



Журнал медико-биологических исследований. 2024. Т. 12, № 1. С. 5–15.  
*Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 5–15.

Научная статья  
УДК 612.112.9.91  
DOI: 10.37482/2687-1491-Z175

## Влияние дидрогестерона на окситоцинореактивность нейтрофилов венозной крови беременных женщин и рожениц

Инна Геннадьевна Патурова\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-4525>  
Татьяна Витальевна Полежаева\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-3077>  
Оксана Олеговна Зайцева\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9427-0420>  
Ольга Нурзадиновна Соломина\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-8698>  
Андрей Николаевич Худяков\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3757-8263>  
Марта Игоревна Сергушкина\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-527X>  
Виктор Иванович Циркин\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3467-3919>  
Светлана Леонидовна Дмитриева\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0202>

\*Кировский государственный медицинский университет  
(Киров, Россия)

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

\*\*\*Казанский государственный медицинский университет  
(Казань, Россия)

\*\*\*\*Кировский областной клинический перинатальный центр  
(Киров, Россия)

**Аннотация.** Способность стероидных гормонов модулировать связывание окситоцина с окситоциновыми рецепторами представляет большой интерес. **Цель** работы – изучить влияние окситоцина, дидрогестерона и их смеси на радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин в III триместре физиологически протекающей беременности и женщин в первые сутки после завершения срочных родов. **Материалы и методы.** С помощью хемилюминесцентного метода (аппарат БХЛ-07) изучено негеномное и геномное влияние дидрогестерона ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л), окситоцина ( $10^{-7}$  МЕ/л) и их смеси на радикальную активность нейтрофилов венозной крови 20 женщин в III триместре физиологически протекающей беременности и 10 женщин в первые сутки после завершения срочных родов при стимуляции клеток лактексными частицами. При автоматическом вычете уровня шума регистрировали: максимальное значение интенсивности синтеза активных форм кислорода, время выхода интенсивности процесса на максимум, а также площадь под кривой хемилюминограммы, отражающую суммарный синтез радикальных частиц

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

за 30 мин (время исследования). **Результаты.** Установлено, что фоновая радикальная активность нейтрофилов у женщин в первые сутки после завершения срочных родов была в 3 раза выше, чем у женщин в III триместре физиологически протекающей беременности. Согласно площади под кривой хемилюминограммы и максимальному значению интенсивности синтеза активных форм кислорода, окситоцин оказывал стимулирующий эффект на нейтрофилы венозной крови как беременных женщин в III триместре, так и родильниц (в равной степени). Дидрогестерон в каждой группе женщин в равной степени негеномно и геномно стимулировал радикальную активность нейтрофилов. Окситоцинореактивность нейтрофилов крови у женщин каждой группы при действии дидрогестерона через мембранные рецепторы не менялась, через ядерные – снижалась. Рассмотрены возможные механизмы участия прогестерона в регуляции окситоцинореактивности миометрия и нейтрофилов венозной крови женщин при беременности и после ее завершения.

**Ключевые слова:** дидрогестерон, окситоцин, радикальная активность нейтрофилов крови, беременные женщины, родильницы.

**Для цитирования:** Влияние дидрогестерона на окситоцинореактивность нейтрофилов венозной крови беременных женщин и родильниц / И. Г. Патурова, Т. В. Полежаева, О. О. Зайцева, О. Н. Соломина, А. Н. Худяков, М. И. Сергушкина, В. И. Циркин, С. Л. Дмитриева // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 5-15. – DOI: 10.37482/2687-1491-Z175.

Original article

## Effect of Dydrogesterone on the Oxytocin Reactivity of Venous Blood Neutrophils in Pregnant Women and Puerperae

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 Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”  
(Syktyvkar, Russian Federation)

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

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

---

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

**Abstract.** The ability of steroid hormones to modulate the binding of oxytocin to oxytocin receptors is of great interest. The **purpose** of this article was to study the effect of oxytocin, dydrogesterone and their mixture on the radical activity of venous blood neutrophils in pregnant women during the 3rd trimester of a normal pregnancy and in women on the 1st day after term delivery. **Materials and methods.** Using the chemiluminescent method (BChL-07 biochemiluminometer) and cell stimulation with latex particles, we studied non-genomic and genomic effects of dydrogesterone ( $5 \cdot 10^{-5}$  g/l), oxytocin ( $10^{-7}$  IU/l) and their mixture on the radical activity of venous blood neutrophils in 20 pregnant women in the 3rd trimester of a normal pregnancy and 10 women on the 1st day after term labour. 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. **Results.** Baseline radical activity of neutrophils in women on the 1st day after term delivery was found to be three times higher than in women during the 3rd trimester of a normal pregnancy. Judging by the area under the chemiluminogram curve and maximum intensity of the synthesis of reactive oxygen species, oxytocin had an equal stimulating effect on venous blood neutrophils both in pregnant women during the 3rd trimester and in puerperae. Dydrogesterone in each group of women equally stimulated the radical activity of neutrophils, both non-genomically and genomically. In both groups, under the action of dydrogesterone through membrane receptors, oxytocin reactivity of neutrophils remained unchanged, while through nuclear receptors, it decreased. Possible mechanisms of progesterone's involvement in the regulation of oxytocin reactivity of the myometrium and venous blood neutrophils in women during pregnancy and postpartum are considered.

**Keywords:** *dydrogesterone, oxytocin, radical activity of neutrophils, pregnant women, puerperae.*

**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. Effect of Dydrogesterone on the Oxytocin Reactivity of Venous Blood Neutrophils in Pregnant Women and Puerperae. *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 5–15. DOI: 10.37482/2687-1491-Z175

Современная научная литература изобилует данными, указывающими на способность окситоцина проявлять разнообразные физиологические эффекты: он участвует в регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и иммунной систем, систем гемостаза, углеводного и жирового обмена [1], влияет и на психические функции [2]. Важным эффектом циркулирующего в крови и локально продуцируемого окситоцина является его способность повышать сократительную деятельность матки и тем самым принимать участие в индукции родов и их завершении, а также увеличивать активность миоэпителиальных клеток молочных желез [1, 3, 4]. В настоящее время обнаружен только один вид окситоциновых рецепторов, который экспрессирован в миометрии и эндометрии, децидуальной ткани, амнионе, клетках молочных желез, яичниках, вилочковой железе, предсердиях и

желудочках сердца, почечном эпителии, поджелудочной железе, адипоцитах, эндотелиоцитах сосудов, эритроцитах крови, во многих нейронах головного мозга [1, 5, 6].

Большой интерес представляет способность стероидных гормонов модулировать связывание окситоцина с окситоциновыми рецепторами. В частности, известно, что прогестерон в физиологической концентрации негеномно может снижать эффективность их активации [7–10]. Это указывает на то, что, возможно, происходит перекрещивание сигнальных путей от рецепторов к прогестерону и окситоцину, которые ассоциированы с G-белком. Очевидно, что вопрос о механизмах влияния прогестерона на активность окситоциновых рецепторов требует дальнейшего изучения, т. к. прогестерон способен оказать свое физиологическое воздействие не только

через мембранные рецепторы, но и через ядерные [3, 8, 9]. Мы полагаем, что лабораторным индикатором для изучения этого механизма может быть оценка хемилюминесцентным методом степени изменения радикальной активности нейтрофилов венозной крови при действии окситоцина, дидрогестерона и их смеси, т. к. известно, что у данного типа клеток имеется соответствующий рецепторный аппарат [10, 11]. В литературе подобных исследований нами не обнаружено. Сказанное выше позволяет обозначить цель настоящей работы – изучить влияние окситоцина, дидрогестерона и их смеси на радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин в III триместре физиологически протекающей беременности и женщин в первые сутки после завершения срочных родов.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стала гепаринизированная венозная кровь женщин с физиологическим течением беременности (III триместр, 30–36 недель;  $n = 20$ ), а также женщин в первые 24 ч после срочных родов ( $n = 10$ ). Кровь забирали с помощью вакуумной системы в пробирки с Na-гепарином (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd., Китай) с информированного согласия пациенток.

Для оценки радикальной активности нейтрофилов венозной крови, простимулированной латексными шариками с диаметром частиц 0,08 мкм (Sigma-Aldrich, Германия), 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 активированных форм кислорода; время выхода на максимум  $T_{I_{\max}}$  (с), характеризующее скорость развития реакции; площадь под кривой  $S$  (мВ·с), показывающая суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования.

Общепринятым считается, что среди клеток крови популяция нейтрофилов с существенным численным перевесом является главным источником образования активных форм кислорода,

поэтому при хемилюминесценции венозной или капиллярной крови не учитывается интенсивность свечения моноцитов и лимфоцитов [12].

Для определения уровня радикальной активности нейтрофилов 0,1 мл крови смешивали с 0,05 мл суспензии латексных шариков и вносили в измерительную кювету: 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 окситоцина на радикальную активность нейтрофилов 0,05 мл его раствора в концентрации от  $10^{-10}$  до  $10^{-6}$  МЕ/л (Gedeon Richter, Венгрия), приготовленного на среде Хенкса, добавляли к 0,1 мл исследуемой крови. Далее добавляли 0,05 мл суспензии латекса, а из полученной смеси (кровь + окситоцин + латекс) брали 0,1 мл и вносили в кювету с 0,9 мл раствора Хенкса, после чего добавляли 0,2 мл люминола.

Для оценки негеномного эффекта дидрогестерона (Дюфастон, Solvay Pharmaceuticals B.V., Нидерланды) 0,05 мл его раствора в концентрации  $5 \cdot 10^{-5}$  г/л, приготовленного на среде Хенкса, добавляли к 0,1 мл исследуемой крови. Далее добавляли 0,05 мл суспензии латекса, а из полученной смеси (кровь + дидрогестерон + латекс) брали 0,1 мл и вносили в кювету с 0,9 мл раствора Хенкса, после чего добавляли 0,2 мл люминола.

При оценке геномного эффекта дидрогестерона 0,05 мл его раствора ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л), приготовленного на среде Хенкса, добавляли к 0,1 мл исследуемой крови и данную смесь инкубировали при  $+37$  °С в течение 120 мин, далее добавляли 0,05 мл суспензии латекса. Из полученной смеси (кровь + дидрогестерон + латекс) брали 0,1 мл и вносили в кювету с 0,9 мл раствора Хенкса, после чего добавляли 0,2 мл люминола.

Определение эффектов окситоцина на фоне негеномного действия дидрогестерона выполняли следующим образом: к 0,1 мл крови добавляли по 0,05 мл раствора окситоцина ( $10^{-7}$  МЕ/л) и дидрогестерона ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л) и 0,1 мл суспензии латекса. В измерительную кювету вносили 0,2 мл подготовленной смеси,

0,8 мл раствора Хенкса и 0,2 мл рабочего раствора люминола.

Для изучения эффекта окситоцина на фоне генетического влияния дидрогестерона к 0,1 мл крови добавляли 0,05 мл раствора последнего ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л), приготовленного на среде Хенкса, инкубировали смесь при  $+37^\circ\text{C}$  в течение 120 мин, далее добавляли 0,05 мл раствора окситоцина ( $10^{-7}$  МЕ/л) и 0,05 мл суспензии латекса. В кювету вносили 0,2 мл смеси, 0,8 мл раствора Хенкса и 0,2 мл раствора люминола.

В каждом случае кювету с реакционной смесью помещали на 30 мин в измерительную камеру биохемилюминиметра и запускали режим перемешивания и термостатирования ( $+37^\circ\text{C}$ ).

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

**Результаты.** Установлено (табл. 1), что окситоцин в концентрациях  $10^{-6}$  и  $10^{-7}$  МЕ/л повышает ( $p < 0,05$ ) радикальную активность нейтрофилов венозной крови беременных женщин в III триместре – это отражается в росте всех трех оцениваемых показателей хемилюминограммы. Статистически значимых отличий между эффектами концентраций окситоцина  $10^{-6}$  и  $10^{-7}$  МЕ/л не выявлено. В связи с этим при проведении дальнейших исследований, в т. ч. в группе женщин в послеродовом периоде, была использована меньшая концентрация –  $10^{-7}$  МЕ/л.

Необходимо отметить, что статистически значимого дозозависимого эффекта у окситоцина при уменьшении его концентрации от  $10^{-6}$  до  $10^{-10}$  МЕ/л на клетках венозной крови беременных женщин в III триместре нами не обнаружено. Исследование зависимости эффекта окситоцина от его концентрации для венозной крови родильниц не проводилось.

Установлен более высокий фоновый уровень радикальной активности нейтро-

Таблица 1

**Влияние окситоцина на показатели хемилюминесценции нейтрофилов венозной крови беременных женщин в III триместре (в процентах к фоновым значениям, принятым за 100 %),  $Me$  ( $Q_1-Q_3$ )**

**Influence of oxytocin on the chemiluminescence parameters of venous blood neutrophils in pregnant women in the 3rd trimester (as a percentage of baseline values set to 100 %),  $Me$  ( $Q_1-Q_3$ )**

Серия опытов	Показатель хемилюминограммы		
	$S, \text{ мВ}\cdot\text{с}$	$I_{\text{max}}, \text{ мВ}$	$T_{I_{\text{max}}}, \text{ с}$
Фон (абсолютные значения)	75 056 (43 135–85 878)	67 (37–92)	1200 (1131–1292)
Окситоцин, $10^{-6}$ МЕ/л	163* (120–208)	167* (121–250)	41* (26–52)
Окситоцин, $10^{-7}$ МЕ/л	150* (129–221)	170* (136–232)	43* (30–49)
Окситоцин, $10^{-8}$ МЕ/л	120* (112–210)	184* (119–235)	28 (24–50)
Окситоцин, $10^{-9}$ МЕ/л	127 (99–205)	163* (110–266)	26* (13–36)
Окситоцин, $10^{-10}$ МЕ/л	122 (75–219)	143 (84–251)	43* (26–51)

Примечание. Численность каждой исследуемой серии – 10. Установлены статистически значимые различия: \* – с фоновым значением (критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ).

филов женщин в первые сутки после родов по сравнению с уровнем в III триместре беременности (табл. 2). Например, показатель хемилуминограммы  $S$ , отражающий суммарный синтез радикальных частиц за 30 мин исследования, составлял 131 703 и 49 303 мВ·с соответственно.

Окситоцин, судя по показателям  $S$  и  $I_{\max}$ , оказывает стимулирующий эффект на нейтрофилы венозной крови в равной степени как беременных женщин в III триместре, так и родильниц – женщин в первые сутки после родов. Однако показатель  $T_{J_{\max}}$ , характеризующий скорость развития реакции, у женщин в

Таблица 2

Влияние дидрогестерона ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л) на эффект окситоцина ( $10^{-7}$  МЕ/л) по показателям хемилуминесценции нейтрофилов венозной крови беременных женщин в III триместре (группа 1) и женщин в первые сутки после родов (группа 2) (в процентах к фоновым значениям, принятым за 100 %),  $Me (Q_1-Q_3)$

Influence of dydrogesterone ( $5 \cdot 10^{-5}$  g/l) on the effect of oxytocin ( $10^{-7}$  IU/l) according to the chemiluminescence parameters of venous blood neutrophils in pregnant women in the 3rd trimester (group 1) and women on the 1st day after delivery (group 2) (as a percentage of baseline values set to 100 %),  $Me (Q_1-Q_3)$

Серия опытов	Группа женщин	Показатель хемилуминограммы		
		$S$ , мВ·с	$I_{\max}$ , мВ	$T_{J_{\max}}$ , с
Фон (абсолютные значения)	1	49 303 (43 126–95 529)	56 (51–104)	1679 (1208–1750)
	2	131 703 <sup>1</sup> (70 131–200 509)	165 <sup>1</sup> (77–213)	1529 (1442–1615)
Окситоцин	1	188* (153–234)	155* (137–213)	29* (22–31)
	2	156* (110–223)	122 (82–157)	51* <sup>1</sup> (38–62)
Дидрогестерон через 30 мин	1	267* <sup>#</sup> (157–435)	177* (161–249)	40* <sup>#</sup> (30–49)
	2	197* (171–355)	104 (98–167)	40* (21–47)
Окситоцин и дидрогестерон через 30 мин	1	256* <sup>#</sup> (197–478)	276* <sup>#</sup> (271–338)	29* (20–39)
	2	195* (150–280)	160* <sup>1</sup> (136–249)	44* <sup>1</sup> (40–56)
Дидрогестерон через 120 мин	1	151* (105–348)	131* (92–172)	59* <sup>#</sup> (50–71)
	2	160* (94–230)	96 (62–116)	55* (47–61)
Окситоцин и дидрогестерон через 120 мин	1	115* <sup>#</sup> (100–123)	85* <sup>#</sup> (75–143)	45* <sup>#</sup> (42–53)
	2	106 (83–208)	104 (78–200)	49* (40–63)

Примечание. Численность каждой исследуемой группы – 10. Установлены статистически значимые различия: \* – с фоновым значением в данной группе (критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ); # – с серией «Окситоцин» в данной группе (критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ); <sup>1</sup> – со значением в группе 1 данной серии (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ).

первые сутки после родов при этом статистически значимо снижается.

Ранее нами было показано, что дидрогестерон ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л) негеномно (экспозиция с клетками крови 30 мин) и геномно (экспозиция с клетками крови 120 мин) повышает радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин во время физиологически протекающей беременности, а также в первый период срочных родов [11, 13]. В настоящей работе выявлено, что негеномный и геномный стимулирующие эффекты дидрогестерона наблюдаются и у женщин в первые сутки после родов. Кроме того, обнаружено, что интенсивность эффекта дидрогестерона одинакова у беременных женщин и родильниц.

Установлено, что на фоне негеномного эффекта дидрогестерона у нейтрофилов венозной крови женщин в III триместре беременности и женщин после родов повышения окситоцинореактивности не происходит (наблюдается эффект только дидрогестерона). Однако на фоне геномного эффекта дидрогестерона окситоцинореактивность снижается в каждой группе женщин и в равной степени.

**Обсуждение.** Согласно имеющимся в литературе данным, окситоцин при беременности является важным участником системы регуляции сократительной деятельности матки [3]. Известно, что чувствительность окситоциновых рецепторов в миометрии женщин во время беременности возрастает примерно в 12 раз к 37–41-й неделе, существенно нарастает перед родами, достигая максимальных значений в родах, и постепенно или резко снижается в послеродовом периоде [4, 5]. В отличие от большинства мембранных рецепторов, экспрессия окситоциновых рецепторов проходит очень быстро, т. е. она быстрорегулируемая (как в сторону усиления, так и снижения).

По мнению S. Arrowsmith et al. [14], механизмы, регулирующие экспрессию данных рецепторов в миометрии человека, являются многофакторными и поэтому по-прежнему остаются неопределенными. Одним из вероятных регуляторов окситоцинореактивности миометрия можно считать прогестерон. Физиоло-

гические эффекты прогестерона реализуются через мембранные рецепторы (mPR- $\alpha$ , mPR- $\beta$  и mPR- $\gamma$ ), т. е. негеномно, и через ядерные (nPR-B, nPR-A и nPR-C) – геномно. Так, установлено, что прогестерон негеномно ингибирует связывание окситоцина с рецепторами в миометрии и подавляет окситоцин-индуцированную продукцию инозитолтрифосфата и мобилизацию ионов  $Ca^{2+}$  [7–9]. Через ядерные рецепторы к прогестерону nPR-B показано снижение экспрессии окситоциновых рецепторов [8, 15]. Известно, что уровень прогестерона накануне родов и в родах не падает, а экспрессия окситоциновых рецепторов возрастает. Существует гипотеза, согласно которой перед родами у женщин под влиянием транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B снижается экспрессия ядерного рецептора nPR-B, но повышается экспрессия nPR-A и nPR-C, благодаря чему утрачивается способность прогестерона подавлять экспрессию окситоциновых рецепторов миометрия, что способствует проявлению утеростимулирующего эффекта окситоцина [5, 15].

В настоящее время беременность рассматривается как своеобразный системный воспалительный процесс и ряд исследователей полагают, что нейтрофилы могут быть одной из причин индукции срочных или преждевременных родов. Начало родов связано с повышенной миграцией разных популяций лейкоцитов в репродуктивный тракт и децидуальную ткань и последующей продукцией ими провоспалительных цитокинов, которые вносят свой вклад в завершение беременности [16, 17]. Вопрос о наличии и динамике количества рецепторов к окситоцину на клетках крови человека, в частности нейтрофилах, остается открытым. Отсутствуют подобные сведения и при беременности. Имеется цикл работ, в которых показано, что окситоцин и родственные ему пептидные гормоны могут быть потенциально эффективны в противовоспалительной терапии сепсиса [18], воспаления висцеральной жировой ткани [19], в качестве кардиопротектора при диабете [20]. Вероятно, это связано с ингибированием

функции нейтрофилов, в т. ч. путем снижения выработки НАДФН-зависимого супероксида и высвобождения провоспалительных цитокинов [21]. Однако в нашей работе при непосредственном воздействии окситоцина на клетки крови выявлен эффект повышения активности НАДФН-оксидазы. В частности, окситоцин в концентрации  $10^{-7}$  МЕ/л повышал радикальную активность нейтрофилов венозной крови женщин. Возможно, данный эффект связан с используемой концентрацией вещества. Известно, что применение окситоцина в высокой концентрации лежит в основе криминального прерывания беременности. Нельзя исключить, что именно стимуляция нейтрофилов на образование свободных радикалов инициирует процесс родов, т. к. непосредственная чувствительность у клеток миометрия к окситоцину на данном этапе беременности низкая.

Повышение радикальной активности нейтрофилов под действием окситоцина выявлено нами как у беременных женщин в III триместре, так и у родильниц, и в равной степени. Можно предположить, что активность окситоциновых рецепторов на этих этапах репродукции у нейтрофилов одинакова, что согласуется с данными литературы о постепенном росте активности окситоциновых рецепторов в миометрии к родам и снижению этой активности в послеродовом периоде [4, 5]. Вероятно, на модели с использованием венозных клеток крови можно оценить окситоцинореактивность организма женщины при беременности.

Нами показано, что дидрогестерон в концентрации  $5 \cdot 10^{-5}$  г/л через мембранные рецепторы не влияет на реакцию нейтрофилов на окситоцин. Следовательно, на нашем тест-объекте мы не обнаружили известную по данным литературы способность прогестерона негеномно снижать эффективность активации окситоциновых

рецепторов в миометрии. Кроме того, такой эффект не выявлен нами и на нейтрофилах венозной крови женщин в послеродовом периоде. Можно предположить, что отсутствие эффекта обусловлено используемыми концентрациями дидрогестерона ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/л) и окситоцина ( $10^{-7}$  МЕ/л) либо что через мембранные рецепторы к прогестерону и окситоцину у нейтрофилов крови человека не происходит перекрещивания сигнальных путей в активации НАДФН-зависимого образования супероксида.

Определенный интерес вызывают данные о способности дидрогестерона геномно изменять окситоцинореактивность клеток венозной крови. Нами установлено, что у беременных женщин в III триместре дидрогестерон геномно снижает эффект окситоцина. Это согласуется с гипотезой о том, что в миометрии прогестерон подавляет активность окситоциновых рецепторов во время беременности через ядерные рецепторы типа nPR-B [3, 8, 15]. Однако нами показано, что у женщин в первые сутки после завершения срочных родов дидрогестерон также снижает эффект окситоцина. Возможно, это свидетельствует о сохранении активности рецепторов к прогестерону типа nPR-B у нейтрофилов, тогда как в миометрии для инициации родов происходит смена рецепторов nPR-B на nPR-A, через которые экспрессия окситоциновых рецепторов повышается [5, 15]. Следовательно, наше предположение о том, что с помощью клеток венозной крови (нейтрофилов) женщин можно отслеживать влияние прогестерона на уровень окситоцинореактивности миометрия, не подтвердилось. Вместе с тем выявленная способность прогестерона геномно (через ядерные рецепторы) снижать избыточную радикальную активность нейтрофилов, вызванную окситоцином, указывает на важную иммуномодулирующую роль прогестерона в сохранении беременности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов:** Патурова И.Г. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, подготовка, глубокая проработка и утверждение окончательного текста статьи; Полежаева Т.В. – концепция и дизайн работы,



анализ данных, подготовка, глубокая проработка и утверждение окончательного текста статьи; Зайцева О.О., Соломина О.Н., Худяков А.Н., Сергушкина М.И. – сбор и анализ данных; Циркин В.И. – концепция и дизайн работы, анализ данных, подготовка и глубокая проработка текста статьи; Дмитриева С.Л. – сбор данных.

**Authors' contributions:** I.G. Paturova developed the concept and design of the study, collected and analysed data, developed, carefully prepared and approved the final version of the manuscript; T.V. Polezhaeva developed the concept and design of the study, analysed data, developed, carefully prepared and approved the final version of the manuscript; O.O. Zaytseva, O.N. Solomina, A.N. Khudyakov and M.I. Sergushkina collected and analysed data; V.I. Tsirkin developed the concept and design of the study, analysed data, developed and carefully prepared the text of the article; S.L. Dmitrieva collected data.

### Список литературы

1. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты // Нейрохимия. 2010. Т. 27, № 2. С. 93–101.
2. Горшков-Кантакузен В.А., Шникалова М.А. Корреляции уровней окситоцина у детей разных этнических групп с аутизмом и расстройствами аутистического спектра // Бюл. науки и практики. 2016. Т. 12, № 13. С. 171–178. <https://doi.org/10.5281/zenodo.205202>
3. Тепляшина Е.А., Лопатина О.Л., Екимова М.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза // Сиб. мед. журн. 2013. № 8. С. 21–26.
4. Alotaibi M.F. The Response of Rat and Human Uterus to Oxytocin from Different Gestational Stages *in vitro* // Gen. Physiol. Biophys. 2017. Vol. 36, № 1. P. 75–82. [https://doi.org/10.4149/gpb\\_2016022](https://doi.org/10.4149/gpb_2016022)
5. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium // J. Neuroendocrinol. 2014. Vol. 26, № 6. P. 356–369. <https://doi.org/10.1111/jne.12154>
6. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Безмельцева О.М., Бушкова Е.Н., Братухина О.А., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В. Окситоцинореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц и влияние на нее атозибана и дидрогестерона // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2017. Т. 14, № 4. С. 399–413.
7. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic Action of Progesterone Inhibits Oxytocin-Induced Phosphoinositide Hydrolysis and Prostaglandin F<sub>2α</sub> Secretion in the Ovine Endometrium // Endocrinology. 2006. Vol. 147, № 2. P. 937–942. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0869>
8. Bishop C.V. Progesterone Inhibition of Oxytocin Signaling in Endometrium // Front. Neurosci. 2013. Vol. 7. Art. № 138. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00138>
9. Patil A.S., Swamy G.K., Murtha A.P., Heine R.P., Zheng X., Grotegut C.A. Progesterone Metabolites Produced by Cytochrome P450 3A Modulate Uterine Contractility in a Murine Model // Reprod. Sci. 2015. Vol. 22, № 12. P. 1577–1586. <https://doi.org/10.1177/1933719115589414>
10. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы (обзор литературы). Часть 2 // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2018. Т. 15, № 4. С. 625–640.
11. Патурова И.Г., Полежаева Т.В., Худяков А.Н., Соломина О.Н., Безмельцева О.М., Братухина О.А., Циркин В.И. Способность гинипрала изменять негеномное влияние дидрогестерона на свободнорадикальную активность нейтрофилов женщин на разных этапах репродукции // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5, № 4. С. 31–41. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.31>
12. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ефремов А.В. Клиническое значение хемиллюминесцентного ответа лейкоцитов крови при коклюше // Бюл. Сиб. отд-ния РАМН. 2005. № 3(117). С. 44–47.
13. Патурова И.Г., Полежаева Т.В., Худяков А.Н., Безмельцева О.М., Сергушкина М.И., Братухина О.А., Дмитриева С.Л., Циркин В.И. Негеномное и геномное влияния дидрогестерона на адренореактивность нейтрофилов рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов // Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова. 2018. Т. 104, № 4. С. 506–514.
14. Arrowsmith S., Neilson J., Wray S. The Combination Tocolytic Effect of Magnesium Sulfate and an Oxytocin Receptor Antagonist in Myometrium from Singleton and Twin Pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 215, № 6. P. 789.e1–789.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.015>

15. *Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R.* MicroRNAs – Mediators of Myometrial Contractility During Pregnancy and Labour // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9, № 7. P. 391–401. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.96>
16. *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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x>
17. *Yuan M., Jordan F., McInnes I.B., Harnett M.M., Norman J.E.* Leukocytes Are Primed in Peripheral Blood for Activation During Term and Preterm Labour // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15, № 11. P. 713–724. <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gap054>
18. *Mehdi S.F., Pusapati S., Khenhrani R.R., Farooqi M.S., Sarwar S., Alnasarat A., Mathur N., Metz C.N., LeRoith D., Tracey K.J., Yang H., Brownstein M.J., Roth J.* Oxytocin and Related Peptide Hormones: Candidate Anti-Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Art. № 864007. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864007>
19. *Szeto A., Cecati M., Ahmed R., McCabe P.M., Mendez A.J.* Oxytocin Reduces Adipose Tissue Inflammation in Obese Mice // *Lipids Health Dis.* 2020. Vol. 19, № 1. Art. № 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01364-x>
20. *Jankowski M., Broderick T.L., Gutkowska J.* Oxytocin and Cardioprotection in Diabetes and Obesity // *BMC Endocr. Disord.* 2016. Vol. 16, № 1. Art. № 34. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0110-1>
21. *Szeto A., Rossetti M.A., Mendez A.J., Noller C.M., Herderick E.E., Gonzales J.A., Schneiderman N., McCabe P.M.* Oxytocin Administration Attenuates Atherosclerosis and Inflammation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38, № 5. P. 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.009>

## References

1. Grigor'eva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: Structure, Synthesis, Receptors, and Basic Effects. *Neurochem. J.*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 75–83.
2. Gorshkov–Cantacuzene V., Shpikalova M. The Correlation of Oxytocin in Children of Different Ethnic Groups with Autism and Autistic Spectrum Disorder. *Bull. Sci. Pract.*, 2016, vol. 12, no. 13, pp. 171–178. <https://doi.org/10.5281/zenodo.205202>
3. Teplyashina E.A., Lopatina O.L., Ekimova M.V., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. Rol' oksitotsina i oksitotsinovykh retseptorov v regulyatsii reproduktivnykh funktsiy i follikulogeneza [Role of Oxytocin and Oxytocin Receptors in the Regulation of the Reproductive Function and Folliculogenesis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, no. 8, pp. 21–26.
4. Alotaibi M.F. The Response of Rat and Human Uterus to Oxytocin from Different Gestational Stages *in vitro*. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2017, vol. 36, no. 1, pp. 75–82. [https://doi.org/10.4149/gpb\\_2016022](https://doi.org/10.4149/gpb_2016022)
5. Arrowsmith S., Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J. Neuroendocrinol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 356–369. <https://doi.org/10.1111/jne.12154>
6. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Bezmel'tseva O.M., Bushkova E.N., Bratukhina O.A., Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V. Oksitotsinoreaktivnost' eritrotsitov beremennykh zhenshchin i rozhenits i vliyanie na nee atosibana i didrogesterona [Oxytocin Reactivity of Erythrocytes in Pregnant Women and Parturient Women and the Impact on It of Atosiban and Dydrogesterone]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 399–413.
7. Bishop C.V., Stormshak F. Nongenomic Action of Progesterone Inhibits Oxytocin-Induced Phosphoinositide Hydrolysis and Prostaglandin F<sub>2α</sub> Secretion in the Ovine Endometrium. *Endocrinology*, 2006, vol. 147, no. 2, pp. 937–942. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0869>
8. Bishop C.V. Progesterone Inhibition of Oxytocin Signaling in Endometrium. *Front. Neurosci.*, 2013, vol. 7. Art. no. 138. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00138>
9. Patil A.S., Swamy G.K., Murtha A.P., Heine R.P., Zheng X., Grotegut C.A. Progesterone Metabolites Produced by Cytochrome P450 3A Modulate Uterine Contractility in a Murine Model. *Reprod. Sci.*, 2015, vol. 22, no. 12, pp. 1577–1586. <https://doi.org/10.1177/1933719115589414>
10. Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N., Anisimov K.Yu. Oksitotsinovyie retseptory (obzor literatury). Chast' 2 [Oxytocin Receptors (Literature Review). Part 2]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 625–640.

11. Paturova I.G., Polezhaeva T.V., Khudyakov A.N., Solomina O.N., Bezmel'tseva O.M., Bratukhina O.A., Tsirkin V.I. The Ability of Gynipral to Modify Dydrogesterone's Non-Genomic Effects on the Free-Radical Activity of Neutrophils in Women at Different Stages of Reproduction. *J. Med. Biol. Res.*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 31–41. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.31>

12. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Efremov A.V. Klinicheskoe znachenie khemilyuminescentnogo 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, no. 3, pp. 44–47.

13. Paturova I.G., Polezhaeva T.V., Khudyakov A.N., Bezmel'tseva O.M., Sergushkina M.I., Bratukhina O.A., Dmitrieva S.L., Tsirkin V.I. Negenomnoe i genomnoe vliyaniya didrogesterona na adrenoreaktivnost' neytrofilov rozhenits i zhenshchin s ugrozoy prezhdvremennykh rodov [Nongenomic and Genomic Influence of Dydrogesterone on the Adrenoreactivity of Neutrophils of Pregnant Women and Women with Threatened Preterm Labor]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova*, 2018, vol. 104, no. 4, pp. 506–514.

14. Arrowsmith S., Neilson J., Wray S. The Combination Tocolytic Effect of Magnesium Sulfate and an Oxytocin Receptor Antagonist in Myometrium from Singleton and Twin Pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, vol. 215, no. 6, pp. 789.e1–789.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.015>

15. Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R. MicroRNAs – Mediators of Myometrial Contractility During Pregnancy and Labour. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2013, vol. 9, no. 7, pp. 391–401. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.96>

16. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00229.x>

17. Yuan M., Jordan F., McInnes I.B., Harnett M.M., Norman J.E. Leukocytes Are Primed in Peripheral Blood for Activation During Term and Preterm Labour. *Mol. Hum. Reprod.*, 2009, vol. 15, no. 11, pp. 713–724. <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gap054>

18. Mehdi S.F., Pusapati S., Khenhrani R.R., Farooqi M.S., Sarwar S., Alnasarat A., Mathur N., Metz C.N., LeRoith D., Tracey K.J., Yang H., Brownstein M.J., Roth J. Oxytocin and Related Peptide Hormones: Candidate Anti-Inflammatory Therapy in Early Stages of Sepsis. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, Art. no. 864007. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864007>

19. Szeto A., Cecati M., Ahmed R., McCabe P.M., Mendez A.J. Oxytocin Reduces Adipose Tissue Inflammation in Obese Mice. *Lipids Health Dis.*, 2020, vol. 19, no. 1, Art. no. 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01364-x>

20. Jankowski M., Broderick T.L., Gutkowska J. Oxytocin and Cardioprotection in Diabetes and Obesity. *BMC Endocr. Disord.*, 2016, vol. 16, no. 1, Art. no. 34. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0110-1>

21. Szeto A., Rossetti M.A., Mendez A.J., Noller C.M., Herderick E.E., Gonzales J.A., Schneiderman N., McCabe P.M. Oxytocin Administration Attenuates Atherosclerosis and Inflammation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, vol. 38, no. 5, pp. 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.009>

Поступила в редакцию 06.03.2023 / Одобрена после рецензирования 24.10.2023 / Принята к публикации 01.11.2023.

Submitted 6 March 2023 / Approved after reviewing 24 October 2023 / Accepted for publication 1 November 2023.