

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**РОЛЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ИШЕМИЧЕСКОМ  
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ СЕРДЦА**

© Л. Н. Маслов,<sup>1</sup> С. Ю. Цибульников,<sup>1</sup> Е. С. Прокудина,<sup>1</sup> Ю. В. Бушов,<sup>2</sup>  
И. Ф. Нам,<sup>3</sup> Е. А. Нестеров,<sup>3</sup> Ю. Б. Лешманов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального  
исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru;

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
Томск, Россия

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
Томск, Россия

Данные о роли катехоламинов в ишемическом preconditionировании (ИПре) носят противоречивый характер. Авторы ряда работ не обнаружили влияния ИПре на уровень норадреналина в миокарде или поступление норадреналина в перфузат, оттекающий от сердца. Другие исследователи отмечали подъем уровня интерстициального норадреналина или выброс этого нейротрансмиттера из миокарда в ответ на ИПре.  $\beta$ -Адренорецепторы (АР) не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ИПре, но задействованы в инотропном эффекте preconditionирования. Установлено, что кардиопротекторный эффект ИПре связан с активацией  $\alpha_1$ -АР. Согласно данным одних авторов, истощение депо эндогенных катехоламинов приводит к исчезновению кардиопротекторного эффекта ИПре, а другие результаты говорят о том, что протекторный эффект preconditionирования сохраняется после уменьшения количества депонированных катехоламинов. Мобилизация эндогенных катехоламинов перед коронароокклюзией повышает устойчивость сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР имитирует кардиопротекторный эффект ИПре. Кардиопротекторный эффект  $\alpha_1$ -адреномиметиков опосредован через  $G_{1/o}$ -белки и связан с активацией протеинкиназы С и открытием митоК<sub>АТФ</sub>-каналов. Установлено, что предварительная стимуляция  $\beta$ -АР способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. Молекулярный механизм кардиопротекторного действия стимуляции  $\beta$ -АР отличается от сигнального механизма ИПре.

*Ключевые слова:* сердце, ишемическое preconditionирование, норадреналин, адренорецепторы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 5. С. 521—535. 2018

L. N. Maslov,<sup>1</sup> S. Yu. Tsubulnikov,<sup>1</sup> E. S. Prokudina,<sup>1</sup> Yu. V. Bushov,<sup>2</sup> I. F. Nam,<sup>3</sup> E. A. Nesterov,<sup>3</sup> Yu. B. Lishmanov.<sup>1,3</sup> ROLE OF ADRENERGIC SYSTEM IN THE ISCHEMIC PRECONDITIONING OF THE HEART. <sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; <sup>2</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia; <sup>3</sup> Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

Data on the role of catecholamines in the ischemic preconditioning (IPre) is controversial. The authors of a number of studies found no effect of IPre at the level of norepinephrine in the my-

ocardium or norepinephrine entry in the coronary effluent. Other researchers have noted the rise of the interstitial norepinephrine level or release of this neurotransmitter in the myocardium in response to IPre.  $\beta$ -Adrenoceptors (AR) do not participate in the infarct-limiting effect of IPre but are involved in the inotropic effect of preconditioning. It was established that the cardioprotective effect of IPre is associated with activation of the  $\alpha_1$ -AR. According to some authors, the depletion of the store of endogenous catecholamines leads to the disappearance of the cardioprotective effect of IPre and the other results say that the protective effect of preconditioning saved after reducing the amount of stored catecholamines. Mobilization of endogenous catecholamines before coronary occlusion increases heart resistance to the pathogenic impact of ischemia and reperfusion. Stimulation of the  $\alpha_1$ -AR mimics the cardioprotective effect of IPre. The cardioprotective effect of  $\alpha_1$ -agonists is mediated through  $G_{i/o}$ -proteins and is linked to protein kinase C activation and opening mitoK<sub>ATP</sub> channels. It is found that preliminary  $\beta$ -AR stimulation enhances tolerance of heart to ischemia reperfusion. Molecular mechanism of cardioprotective action of  $\beta$ -AR stimulation is different from the signaling mechanism of IPre.

*Key words:* heart, ischemic preconditioning, norepinephrine, adrenoceptors.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 5. P. 521—535. 2018

Традиционно принято считать, что активация симпатoadреналовой системы усугубляет ишемические и реперфузионные повреждения сердца [4]. Подобная точка зрения базируется на экспериментальных и клинических данных о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы способны повышать толерантность сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии [2, 32, 53]. Установлено, что хирургическая блокада g. stellatum оказывает антиаритмический эффект и способствует уменьшению размера инфаркта при экспериментальной коронароокклюзии и реперфузии [20]. Однако есть данные, что агонисты адренорецепторов (АР) могут имитировать адаптивный феномен ишемического прекондиционирования, т. е. повышать устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии. В данном обзоре мы проанализируем эти публикации. Напомним, что ишемическим прекондиционированием (ИПре) принято называть повышение устойчивости сердца к действию длительной ишемии и реперфузии после нескольких сеансов кратковременной коронароокклюзии и реперфузии [42].

Для того чтобы катехоламины могли претендовать на роль медиатора ишемического прекондиционирования, они должны отвечать следующим критериям: 1) их уровень в интерстициальной жидкости, окружающей кардиомиоциты, должен увеличиваться в ответ на кратковременную ишемию и реперфузию; 2) блокада адренорецепторов должна устранять инфаркт-лимитирующий эффект прекондиционирования; 3) истощение запасов эндогенных катехоламинов должно нивелировать кардиопротекторный эффект прекондиционирования; 4) экзогенные агонисты адренорецепторов или мобилизация эндогенных катехоламинов должны имитировать инфаркт-редуцирующий эффект прекондиционирования. Проанализируем каждый из указанных пунктов.

*Влияние прекондиционирования на выброс норадреналина из миокарда.* В 1993 г. А. Vanerjee и соавт. [9] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали транзиторной ишемии (2 мин) и реперфузии (10 мин). Оказалось, что подобное воздействие вызывает повышение концентрации норадреналина в перфузионном растворе, оттекающем от сердца. В опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы ИПре воспроизводили с помощью тотальной ишемии (2 мин) и реперфузии (10 мин) [5]. Оказалось, что подобное воздействие вызывает 9-кратное увеличение выброса норадреналина в перфузионный раствор, оттекающий от сердца. В экспериментах, выполненных Е. W. Dickson и соавт. [15], изолированное перфузируемое сердце кролика подвергали 3 циклам глобальной ишемии (5 мин) и реперфузии (10 мин). В перфузате, собранном за 30 мин реперфузии, определяли уровень норадреналина. В качестве контроля использовали сердца, которые находились в условиях нормоксической перфузии. Результат оказался пара-

доксальным. Оказалось, что концентрация норадреналина в перфузате, оттекающем от прекондиционированного сердца, в 1.7 раза ниже концентрации норадреналина в перфузионном растворе, оттекающем от интактного сердца [15]. Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали воздействию региональной ишемии (5 или 10 мин) [54]. Сердце предварительно «нагружали» меченым норадреналином (<sup>3</sup>H-норадреналин). Оказалось, что реперфузия приводит к увеличению утечки метки в 2.5 раза по сравнению с периодом предшествующей ишемии. Аналогичный эффект наблюдался при использовании двух циклов ишемии-реперфузии [54]. В экспериментах на наркотизированных собаках ИПре воспроизводили с помощью коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин), с помощью микродиализа *in situ* определяли уровень норадреналина в интерстициальной жидкости [39]. Оказалось, что ИПре не влияет на концентрацию норадреналина в интерстиции даже в условиях блокады обратного захвата норадреналина дезипраминам. Аналогичное исследование выполнили Т. Kawada и соавт. [29]. Они определяли в зоне ишемии миокарда у кошек с помощью микродиализа влияние коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин) на уровень норадреналина в интерстициальной жидкости. Они также не смогли обнаружить увеличение концентрации норадреналина в межклеточном пространстве. В работе, выполненной на кроликах, ИПре моделировали путем двух циклов коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин), а с помощью микродиализа *in situ* определяли концентрацию норадреналина в интерстициальной жидкости [38]. Было установлено, что ИПре вызывает двукратное увеличение содержания норадреналина в интерстициальном пространстве. В экспериментах, выполненных на крысах, уровень интерстициального норадреналина в зоне коронароокклюзии (5 мин) и реперфузии (5 мин) определяли с помощью микродиализа [3]. Оказалось, что ИП не влияет на концентрацию норадреналина в межклеточном пространстве. Однако при более продолжительной ишемии (10 мин) отмечался подъем уровня интерстициального норадреналина [3].

Таким образом, в настоящее время выполнено 7 работ, авторы которых изучали влияние транзиторной ишемии-реперфузии на уровень норадреналина в миокарде или поступление норадреналина в перфузат, оттекающий от сердца. Только в трех исследованиях отмечали подъем уровня интерстициального норадреналина или выброс этого нейротрансмиттера из миокарда в ответ на транзиторную ишемию-реперфузию. Эти исследования проводили на сердце крысы [5, 54] или кролика [38].

Увеличение уровня цАМФ в миокарде, с определенными оговорками, можно рассматривать как косвенный признак активации  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР). В 1996 г. было показано, что уже через 10 мин после коронароокклюзии у кроликов в зоне ишемии уровень цАМФ увеличивается в 2.5 раза [56]. Подобный эффект не наблюдался, если сердце было предварительно прекондиционировано. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что транзиторная ишемия (5 мин) приводит к увеличению в миокарде уровня цАМФ, во время реперфузии (5 мин) содержание цАМФ возвращается к исходным значениям [33]. Длительная глобальная ишемия (30 мин) приводила к увеличению в миокарде уровня цАМФ в 4 раза по сравнению с исходными значениями. Однако если сердце было прекондиционировано, то содержание цАМФ увеличивалось только в 1.5 раза.

Эти факты согласуются с данными о мобилизации эндогенного норадреналина в миокарде в ответ на кратковременную и длительную ишемию. Кроме того, полученные данные совпадают с результатами исследований, в которых было показано, что ИПре препятствует освобождению депонированного норадреналина во время длительной ишемии миокарда.

*Влияние блокады адренорецепторов на реализацию инфаркт-лимитирующего эффекта прекондиционирования.* В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы кардиопротекторный эффект ИПре оценивали по величине

реперфузионного сердечного выброса после глобальной ишемии (25 мин) [34]. Оказалось, что ИПре улучшает насосную функцию сердца во время реперфузии, а блокатор  $\beta$ -АР алпренолол устраняет инотропный эффект preconditionирования. В опытах на кроликах было показано, что антагонист  $\beta$ -адренорецепторов лабетолол не влияет на инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [16].

Следовательно,  $\beta$ -адренорецепторы не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ИПре, но задействованы в инотропном эффекте preconditionирования.

В экспериментах *in vivo* было показано, что антагонист  $\alpha_1$ -АР ВЕ 2254 не влияет на инфаркт-лимитирующий эффект ишемического preconditionирования у кроликов [62]. В опытах на изолированном перфузируемом сердце кролика было показано, что антагонист  $\alpha$ -АР феноксисбензамин не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [13]. Канадские физиологи в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы установили, что ИПре улучшает сократимость сердца после воздействия ишемии (30 мин) и реперфузии (15 мин) [25]. Антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин устранял инотропный эффект preconditionирования, также действовал блокатор  $\alpha_{1B}$ -АР хлорэтилклонидин, в то время как селективный антагонист  $\alpha_{1A}$ -АР 5-метилурападил не влиял на ИПре-индуцированное улучшение сократимости сердца [25]. Способность празозина устранять инфаркт-лимитирующий эффект ИПре в опытах на собаках была подтверждена другими исследователями [31]. В опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что антагонист  $\alpha$ -АР феноксисбензамин не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект preconditionирования [11]. Другим коллективом исследователей было показано, что антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин не влияет на кардиопротекторный эффект ИПре у кроликов [21]. В 1996 г. J. A. Moolman и соавт. [40] в опытах на изолированном сердце крысы кардиопротекторный эффект ИПре оценивали по улучшению сократимости сердца в реперфузионном периоде. Оказалось, что блокада  $\alpha_1$ -АР празозином не влияет на положительный инотропный эффект preconditionирования. В опытах на наркотизированных собаках было показано, что празозин уменьшает инфаркт-лимитирующий эффект ИПре [59]. В экспериментах на изолированной трабекуле предсердия человека воспроизводили гипоксию-реоксигенацию [12]. Preconditionирование способствовало восстановлению сократимости трабекулы во время реперфузии. Антагонисты  $\alpha$ -АР празозин и ВЕ-2254 устраняли инотропный эффект ИПре, также действовал ингибитор протеинкиназы С хелеритрин. В 1998 г. K. Yabe и соавт. [69] изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали воздействию ишемии (40 мин) и реперфузии (30 мин). Оказалось, что ИПре способствует уменьшению выброса креатинкиназы в перфузат, оттекающий от сердца, улучшает сократимость миокарда во время реперфузии. Антагонист  $\beta$ -АР тимолол не устранял эти эффекты. Эти факты говорят о том, что  $\beta$ -АР не участвуют в ишемическом preconditionировании. В опытах на трансгенных мышах было показано, что конститутивная активация  $\alpha_{1B}$ -АР не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта и не влияет на кардиопротекторный эффект ИПре [19]. Физиологами из Индии в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин устраняет кардиопротекторный эффект preconditionирования [60]. В 2002 г. T. Ravingerova и соавт. [48] в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы показали, что preconditionирование оказывает антиаритмический эффект, который устраняется антагонистом  $\alpha_1$ -АР празозином. Пропранолол не влиял на антиаритмический эффект ИПре. В 2003 г. в экспериментах на кроликах было показано, что инфаркт-лимитирующий эффект ИПре не проявляется в условиях блокады  $\alpha_{1B}$ -АР хлорэтилклонидином [38]. После 2003 г. исследования, направленные на изучение роли адренорецепторов в ишемическом preconditionировании, не проводились.

Таким образом, представленные данные носят противоречивый характер. Есть данные о том, что preconditionирование повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии, улучшает насосную функцию сердца в реперфузи-

онном периоде. Оба эффекта реализуются за счет активации  $\alpha_1$ -АР [12, 25, 38, 48]. Некоторые авторы утверждают, что инфаркт-лимитирующий эффект ишемического прекодиционирования также связан с активацией  $\alpha_1$ -АР [31, 59, 60]. Однако другие исследователи полагают, что  $\alpha$ -адренорецепторы [13, 62] и  $\beta$ -адренорецепторы [69] не участвуют в ИПре-индуцированном ограничении размера инфаркта миокарда.

*Истощение запасов эндогенных катехоламинов.* В 1993 г. А. Ванерjee и соавт. [9] в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы кардиопротекторный эффект прекодиционирования оценивали по восстановлению сократимости сердца после 20-минутной ишемии. Они установили, что предварительное истощение запасов эндогенных катехоламинов с помощью введения резерпина устраняет кардиопротекторный эффект ИПре. Сходную работу в 1993 г. выполнили С. Ф. Тоомbs и соавт. [63], которые *in vivo* выполняли исследование на кроликах, получавших резерпин. Они обнаружили, что резерпин устраняет инфаркт-лимитирующий эффект прекодиционирования. По мнению авторов [63], эти данные свидетельствуют об участии эндогенных катехоламинов в ишемическом прекодиционировании. О. Weselcouch и соавт. [68] для истощения депо катехоламинов (норадреналин, дофамин) использовали резерпин или 6-гидроксидопамин. Эксперименты они проводили на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали ишемии (30 мин) и реперфузии (30 мин). Кардиопротекторный эффект ИПре оценивали по восстановлению сократимости сердца во время реперфузии и по снижению уровня маркера некроза кардиомиоцитов — лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в перфузате, оттекающем от сердца [68]. Оказалось, что резерпин не устраняет протекторный эффект ИПре. 6-Гидроксидопамин не влиял на инотропный эффект ИПре и снижение содержания ЛДГ после прекодиционирования. Авторы заключили, что эндогенные катехоламины не участвуют в прекодиционировании [68]. В 1995 г. R. S. Vander Heide и соавт. [66] исследовали инфаркт-лимитирующий эффект ИПре на интактных собаках и на животных, которым вводили резерпин. Прекодиционирование способствовало уменьшению размера инфаркта в 4 раза, а у животных, которым вводили резерпин, ИПре обеспечивало уменьшение соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) в 1.6 раза, где область риска — зона ишемии-реперфузии. Инфаркт-лимитирующий эффект ИПре у «резерпинизированных» особей был недостоверным. Авторы заключили, что эндогенные катехоламины участвуют в прекодиционировании [66]. Американские физиологи опубликовали результаты своих наблюдений за кроликами, у которых истощение эндогенных катехоламинов обеспечивали с помощью введения резерпина или симпатэктомии [6]. Хирургическая симпатэктомия обеспечивала снижение уровня норадреналина в ткани левого желудочка в 85 раз, а введение резерпина — в 28 раз. Резерпин или симпатэктомия не влияли на индекс ЗИ/ОР у непрекодиционированных особей. В контрольной группе соотношение ЗИ/ОР было равно 35 %, у прекодиционированных особей — 7 %. Если ИПре воспроизводили у животных, которым выполнялась симпатэктомия, этот показатель составлял 11 %, у «резерпинизированных» особей — 27 %. Таким образом, симпатэктомия не влияла на инфаркт-лимитирующий эффект прекодиционирования, резерпин ослаблял этот эффект, но не устранял его полностью. По мнению авторов, результаты исследования свидетельствуют о том, что эндогенные катехоламины не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте прекодиционирования [6]. По нашему мнению, способность резерпина почти полностью устранять кардиопротекторный эффект ИПре, по всей видимости, зависит от того, что этот фармакологический препарат действует не селективно, а именно истощает запасы не только норадреналина, но и снижает уровень дофамина и серотонина как на периферии, так и в головном мозге [1]. Физиологи из Южной Африки кардиопротекторный эффект ИПре оценивали по восстановлению сократимости изолированного сердца после 30-минутной ишемии [41]. Оказалось, что предварительное введение резерпина не влияет на положительный инотропный эффект прекодиционирования. В 1997 г. А. Sharma и M. Singh [59] попытались

оценить роль норадреналина в реализации антиаритмического эффекта ИПре. Истощение депо эндогенных катехоламинов вызвали с помощью введения резерпина. Оказалось, что резерпин ослабляет, но не устраняет антиаритмический эффект прекондиционирования. В этой связи следует упомянуть о работе A. N. Jacobsen и соавт. [27], которые в том же 1997 г. показали, что истощение депо эндогенных катехоламинов с помощью введения резерпина приводит к увеличению устойчивости сердца к аритмогенному действию реперфузии. По этой причине эксперимент индийских физиологов нельзя признать удачным. После 1997 г. эксперименты, направленные на изучение участия эндогенных катехоламинов в ишемическом прекондиционировании, не проводились.

Таким образом, данные экспериментов, посвященных изучению роли эндогенного норадреналина в ишемическом прекондиционировании, носят противоречивый характер. Согласно данным одних авторов, истощение депо эндогенных катехоламинов приводит к исчезновению кардиопротекторного эффекта ИПре [6, 9, 63, 66], а результаты других физиологов говорят о том, что протекторный эффект прекондиционирования сохраняется после уменьшения количества депонированных катехоламинов [6, 41, 68]. Во всех этих работах для истощения запасов эндогенных катехоламинов использовали резерпин. В этой связи мы особо хотели бы отметить работу, выполненную в лаборатории профессора J. M. Downey [6]. В этом исследовании было показано, что резерпин практически полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПре, а хирургическая симпатэктомия не влияет на ИПре-индуцированное повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. Следовательно, эндогенный норадреналин не участвует в ишемическом прекондиционировании. Резерпин, на наш взгляд, является неудачным препаратом для «фармакологической симпатэктомии», поскольку истощает запасы не только норадреналина, но и серотонина. Кроме того, он оказывает выраженные центральные эффекты, что затрудняет интерпретацию результатов эксперимента. К сожалению, исследования по влиянию хирургической симпатэктомии проводились только в одной лаборатории [6] и пока не подтверждены другими исследователями.

*Мобилизация эндогенных катехоламинов.* Для мобилизации эндогенных катехоламинов обычно используют тирамин. В экспериментах на кроликах было показано, что внутривенная инфузия тирамина перед коронароокклюзией (30 мин) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР [62]. Блокада  $\alpha_1$ -АР с помощью препарата ВЕ 2254 устраняла инфаркт-лимитирующий эффект тирамина. Антагонист  $\beta$ -АР пропранолол не влиял на кардиопротекторное действие тирамина. Инфаркт-лимитирующий эффект тирамина был подтвержден в опытах на кроликах другой группой исследователей [10]. В 2002 г. было показано, что предварительное введение гуанетидина, который нарушает депонирование катехоламинов, способствует снижению частоты возникновения желудочковых аритмий у собак при коронароокклюзии [67].

Представленные данные свидетельствуют, что мобилизация эндогенных катехоламинов перед коронароокклюзией повышает устойчивость сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии.

*Влияние активации  $\alpha$ -адренорецепторов на устойчивость сердца к ишемии-реперфузии.* В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что кратковременная (2 мин) перфузия сердца раствором, содержащим норадреналин, способствует появлению толерантности сердца к действию ишемии (20 мин) и реперфузии (40 мин) [9]. Защитный эффект норадреналина оценивали по восстановлению сократимости сердца во время реперфузии. Также действовал селективный агонист  $\alpha$ -АР фенилэфрин (мезатон). Селективный антагонист  $\alpha$ -АР ВЕ-2254 устранял кардиопротекторный эффект норадреналина [9]. Следовательно, предварительная стимуляция  $\alpha$ -АР обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. К совершенно иному выводу пришли G. K. Asimakis и соавт. [7]. Свои опыты они проводили

на изолированном перфузируемом сердце крысы, кардиопротекторное действие препаратов оценивали по восстановлению сократимости сердца после 30-минутной ишемии. Пятиминутная перфузия сердца с норадреналином (100 нМ) способствовала восстановлению сократимости сердца в реперфузионном периоде. Антагонист  $\beta$ -АР пропранолол устранял положительный инотропный эффект норадреналина. Агонист  $\alpha$ -АР фенилэфрин (1, 10, 100 мкМ) не улучшал сократимость сердца во время реперфузии [7]. Авторы сделали вывод, что предварительная стимуляция  $\beta$ -АР предупреждает реперфузионное оглушение миокарда. В опытах на изолированном сердце было показано, что предварительная перфузия сердца раствором, содержащим фенилэфрин, способствует трехкратному уменьшению соотношения ЗИ/ОР [65]. Агонист  $\alpha_{1A}$ -АР метоксамин не влиял на размер инфаркта. Антагонист  $\alpha$ -АР феноксифензамин устранял инфаркт-лимитирующее действие фенилэфрина. Также действовал антагонист  $\alpha_{1B}$ -АР хлорэтилклонидин. Следовательно, предварительная стимуляция  $\alpha_{1B}$ -АР повышает устойчивость сердца к действию ишемии-реперфузии. Авторы получили данные о том, что кардиопротекторное действие фенилэфрина связано с активацией протеинкиназы С (ПКС). Вместе с тем М. Kitakaze и соавт. [31] в опытах на собаках показали, что метоксамин может имитировать инфаркт-лимитирующий эффект ИПре. Однако в 1996 г. L. Sebbag и соавт. [57] в опытах на собаках показали, что предварительная интракоронарная инфузия агониста  $\alpha_{1A}$ -АР метоксамин (10 мкг/кг/мин) не влияла на устойчивость сердца к действию коронароокклюзии и реперфузии. Однако через год также в опытах на собаках с интракоронарной инфузией метоксамин (40 мкг/кг/мин) К. Node и соавт. [46] обнаружили, что указанный адреномиметик способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР в 4 раза. Причина подобных противоречий остается неясной, возможно, она кроется в том, что L. Sebbag и соавт. использовали слишком малую дозу метоксамин для интракоронарной инфузии.

В 1995 г. в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что предварительная стимуляция  $\alpha$ -АР фенилэфрином предупреждает появление реперфузионных аритмий и улучшает сократимость миокарда во время реперфузии [64]. В 1995 г. было показано, что 5-минутная перфузия сердца раствором, содержащим норадреналин, перед ишемией предупреждает возникновение желудочковых аритмий [49]. В опытах на изолированном сердце было показано, что 5-минутная перфузия сердца раствором, содержащим норадреналин, которая заканчивалась за 10 мин до ишемии-реперфузии, способствовала восстановлению сократимости миокарда в реперфузионном периоде [50]. Кардиопротекторное действие норадреналина исследователи связывают с повышением активности ПКС. Авторы не использовали блокаторы адренорецепторов, но это не помешало им сделать вывод о том, что инотропный эффект норадреналина связан со стимуляцией  $\alpha_1$ -АР. Аналогичные данные получил J. P. Headrick [22]. N. Yamashita и соавт. [70] подвергли изолированные кардиомициты воздействию гипоксии-реоксигенации, некроз клеток оценивали по повышению уровня креатинкиназы в среде инкубации. Оказалось, что норадреналин предупреждает некроз кардиомиоцитов. Цитопротекторный эффект норадреналина сохранялся после добавления в среду инкубации антагониста  $\beta$ -АР пропранолола совместно с антагонистом  $\alpha_2$ -АР йохимбином, поэтому авторы заключили, что антинекротический эффект норадреналина связан с активацией  $\alpha_1$ -АР [70]. Цитопротекторное действие норадреналина они связывают с повышением активности супероксиддисмутазы. В опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что предварительная стимуляция  $\alpha_1$ -АР с помощью фенилэфрина уменьшает ишемический ацидоз [51]. Названный эффект был связан с активацией ПКС. В другой работе изолированное сердце подвергли ишемии (25 мин) и реперфузии [37]. Кардиопротекторный эффект оценивали по восстановлению сократимости миокарда в реперфузионном периоде. За 2, 4, 24, 72 и 168 ч до изоляции сердца крысам вводили норадреналин. Введение агониста  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноре-

цепторов за 4, 24 и 72 ч до выделения сердца способствовало улучшению контрактильности миокарда. Селективный антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин устранял защитный эффект норадреналина. Исследователи связывают отсроченный инотропный эффект норадреналина с активацией  $\alpha_1$ -АР и усилением экспрессии heat shock protein 72 (HSP72) [37]. Позднее оказалось, что отсроченный антиаритмический эффект норадреналина у кроликов с коронароокклюзией также связан со стимуляцией  $\alpha_1$ -АР [36]. Установлено, что агонист  $\alpha_1$ -АР фенилэфрин также может оказывать отсроченный кардиопротекторный эффект [8]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали ишемии (40 мин) и реперфузии, кардиопротекторный эффект норадреналина и фенилэфрина оценивали по восстановлению сократимости миокарда во время реперфузии и по снижению выброса из сердца креатинкиназы [45]. Оказалось, что норадреналин (0.25 мкМ) оказывает кардиопротекторный эффект, а фенилэфрин (10 мкМ) — нет. Возможно, что отсутствие протекторного действия фенилэфрина было связано с использованием слишком высокой концентрации этого адреномиметика. Изолированные трабекулы, выделенные из сердца крысы, подвергали воздействию метаболического ингибирования (удаление из среды инкубации глюкозы и добавление цианида) с последующей заменой среды инкубации на раствор, содержащий глюкозу без цианида [43]. Оказалось, что норадреналин улучшает сократимость трабекулы во время «отмывки». Авторы не использовали антагонисты адренорецепторов, но это не помешало им сделать вывод, что инотропный норадреналина связан с активацией  $\alpha_1$ -АР. Они установили, что норадреналин уменьшает  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузку кардиомиоцитов и активирует ПКС. С этими эффектами они связывают защитное действие норадреналина [43]. Эти данные физиологи подтвердили в своей более поздней работе [43]. Т. F. Rehring и соавт. [52] предположили, что кардиопротекторный эффект фенилэфрина связан с уменьшением расхода АТФ во время ишемии. Действительно, оказалось, что после 20-минутной глобальной ишемии уровень АТФ в миокарде составляет 6.6 мкМ/г сухой ткани. Если миокард перед ишемией перфузировали раствором, содержащим фенилэфрин, то уровень АТФ был равен 9.9 мкМ/г сухой ткани. Такой же эффект оказывал аденозин. Ишемическое прекондиционирование не влияло на уровень АТФ после 20-минутной ишемии [52]. В экспериментах на изолированной трабекуле предсердия человека воспроизводили гипоксию-реоксигенацию [12]. Оказалось, что предварительная стимуляция  $\alpha$ -АР с помощью фенилэфрина способствует восстановлению сократимости трабекулы во время реоксигенации. Ингибитор ПКС хелеритрин устранял инотропный эффект фенилэфрина. Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали воздействию ишемии-реперфузии [47]. Кардиопротекторный эффект сочетанного воздействия ИПре + норадреналин оценивали по снижению уровня ЛДГ и креатинкиназы в перфузионном растворе, оттекающем от сердца. Было установлено, что селективный антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин устранял антинекротическое действие ИПре + норадреналин. В опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы воспроизводили глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (50 мин) [23]. Было установлено, что предварительная перфузия сердца раствором, содержащим L-норадреналин, способствует восстановлению сократимости сердца во время реперфузии. D-норадреналин, обладающий низким сродством к адренорецепторам, не оказывал подобного действия. В экспериментах на неонатальных кардиомиоцитах мышей воспроизводили гипоксию (18 — 20 ч), после чего оценивали гибель клеток [28]. Предварительная стимуляция  $\alpha$ -АР с помощью фенилэфрина увеличивала выживаемость кардиомиоцитов. Селективный антагонист  $\alpha_1$ -АР празозин устранял цитопротекторное действие адреномиметика, также действовал ингибитор ПКС. В 2001 г. S. de Zeeuw и соавт. [14] опубликовали данные экспериментов, выполненных на свиньях с коронароокклюзией и реперфузией. Оказалось, что интракоронарная инфузия норадреналина за 10 мин до ишемии способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР. Год спустя A. Vegh и J. R. Parratt [67] обнаружили, что



интракоронарная инфузия норадреналина за 10 мин до коронароокклюзии способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии, также, но слабее действовал фенилэфрин. Селективный агонист  $\beta$ -АР изопротеренол, напротив, оказывал проаритмогенный эффект. Эти факты говорят о том, что предварительная стимуляция  $\alpha$ -АР обеспечивает повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии, а стимуляция  $\beta$ -АР, напротив, снижает электрическую стабильность сердца. В экспериментах на изолированных полосках из предсердия человека моделировали гипоксию и реоксигенацию [35]. Было установлено, что активация  $\alpha$ -АР с помощью фенилэфрина уменьшает некроз кардиомиоцитов, который оценивали по появлению в среде инкубации креатинкиназы. В 2002 г. были опубликованы результаты исследования М. I. Тежего-Taldo и соавт. [61], выполненного на мышах. Животным внутрибрюшинно за 24 ч до изоляции сердца вводили фенилэфрин. Оказалось, что подобное фармакологическое прекондиционирование увеличивает устойчивость сердца к действию ишемии-реперфузии. Селективный антагонист  $\alpha_{1B}$ -АР хлороэтилклонидин устранял инфаркт-лимитирующий эффект фенилэфрина, а антагонист  $\alpha_{1A}$ -АР 5-метил-урапидил не влиял на защитное действие адrenomиметика. Следовательно, отсроченный кардиопротекторный эффект фенилэфрина зависел от активации  $\alpha_{1B}$ -АР. Кроме того, авторы установили, что инфаркт-лимитирующий эффект адrenomиметика был связан с активацией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [61]. В 2012 г. в опытах на изолированном сердце T. Ravingleova и соавт. [48] подтвердили способность норадреналина повышать устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии. Они обнаружили, что предварительное введение коклюшного токсина устраняет антиаритмический эффект норадреналина. Коклюшный токсин является ингибитором  $G_{i/o}$ -белка, поэтому представленные данные свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект норадреналина связан с активацией  $G_{i/o}$ -белка, а не является результатом стимуляции  $G_s$ -белка (именно с этим белком обычно связывают действие катехоламинов на клетку). Способность норадреналина предупреждать аритмогенное действие коронароокклюзии была подтверждена A. Imani и соавт. [26]. Они установили, что антиаритмический эффект норадреналина зависит от активации  $\alpha_1$ -АР и открытия митохондриальных АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов (мито $K_{ATP}$ -каналы).

Таким образом, были получены данные о том, что стимуляция  $\alpha_1$ -АР имитирует кардиопротекторный эффект раннего и отсроченного ишемического прекондиционирования, а именно уменьшает некроз кардиомиоцитов, улучшает сократимость сердца во время реперфузии, повышает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии. Кардиопротекторный эффект  $\alpha_1$ -адrenomиметиков опосредован через  $G_{i/o}$ -белки и связан с активацией протеникиназы C и открытием мито $K_{ATP}$ -каналов. Отсроченный кардиопротекторный эффект фенилэфрина зависел от активации iNOS.

*Влияние активации  $\beta$ -адренорецепторов на устойчивость сердца к ишемии-реперфузии.* В 1994 г. G. K. Asimakis и соавт. [7] в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы кардиопротекторное действие препаратов оценивали по восстановлению сократимости сердца после 30-минутной ишемии. Пятиминутная перфузия сердца с агонистом  $\beta$ -АР изопротеренолом (10 нМ) способствовала восстановлению сократимости сердца в реперфузионном периоде. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали ишемии (40 мин) и реперфузии, кардиопротекторный эффект норадреналина и фенилэфрина оценивали по восстановлению сократимости миокарда во время реперфузии и по снижению выброса из сердца креатинкиназы [45]. Оказалось, что агонист  $\beta$ -АР изопротеренол (0.25 мкМ) оказывает кардиопротекторный эффект, а агонист  $\alpha_1$ -АР фенилэфрин (10 мкМ) — нет. В 1998 г. K. Yabe и соавт. [69] изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали воздействию ишемии (40 мин) и реперфузии (30 мин). Перед ишемией в течение двух минут сердце перфузировали раствором, содержащим изопротеренол (250 нМ), затем следова-

ла 10-минутная перфузия без препарата, а за ней — ишемия. Оказалось, что изопротеренол способствует уменьшению выброса креатинкиназы в перфузат, оттекающий от сердца, улучшает сократимость миокарда во время реперфузии. Антагонист  $\beta$ -АР тимолол устранял эти эффекты изопротеренола. Эти факты говорят о том, что стимуляция  $\beta$ -АР способствует повышению толерантности сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии. Авторы обнаружили, что кардиопротекторный эффект  $\beta$ -адреномиметика связан с активацией ПКС- $\delta$  [69]. Пятиминутная перфузия изолированного сердца раствором, содержащим изопротеренол (20 нМ), перед ишемией (40 мин) и реперфузией (30 мин) способствовала снижению уровня креатинкиназы в перфузате, оттекающем от сердца [18]. Антагонист  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР пропранолол и антагонист  $\beta_1$ -АР атенолол устраняли кардиопротекторный эффект изопротеренола. Антагонист  $\beta_2$ -АР ICI 118551 не влиял на протекторный эффект изопротеренола. Следовательно, антинекротический эффект изопротеренола связан с активацией  $\beta_1$ -адренорецепторов. Интракоронарная инфузия изопротеренола перед коронароокклюзией усиливала аритмогенный эффект ишемии у собак [67]. Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали региональной ишемии (35 мин) с последующей реперфузией [55]. В течение 5 мин сердце перфузировали раствором, содержащим один из трех  $\beta$ -адреномиметиков, затем следовала перфузия (5 мин) без препаратов и коронароокклюзия. В работе использовали следующие фармакологические агенты: денопамин (агонист  $\beta_1$ -АР), изопротеренол (агонист  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР) или формотерол (агонист  $\beta_2$ -АР). Оказалось, что все три  $\beta$ -адреномиметика уменьшают размер очага некроза и улучшают сократимость сердца во время реперфузии [55]. Антиоксидант N-ацетилцистеин устранял инфаркт-лимитирующий эффект изопротеренола, а блокатор митоK<sub>АТФ</sub>-каналов 5-гидроксидеканоат не влиял на кардиопротекторный эффект этого  $\beta$ -адреномиметика. Эти факты говорят о том, что в реализации кардиопротекторного действия изопротеренола принимают участие активные формы кислорода (АФК) [55]. Изолированное сердце крысы подвергали воздействию глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (60 мин) [30]. Предварительная стимуляция  $\beta$ -АР с помощью изопротеренола улучшала сократимость сердца во время реперфузии, уменьшала реперфузионный выброс ЛДГ из миокарда. Ингибитор ПКС хелеритрин ослаблял, но не устранял инотропный эффект изопротеренола [30].

Представленные данные свидетельствуют, что предварительная стимуляция  $\beta$ -АР способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии: улучшается сократимость сердца во время реперфузии, уменьшается размер очага некроза, снижается выброс из миокарда маркеров некроза (креатинкиназа, ЛДГ). Однако стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов усиливала аритмогенный эффект ишемии сердца. Согласно одним авторам, стимуляция  $\beta_1$ -АР способствует повышению толерантности сердца к ишемии-реперфузии [18]. Другие исследователи утверждают, что добиться резистентности сердца к действию ишемии-реперфузии можно с помощью стимуляции  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР [55]. Кардиопротекторный эффект активации  $\beta$ -АР связан с усилением продукции АФК [55]. В защитном эффекте изопротеренола не участвуют митоK<sub>АТФ</sub>-каналы и ПКС, которые играют важную роль в сигнальном механизме ишемического preconditionирования [24]. Этот факт говорит о том, что молекулярный механизм кардиопротекторного действия стимуляции  $\beta$ -АР отличается от сигнального механизма ИПре. Эти данные свидетельствуют против участия  $\beta$ -адренорецепторов в ишемическом preconditionировании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные о роли катехоламинов в ишемическом preconditionировании носят противоречивый характер. Авторы ряда работ не обнаружили влияния транзиторной ишемии-реперфузии на уровень норадреналина в миокар-

де или поступление норадреналина в перфузат, оттекающий от сердца. Другие исследователи отмечали подъем уровня интерстициального норадреналина или выброс этого нейротрансмиттера из миокарда в ответ на транзиторную ишемию-реперфузию. Показано, что ИПре препятствует освобождению депонированного норадреналина во время длительной ишемии миокарда. Показано, что  $\beta$ -адренорецепторы не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ИПре, но задействованы в инотропном эффекте прекондиционирования. Есть данные о том, что прекондиционирование повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии, улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде. Оба эффекта реализуются за счет активации  $\alpha_1$ -АР. Некоторые авторы утверждают, что инфаркт-лимитирующий эффект ишемического прекондиционирования также связан с активацией  $\alpha_1$ -АР. Однако другие исследователи полагают, что  $\alpha$ -адренорецепторы и  $\beta$ -адренорецепторы не участвуют в ИПре-индуцированном ограничении размера инфаркта миокарда. Результаты экспериментов, посвященных изучению роли эндогенного норадреналина в ишемическом прекондиционировании, носят противоречивый характер. Согласно данным одних авторов, истощение депо эндогенных катехоламинов приводит к исчезновению кардиопротекторного эффекта ИПре, а результаты других физиологов говорят о том, что протекторный эффект прекондиционирования сохраняется после уменьшения количества депонированных катехоламинов. Во всех этих работах для истощения запасов эндогенных катехоламинов использовали резерпин. Исследования по влиянию хирургической симпатэктомии проводились пока только в одной лаборатории. Мобилизация эндогенных катехоламинов перед коронароокклюзией повышает устойчивость сердца к патогенному действию ишемии и реперфузии. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР имитирует кардиопротекторный эффект раннего и отсроченного ишемического прекондиционирования, а именно уменьшает некроз кардиомиоцитов, улучшает сократимость сердца во время реперфузии, повышает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии. Кардиопротекторный эффект  $\alpha_1$ -адреномиметиков опосредован через  $G_{i/o}$ -белки и связан с активацией протеинкиназы С и открытием мито $K_{ATP}$ -каналов. Отсроченный кардиопротекторный эффект фенилэфрина зависит от активации iNOS. Установлено, что предварительная стимуляция  $\beta$ -АР способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии реперфузии: улучшается сократимость сердца во время реперфузии, уменьшается размер очага некроза, снижается выброс из миокарда маркеров некроза (креатинкиназа, ЛДГ). Однако стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов усиливала аритмогенный эффект ишемии сердца. Кардиопротекторный эффект активации  $\beta$ -АР связан с усилением продукции АФК. Молекулярный механизм кардиопротекторного действия стимуляции  $\beta$ -АР отличается от сигнального механизма ИПре. Этот факт говорит против участия  $\beta$ -адренорецепторов в ишемическом прекондиционировании.

Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-10001), а заключение оформлено при поддержке госзадания АААА-А15-115120910024-0. Авторы выражают признательность за техническую помощь Н. А. Данильченко.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Беновиц Н. Л.* Раздел III. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему и почки. Антигипертензивные средства. Глава 11. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б. Г. Катцунг. Пер. с англ. под ред. Э. Э. Звартау. М., СПб., Бином, Невский Диалект. 1: 193—221. 1998.

[2] *Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н., Мухомедзянов А. В.* Роль  $\beta$ -адренорецепторов и  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа в механизме реперфузионного повреждения сердца. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 161(1): 28—30. 2016.

- [3] Науменко С. Е., Латышева Т. В., Гилинский М. А. Ишемическое прекондиционирование и метаболизм миокардиального норадреналина. Кардиология. 50(6): 48—52. 2010.
- [4] Сыркин А. С. Инфаркт миокарда. М. Медицинское информационное агентство. 2003.
- [5] Abete P., Ferrara N., Cioppa A., Ferrara P., Bianco S., Calabrese C., Cacciatore F., Longobardi G., Rengo F. Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27(7): 1777—1786. 1996.
- [6] Ardell J. L., Yang X. M., Barron B. A., Downey J. M., Cohen M. V. Endogenous myocardial norepinephrine is not essential for ischemic preconditioning in rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 270(3, pt 2): H1078—H1784. 1996.
- [7] Asimakis G. K., Inners-McBride K., Conti V. R., Yang C. J. Transient  $\beta$  adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 28(11): 1726—1734. 1994.
- [8] Baghelai K., Graham L. J., Wechsler A. S., Jakoi E. R. Delayed myocardial preconditioning by  $\alpha_1$ -adrenoceptors involves inhibition of apoptosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 117(5): 980—986. 1999.
- [9] Banerjee A., Locke-Winter C., Rogers K. B., Mitchell M. B., Brew E. C., Cairns C. B., Bensard D. D., Harken A. H. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an  $\alpha_1$ -adrenergic mechanism. *Circ. Res.* 73(4): 656—670. 1993.
- [10] Bankwala Z., Hale S. L., Kloner R. A. Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning. *Circulation.* 90(2): 1023—1028. 1994.
- [11] Bugge E., Ytrehus K. Ischaemic preconditioning is protein kinase C dependent but not through stimulation of  $\alpha$ -adrenergic or adenosine receptors in the isolated rat heart. *Cardiovasc. Res.* 29(3): 401—406. 1995.
- [12] Cleveland J. C., Meldrum D. R., Rowland R. T., Cain B. S., Meng X., Gamboni-Robertson F., Banerjee A., Harken A. H. Ischemic preconditioning of human myocardium: protein kinase C mediates a permissive role for  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* 273(2, pt 2): H902—H908. 1997.
- [13] Cohen M. V., Walsh R. S., Goto M., Downey J. M. Hypoxia preconditions rabbit myocardium via adenosine and catecholamine release. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 27(8): 1527—1534. 1995.
- [14] de Zeeuw S., Lameris T. W., Duncker D. J., Hasan D., Boomsma F., van den Meiracker A. H., Verdouw P. D. Cardioprotection in pigs by exogenous norepinephrine but not by cerebral ischemia-induced release of endogenous norepinephrine. *Stroke.* 32(3): 767—774. 2001.
- [15] Dickson E. W., Lorbar M., Porcaro W. A., Fenton R. A., Reinhardt C. P., Gysembergh A., Przyklenk K. Rabbit heart can be «preconditioned» via transfer of coronary effluent. *Am. J. Physiol.* 277(6, pt 2): H2451—H2457. 1999.
- [16] Farhat F., Loisanse D., Garnier J. P., Kirsch M. Norepinephrine release after acute brain death abolishes the cardioprotective effects of ischemic preconditioning in rabbit. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 19(3): 313—320. 2001.
- [17] Feng J., Yamaguchi N., Foucart S., Chahine R., Lamontagne D., Nadeau R. Transient ischemia inhibits nonexocytotic release of norepinephrine following sustained ischemia in rat heart: is bradykinin involved? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75(6): 665—670. 1997.
- [18] Frances C., Nazeyrollas P., Prevost A., Moreau F., Pisani J., Davani S., Kantelip J. P., Millart H. Role of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptor subtypes in preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41(3): 396—405. 2003.
- [19] Gao X. M., Wang B. H., Woodcock E., Du X. J. Expression of active  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors in the heart does not alleviate ischemic reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 32(9): 1679—1686. 2000.
- [20] Gulcu-Bulut N., Gonca E., Kocoglu H., Bozdogan O., Karaaslan K. Pretreatment with stellate ganglion blockade before ischemia reduces infarct size in rat hearts. *Saudi Med. J.* 31(2): 148—152. 2010.
- [21] Haessler R., Kuzume K., Wolff R. A., Kuzume K., Chien G. L., Davis R. F., Van Winkle D. M. Adrenergic activation confers cardioprotection mediated by adenosine, but is not required for ischemic preconditioning. *Coron. Artery Dis.* 7(4): 305—314. 1996.
- [22] Headrick J. P. Ischemic preconditioning: bioenergetic and metabolic changes and the role of endogenous adenosine. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28(6): 1227—1240. 1996.

- [23] *Hearse D. J., Sutherland F. J.* Catecholamines and preconditioning: studies of contraction and function in isolated rat hearts. *Am. J. Physiol.* 277(1, pt 2): H136—H143. 1999.
- [24] *Heusch G.* Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 116(4): 674—699. 2015.
- [25] *Hu K., Nattel S.* Mechanisms of ischemic preconditioning in rat hearts. Involvement of  $\alpha_{1B}$ -adrenoceptors, pertussis toxin-sensitive G proteins, and protein kinase C. *Circulation.* 92(8): 2259—2265. 1995.
- [26] *Imani A., Faghihi M., Sadr S. S., Keshavarz M., Niaraki S. S.* Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of  $\alpha_1$ -adrenoceptors and mitochondrial  $K_{ATP}$  channels. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 19(3): 309—315. 2008.
- [27] *Jacobsen A. N., Du X.-J., Dart A. M., Woodcock E. A.* Ins(1,4,5) $P_3$  and arrhythmogenic responses during myocardial reperfusion: evidence for receptor specificity. *Am. J. Physiol.* 273(3, pt 2): H1119—H1125. 1997.
- [28] *Karliner J. S., Honbo N., Epstein C. J., Xian M., Lau Y. F., Gray M. O.* Neonatal mouse cardiac myocytes exhibit cardioprotection induced by hypoxic and pharmacologic preconditioning and by transgenic overexpression of human Cu/Zn superoxide dismutase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 32(10): 1779—1786. 2000.
- [29] *Kawada T., Yamazaki T., Akiyama T., Mori H., Inagaki M., Shishido T., Takaki H., Sugimachi M., Sunagawa K.* Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats. *Auton. Neurosci.* 95(1—2): 37—42. 2002.
- [30] *Khaliulin I., Parker J. E., Halestrap A. P.* Consecutive pharmacological activation of PKA and PKC mimics the potent cardioprotection of temperature preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 88(2): 324—333. 2010.
- [31] *Kitakaze M., Hori M., Morioka T., Minamino T., Takashima S., Sato H., Shinozaki Y., Chujo M., Mori H., Inoue M.* Alpha 1-adrenoceptor activation mediates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning through augmentation of 5'-nucleotidase activity. *J. Clin. Invest.* 93(5): 2197—2205. 1994.
- [32] *Kjekshus J. K.* Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am. J. Cardiol.* 57(12): 43F—49F. 1986.
- [33] *Lochner A., Genade S., Tromp E., Opie L., Moolman J., Thomas S., Podzuweit T.* Role of cyclic nucleotide phosphodiesterases in ischemic preconditioning. *Mol. Cell. Biochem.* 186(1—2): 169—175. 1998.
- [34] *Lochner A., Genade S., Tromp E., Podzuweit T., Moolman J. A.* Ischemic preconditioning and the  $\beta$ -adrenergic signal transduction pathway. *Circulation.* 100(9): 958—966. 1999.
- [35] *Loubani M., Galinanes M.*  $\alpha_1$ -Adrenoceptors during simulated ischemia and reoxygenation of the human myocardium: effect of the dose and time of administration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 122(1): 103—112. 2001.
- [36] *Marktanner R., Nacke P., Feindt P., Hohlfeld T., Gams E.* Norepinephrine-induced delayed cardioprotection against stunning is at the expense of a higher postischemic arrhythmia rate. *Cardiovasc. Surg.* 11(6): 475—482. 2003.
- [37] *Meng X., Cleveland J. C., Rowland R. T., Mitchell M. B., Brown J. M., Banerjee A., Harken A. H.* Norepinephrine-induced sustained myocardial adaptation to ischemia is dependent on  $\alpha_1$ -adrenoceptors and protein synthesis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28(9): 2017—2025. 1996.
- [38] *Minatoguchi S., Uno Y., Kariya T., Arai M., Wang N., Hashimoto K., Nishida Y., Maruyama R., Takemura G., Fujiwara T., Fujiwara H.* Cross-talk among noradrenaline, adenosine and protein kinase C in the mechanisms of ischemic preconditioning in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41 S39—S47. 2003.
- [39] *Miura T., Kawamura S., Tatsuno H., Ikeda Y., Mikami S.* Ischemic preconditioning attenuates cardiac sympathetic nerve injury via ATP-sensitive potassium channels during myocardial ischemia. *Circulation.* 104(9): 1053—1058. 2001.
- [40] *Moolman J. A., Genade S., Tromp E., Lochner A.* A comparison between ischemic preconditioning and anti-adrenergic interventions: cAMP, energy metabolism and functional recovery. *Basic Res. Cardiol.* 91(3): 219—233. 1996.
- [41] *Moolman J. A., Genade S., Tromp E., Lochner A.* No evidence for mediation of ischemic preconditioning by alpha1-adrenergic signal transduction pathway or protein kinase C in the isolated rat heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 10(2): 125—136. 1996.

- [42] Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 74(5): 1124—1136. 1986.
- [43] Musters R. J., van der Meulen E. T., van der Laarse W. J., van Hardeveld C. Norepinephrine pretreatment attenuates Ca<sup>2+</sup> overloading in rat trabeculae during subsequent metabolic inhibition: improved contractile recovery via an  $\alpha_1$ -adrenergic, PKC-dependent signaling mechanism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 29(5): 1341—1354. 1997.
- [44] Musters R. J., van der Meulen E. T., Zuidwijk M., Muller A., Simonides W. S., Banerjee A., van Hardeveld C. PKC-dependent preconditioning with norepinephrine protects sarcoplasmic reticulum function in rat trabeculae following metabolic inhibition. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 31(5): 1083—1094. 1999.
- [45] Nasa Y., Yabe K., Takeo S.  $\beta$ -Adrenoceptor stimulation-mediated preconditioning-like cardioprotection in perfused rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 29(4): 436—443. 1997.
- [46] Node K., Kitakaze M., Sato H., Minamino T., Komamura K., Shinozaki Y., Mori H., Hori M. Role of intracellular Ca<sup>2+</sup> in activation of protein kinase C during ischemic preconditioning. *Circulation*. 96(4): 1257—1665. 1997.
- [47] Parikh V., Singh M. Possible role of adrenergic component and cardiac mast cell degranulation in preconditioning-induced cardioprotection. *Pharmacol. Res.* 40(2): 129—137. 1999.
- [48] Ravingerova T., Pancza D., Ziegelhoffer A., Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart: the role of  $\alpha$ -adrenergic stimulation and K<sub>ATP</sub> channels. *Physiol. Res.* 51(2): 109—119. 2002.
- [49] Ravingerova T., Pyne N. J., Parratt J. R. Ischaemic preconditioning in the rat heart: the role of G-proteins and adrenergic stimulation. *Mol. Cell. Biochem.* 147(1—2): 123—128. 1995.
- [50] Rehring T. F., Brew E. C., Friese R. S., Banerjee A., Harken A. H. Cardiac preconditioning protects against irreversible injury rather than attenuating stunning. *J. Surg. Res.* 59(1): 111—114. 1995.
- [51] Rehring T. F., Friese R. S., Cleveland J. C., Meng X., Robertson F. G., Harken A. H., Banerjee A.  $\alpha$ -Adrenergic preservation of myocardial pH during ischemia is PKC isoform dependent. *J. Surg. Res.* 63(1): 324—327. 1996.
- [52] Rehring T. F., Bender P. R., Cairns C. B., Joo K., Friese R. S., Shapiro J. I., Cleveland J. C., jr, Banerjee A. Different preconditioning stimuli invoke disparate electromechanical and energetic responses to global ischemia in rat hearts. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75(4): 335—342. 1997.
- [53] Reimer K. A., Rasmussen M. M., Jennings R. B. On the nature of protection by propranolol against myocardial necrosis after temporary coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol.* 37(4): 520—527. 1976.
- [54] Rochette L., Moreau D., Opie L. H. Effect of repeated regional myocardial ischemia in the rat heart on reperfusion arrhythmias and release of norepinephrine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 38(1): 78—89. 2001.
- [55] Salie R., Moolman J. A., Lochner A. The mechanism of beta-adrenergic preconditioning: roles for adenosine and ROS during triggering and mediation. *Basic Res. Cardiol.* 107(5): 281. 2012.
- [56] Sandhu R., Thomas U., Diaz R. J., Wilson G. J. Effect of ischemic preconditioning of the myocardium on cAMP. *Circ. Res.* 78(1): 137—147. 1996.
- [57] Sebbag L., Katsuragawa M., Verbinski S., Jennings R. B., Reimer K. A. Intracoronary administration of the  $\alpha_1$ -receptor agonist, methoxamine, does not reproduce the infarct-limiting effect of ischemic preconditioning in dogs. *Cardiovasc. Res.* 32(5): 830—838. 1996.
- [58] Seyfarth M., Richardt G., Mizsnyak A., Kurz T., Schomig A. Transient ischemia reduces norepinephrine release during sustained ischemia. Neural preconditioning in isolated rat heart. *Circ. Res.* 78(4): 573—580. 1996.
- [59] Sharma A., Singh M. The possible role of adrenergic component in ischemic preconditioning. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 19(7): 493—499. 1997.
- [60] Sharma A., Singh M. Possible mechanism of cardioprotective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart. *Pharmacol. Res.* 41(6): 635—640. 2000.
- [61] Tejero-Taldo M. I., Gursoy E., Zhao T. C., Kukreja R. C.  $\alpha$ -Adrenergic receptor stimulation produces late preconditioning through inducible nitric oxide synthase in mouse heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 34(2): 185—195. 2002.

[62] Thornton J. D., Daly J. F., Cohen M. V., Yang X. M., Downey J. M. Catecholamines can induce adenosine receptor-mediated protection of the myocardium but do not participate in ischemic preconditioning in the rabbit. *Circ. Res.* 73(4): 649—655. 1993.

[63] Toombs C. F., Wiltse A. L., Shebuski R. J. Ischemic preconditioning fails to limit infarct size in reserpinized rabbit myocardium. Implication of norepinephrine release in the preconditioning effect. *Circulation.* 88(5, pt 1): 2351—2358. 1993.

[64] Tosaki A., Behjet N. S., Engelman D. T., Engelman R. M., Das D. K. Alpha-1 adrenergic receptor agonist-induced preconditioning in isolated working rat hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 273(2): 689—694. 1995.

[65] Tsuchida A., Liu Y., Liu G. S., Cohen M. V., Downey J. M.  $\alpha_1$ -Adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ. Res.* 75(3): 576—585. 1994.

[66] Vander Heide R. S., Schwartz L. M., Jennings R. B., Reimer K. A. Effect of catecholamine depletion on myocardial infarct size in dogs: role of catecholamines in ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 30(5): 656—662. 1995.

[67] Vegh A., Parratt J. R. Noradrenaline, infused locally, reduces arrhythmia severity during coronary artery occlusion in anaesthetised dogs. *Cardiovasc. Res.* 55(1): 53—63. 2002.

[68] Weselcouch E. O., Baird A. J., Sleph P. G., Dzwonczyk S., Murray H. N., Grover G. J. Endogenous catecholamines are not necessary for ischaemic preconditioning in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc. Res.* 29(1): 126—132. 1995.

[69] Yabe K., Ishishita H., Tanonaka K., Takeo S. Pharmacologic preconditioning induced by  $\beta$ -adrenergic stimulation is mediated by activation of protein kinase C. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 32(6): 962—968. 1998.

[70] Yamashita N., Nishida M., Hoshida S., Igarashi J., Hori M., Kuzuya T., Tada M.  $\alpha_1$ -Adrenergic stimulation induces cardiac tolerance to hypoxia via induction and activation of Mn-SOD. *Am. J. Physiol.* 271(4, pt 2): H1356—H1362. 1996.

Поступила 7 XII 2017  
После доработки 27 III 2018