

Вплив пептидоглікану клітинної стінки золотистого стафілокока на механізми регуляції аденілатциклазною сигнальною системою скоротливої активності міометрія щурів

Л.С. Насібян, І.Б. Філіппов

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: phil@biph.kiev.ua

Досліджено вплив пептидоглікану клітинної стінки золотистого стафілокока на окремі ланки аденілатциклазної сигнальної системи, що беруть участь у регуляції скоротливої активності міометрія щурів. Спонтанні та викликані простагландином F_{2a} скорочення міометрія були пригнічені прикладанням неселективного агоніста адренорецепторів норадrenalіну та селективного агоніста β₂-адренорецепторів сальбутамолу, після чого аплікація на їх тлі пептидоглікану повністю відновлювала скоротливу активність. Те саме відбувалось при активації аденілатциклази форсколіном. Коли ж за допомогою прикладання 8-бром-цАМФ або неселективного блокатора цАМФ-залежних фосфодіестераз папаверину внутрішньоклітинний вміст циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) був підвищений, а скоротливість міометрія пригнічена, пептидоглікан не проявляв моделювальних властивостей. За умов активації G_s-білка холерним токсином пептидоглікан відновлював спонтанну активність та посилював простагландинвикликані скорочення. За умов деактивації коклюшим токсином G_{i/o}-білків він втрачав здатність поновлювати спонтанну і викликану скоротливу активність міометрія, що були пригнічені прикладанням агоністів β-адренорецепторів або форсколіну. Отже, вплив пептидоглікану на скоротливість міометрія щурів пов'язаний з його здатністю призводити до швидкої десенситизації аденілатциклази внаслідок збільшення функціональної активності G_i-білка.

Ключові слова: пептидоглікан; золотистий стафілокок; міометрій; скоротливість; аденілатциклазна сигнальна система; G-білки.

ВСТУП

Особливості скоротливої діяльності міометрія зумовлюють репродуктивну здатність матки, нормальний матково-плацентарний кровообіг, трофіку самого міометрія під час вагітності та поза неї, зміщення та розтягнення м'язових шарів матки при розвитку вагітності, а також адекватні зміни усіх її шарів при підготовці до пологів [1]. Один з важливих механізмів регуляції скоротливості міометрія контролюється аденілатциклазною системою (АЦС), яка завдяки кальційчутливим аденілатциклазам (АЦ) функціонально пов'язана з обміном Ca²⁺.

АЦС локалізована в плазматичній мембрані клітини та складається з функціональних блоків трьох типів: мембранних рецепторів (рецепторний компонент), гуанозинтрифосфатз'язувальних білків (G-білків) і власне АЦ (каталітичний компонент), кожен з яких представлений у клітині різними підтипами або ізоформами. G_s-, G_o- та G_i-підродина G-білків відіграють роль ланки, яка є сполучником між активованим рецептором і АЦ, відповідальною за зміну концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітині. У міометрії активність АЦ індукується ендogenousними агоністами (катехоламіни, простагландини тощо) при

© Л.С. Насібян, І.Б. Філіппов

активації β 2-адренорецепторів і рецепторів до простагландину E2, які спряжені з Gs-білком. [2].

Популяції різних підтипів адренорецепторів, які являють собою перший функціональний блок АЦС, неоднаково представлені в різних шарах міометрія. У циркулярному шарі переважають α -адренорецептори, стимуляція яких спричинює скорочення міометрія, тоді як у повздовжньому - β -адренорецептори (85% – β 2-тип), активація яких його розслаблює [3 – 5].

Згідно з даними мікробіологічних досліджень, 25–40 % передчасних пологів зумовлені внутрішньоматковою інфекцією [6]. Вважається, що саме вона запускає цей процес через активацію вродженого (неспецифічного) імунітету. Розпізнавання мікроорганізмів може відбуватися за участю Toll-подібних рецепторів (TLR), які у свою чергу сприяють напрацюванню таких прозапальних хемокинів і цитокінів як інтерлейкин-8 (ІЛ-8), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) і фактор некрозу пухлин- α (ФНПа) [7].

Функції клітини-хазяїна часто порушують бактерії зміною внутрішньоклітинної концентрації цАМФ. Ферменти, що беруть участь у кожному етапі метаболізму цАМФ, у тому числі Gs-, Gi/o-білки, аденілатциклаза та фосфодіестерази є мішенями для різних патогенів [8, 9].

У плаценті людини виявлені TLR 1-10, а в клітинах епітелію амніону і міометрія - TLR 2. Показано, що експресія останніх помітно зростає під час пологів, у тому числі передчасних [10]. Відомо, що TLR 2 можуть бути залучені у патогенез репродуктивних розладів і хронічних запальних процесів, оскільки здатні розпізнавати широкий спектр бактеріальних продуктів, включаючи компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій: пептидоглікан, тейхоєві кислоти та ліпопротеїни. Нами було показано, що вплив пептидоглікану як агоніста TLR 2 на скоротливу активність міометрія залежить від гормонального фону [12].

Метою нашої роботи було з'ясувати механізм впливу пептидоглікану золотистого стафілокока на регуляцію аденілатциклазною сигнальною системою скоротливої активності міометрія щурів.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на смужках міометрія статевозрілих самиць-щурів лінії Вістар масою 200-250 г при дотримуванні положень Конвенції з біоетики Ради Європи [Страсбург, 1986]. Для моделювання псевдовагітності тварини отримували препарат естрогену за допомогою одноразового перорального введення 17- β -естрадіолу в дозі 1 мкг на тварину протягом 2 діб («Schering», Німеччина), після чого їм щоденно вводили підшкірно медроксипрогестерон у дозі 0,2 мг на тварину («Пфайзер», Бельгія). Загальна тривалість введення препарату естрогену становила 22 доби, що відповідає середній тривалості вагітності у щурів. Використана послідовність введення спочатку 17- β -естрадіолу сприяє збільшенню щільності рецепторів прогестерону, а подальші зміни морфології матки зумовлюються тільки послідовною дією прогестерону. Такий підхід дає можливість відтворити повну морфологічну картину вагітної матки з характерною для неї функціональною проліферацією ендометрія, гіпертрофією міометрія та утворенням щілинних контактів між гладеньком'язовими клітинами (ГМК) [11].

Самиць щурів було розділено на три групи по 15 тварин у кожній: до I (контрольної) групи увійшли тварини, що отримували лише препарат естрогену, до II – псевдовагітні на 14-ту добу та до III – на 22-гу добу гестації. Усіх тварин наркотизували ефіром та декапітували. Роги матки швидко видаляли і поміщали в нагрітий (37° C), оксигенований (95% O₂ і 5% CO₂) розчин Кребса (ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9, CaCl₂ – 1,8, MgCl₂ – 1,2, NaH₂PO₄ – 1,2, NaHCO₃ – 15,5, глюкоза – 11,5 (рН 7,4). Після того, як їх розрізали

уздовж, очищали від сполучної тканини та ендометрію, нарізали смужки довжиною 0,7 – 1,0 см і шириною 0,2 – 0,3 см та поміщали в проточну камеру, в якій один кінець препарату був зафіксований нерухомо, а другий – прикріплений до ємнісного датчика сили з базовим навантаженням 3 мН. Скоротливу активність записували через аналогово-цифровий перетворювач на комп'ютер і паралельно на чорнильний самописець. Про характер скорочень гладеньких м'язів (ГМ) матки й впливу на них пептидоглікану судили за їхньою середньою частотою та амплітудою протягом 10 хв. Скоротливу активність матки оцінювали в одиницях Монтевідео (МУ) [12]. Для ідентифікації участі G-білків у ефектах пептидоглікану використовували коклюшний та холерний токсини. Коклюшний екзотоксин, ізольований з культури *Bordetella pertussis*, використовується для інактивації Gi/o-білків. Субодиниця А холерного токсину, ізольована з *Vibrio cholerae*, викликає АДФ-рибозилування залишку аргініну в α -субодиниці Gs-білка, пригнічуючи ГТФазу й зберігаючи цю субодиницю в безупинно активованому стані. Останнє збільшує каталітичну активність аденілатциклази, що призводить до значного зростання внутрішньоклітинного вмісту цАМФ, а також зниження її реакції на дію гормонів. Смужки міометрія щурів до експериментів витримували в нормальному розчині Кребса зі знизеним вмістом Ca^{2+} (1,25 ммоль/л) та Mg^{2+} (0,6 ммоль/л) з додаванням 6 мкг/мл коклюшного або холерного токсинів при 36°C протягом 15 – 18 год. Також для активації аденілатциклази використовували форсколін (1, 10 мкмоль/л). Всі досліджувані речовини були від фірми “Sigma-Aldrich” (США). Пептидоглікан розводили в 0,9%-му розчині NaCl у концентрації 2 мг/мл та додавали до розчину Кребса із розрахунку 0,003 мг/мл. Простагландин F2 α , попередньо розчинений в етанолі в базовій концентрації 20 ммоль/л, додавали до розчину Кребса в концентрації 10 мкмоль/л. Для активації β -адренорецепторів повздовжніх м'язів

матки використовували неселективний агоніст норадреналін (10 мкмоль/л) та селективний агоніст до β_2 -адренорецепторів сальбутамол (1 мкмоль/л), які вводили в розчин Кребса перед аплікацією. Також використовували мембранопрониклий аналог цАМФ 8-бром-цАМФ (10 мкмоль/л) та блокатор цАМФ-залежних фосфодіестераз папаверин (1 мкмоль/л).

Для кожного типу експерименту результати усереднювали і наводили у вигляді середнє \pm стандартна похибка середнього з позначенням числа смужок «n», на яких вони отримані. Статистичне порівняння значень під впливом пептидоглікану, простагландину F2 α та контрольних проводили за допомогою парного критерію t Стьюдента, а між групами за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою Бонферроні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано, що в усіх трьох групах норадреналін зменшував амплітуду і тривалість спонтанних скорочень міометрія та не змінював їхню частоту (рис. 1). Амплітуда спонтанних скорочень у невагітних тварин зменшувалася на $83,03 \pm 0,29$ %, у псевдовагітних на 14-ту добу – на $84,43 \pm 0,93$ %, а наприкінці гестації – на $63,49 \pm 5,85$ % порівняно з контролем.

Виявилось, що під впливом норадреналіну (після попередньої 30-хвилинної дії пептидоглікану) сила скорочення міометрія у щурів I групи збільшилася на $3,4 \pm 0,26$ %, II групи зменшилася на $27,06 \pm 0,55$ %, а III - зросла на $48,51 \pm 0,55$ % відносно контролю. Частота скорочень мала незначні зміни як під дією пептидоглікану, так і при подальшому прикладанні норадреналіну на його тлі. У тварин I та III груп при сумісній дії норадреналіну та пептидоглікану значення амплітуд скорочень були більші порівняно з контролем (див. рис. 1).

Різницю у скоротливій активності міометрія щурів між трьома групами тварин під дією пептидоглікану та при його сумісній

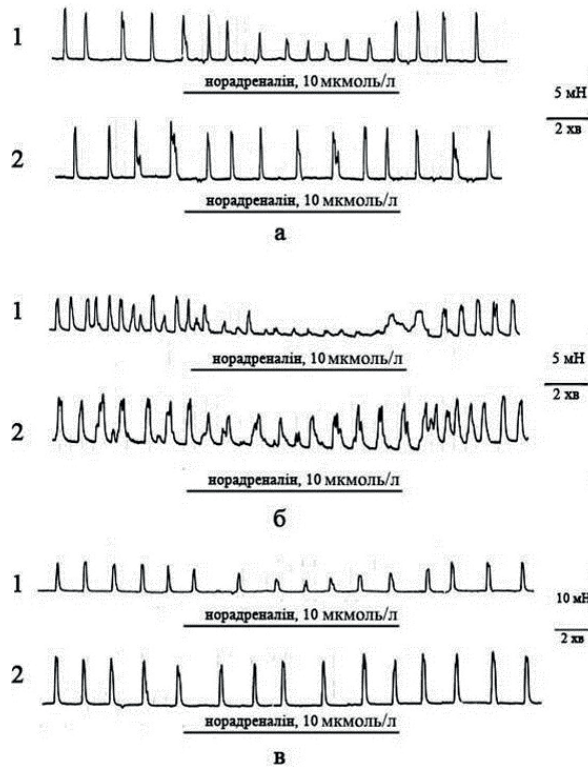


Рис. 1. Вплив пептидоглікану клітинної стінки золотистого стафілокока на викликане норадреналіном пригнічення спонтанних скорочень міометрія шурів: а - тварини, яким вводили препарат естрогену, б - щури на 14-ту та в- на 20-ту добу псевдовагітності. 1 - пригнічення спонтанної активності під дією норадреналіну; 2 - дія норадреналіну на 30-й хвилині аплікації пептидоглікану

дії з норадреналіном добре видно при зіставленні показника скоротливого індексу МУ (рис. 2). Пептидоглікан у трьох групах тварин статистично вірогідно збільшував МУ, а саме: у I групі – на $13,2 \pm 0,73$ %, у II – на $34,58 \pm 2,63$ % та у III – на $57,01 \pm 2,49$ % відносно контролю. На тлі сумісної дії пептидоглікану та норадреналіну значення МУ для тварин I та II груп зменшувалися щодо контролю на $9,53 \pm 1,22$ та $27,06 \pm 1,55$ % відповідно. Для III групи тварин значення МУ, навпаки, перевищувало контрольне на $29,95 \pm 2,89$ %. Таким чином, пептидоглікан пригнічує гальмівну дію норадреналіну на спонтанні скорочення міометрія як у невагітних, так і у псевдовагітних шурів внаслідок підсилення скоротливої активності.

Оскільки відповіді м'язових смужок матки від псевдовагітних та невагітних шурів

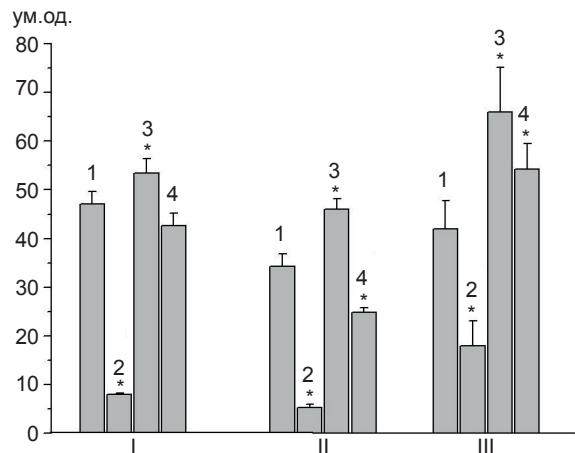


Рис. 2. Зміни активності матки шурів під дією норадреналіну та пептидоглікану. I – щури, після прийому препарату естрогену; II і III – щури на 14-ту та 20-ту добу псевдовагітності. Значення одиниць Монтевідео в контролі (1), під дією норадреналіну (2) і пептидоглікану (3) та при сумісній їх дії (4); приведені середні значення \pm середня похибка, $n=15$ для кожного випадку; * $P<0,0125$ порівняно з контролем

були подібні, подальші експерименти проводили на міометрії тварин, які попередньо отримували лише препарат 17- β -естрадіол.

Для того, щоб виявити, чи реалізується блокувальний ефект пептидоглікану на розслаблення простагландиніндукованих скорочень міометрія, викликаних різними активаторами АЦС, крім неспецифічного агоніста адренорецепторів норадреналіну, ми використали також салбутамол, селективний агоніст β_2 -адренорецепторів, та форсколін, прямий активатор аденілатциклаз. Під дією цих речовин амплітуда та тривалість викликаних скорочень міометрія зменшувалися. Однак прикладання пептидоглікану нівелювало їхню гальмівну дію: скоротливість у більшості випадків відновлювалася майже до вихідних значень (рис. 3).

Оскільки бактеріальні патогени можуть впливати безпосередньо на різні ланки проведення сигналу АЦС від рецептора до ефектора, результати наступної серії досліджень мали показати, чи впливає пептидоглікан на активність Gs- та Gi/o-

білків, а також на розслаблення ГМ матки. Для з'ясування ролі G-білків в ефектах пептидоглікану досліди проводили після тривалого витримування смужок міометрія в розчині Кребса з додаванням холерного або коклюшного токсинів. Активація Gs-білка холерним токсином зменшувала амплітуду спонтанних скорочень до 0,5 - 1 мН, та ніяк не перешкождала стимулювальній дії пептидоглікану. Скоротлива активність під його впливом зростала в середньому у 8 разів відносно контролю (рис. 4, а1). Слід зазначити, що прикладання простагландину F2 α теж активувало скоротливу активність, яку пептидоглікан дещо підсилював. Амплітуда викликаних пептидогліканом скорочень збільшувалася внаслідок зниження базального тону. Відновлення простагландином F2 α скоротливої активності ГМ матки, попередньо оброблених холерним токсином, відбувається, очевидно, внаслідок кальційіндукованого пригнічення активності аденілатциклаз [13], а дія пептидоглікану за цих умов, можливо, зумовлена іншим механізмом.

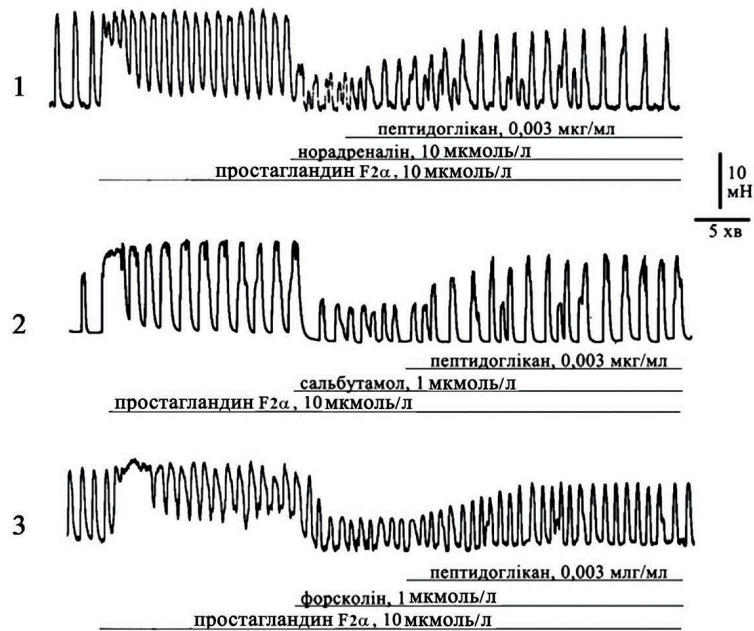


Рис. 3. Блокування пептидогліканом розслаблення міометрія шурів, викликаного активацією β_2 -адренорецепторів або аденілатциклази. Типові реєстрації відновлення пептидогліканом, пригнічених норадреналіном (1), салбутамолом (2) і форсколіном (3) скоротливих реакцій міометрія шурів, викликаних прикладанням простагландину F2 α

При обробці смужок міометрія коклюшним токсином аплікація сальбутамолу або форсколіну зменшувала спонтанні скорочення на 80, а викликані – в середньому на 75 %. Прикладання пептидоглікану на тлі сальбутамолу або форсколіну, як у разі спонтанних або викликаних скорочень, не відновлювало скоротливої активності

міометрія (див. рис. 4, б). Отже, за умов інактивації Gi/o-білків коклюшним токсином пептидоглікан не виявив стимулювальних властивостей. Останнє свідчить про його здатність прямо чи опосередковано активувати саме цей клас G-білків, що призводить до пригнічення активності аденілатциклаз міометрія.

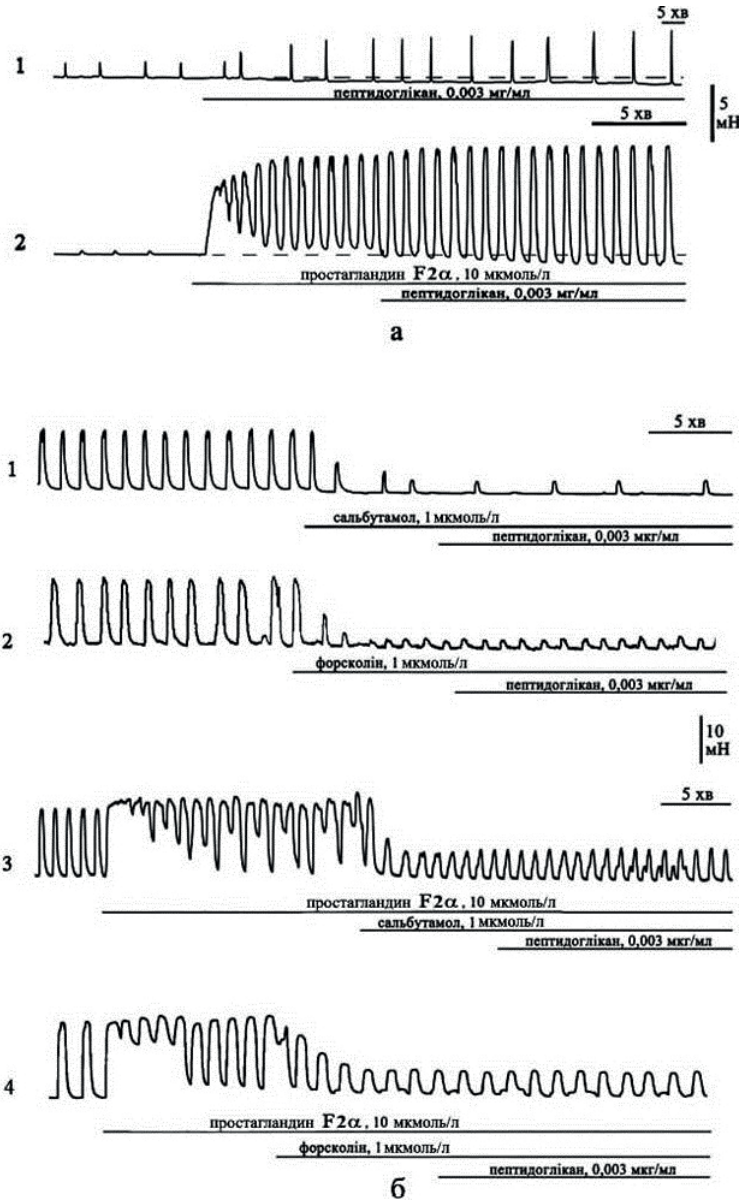


Рис. 4. Вплив пептидоглікану на скорочення міометрія шурів, попередньо оброблених холерним (а) та коклюшним (б) токсинами. На а: спонтанна скоротлива активність (1) і скорочення, викликане прикладанням простагландину F2α (2). Пунктирна лінія під кривою скорочення – вихідний рівень базального тонусу. На б: спонтанна скоротлива активність (1, 2); скорочення, активовані прикладанням простагландином F2α (3, 4)

Збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ аденілатциклазою стимулює активність протеїнкінази-А (ПК-А), що призводить: 1) до фосфорилування легких ланцюгів міозину, знижуючи спорідненість цього ферменту до комплексу кальцій-кальмодулін; 2) активації кальційзалежних калієвих каналів великої провідності або інактивації потенціалзалежних кальцієвих каналів; 3) фосфорилування Rho-кінази тощо [13]. Врешті кожна з цих подій розслаблюватиме міометрій. Враховуючи вищезгадане, дослідили дію пептидоглікану на скоротливість міометрія за умов підвищеного внутрішньоклітинного вмісту цАМФ у гладеньком'язових клітинах матки, яке не пов'язане з активацією зв'язаної з рецептором аденілатциклази. Для цього використали мембранопрониклу форму цАМФ 8-бром-цАМФ та блокатор цАМФ-залежних фосфодіестераз папаверин. З рис. 5 видно, що 8-бром-цАМФ пригнічує спонтанну і викликану скоротливу активність, яка після прикладання пептидоглікану залишалася незмінною. У разі блокування цАМФ-залеж-

них фосфодіестераз папаверином він теж не відновлював скорочення (див. рис. 5,1). Таким чином пептидоглікан не впливає на механізми розслаблення ГМ матки активованими цАМФ.

Відомо, що β 2-адренорецептори експресовані на багатьох типах клітин, що беруть участь в імунорегуляції, включаючи клітини неімунної системи зі здатністю викликати імунну відповідь (клітини глії та ендотелію, фібробласти тощо). Відповідно до сучасних поглядів [14] при активації β -адренорецепторів, спряжених з Gs-білком, міометрій розслаблюється внаслідок підвищення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ, зумовленого стимуляцією аденілатциклази. Цей фермент діє як вторинний посередник, здатний активувати ПК-А або ЕРАС – обмінні білки, що прямо активуються цАМФ. ПК-А відноситься до внутрішньоклітинних ферментів АЦС та каталізує процес фосфорилування за серином або треоніном цитоплазматичні мітогенактивовані протеїнкінази р38 (р38 МАПК) або проникає в ядро і фосфорилує

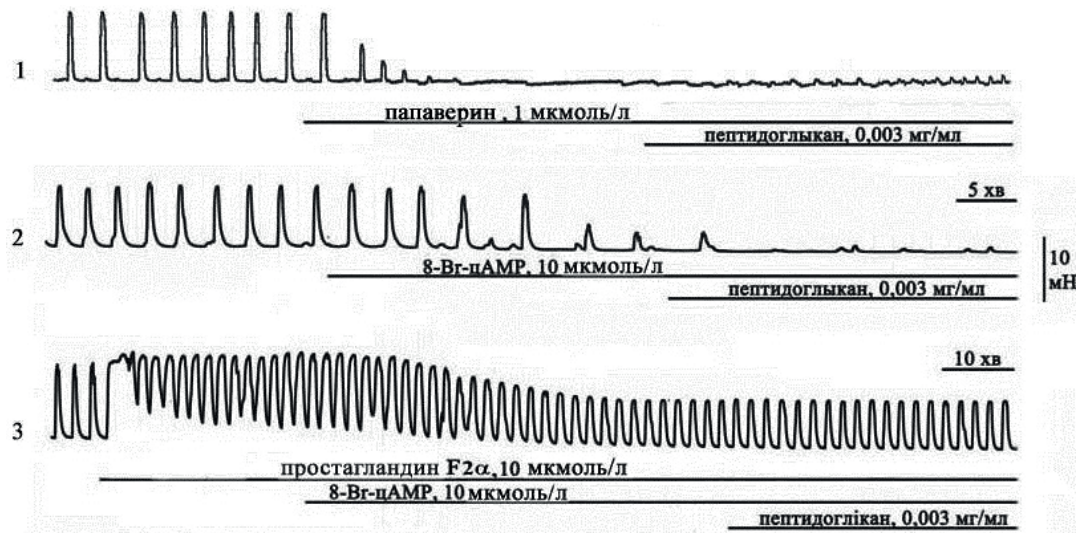


Рис. 5. Відсутність впливу пептидоглікану на розслаблення міометрія шурів, зумовлена дією 8-бром-цАМФ або папаверину. 1 і 2 – спонтанна скоротлива активність міометрія; 3 – скорочення міометрія, викликане прикладанням простагландину F2 α

цАМФ-залежний транскрипційний фактор CREB (від англ. cAMP response element-binding protein), в той час як білки ERAC-1 і ERAC-2 додатково трансформують сигнали з залученням малих Ras-подібних ГТФаз. У клітинах міометрія підвищення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ залежно від гормонального статусу тварини може призводити до МАПК-залежного збільшення експресії циклооксигенази-2 та синтезу простагландинів E2, I2 та F2 α [15]. Наші результати показали, що пептидоглікан не має впливу на механізми передачі внутрішньоклітинної сигналізації, активованої цАМФ/ПК-А.

Також ми виявили, що активація Gs-білка за допомогою холерного токсину не впливала на утеротонічні властивості пептидоглікану. Навпаки, за умов інактивації Gi/o-білків коклюшним токсином пептидоглікан втрачав здатність активувати скорочення міометрія. Гетеротримерні регуляторні Gi-білки гальмівного класу теж можуть бути залучені у передачу внутрішньоклітинних сигналів від мікробних подразників. Відомо, що ліпополісахариди здатні прямо активувати Gai-білки [16,17]. Gai2-білки є важливим негативним регулятором запалення [18]. Під дією трансформуючого фактора росту β Gi-білок активує ERK 1/2, що призводить до пригнічення ліпополісахаридіндукованої запальної реакції внаслідок блокування сигнальної ланки ядерного фактора $\kappa\beta$ і p38 МАПК.

Таким чином, зміни в скоротливій активності міометрія шурів контрольної групи агоністом TLR-2 пептидогліканом клітинної стінки золотистого стафілокока зумовлені швидкою десенситизацією аденилатциклази внаслідок збільшення функціональної активності Gi-білка. Отже, ми визначили, що зниження чутливості АЦС до гормонів при інфікуванні лежить в основі розвитку патологічних змін в репродуктивній системі.

Л.С. Насибян, И.Б. Филиппов

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОГЛИКАНА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА НА МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИОМЕТРИЯ КРЫС

Исследовано влияние пептидогликана клеточной стенки золотистого стафилококка на отдельные звенья аденилатциклазной сигнальной системы, участвующих в регуляции сократительной активности миометрия крыс. Спонтанные и вызванные простагландином F2 α сокращения миометрия были подавлены приложением неселективного агониста адренорецепторов норадrenalина и селективного агониста β 2-адренорецепторов салбутамола, после чего аппликация на их фоне пептидогликана приводила к полному восстановлению сократительной активности. То же самое происходило при прямой активации аденилатциклазы форсколином. Когда же с помощью 8-бром-цАМФ или приложением неселективного блокатора цАМФ-зависимых фосфодиэстераз папаверина внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) было повышено, а сократимость миометрия угнетена, пептидогликан не проявлял модулирующего действия. В условиях активации Gs-белка холерным токсином пептидогликан восстанавливал спонтанную активность и усиливал простагландинвызванные сокращения. При деактивации коклюшным токсином Gi/o-белков он терял способность восстанавливать спонтанную и вызванную сократительную активность миометрия, которые были подавлены приложением агонистов β -адренорецепторов или форсколином. Сделан вывод, что влияние пептидогликана на сократимость миометрия крыс связано с его способностью приводить к быстрой десенситизации аденилатциклазы за счет увеличения функциональной активности Gi-белка.

Ключевые слова: пептидогликан; золотистый стафилококк; миометрий; сократимость; β -адренорецепторы; G-белки; аденилатциклазная сигнальная система; G-белки.

L.S. Nasibyan, I.B. Philippov

EFFECT OF PEPTIDOGLYCANE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CELL WALL ON THE MECHANISM OF REGULATION OF CONTRACTILE ACTIVITY OF RAT MYOMETRIUM BY ADENYLATE CYCLASE SYSTEM

The revue deals with the role of each component of adenylate cyclase regulatory system in the rat myometrial contractile activity modulation by the peptidoglycane of Staphylococcus

aureus. Noradrenalin and salbutamol were used to investigate peptidoglycane impact on the myometrial β -adrenergic receptors. It was shown that inhibited by these substances myometrial contractility increased to the initial level after peptidoglycane application. The same effect we observed under the cAMP level elevation by forskolin. Peptidoglycan's ability to strengthen contractions was inhibited by the 8-brom-cAMP and papaverine application. Stimulation of Gs-protein by the cholera toxin didn't influence on the peptidoglycane effect while the blocking of Gi/o-protein by the pertussis toxin caused stopping it's manifestation. We concluded that the modulating effect of peptidoglycane implemented via Gi/o-protein activation, which causes adenylatcyclase desensitization.

Key words: peptidoglycane; Staphylococcus aureus; myometrium; contractility; β -adrenoceptors; adenylate cyclase regulatory system; G-protein.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

REFERENCES

- Challis JR, Sloboda DM, Alfaidi N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, Whittle WL, Newnham JP. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 2002; Jul;124(1):1-17.
- Casey ML, Smith J, Alasbrook G, MacDonald PC. Activation of adenylyl cyclase in human myometrial smooth muscle cells by neuropeptides. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; Sep;82(9):3087-92.
- Clouse AK, Riedel E, Hieble JP, Westfall TD. The effects and selectivity of β -adrenoceptor agonists in rat myometrium and urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2007 Nov 14;573(1-3):184-9.
- Liu YL, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometrial muscle by β 2-adrenergic receptors but not β 1-adrenergic receptors. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; Oct;179(4):895-8.
- Olsson OA, Persson CG. Relaxing potency of terbutaline and orciprenaline on rat uterus. *J Pharm Pharmacol*. 1971; Nov;23(11):878-9.
- Nasibyan L, Philippov I. Modulation of rat myometrium contractile activity by peptidoglycane of Staphylococcus Aureus cell wall. *Fiziol zh* 2014; 60(5):62-72.
- Lin HY, Tang CH, Chen YH, Wei IH, Chen JH, La CH, Lu DY. Peptidoglycan enhances proinflammatory cytokine expression through the TLR2 receptor, MyD88, phosphatidylinositol 3-kinase/AKT and NF-kappaB pathways in BV-2 microglia *Int Immunopharmacol*. 2010 Aug;10(8):883-91.
- Liu YL, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometrial muscle by β 2-adrenergic receptors but not β 1-adrenergic receptors. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; Oct;179(4):895-8.
- Ahuja N, Kumar P, Bhatnagar R. The adenylate cyclase toxins. *Crit Rev Microbiol*. 2004; 2004;30(3):187-96.
- Li P, Neubig RR, Zingarelli B, Borg K, Halushka PV, Cook JA, Fan H. Toll-like receptor-induced inflammatory cytokines are suppressed by Gain of function or overexpression of Gai2 protein. *Inflammation*. 2012 Oct;35(5):1611-7.
- O'Brien M, Morrison JJ, Smith TJ. Upregulation of PSCDBP, TLR2, TWIST1, FLJ35382, EDNRB, and RGS12 gene expression in human myometrium at labor. *Reprod Sci*. 2008; Apr;15(4):382-93.
- MacKenzie LW, Cole WC, Garfield RE. Structural and functional studies of myometrial gap junctions. *Acta physiol Hung*. 1985;65(4):461-72.
- Nasibyan L, Philippov I. Modulation of rat myometrium contractile activity by peptidoglycane of Staphylococcus Aureus cell wall. *Fiziol Zh*. 2014; 60(5):62-72.
- Caldwell KK, Boyajian CL, Cooper DMF. The effects of Ca^{2+} and calmodulin on adenylyl cyclase activity in plasma membranes derived from neural and nonneural cell. *Cell Calcium*. – 1992; Feb;13(2):107-21.
- Li P, Neubig RR, Zingarelli B, Borg K, Halushka PV, Cook JA, Fan H. Toll-like receptor-induced inflammatory cytokines are suppressed by Gain of function or overexpression of Gai2 protein. *Inflammation*. 2012 Oct;35(5):1611-7.
- Benovic JL. Novel β 2-adrenergic receptor signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; des; 110(6): S229-S235.
- Lentschat A, Karahashi H, Michelsen KS, Thomas LS, Zhang W, Vogel SN, Arditi M. Mastoparan, a G protein agonist peptide, differentially modulates TLR4- and TLR2-mediated signaling in human endothelial cells and murine macrophages. *J Immunol*. 2005 Apr 1; 174(7):4252-61.
- Fan H, Li P, Zingarelli B, Borg K, Halushka PV, Birnbaumer L, Cook JA. Heterotrimeric G α (i) proteins are regulated by lipopolysaccharide and are anti-inflammatory in endotoxemia and polymicrobial sepsis. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Mar;1813(3):466-72.

Матеріал надійшов до редакції 28.04.2015