6. Обнаружены два основных неактивных метаболита. Выведение мирабегрона осуществляется почками (55 %) и кишечником (34 %), преимущественно в неизменном виде [34].

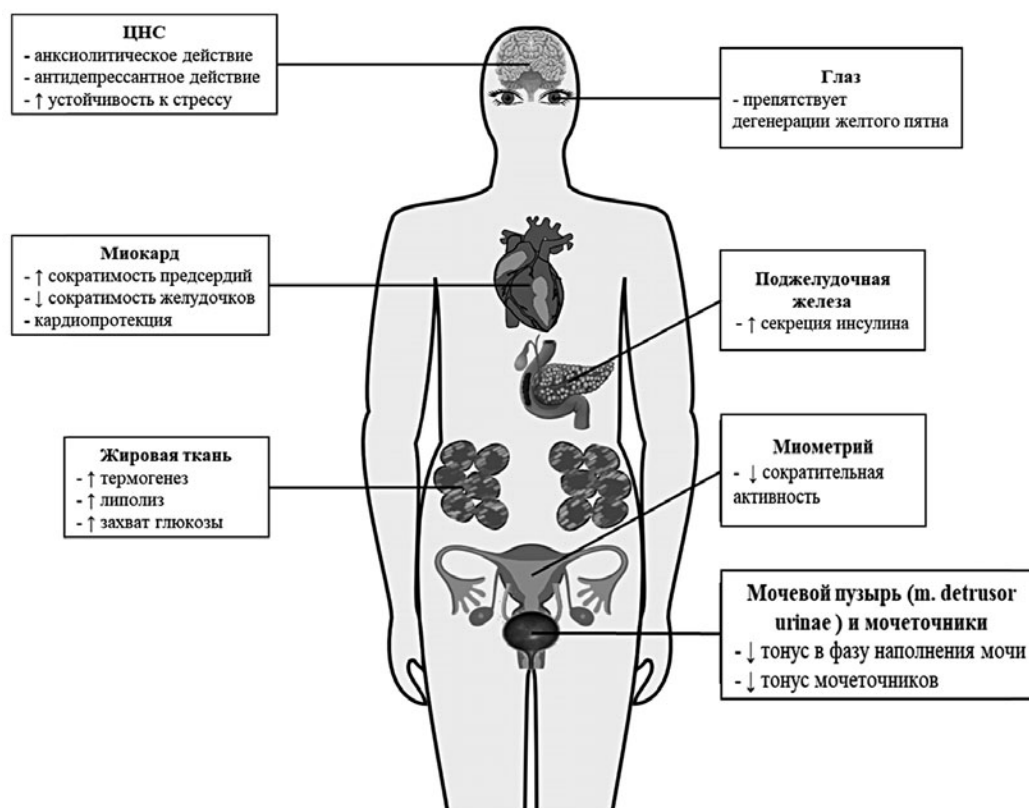
Получены результаты клинических исследований, проводимых с участием 262 пациентов с ГМП и получавших мирабегрон 100 и 200 мг. Оценивалось среднее снижение числа мочеиспусканий за сутки составило –2,19 и –2,21 для мирабегрона в дозах 100 и 150 мг соответственно в сравнении с –1,18 в группе плацебо [12]. В другом исследовании пациенты (1987 человек) получали мирабегрон в дозах 50 и 100 мг в течение 12 недель. Были получены следующие результаты: снижение суточной частоты мочеиспусканий (–1,93 и –1,77) и эпизодов недержания мочи (–1,57 и –1,46) по сравнению с плацебо для доз мирабегрона (50 и 100 мг) соответственно [26].

Установлена корреляция между выявлением ГМП и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Однако применение м-холиноблокаторов у мужчин с ДГПЖ нежелательно по причине риска задержки мочеиспускания и увеличения объема остаточной мочи. В связи с этим в ряде случаев может быть оправдано назначение β_3 -АМ для лечения ГМП у таких пациентов [3, 16]. В ряде клинических исследований показана высокая эффективность мирабегрона у пациентов с данными заболеваниями. Помимо снижения числа мочеиспусканий и эпизодов недержания, отмечено уменьшение объема остаточной мочи. Последнее связывают с тем, что мирабегрон параллельно блокирует β_1 -АР в простатической части уретры [8]. Это приводит к снижению тонуса шейки МП, гладкой мускулатуры предстательной железы и простатической части уретры, а, соответственно, улучшает отток мочи при опорожнении. Экспериментально подтверждено, что мирабегрон устраняет спазм уретры, вызванный введением фенилэфрина [8, 32]. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что расслабление уретры связано с прямой стимуляцией β_3 -АР. Вы-

званная введением мирабегрона релаксация уретры не устранялась β_1 -адреноблокатором атенололом и высокоизбирательным β_2 -адреноблокатором (3-(изопропиламино)-1-[(7-метил-4-инданил)окси]бутан-2-ол). Однако введение избирательного антагониста β_3 -АР (N-[[3-[(2S)-2-гидрокси-3-[2-[4-(фенилсульфониламино)-фенил]этиламино]пропокси]фенил]метил]ацетамид) приводило к устранению достигнутого расслабляющего действия [8, 40].

Применение мирабегрона с целью лечения недержания мочи в детской практике у пациентов массой более 35 кг одобрено в США в 2021 г. [25]. Эффективность и безопасность мирабегрона для лечения ГМП у детей подтверждена рядом клинических испытаний [10, 25, 39]. Исследование с участием 58 пациентов, средний возраст которых составил 10,1 лет, дало следующие результаты: у 90 % детей отмечены уменьшение частоты императивных позывов к мочеиспусканию и увеличение резервуарной функции МП (с 150 до 200 мл). Кроме того, у 13 пациентов полностью прекратились случаи недержания мочи. Жалобы на побочные эффекты высказали 8 пациентов, а трое отказались по этой причине от дальнейшего лечения [10]. Сравнительная оценка эффективности мирабегрона и солифенацина показала сходные результаты, однако в группе пациентов, получавших солифенацин, зарегистрировано большее число побочных эффектов. Среди наиболее частых жалоб при применении м-ХБ, можно выделить тахикардию, артериальную гипертензию, а также инфекции МП [34]. В другом клиническом исследовании 190 пациентов с ГМП в возрасте от 5 до 14 лет были рандомизированы на 3 группы. Пациентам 1, 2 и 3 группы назначали соответственно мирабегрон в дозе 50 мг, солифенацин 5 мг и плацебо. Лечение проводили в течение 3 недель, по итогу оценивали изменение следующих параметров: объем выделяемой и остаточной мочи, число мочеиспусканий в день и случаи недержания мочи. Эффективность лечения по указанным параметрам составила для 1 и 2 групп 87,5 и 90,2 %, соответственно, в сравнении с 55,8 % в группе плацебо. Сухость во рту отмечена у 2,8, 10 и 0 % пациентов, а запор — у 2,8, 11,4 и 1,4 % испытуемых, соответственно. Таким образом, эффективность мирабегрона и солифенацина сходная, однако выраженность побочных эффектов выше у последнего [39].

Вибегрон является еще одним β_3 -АМ, разрешенным к клиническому применению при ГМП. В плане фармакокинетики вибегрон от мирабегрона отличается тем, что он не подвергается биотрансформации ферментами цитохрома Р-450. Вследствие этого 20 % дозы вибегрона выводится почками в неизменном виде [19]. Этот факт позволил предположить, что вибегрон помимо стимуляции синаптических β_3 -АР также может напрямую воздействовать на β_3 -АР в уретрии. Для подтверждения данной гипотезы проводили



Основная локализация β_3 -адренорецепторов и возможные эффекты их фармакологической стимуляции.

эксперименты на модели ГМП у крыс, который вызывали хроническим введением в МП (через катетер) агониста м-холинорецепторов оксотреморина метиохида (ОМ). Животных разделяли на группы и вводили следующие вещества или их комбинации: группа 1 — ОМ + вибегрон (внутривенно 10 мг/кг); группа 2 — ОМ + растворитель (диметилсульфоксид 5 %, полисорбат-80 5 % и изотонический раствор NaCl 90 %) + вибегрон (внутрипузырно 1 ммоль); 3 группа ОМ + растворитель + вибегрон (внутрипузырно 1 ммоль и внутривенно 10 мг/кг). Животным группы контроль внутрипузырно вводили растворитель. Оценивали исходное, пороговое давление и давление мочи в момент мочеиспускания, а также интервал между сокращениями мочевого пузыря, объем выделяемой и остаточной мочи. Отмечено увеличение объема выделяемой мочи и емкости МП в 1,3, 1,2 и 1,4 раза у животных из групп 1, 2 и 3, соответственно [19]. Таким образом, эффективность вибегрона при внутрипузырном введении, а также более высокая эффективность при комбинированном воздействии указывает на высокую значимость уротелиальных β_3 -АР в патогенезе ГМП. Это подтверждается иммуногистохимическим исследованием, результаты которого свидетельствуют о более высокой экспрессии β_3 -АР в уротелии по сравнению с гладкой мускулатурой *m. detrusor urinae* [19]. Таким образом, существует несколько возможных ме-

ханизмов снижения гиперактивности МП, подтвержденных в эксперименте на животных и клинически.

Перспективы и потенциальные возможности применения β_3 -АМ

В настоящее время опубликовано достаточно данных, свидетельствующих широких возможностях применения β_3 -АМ (рисунок).

Мочеточники. Распространенность мочекаменной болезни (МКБ) в мире составляет около 10 % и характеризуется образованием конкрементов в почках, их укрупнением, а также возможным попаданием в МП [27]. Последнее может протекать с выраженным болевым синдромом (почечная колика). Это связывают с раздражением чувствительных нервных окончаний и повышением тонуса мочеточника, вызываемых прохождением камня. Кроме того, возможна закупорка просвета мочеточника (чаще дистального отрезка) отходящим конкрементом. В данном случае, помимо анальгетиков, целесообразно применение спазмолитических ЛС (м-холиноблокаторов, веществ с миотропным действием). Кроме того, описана эффективность α_{1a} -адреноблокаторов (тамсулозин) [27]. Расслабление гладкой мускулатуры мочеточников при МКБ способствует более скорому и безболезненному выходу почечных камней. Результаты ряда исследований показали способность мирабегрона расслаблять гладкую мускулатуру мочеточников, и изначально это связыва-

ли со стимуляцией β_2 - и β_3 -АР. Наличие последних определено не только в гладкой мускулатуре мочеточников, но и в уретелии [30]. Однако исследования, проводимые на изолированных тканях мочеточников свиней, позволили получить дополнительные результаты [27]. Для активации сократительной активности полоски мочеточника предварительно обрабатывали фенилэфрином или серотонином. Мирабегрон добавляли после достижения устойчивых сокращений изолированных полосок. В образцах, обработанных фенилэфрином, введение мирабегрона приводило к уменьшению сокращений, не изменяющееся при введении антагониста β_3 -АР ((2S)-1-(2-этилфенокси)-3-[[1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пропан-2-ол). В образцах, обработанных серотонином, при введении мирабегрона и антагониста β_3 -АР значимого уменьшения сократимости не происходило. Эти результаты позволяют предположить, что расслабление мочеточников реализуется не за счет стимуляции β_3 -АР. Для выяснения механизма расслабления гладкой мускулатуры мочеточников при введении мирабегрона эксперимент повторяли с последующим введением β_1, β_2 -адреноблокатора пропранолола, β_2 -адреноблокатора йохимбина и ингибитора NO-синтазы нитроаргинина. Расслабление мочеточника, вызванное мирабегроном, не устранялась последующим введением данных ЛС, что указывает на снижение сокращений за счет блокады β_1 -АР [27]. Это также подтверждается эффективностью мирабегрона только в группе полосок, обработанных фенилэфрином. Блокада β_1 -АР мирабегроном также приводит к расслаблению проксимальной уретры и гладкой мускулатуры предстательной железы [27]. Это расширяет возможности применения препарата, в том числе у пациентов с ГМП в сочетании с ДГПЖ и МКБ. Целесообразным выглядит проведение исследований других β_3 -АР, например, вибегрона, на предмет их эффективности и возможности применения при МКБ.

Ожирение и сахарный диабет. Ожирение является одним из наиболее распространенных видов метаболических нарушений и представляет значимую проблему во всем мире. В ряде стран чрезмерная масса тела отмечена у более чем половины населения. При ожирении объем жировой ткани может составлять до 70 % от массы тела. Жировая ткань представлена адипоцитами, и в настоящее время известно о существовании 5 их типов [4]. Белые адипоциты — это основное энергетическое депо, они участвуют в образовании ряда биологически активных веществ, играют важную роль в термогенезе. Бурые адипоциты в организме человека преобладают в младенческом возрасте, по мере взросления их численность уменьшается. Однако в настоящее время показана их значимость и для взрослого человека. Например, снижению их числа способствует повышение массы тела и развитие СД 2 типа. Бурые адипоциты характеризуются большим ко-

личеством митохондрий, содержащих цитохрома в высоких концентрациях (это обуславливает их коричневый цвет). Их основная роль заключается в термогенезе, осуществляемом при участии трансмембранного белка термогенина (uncouple protein 1, UCP-1), локализованного на внутренней мембране митохондрий [17, 35]. Бежевые адипоциты являются клетками вторичной дифференцировки, они образуются из белых жировых клеток под влиянием различных факторов, в том числе под воздействием холода. В неактивном состоянии для них характерна низкая концентрация UCP-1, которая может существенно изменяться. Бурая жировая ткань имеет высокую степень симпатической иннервации, при холодной активации которой отмечается повышение экспрессии UCP-1, а соответственно, и активация термогенеза. Установлено, что важное значение для этого имеет стимуляция β_3 -АР. Стимуляция β_3 -АР белых адипоцитов приводит к усилению захвата ими глюкозы. В белой жировой ткани, по сравнению с бурой, симпатическая иннервация менее выражена, и стимуляция β_3 -АР осуществляется преимущественно циркулирующим в крови адреналином. Это подтверждается тем, что у пациентов с феохромоцитомой способность поглощения фтордезоксиглюкозы (ФДГ) белой жировой тканью выше, чем после хирургического удаления опухоли. Это обусловлено влиянием высоких концентраций катехоламинов на ткани. Стимуляция β_3 -АР приводит к увеличению уровня цАМФ и протеинкиназы А. В результате происходит активация липолиза и увеличение концентрации свободных жирных кислот. Кроме того, в качестве субстратов для образования энергии используются циркулирующие в плазме крови аминокислоты, фосфолипиды и глюкоза. На долю последней в этом процессе приходится около 10 %. Стимуляция β_3 -АР также способствует образованию и встраиванию в мембраны транспортера GLUT-1 [36]. Также образование бурых и бежевых адипоцитов стимулирует фактор роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21), продукция которого осуществляется рядом органов, преимущественно печенью. Помимо влияния на углеводный и жировой обмен, FGF21 принимает участие в регуляции аппетита, снижая предпочтение к потреблению высококалорийной пищи. Кроме того, установлена роль интерлейкина (ИЛ)-6 в регуляции обменных процессов. Активация ИЛ-6 в адипоцитах приводит к снижению уровня глюкозы, повышению чувствительности к инсулину, уменьшению массы тела. Это подтверждается результатами исследований на животных с алиментарным ожирением, которым проводилась пересадка здоровой бурой жировой ткани, тогда как при пересадке бурой жировой ткани с подавленным геном ИЛ-6 этого не наблюдалось [4].

Формирующаяся вследствие ожирения резистентность к инсулину способствует развитию гиперглике-

мии и риску возникновения СД. В настоящее время накоплено достаточное количество клинических данных, подтверждающих активацию окисления жирных кислот и нормализацию обмена глюкозы на фоне стимуляции β_3 -АР [35]. В исследовании, в котором принимали участие пациенты женского пола, получены данные о том, что назначение мирабегрона в течение 28 дней приводило к увеличению числа бурых адипоцитов и их метаболической активности (в качестве маркера использовали ФДГ). Важно отметить, что эта активность была более выражена у пациенток, у которых количество бурых адипоцитов на момент начала исследования была ниже. Утилизация ФДГ волокнами скелетной мускулатуры не изменялась [35]. Из побочных эффектов мирабегрона можно выделить тахикардию и повышение потребности миокарда в кислороде, а соответственно риск стенокардии [17]. На настоящий момент не установлено сродства мирабегрона к β_1 -АР, следовательно, механизм стимуляции сердечной активности до конца не ясен. Некоторые авторы предполагают, что мирабегрон может захватываться варикозными утолщениями и стимулировать выброс норадреналина в синаптическую щель, что в свою очередь приводит к активации β_1 -АР и развитию тахикардии [31].

Отмечено влияние мирабегрона на метаболические процессы, что подтверждается изменением биохимических показателей. Натощак в плазме крови установлено увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 8 %, аполипопротеина А на 12 %, аполипопротеина Е на 7 %, общего количества желчных кислот на 49 %, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида на 31 % и адипонектина на 35 % [35]. С целью подтверждения данных о повышении секреции инсулина, полученных в экспериментах на грызунах, была проведена проба внутривенной толерантности к глюкозе (frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIGT), а также подтверждено на минимальной модели Бергмана. Чувствительность к инсулину возрастала на 36 % (преимущественно за счет повышения утилизации глюкозы тканями, а также в результате подавления ее продукции в печени). Кроме того, инсулиннезависимое поглощение глюкозы тканями увеличивалось на 34 %, а острый ответ поджелудочной железы на глюкозу (acute insulin response to glucose, AIRG) на 37 % [35]. Это связывают сразу с несколькими возможными механизмами. Адренергическая стимуляция бурых и бежевых адипоцитов увеличивает поглощение ими триглицеридов из липопротеинов, что способствует перераспределению их количеств в пользу ЛПВП. При поглощении ЛПВП печенью повышается синтез желчных кислот, в том числе хенодезоксихолевой. Желчные кислоты связываются с фарнезоеидным X-рецептором (farnesoid X receptor, FXR) и рецептором желчных кислот типа 1, связанным с G-белком (G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1). Это приводит к активации ряда метаболи-

ческих процессов, например, к образованию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [13]. Также предполагается, что β_3 -АМ повышают выброс инсулина, при этом мРНК β_3 -АР в β -клетках поджелудочной железы не обнаружено [35]. В клиническом исследовании у пациентов с гипергликемией оценивали изменение на фоне приема мирабегрона уровня глюкозы спустя 120 мин после углеводной нагрузки. В группе пациентов, принимавших мирабегрон, концентрация глюкозы в плазме крови снижалась со 165 до 120 мг/мл. Уровень глюкозы натощак существенно не изменялся. Это указывает на возможную связь гипогликемического действия мирабегрона со стимулированной фазой инкреции инсулина. Применение мирабегрона в терапевтической дозе в течение 12 недель привело к нормализации уровня глюкозы в плазме крови, что подтверждается средним значением гликированного гемоглобина (hemoglobin subunit alpha 1, HbA1) в пределах 5,6 % [17]. Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать β_3 -АМ в качестве средств для лечения ожирения, метаболического синдрома и СД-2.

Функции ЦНС. Лечение расстройств психоэмоциональной сферы — это одна из сложнейших задач современной психиатрии. Развитию депрессивных и тревожных состояний способствуют множество факторов, в том числе наличие в анамнезе различных заболеваний. Наиболее актуально это для пациентов пожилого возраста. Именно поэтому поиск новых эффективных и безопасных психотропных ЛС по-прежнему актуален [1, 2]. ГМП существенно ухудшает качество жизни пациентов, изменяет их привычки и делает зависимыми от ряда обстоятельств. Хронический стресс, вызванный непредсказуемостью мочеиспускания и риском недержания мочи, формирует сознание неполноценности и способствует развитию социофобии и депрессии. Результаты исследований показали, что применение β_3 -АМ для лечения ГМП, помимо улучшения функции мочевого пузыря, оказывает положительное действие на эмоции и когнитивные функции, улучшает гомеостатическую пластичность, память и обучение [14, 23, 29, 41, 46].

Показано, что устойчивость людей к стрессу крайне индивидуальна и зависит от ряда факторов, в том числе от активности некоторых структур ЦНС. Так, гомеостатическая пластичность мезолимбических дофаминергических нейронов играет важную роль в обеспечении устойчивости к социальному стрессу [23, 46]. Результаты исследований указывают на особую связь стрессоустойчивости и проекции дофаминергических нейронов на голубое пятно и вентральную область покрышки (ГП/ВОП). Кроме того, у устойчивых к стрессу животных отмечалось повышенное высвобождение норадреналина из нейронов ГП в проекции ВОП, а также в прилежащем ядре (ПЯ), что подтверждает роль норадреналина в регуляции настроения [23]. На

модели экспериментальной депрессии, вызванной стрессом, поведение животных оценивали спустя 10 дней с помощью теста социального взаимодействия. Это позволило разделить их на устойчивых и неустойчивых к стрессу. У животных в первой группе симптомы депрессии, такие как социальное избегание, отсутствовали. Впоследствии была произведена оценка активности нейронов ГП *in vivo* у животных восприимчивых и невосприимчивых к стрессу. Установлено значительное увеличение скорости импульса, а также кратности генерации потенциалов действия у животных второй группы. Основными типами АР в нейронах проекции ГП/ВОП в пути ГП/ПЯ являются β_1 и β_3 [46]. После хронического стресса животным внутривенно в течение 10 дней вводили агонист β_1 -АР метоксамин и агонист β_3 -АР 5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,3-бензодиоксол-2,2-дикарбоновую кислоту, после чего повторяли тест на социальное избегание. У животных, неустойчивых к стрессу, симптомы социального избегания выражено уменьшились по сравнению с той группой, которой вводили препараты [46]. Таким образом, применение агонистов β_1 - и β_3 -АР способствует повышению устойчивости к стрессовому воздействию, что позволяет рассматривать данные рецепторы в качестве перспективной мишени для воздействия ЛС.

Норадренергические нейроны ГП проецируют свое влияние на мозжечок. Норадренергическая передача регулирует ряд функций мозжечка, в частности двигательное обучение. Нарушение норадренергических процессов в мозжечке ухудшает двигательную функцию и подавляет адаптацию вестибулярно-спинномозговых и вестибулярно-глазных рефлексов [29]. Исследования продемонстрировали уменьшение числа потенциалов действия в клетках Пуркинью (*neuronum piriforme*) и активацию ГАМКергической передачи в синапсах, образованных клетками Пуркинью и корзинчатыми клетками, на фоне введения норадреналина и стимуляции нейронов ГП. Норадреналин также является одним из нейромедиаторов в синапсах, образованных параллельными волокнами-клетками Пуркинью. Стимуляция β_1 -АР приводит к уменьшению, а стимуляция β_2 -АР — к активации синаптической передачи. Однако роль β_3 -АР, обнаруженных в мозжечке, пока до конца не ясна. Локализацию β_3 -АР в коре мозжечка пытались установить экспериментально, при этом также исследовали его роль в синаптической передаче между параллельными волокнами и клетками Пуркинью. Животных разделяли на 3 группы и вводили в желудочек мозга агонист β_3 -АР (5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,3-бензодиоксол-2,2-дикарбоновая кислота), антагонист β_3 -АР ((2S)-1-(2-этилфенокси)-3-{[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пропан-2-ол) и изотонический раствор. После инъекции животных обучали ходить по вращающемуся стержню (тест производи-

тельности вращающегося стержня) при оборотах от 4 до 65 в минуту. Время и кратность теста составляло 5 мин 3 раза в день [29]. У животных, которым вводили агонист β_3 -АР или изотонический раствор, наблюдалось улучшение показателей теста, тогда как в группе, получающей антагонист β_3 -АР, отмечено ухудшение результатов [29]. Иммуногистохимический анализ с использованием антител β_3 -АР позволил подтвердить их наличие в тканях мозжечка, особенно высокая плотность определялась в теле и дендритах клеток Пуркинью. Эти данные указывают на наличие β_3 -АР в данных структурах и их потенциальную роль в двигательной функции.

Также установлено, что стимуляция центральных β_3 -АР приводит к повышению концентрации триптофана и серотонина в ЦНС, а, следовательно, к активации серотонинергической передачи у мышей [41]. Применение амибегрона в экспериментах на животных вызывало развитие антидепрессивного и анксиолитического эффектов, предположительно связанных со стимуляцией 5-НТ_{1а}, 5-НТ_{2а}, 5-НТ_{2с} и 5-НТ₃ рецепторов. Однако эти эффекты не всегда могут быть воспроизведены у человека [44]. Влияние мирабегрона на течение депрессии, тревоги, а также на память и обучение оценивали у мышей-самцов. Эксперимент проводили с использованием тестов принудительного плавания Порсолта, приподнятого крестообразного лабиринта, водного лабиринта Морриса. Тест принудительного плавания Порсолта показал уменьшение времени неподвижности мышей, которым вводили имипрамин и мирабегрон. Это свидетельствует о снижении восприимчивости к негативным эмоциям на фоне применения препаратов. Оценка тревожности (тест приподнятого крестообразного лабиринта) на фоне введения животным диазепамы и мирабегрона показала увеличение числа заходов и времени пребывания животных в открытых рукавах, указывающее на снижение тревожности. В тесте водного лабиринта Морриса у животных, которым вводили скополамин, уменьшалось время, проведенное в целевом квадранте. Последующее введение мирабегрона устраняло нарушение памяти у животных, что подтверждается увеличением времени, проведенном в целевом квадранте. Кроме того, введение мирабегрона приводило к уменьшению времени поиска платформы у животных, которым предварительно вводили скополамин [41]. Таким образом, полученные результаты указывают на возможность развития антидепрессивного и анксиолитического действия мирабегрона, а также на возможность улучшения когнитивных функций. Эти данные требуют дальнейшего проведения экспериментов и клинических исследований.

Глаз. О наличии β_3 -АР в тканях глаза известно достаточно давно, однако их значимость как потенциальной фармакологической мишени стала рассматриваться недавно. Есть данные, подтверждающие участие

β_3 -АР в процессах пролиферации эндотелиоцитов сетчатки и клеток хориоидеи [11]. Изменение толщины сосудистой оболочки может становиться причиной различных нарушений (при истончении повышается риск развития экссудации и кровоизлияний, при утолщении возможно развитие ишемических процессов). Предполагают, что возрастная дегенерация желтого пятна зависит от субфовеальной толщины хориоидеи, а утолщение сосудистой стенки существенно снижает риск прогрессирования данной патологии [42]. Учитывая роль β_3 -АР в регуляции уровня фактора роста эндотелия сосудов, в том числе в условиях гипоксии, применение β_3 -АМ может представлять фармакотерапевтическую и диагностическую ценность [11]. В клиническом исследовании с участием 26 пациентов (средний возраст $49,6 \pm 13,8$ лет) с ГМП в анамнезе, получавших мирабегрон, была проведена оценка влияния β_3 -АМ на функции глаз. Оценка проводилась 4 раза спустя 1 неделю, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца после начала приема мирабегрона, измеряя толщину хориоидеи. Наблюдалось статистически значимое увеличение толщины субфовеальной хориоидеи при каждом посещении по сравнению с исходным периодом. Наибольший прирост отмечен по истечении 1 недели и 1 месяца ($26,8 \pm 40,6$ и $12,8 \pm 27,0$ мкм соответственно). Спустя 2 и 3 мес после начала приема препарата уменьшалась толщина тонкого слоя хориоидеи (small choroidal vessel layer, SCVL) ($-6,0 \pm 8,9$ и $-7,8 \pm 13,4$ мкм соответственно). Прирост толщины толстого слоя хориоидеи (large choroidal vessel layer, LCVL) активировался спустя 1 нед, 1 и 2 мес и составил по сравнению с исходным периодом $11,60 \pm 36,37$, $24,80 \pm 44,49$ и $14,76 \pm 31,75$ мкм соответственно [42]. Также на протяжении всего периода исследования отмечено увеличение общей площади хориоидеи (total choroidal area, TCA), площади просвета (lumen area, LA), площади стромы (stromal area, SA) и индекса сосудистой хориоидеи (choroidal vascularity index, CVI). LA/SA снизились на $-0,059 \pm 0,047$ в группе W1 по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Значение LA/SA спустя 1 нед снизилось и составило $-0,059 \pm 0,047$, тогда как оценка спустя 2 и 3 мес показала увеличение по сравнению с начальным периодом ($0,195 \pm 0,129$ и $0,259 \pm 0,120$ соответственно). При этом изменения толщины сетчатки не установлено. Это может быть связано с тем, что в отличие от хориоидеи, мелкие сосуды сетчатки не имеют вегетативной иннервации [42]. Таким образом, применение β_3 -АМ является возможным подходом к лечению заболевания глаз, связанных с истончением сосудистой стенки. Однако требуются дополнительные клинические исследования других β_3 -АМ, оценка их эффективности и безопасности.

Миометрий. Преждевременные роды (ПВР) являются фактором риска осложнений, как для новорож-

денного, так и роженицы. В ряде стран на ПВР (ранее 38 недели беременности) приходится более 10 % от общего числа родов. ПВР чаще случаются у пациенток с сопутствующими заболеваниями (СД, артериальная гипертензия, ожирение, тромбофилия, инфекции (хориоамнионит, COVID-19) и др.), а также в возрасте старше 35 лет. ПВР опасны такими осложнениями у недоношенных детей, как нарушение зрения, респираторный дистресс-синдром, желтуха, инфекции, геморрагические осложнения и др. [9]. Для предупреждения ПВР часто возникает необходимость применения токолитических средств — β_2 -АМ (гексопреналин, фенотерол), препаратов миотропного действия (папаверин, дротаверин), НПВС, блокаторов окситоциновых рецепторов, магния сульфата и др. [5]. Однако в некоторых случаях назначение данных ЛС не имеет достаточной эффективности, кроме того, большинство из них действуют непродолжительно и способствуют развитию побочных эффектов (таких как снижение артериального давления). В связи с этим возникает необходимость поиска новых групп токолитических ЛС.

β_3 -АР были определены в гладкомышечных клетках миометрия, а также в эндотелиоцитах сосудов матки. Установлено повышение экспрессии β_3 -АР в матке в период беременности, что соответственно указывает на их физиологическую роль в регуляции тонуса и сократительной активности миометрия. Помимо потенциального снижения тонуса миометрия, стимуляция β_3 -АР может способствовать уменьшению выделения ряда биологически активных веществ, способствующих сократимости. Исследования на приматах подтверждают токолитическое действие β_3 -АМ, в том числе при неэффективности сальбутамола [37]. Токолитическое действие β_3 -АМ предположительно может быть связано с несколькими механизмами. В частности, механизм токолитического действия помимо непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру может быть опосредован стимуляцией β_3 -АР макрофагов в миометрии, что приводит к усилению антиоксидантной активности. Также показана связь β_3 -АР с кальций-активируемыми калиевыми каналами большой проводимости (big potassium channels, BK-каналы), являющимися основными К-каналами в миометрии, участвующими в регуляции потенциала клеточных мембран и потенциала покоя в миометрии [9]. Стимуляция β_3 -АР приводит также к активации NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиоцитами. Вследствие повышения концентрации цГМФ происходит активация протеинкиназы G, фосфорилирующей белки, включая миозинфосфатазу, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов. Однако существует предположение о том, что в миометрии NO расслабляет гладкую мускулатуру независимо от цГМФ механизмом [9].

При проведении оценки влияния β_3 -АМ на полоски миометрия, полученные посредством биопсии у жен-

щин во время родов, в том числе и после ПВРП, показано уменьшение уровня NO-синтазы пропорционально сроку беременности. Кроме того, по сравнению с тканями миометрия небеременных женщин в образцах миометрия после преждевременных родов отмечается более низкий уровень NO [9]. Полоски миометрия делили на 5 групп и после введения окситоцина и развития максимальной сократительной активности в инкубационный раствор вводили избирательный антагонист β_3 -АР ((2S)-1-(2-этилфеноксид)-3-[[1(S)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]амино}пропан-2-ол), ингибитор NO-синтазы нитроаргинин, блокатор ВК-каналов паксиллин, комбинацию нитроаргинина и паксиллина, также оставляли группу контроля. Затем в образцы вводили мирабегрон (кроме одного, из обработанных антагонистом β_3 -АР). Изменение активности оценивали посредством измерения площади под кривой графика изменения активности, которая составила в группе, получавшей антагонист β_3 -АР без мирабегрона, 113 %, в группе мирабегрон + нитроаргинин — 66 %, в группе мирабегрон + паксиллин — 63 %, в группе мирабегрон + нитроаргинин + паксиллин — 116 %, в группе контроля — 18 %. Устранение токолитической активности мирабегрона введением антагониста β_3 -АР, подтверждает высокое сродство первого к β_3 -АР. Частичное устранение эффекта нитроаргинина и паксиллином указывает на роль NO и ВК-каналов в механизме токолитической активности мирабегрона. Возможность применения мирабегрона в качестве потенциального токолитического ЛС подтверждается безопасностью для плода (С класс токсичности) [9].

Сердце. Воздействие на активность симпатoadреноловой системы – один из главных подходов при фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, основной мишенью для фармакологического воздействия в сердце при этом являются β_1 -АР. Избирательно влияющие на них ЛС называют кардиоселективными. Помимо β_1 -АР, в сердце животных и человека были найдены и β_3 -АР. Их роль до конца не ясна, однако результаты ряда исследований позволяют рассматривать β_3 -АР в качестве перспективной мишени для лекарственного воздействия [6, 45].

Установлено изменение сократимости миокарда на фоне введения агонистов β_3 -АР, причем сократимость предсердий увеличивалась, а желудочков – снижалась. Введение избирательных β_3 -АР (2-[4-[(2R)-2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]феноксид]уксусной кислоты и амбегрона) приводило к снижению сократимости желудочков. Данный эффект устранялся введением избирательного блокатора β_3 -АР (2S)-1-(2-этилфеноксид)-3-[[1(S)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил]амино}пропан-2-ола и неизбирательного блокатора $\beta_{1,2,3}$ -АР бупранолола [6, 43]. В экспериментах на сердце мыши уменьшение сократимости миокарда на фоне влияния β_3 -АР устранялось введением

ингибиторов NO-синтазы, а назначение блокатора $\beta_{1,2}$ -АР надолола и блокатора $\beta_{1,2}$ -АР фентоламина не вызывало значимых изменений. Кроме того, в плазме крови человека обнаружены снижающие сократимость миокарда антитела к β_3 -АР, обладающие агонизмом к данным рецепторам [45]. При сердечной недостаточности уровень антител к β_3 -АР повышен, что дает основание предположить их участие в патогенезе заболевания [6]. Введение аутоантител к β_3 -АР в культуру сократительных кардиомиоцитов желудочков крысы характеризовалось развитием отрицательного инотропного эффекта. Последующее введение $\beta_{1,2}$ -АР надолола не устраняло данный эффект. Введение антигена к аутоантителам β_3 -АР, а также неизбирательного $\beta_{1,2,3}$ -АР бупранолола приводило к устранению отрицательного инотропного действия. Эти данные подтверждаются экспериментами *in vivo*, так как при введении аутоантител к β_3 -АР крысам наблюдалось снижение сократимости миокарда. Предполагаемый механизм снижения сократимости желудочков при влиянии на β_3 -АР связывают с активацией NO-синтазы. В результате происходит активация гуанилатциклазы с последующей активацией процессов фосфорилирования протеинкиназой G, уменьшение поступления Ca^{2+} и нарушение его выхода из саркоплазматического ретикулума, что и приводит к снижению активности сократительных белков [45].

Действие β_3 -АР на ткани предсердий человека приводило к повышению сократительной активности. Однако выраженность данного эффекта при приеме β_3 -АР (2-[4-[(2R)-2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]феноксид]уксусной кислоты, амбегрона и 4-[3-(*трет*-бутиламино)-2-гидроксипрокси]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-она) была намного ниже, чем при введении изопrenalина. Повышение сократимости предсердий, вызванной β_3 -АР, устранялось введением бупранолола и избирательным β_3 -АР (N-[[3-[(2S)-2-гидрокси-3-[2-[4-(фенилсульфониламино)фенил]этиламино]прокси]фенил]метил]ацетамид). Введение надолола не влияло на положительное инотропное действие β_3 -АР, что подтверждает роль β_3 -АР в сократимости предсердий. Также введение β_3 -АР (2-[4-[(2R)-2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]феноксид]уксусная кислота) способствовало развитию отрицательного хронотропного действия, устраняемого введением бупранолола [3]. Механизм повышения сократимости предсердий предположительно связывают с тем, что β_3 -АР сопряжены с Gs-белком, соответственно, повышение концентрации цАМФ и активация протеинкиназы A способствует открытию Ca^{2+} -каналов L-типа. Данный эффект устранялся при введении ингибитора протеинкиназы [6, 43].

Тот факт, что плотность β_3 -АР и титр аутоантител к ним значительно возрастают в сердце при ХСН, ука-

зывает на потенциальную возможность лекарственного воздействия при данном заболевании. Одним из наиболее значимых и частых осложнений ХСН является легочная гипертензия, развитие которой характеризуется плохой переносимостью физической нагрузки и высоким риском смертности. Опубликованы данные, подтверждающие положительную динамику при использовании β_3 -АМ у животных на моделях ишемического реперфузионного повреждения [20]. На модели посткапиллярной хронической легочной гипертензии применение β_3 -АМ способствует нормализации гемодинамики, препятствует ремоделированию правого желудочка и пролиферации легочных сосудов [24]. Также существуют предположения о том, что стимуляция β_3 -АР улучшает работу левого желудочка при ХСН. На модели кардиомиопатии, вызванной введением в течение 4 нед ангиотензина II (АТ-II), одной группе животных параллельно вводили β_3 -АМ (2-[4-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-амино]пропил]фенокси]уксусная кислота). Систолическое артериальное давление у животных, получающих АТ-II, АТ-II + β_3 -АМ и в группе контроля было повышено только в первых двух группах. ЧСС и параметры систолической функции во всех 3 группах значительно не отличались. По сравнению с группой контроля, конечное диастолическое давление в левом желудочке и соотношение конечного диастолического давления и объема выброса были выше в группе мышцей, получавших АТ-II. У животных группы АТ-II + β_3 -АМ эти параметры были значительно ниже. Введение β_3 -АМ не предотвратило развитие гипертрофии левого желудочка, которая была одинаково выражена у всех животных, за исключением группы контроля. Однако выраженность фиброза, активация синтеза коллагена и застойные явления в легких в группе АТ-II + β_3 -АМ были значительно ниже по сравнению с группой АТ-II. Кардиопротекторный эффект β_3 -АМ связывают со снижением образования трансформирующего фактора роста- β_1 и фосфорилированного белка SMAD 2/3 (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) [24]. Таким образом, применение β_3 -АМ можно рассматривать в качестве потенциальной группы ЛС для лечения и профилактики осложненной ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

β_3 -АР являются перспективной мишенью ЛС. В настоящее время разрешены к применению такие β_3 -АМ, как мирабегрон и вибегрон. Доказана их эффективность и безопасность при ГМП. Однако их фармакологический потенциал значительно шире. Разнообразие эффектов β_3 -АМ определяется различными механизмами их развития. Показана связь стимуляции β_3 -АР с ингибированием высвобождения ацетилхолина, активацией норадренергических и ингибировани-

ем пуринергических процессов, блокадой β_1 -АР, активацией NO-синтазы. Результаты доклинических и клинических исследований позволяют рассматривать β_3 -АМ в качестве противодиабетических и токолитических средств. Существует потенциальная возможность их применения при мочекаменной болезни, сердечной недостаточности, возрастной дегенерации желтого пятна. Предполагается наличие анксиолитического и антидепрессивного эффектов. В связи с этим необходимо проведение дополнительных клинических испытаний, а также поиск новых соединений, обладающих средством к β_3 -АР.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. И. Галямова, С. Е. Миронов, Н. В. Кудряшов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **86**(1), 24 – 30 (2023).
2. Н. В. Кудряшов, А. О. Королев, К. А. Касабов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **82**(3), 28 – 35 (2019).
3. С. Е. Миронов, Н. В. Кудряшов, А. А. Горбунов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **82**(7), 14 – 21 (2019).
4. Т. И. Романцова, *Ожирение и метаболизм*, **18**(3), 282 – 301 (2021); doi: 10.14341/omet12748
5. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021), сс. 405 – 407.
6. В. И. Циркин, А. Д. Ноздрачев, Ю. В. Коротаева, *Изв. Коми научн. центра УрО РАН*, **4**(28), 73 – 84 (2016).
7. N. Aizawa, Y. Homma, Y. Igawa, *Eur. Urol.*, **62**(6), 1165 – 1173 (2012); doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.056
8. E. C. Alexandre, L. R. Kiguti, F. B. Calmasini, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **173**(3), 415 – 428 (2016); doi: 10.1111/bph.13367
9. H. Asif, S. D. Barnett, I. L. O. Buxton, *Reprod. Sci.*, **30**(1), 124 – 134 (2023); doi: 10.1007/s43032-022-00917-y
10. A.-S. Blais, G. Nadeau, K. Moore, et al., *Eur. Urol.*, **70**(1), 9 – 13 (2016); doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.007
11. M. Cammalleri, R. Amato, M. Dal Monte, et al., *Pharmacol. Res.*, **190**, 106713 (2023); doi: 10.1016/j.phrs.2023.106713
12. C. R. Chapple, G. Amarenco, M. A. López Aramburu, et al., *Neurourol. Urodyn.*, **32**(8), 1116 – 1122 (2013); doi: 10.1002/nau.22373
13. O. Chávez-Talavera, A. Tailleux, P. Lefebvre, et al., *Gastroenterology*, **152**(7), 1679 – 1694.e3 (2017); doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.055
14. T. W. Church, J. T. Brown, N. V. Marrion, *J. Neurophysiol.*, **121**(3), 773 – 784 (2019); doi: 10.1152/jn.00334.2018
15. A. Coelho, T. Antunes-Lopes, J. Gillespie, et al., *Neurourol. Urodyn.*, **36**(8), 1972 – 1980 (2017); doi: 10.1002/nau.23224
16. L. Cox, E. S. Rovner, *Contemporary Pharmacotherapy of overactive Bladder*, L. Cox, E. S. Rovner (eds.), Springer Nature AG, Switzerland (2019).
17. B. S. Finlin, H. Memetimin, B. Zhu, et al., *J. Clin. Invest.*, **130**(5), 2319 – 2331 (2020); doi: 10.1172/JCI134892
18. Z. Fong, C. S. Griffin, M. A. Hollywood, et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **317**(1), 131 – 142 (2019); doi: 10.1152/ajpcell.00488.2018
19. A. Furuta, Y. Suzuki, T. Igarashi, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **393**(11), 2073 – 2080 (2020); doi: 10.1007/s00210-020-01921-2
20. I. Garcia-Lunar, I. Blanco, L. Fernández-Friera, et al., *JACC Basic Transl. Sci.*, **5**(4), 317 – 327 (2020); doi: 10.1016/j.jacbst.2020.01.009
21. T. Hatanaka, M. Ukai, M. Watanabe, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **386**(1), 71 – 78 (2013); doi: 10.1007/s00210-012-0814-3

22. S. Joseph, S. A. Maria, J. Peedicayil, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **96**, 100669 (2022); doi: 10.1016/j.curtheres.2022.100669
23. E. Isingrini, L. Perret, Q. Rainer, et al., *Nat. Neurosci.*, **19**(4), 560 – 563 (2016); doi: 10.1038/nn.4245
24. M. Kamiya, K. Asai, Y. Maejima, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **376**(3), 473 – 481 (2021); doi: 10.1124/jpet.120.000140
25. S. J. Keam, *Paediatr. Drugs*, **23**(4), 411 – 415 (2021); doi: 10.1007/s40272-021-00452-4
26. V. Khullar, G. Amarenco, J. C. Angulo, et al., *Eur. Urol.*, **63**(2), 283 – 295 (2013); doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016
27. I. Lim, R. Chess-Williams, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **395**(7), 839 – 847 (2022); doi: 10.1007/s00210-022-02244-0
28. B. J. Limberg, K.-E. Andersson, F. A. Kullmann, et al., *Cell Tissue Res.*, **342**(2), 295 – 306 (2010); doi: 10.1007/s00441-010-1053-x
29. P. Lippiello, E. Hoxha, C. Cristiano, et al., *J. Neurosci. Res.*, **98**(11), 2263 – 2274 (2020); doi: 10.1002/jnr.24712
30. R. Matsumoto, A. Otsuka, T. Suzuki, et al., *Int. J. Urol.*, **20**(10), 1007 – 1014 (2013); doi: 10.1111/iju.12093
31. W. Mo, M. C. Michel, X. W. Lee, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **174**(16), 2706 – 2715 (2017); doi: 10.1111/bph.13897
32. G. R. Mullen, S. A. Kaplan, *Curr. Urol. Rep.*, **22**(1), 5 (2021); doi: 10.1007/s11934-020-01017-7
33. I. Nureki, K. Kobayashi, T. Tanaka, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **611**, 158 – 164 (2022); doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.065
34. M. O’Kane, D. Robinson, L. Cardozo, et al., *Int. J. Womens Health*, **14**, 1337 – 1350 (2022); doi: 10.2147/IJWH.S372597
35. A. E. O’Mara, J. W. Johnson, J. D. Linderman, et al., *J. Clin. Invest.*, **130**(5), 2209 – 2219 (2020); doi: 10.1172/JCI131126
36. A. E. Pollard, D. Carling, *Biochem. J.*, **477**(11), 2071 – 2093 (2020); doi: 10.1042/BCJ20200298
37. C. Rouget, M. Bardou, M. Breuiller-Fouché, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**(3), 1644 – 1650 (2005); doi: 10.1210/jc.2004-0233
38. I. Silva, A. F. Costa, S. Moreira, et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **313**(2), F388 – F403 (2017); doi: 10.1152/ajprenal.00392.2016
39. M. G. Soliman, S. El-Abd, O. M. El-Gamal, et al., *Urol. Int.*, **105**(11 – 12), 1011 – 1017 (2021); doi: 10.1159/000515992
40. A. De Stefano, F. Schinzari, N. Di Daniele, et al., *Vascul. Pharmacol.*, **146**, 107094 (2022); doi: 10.1016/j.vph.2022.107094
41. M. H. Tanyeri, M. E. Buyukokuroglu, P. Tanyeri, et al., *An. Acad. Bras. Cienc.*, **93**(suppl 4), e20210638 (2021); doi: 10.1590/0001-3765202120210638
42. M. Topcuoglu, F. Aslan, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **62**(9), 17 (2021); doi: 10.1167/iovs.62.9.17
43. R. Treinys, D. Zablockaitė, V. Gendvilienė, et al., *J. Membr. Biol.*, **247**(4), 309 – 318 (2014); doi: 10.1007/s00232-014-9635-2
44. N. S. O. Ujiantari, S. Ham, C. Nagiri, et al., *Mol. Inform.*, **41**(7), e2100223 (2022); doi: 10.1002/minf.202100223
45. J. Wang, M. Li, X. Ma, et al., *PLoS One*, **8**(10), e78207 (2013); doi: 10.1371/journal.pone.0078207
46. H. Zhang, D. Chaudhury, A. R. Nectow, et al., *Biol. Psychiatry*, **85**(3), 226 – 236 (2019); doi: 10.1016/j.biopsych.2018.08.020
47. C. Ziskoven, S. Grafweg, B. Bölck, et al., *Pflugers Arch.*, **453**(4), 443 – 453 (2007); doi: 10.1007/s00424-006-0137-7

Поступила 05.07.23

β_3 -ADRENORECEPTORS – NOVEL OPPORTUNITIES OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTION

S. E. Mironov*, A. A. Gorbunov, K. I. Alyamkina, E. Yu. Lemina, and D. A. Tikhonov

Sechenov University, Moscow, 119991 Russia

e-mail: mironoff.s@mail.ru

In the present review we tried to present and summarize general data about β_3 -adrenoceptor localization and pharmacological effects of β_3 -adrenoceptor stimulation, as well as the main particularities of the mechanisms of these effects. The role of β_3 -adrenoceptors in the development of specific diseases is underlined. Results of experimental and clinical studies of β_3 -adrenomimetic application in the management of hyperactive urinary bladder, urolithiasis, metabolic disturbances (obesity, type 2 diabetes mellitus), cognitive and emotional disorders, ophthalmologic, cardiovascular pathologies, raised myometrial activity are represented. Potency of adverse effects is evaluated.

Keywords: β_3 -agonists; β_3 -adrenergic receptors; mirabegron; vibegron; overactive bladder; obesity; diabetes; tocolytic action; side effects of medicines.