

Роль вегетативной нервной системы в стресс-индуцированном повреждении сердца

Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., Мухомедзянов А.В., Шипулин В.В., Крылатов А.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка роли вегетативной нервной системы в стресс-индуцированном повреждении сердца в экспериментальной модели синдрома такотсубо.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 120 самках крыс линии Вистар. Каждая группа животных состояла из 12 особей. Моделирование стресса осуществляли с помощью иммобилизации животных на спине в течение 24 ч. В качестве контроля использовали интактных особей. Крыс декапитировали после прекращения иммобилизации под общим эфирным наркозом. Количественную оценку стресс-индуцированного повреждения сердца (СИПС) осуществляли по аккумуляции радиофармпрепарата ^{99m}Tc-пирофосфата (^{99m}Tc-ПФ) в миокарде.

Фармакологические агенты вводили внутривенно: ганглиоблокатор гексаметоний вводили пятикратно в дозе 20 мг/кг; гуанетидин (50 мг/кг) – подкожно 1 раз/сут в течение 3 сут, последнюю инъекцию делали за 24 ч до иммобилизации. Остальные препараты (антагонист М-холинорецепторов атропина метилнитрат (1 мг/кг); антагонист α_1 -адренорецепторов (АР) празозин (2 мг/кг); антагонист α_2 -АР йохимбин (2 мг/кг); антагонист β_1 -АР небиволол (1,2 мг/кг); антагонист β_2 -АР ICI 118,551 (0,3 мг/кг); антагонист β_3 -АР L-748337 (0,1 мг/кг)) вводили 2 раза/сут с интервалом 12 ч.

Результаты. Трехдневное введение гуанетидина вызвало уменьшение степени аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ в сердце на 35,9%. Гексаметоний не оказал влияния на степень СИПС. Блокада М-холинорецепторов вызвала усиление аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ на 26,5%. Ингибирование α_1 -АР не оказало влияния на СИПС. Блокада α_2 -АР вызывала усиление аккумуляции в 2,2 раза по сравнению со стресс-контролем. Блокада β_1 -АР снизила степень аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ в 2,5 раза. Блокада β_2 АР ICI 118,551 увеличила степень аккумуляции ^{99m}Tc-ПФ на 34,6%. Ингибирование β_3 -АР не оказало эффекта на СИПС.

Заключение. Симпатoadренальная система и, в частности, β_1 -адренорецепторы играют важную роль в развитии СИПС. Парасимпатическая нервная система обеспечивает устойчивость сердца к стрессу.

Ключевые слова: стресс, сердце, вегетативная нервная система, синдром такотсубо, адренорецепторы.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ААА-А-15-115120910024-0.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии, Томский НИМЦ (протокол № 192 от 18.12.2019).

Для цитирования: Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., Мухомедзянов А.В., Шипулин В.В., Крылатов А.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С. Роль вегетативной нервной системы в стресс-индуцированном повреждении сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 88–94. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-88-94>.

The role of the autonomic nervous system in stress cardiomyopathy

Prokudina E.S., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Mukhomedzyanov A.V., Shipulin V.V., Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Yu., Voronkov N.S.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the role of the autonomic nervous system in stress cardiomyopathy in an experimental model of Takotsubo syndrome.

Materials and methods. The study was carried out on 120 female Wistar rats. Stress modeling was performed by immobilizing animals on the back for 24 hours. Intact rats were used as controls. The rats were decapitated after termination of immobilization under general anesthesia with ether. Stress cardiomyopathy (SCM) was quantified by accumulation of ^{99m}Tc pyrophosphate radiopharmaceutical (^{99m}Tc PP) in the myocardium. The pharmacological agents used included the ganglionic blocker hexamethonium, administered five times at a dose of 20 mg / kg; guanethidine (50 mg / kg) administered subcutaneously once a day for three days, the last injection was performed 24 hours before immobilization; the muscarinic receptor antagonist atropine methyl nitrate (1 mg / kg); the α_1 -AR (adrenergic receptor) antagonist prazosin (2 mg / kg); the α_2 -AR antagonist yohimbine, administered at a dose of 2 mg / kg; the β_1 -AR antagonist nebivolol (1.2 mg / kg); the β_2 -AR antagonist ICI 118,551 (0.3 mg / kg); and the β_3 -AR antagonist L-748337 (0.1 mg / kg).

Results. Three-day administration of guanethidine caused a decrease in the degree of ^{99m}Tc -PP accumulation in the heart by 35.9%. Hexamethonium did not affect the degree of SCM. The blockade of the muscarinic receptor caused an increase in accumulation of ^{99m}Tc -PP by 26.5%. Inhibition of α_1 -AR did not affect SCM. The blockade of α_2 -AR caused a 2.2-fold increase in the accumulation compared with stress control. The blockade of β_1 -AR reduced ^{99m}Tc -PP accumulation by 2.5 times. The blockade of β_2 -AR by ICI 118,551 increased the degree of ^{99m}Tc -PP accumulation by 34.6%. Inhibition of β_3 -AR had no effect on SCM.

Conclusion. The adrenergic system and β_1 -adrenergic receptor play an important role in the development of SCM. The parasympathetic nervous system ensures resistance of the heart to stress.

Key words: stress, heart, autonomic nervous system, Takotsubo syndrome, adrenergic nervous system.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was performed within the state assignment AAAA-A15-115120910024-0.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol No. 192 of 18.12.2019).

For citation: Prokudina E.S., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Mukhomedzyanov A.V., Shipulin V.V., Krylatov A.V., Tsubulnikov S.Yu., Voronkov N.S. The role of the autonomic nervous system in stress cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 88–94. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-88-94>.

ВВЕДЕНИЕ

В 1974 г. G. Johansson и соавт. в исследовании, выполненном на свиньях, обнаружили существование стрессорного повреждения сердца [1]. Однако только в 1990 г. группа японских кардиологов

впервые верифицировала стресс-индуцированное повреждение сердца (СИПС) у человека, назвав его «синдром такоцубо» (СТ), потому что сердце этих больных напоминало ловушку для осьминогов – takotsubo [2]. Данному состоянию свойственны ди-

латация левого желудочка сердца, боли в груди, повышение уровня маркеров некроза миокарда, сократительная дисфункция левого желудочка. Фиксируются изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): удлинение интервала QTc, инверсия зубца T, подъем или депрессия сегмента ST [3].

Синдром такоцубо является тяжелым заболеванием, смертность при котором сопоставима со смертностью при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [4]. Такое положение дел объясняют недостаточным знанием механизма формирования СИПС и, соответственно, отсутствием патогенетически обоснованной терапии. Предполагают, что в патогенезе СИПС важную роль играет вегетативная нервная система [5]. Данные литературы свидетельствуют о важной роли гиперактивации симпатoadrenalовой системы в патогенезе СТ. В исследовании А. Вассаго и соавт. было показано, что у пациентов с СТ в подостром периоде повышена активность симпатической нервной системы [6]. Уровень адреналина в плазме крови пациентов с СТ в подостром периоде выше, чем при последующем исследовании через 100 сут или 12 мес после госпитализации [7, 8]; также повышен и уровень норадреналина в сыворотке крови [9]. Результаты вышепредставленных работ подтверждают, что развитию СТ сопутствует повышение активности симпатической системы. Важно отметить, что для СТ характерны более высокие концентрации катехоламинов в сыворотке крови, чем у пациентов с острым коронарным синдромом [10]. Следует отметить, что методы радионуклидной индикации отражают патофизиологические изменения, происходящие в организме при тех или иных патологических процессах [11, 12] и с высокой чувствительностью позволяют оценить повреждение кардиомиоцитов *in vivo* [13].

Цель настоящего исследования – оценить роль вегетативной нервной системы в стресс-индуцированном повреждении сердца, используя экспериментальную модель синдрома такоцубо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Исследование проводилось в соответствии с 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Исследование было выполнено на 120 самках крыс линии Вистар. Моделирование стресса осуществляли с помощью иммобилизации животных на спине в течение 24 ч. Животные были случайным образом разделены на группы по 12 особей в каждой

в соответствии с используемым фармакологическим агентом. Для оценки влияния иммобилизации была введена группа стресс-контроля, состоящая из 12 животных. За 16 ч до иммобилизации крыс лишали доступа к корму при сохранении доступа к воде. Крысы были зафиксированы пластиковыми «хомутами стандартными» АО «ДКС» (Тверь, Россия) за верхние и нижние конечности, что ограничивало их движение, но не причиняло боли. Как показали наши исследования, подобное воздействие вызывает формирование классической «триады Селье» (инволюция тимуса и селезенки, гипертрофия надпочечников, появление язв желудка) [14]. В качестве контроля использовали интактных особей в количестве 12 штук. Крыс декапитировали после прекращения иммобилизации под общим эфирным наркозом.

Количественную оценку стрессорного повреждения сердца осуществляли по аккумуляции радиофармпрепарата ^{99m}Tc -пирофосфата (^{99m}Tc -ПФ) в миокарде по методу, предложенному D.G. Miller и S. Mallov [13]. Радиофармпрепарат, полученный с помощью генератора технеция Тексис (Франция), вводили внутривенно в дозе 150 МБк/кг через 30 мин после прекращения иммобилизации. Через 100 мин после инъекции животных декапитировали под эфирным наркозом. Включение ^{99m}Tc -ПФ в ткань миокарда рассчитывали в процентах от введенной дозы на 1 г ткани. После извлечения из грудной клетки сердце отмывали от крови, перфузируя его физиологическим раствором (10 мл) через аорту. Регистрацию радиоактивности осуществляли с помощью гамма-камеры Philips Forte (Philips, Нидерланды).

Препараты вводили внутривенно 2 раза: первую инъекцию осуществляли за 30 мин до иммобилизации и через 12 ч после иммобилизации (за исключением гуанетидина и гексаметония). Для фармакологической денервации использовали ганглиоблокатор гексаметония хлорид, который вводили пятикратно в дозе 20 мг/кг с интервалом 4 ч 48 мин [15]. Химическую симпатэктомию вызывали с помощью введения гуанетидина. Гуанетидин (50 мг/кг) вводили подкожно 1 раз/сут в течение 3 сут, последнюю инъекцию делали за 24 ч до иммобилизации [16]. Для блокады периферических М-холинорецепторов использовали атропина метилнитрат, который вводили двукратно в дозе 1 мг/кг [17]. Празозин (2 мг/кг) использовали для блокады α_1 -адренорецепторов (АР) [18]. Йохимбин, антагонист α_2 -АР, вводили в дозе 2 мг/кг [19]. Селективный антагонист β_1 -АР небиволол использовали в дозе 1,2 мг/кг [20]. Селективный антагонист β_2 -АР ICI 118,551 применяли в дозе 0,3 мг/кг [21]. Селективный антагонист β_3 -АР L-748337 вводили в дозе 0,1 мг/кг [22].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 13 (StatSoft Inc., США, АХА001J575030FAACD-K). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Манна – Уитни. Результаты выражали как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рис. 1, истощение запаса эндогенных катехоламинов в результате введения гуанетидина снизило степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в миокарде крысы на 35,9% по сравнению со стресс-контролем. Наблюдаемое снижение свидетельствует об уменьшении повреждения сердца после иммобилизационного стресса. Данный факт подтверждает, что эндогенные катехоламины участвуют в развитии повреждающего действия стресса на миокард.

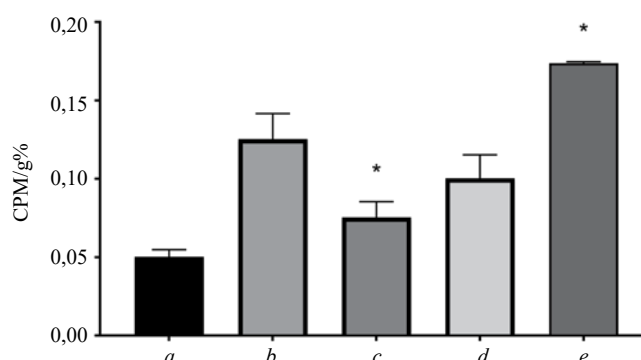


Рис. 1. Степень аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата при стрессе после истощения запасов эндогенных катехоламинов гуанетидином, фармакологической денервации миокарда гексаметонием, при блокаде М-холинорецепторов атропином: *a* – интактные животные, *b* – стресс-контроль, *c* – стресс + гуанетидин, *d* – стресс + гексаметоний, *e* – стресс + атропин метилнитрат. * $p < 0,05$ к группе стресс-контроль

Введение гексаметония не оказало эффекта на степень аккумуляции (см. рис. 1). Установлено, что при внутривенном введении гексаметоний (10 мг/кг) действует в течение 60 мин [23]. Возможно, что отсутствие эффекта гексаметония в нашем исследовании связано с коротким периодом действия этого средства. Кроме того, возможно, что отсутствие эффекта гексаметония связано с тем, что препарат блокирует как симпатические, так и парасимпатические ганглии. Данное предположение базируется на нашей гипотезе, что активация симпатoadrenalовой системы способствует повреждению сердца, а стимуляция парасимпатического звена вегетативной

нервной системы повышает устойчивость сердца к стресс-индуцированному повреждению.

Наша гипотеза получила дополнительное подтверждение в серии экспериментов с блокадой М-холинорецепторов с помощью атропина метилнитрата (см. рис 1). При использовании данного фармакологического агента мы наблюдали усиление аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ на 26,5% по сравнению со стресс-контролем, что подтверждает нашу гипотезу о протекторной роли активации парасимпатической нервной системы. Наш результат согласуется с данными R.Q. Хуе и соавт. [24]. В своей работе они показали, что стимуляция вагуса оказывает кардиопротекторный эффект при повреждении миокарда после введения изопроterenола. Одним из механизмов адренергического повреждения сердца является кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, а ацетилхолин ослабляется кальциевую перегрузку [25]. Следовательно, активация М-холинорецепторов может препятствовать СИПС.

В ходе экспериментов были получены данные об участии α -АР в СИПС. Как видно из рис. 2, блокада α_1 -адренорецепторов празозином не оказала влияния на аккумуляцию ^{99m}Tc -ПФ при стрессе. Блокада α_2 -адренорецепторов йохимбином (рис. 2) вызвала увеличение ^{99m}Tc -ПФ на 220% по сравнению со стрессированными животными. Известно, что йохимбин блокирует α_2 -АР, расположенные на симпатических терминалях, это приводит к выбросу норадреналина [26]. Очевидно, что в условиях стресса йохимбин вызывает усиление выброса норадреналина из адренергических нервных терминалей, иннервирующих сердце, это приводит к усилению СИПС.

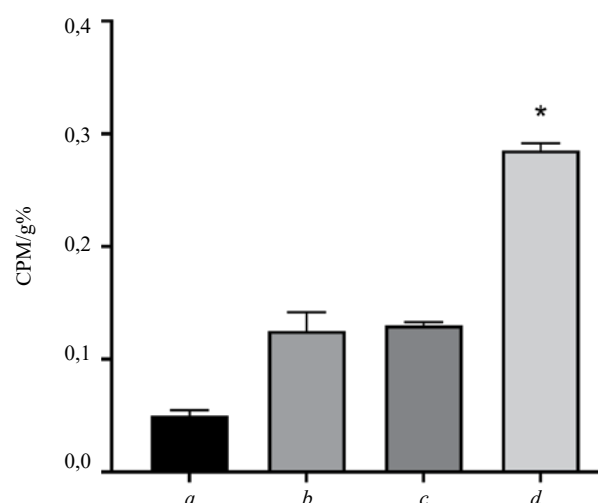


Рис. 2. Степень аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата при блокаде α -адренорецепторов при стрессе: *a* – интактные животные, *b* – стресс-контроль, *c* – стресс + гуанетидин, *d* – стресс + гексаметоний, *e* – стресс + атропин метилнитрат. * $p < 0,05$ к группе стресс-контроль

При проведении серий экспериментов по определению роли β -АР в СИПС были получены данные о том, что блокада β_1 -АР уменьшает степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в 250% (рис. 3). Общеизвестно, что указанные рецепторы связаны с Gs-белками, активация которых приводит к стимуляции аденилатциклазы и усилению синтеза цАМФ. Противоположным эффектом обладает антагонист β_2 -АР ICI-118,551: после его введения аккумуляция ^{99m}Tc -ПФ в миокарде увеличилась на 34,6%. Известно, что β_2 -АР при высоких концентрациях катехоламинов способны переключаться с Gs-белков на Gi/o-белки [27].

Известно, что активация данных рецепторов по пути стимуляции Gi/o-белков вызывает ингибирование аденилатциклазы и снижение синтеза цАМФ, оказывает антиапоптотическое, кардиопротекторное действие [28, 29]. Активация Gi/o-белков, скорее всего, происходит и при СИПС. Увеличение повреждения миокарда можно объяснить тем, что при блокаде β_2 -АР нарушаются физиологические механизмы снижения патологических эффектов чрезмерной активации β_1 -АР. Ингибирование β_3 -АР не оказало эффекта на степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в миокарде при стрессе (см. рис. 3).

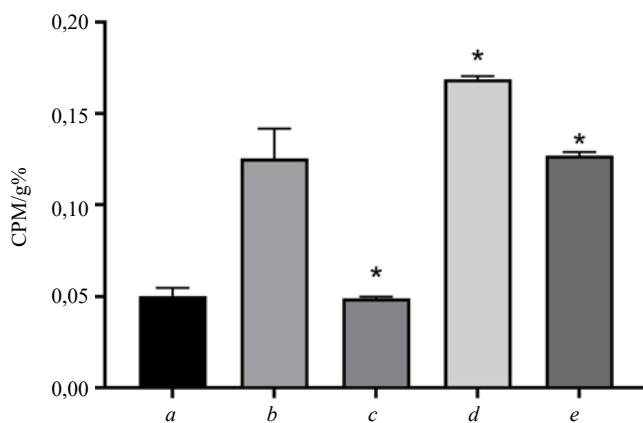


Рис. 3. Степень аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата при блокаде β -адренорецепторов при стрессе: *a* – интактные животные, *b* – стресс-контроль, *c* – стресс + небиволол, *d* – стресс + ICI 118,551, *e* – стресс + L-748337. * $p < 0,05$ к группе «стресс-контроль»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блокада периферических М-холинорецепторов усиливает стрессорное повреждение сердца. α_1 -Адренорецепторы не играют существенной роли в патогенезе стресс-индуцированного повреждения сердца. Установлено, что блокада α_2 -АР способствует усилению СИПС, по всей видимости, за счет ингибирования пресинаптических α_2 -АР. β_1 -Адренорецепторы играют определяющую роль в патогенезе СИПС. Активация β_2 -адренорецепторов эндогенны-

ми катехоламинами ограничивает СИПС. β_3 -Адренорецепторы не играют существенной роли в СИПС. Следовательно, симпатoadреналовая система и, в частности β_1 -АР, вносят основной вклад в функционирование механизмов, способствующих развитию СИПС. Парасимпатическая нервная система обеспечивает устойчивость сердца к стрессу.

ЛИТЕРАТУРА

- Johansson G., Jonsson L., Lannek N., Blomgren L., Lindberg P., Poupa O. Severe stress-cardiopathy in pigs. *American Heart Journal*. 1974; 87 (4): 451–457. DOI: 10.1016/0002-8703(74)90170-7.
- Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. *Clinical Aspects of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. 1990: 56–64.
- Prokudina E.S., Kurbatov B.K., Zavadovsky K. V., Vrublevsky A. V., Naryzhnaya N. V., Lishmanov Y.B. et al. Takotsubo syndrome: clinical manifestations, etiology and pathogenesis. *Current Cardiology Reviews*. 2020; 16. DOI: 10.2174/1573403X16666200129114330.
- Stiermaier T., Moeller C., Oehler K., Desch S., Graf T., Eitel C. et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18 (6): 650–656. DOI: 10.1002/ejhf.494.
- Aoki Y., Kodera S., Ooe K. Further patient information; Takotsubo cardiomyopathy related to autonomic nervous system. *International Journal of Cardiology*. 2016; 209: 341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.056.
- Vaccaro A., Despas F., Delmas C., Lairez O., Lambert E., Lambert G. et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93278. DOI: 10.1371/journal.pone.0093278.
- Marfella R., Barbieri M., Sardu C., Rizzo M.R., Siniscalchi M., Paolisso P. et al. Effects of α -lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2016; 67 (2): 153–161. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.07.012.
- Christensen T.E., Bang L.E., Holmvang L., Skovgaard D.C., Oturai D.B., Søholm H. et al. 123 I-MIBG scintigraphy in the subacute state of Takotsubo cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016; 9 (8): 982–990. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.028.
- Sobue Y., Watanabe E., Ichikawa T., Koshikawa M., Yamamoto M., Harada M. et al. Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *International Journal of Cardiology*. 2017; 235: 87–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.090.
- Núñez-Gil I.J., Bernardo E., Feltes G., Escaned J., Mejía-Rentería H.D., De Agustín J.A. et al. Platelet function in Takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015; 39 (4): 452–458. DOI: 10.1007/s11239-014-1109-y.
- Chernov V., Triss S., Skuridin V., Lishmanov Yu. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *Int. J. Cardiac Imaging* 1996; 12 (2): 119–126. DOI: 10.1007/BF01880743.

12. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 220–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
13. Miller D.G., Mallo S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1977; 7 (2): 139–145. DOI: 10.1016/0091-3057(77)90198-8.
14. Prokudina E., Maslov L., Naryzhnaya N., Tsibulnikov S., Lishmanov Y., Madias J. et al. Cardioprotective properties of opioid receptor agonists in rats with stress-induced cardiac injury. *Physiological Research*. 2019; 68 (3): 375–384. DOI: 10.33549/physiolres.933946.
15. Takeuchi K., Okabe S., Takagi K. A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1976; 21 (9): 782–788. DOI: 10.1007/BF01073030.
16. Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A. V., Govindaswami M. et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury. Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sciences*. 2009; 84 (19–20): 657–663. DOI: 10.1016/J.LFS.2009.02.016.
17. Ray A., Sullivan R.M., Henke P.G. Adrenergic modulation of gastric stress pathology in rats: a cholinergic link. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1987; 20 (3): 265–268. DOI: 10.1016/0165-1838(87)90155-X.
18. Bankwala Z., Hale S.L., Kloner R.A. Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning. *Circulation*. 1994; 90 (2): 1023–1028. DOI: 10.1161/01.cir.90.2.1023.
19. Martins J.L.R., Rodrigues O.R.L., Da Silva D.M., Galdino P.M., De Paula J.R., Romão W. et al. Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 155 (3): 1616–1624. DOI: 10.1016/j.jep.2014.08.006.
20. Loots W., De Clerck F. Differential effects of nebivolol on adrenoceptors in the heart and in resistance arterioles in the rat. Quantitative intravital microscopic analysis. *European Journal of Pharmacology*. 1990; 179 (1–2): 177–186. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90416-4.
21. Kwolek G., Zakrzewska A., Schlicker E., Göthert M., Godlewski G., Malinowska B. Central and peripheral components of the pressor effect of anandamide in urethane-anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*. 2005; 145 (5): 567–575. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706195.
22. Mori A., Miwa T., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K. Pharmacological evidence for the presence of functional $\beta 3$ -adrenoceptors in rat retinal blood vessels. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2010; 382 (2): 119–126. DOI: 10.1007/s00210-010-0526-5.
23. Taheri P., Choe E., Lipton H., Hyman A., Flint L., Ferrara J. Autonomic control of the regional hemodynamic response to scald. *Life Sciences*. 1995; 56 (9): 701–707. DOI: 10.1016/0024-3205(94)00504-L.
24. Xue R.Q., Sun L., Yu X.J., Li D.L., Zang W.J. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M3 receptor/CaMKK β /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017; 21 (1): 58–71. DOI: 10.1111/jcmm.12938.
25. Zhao M., Jia H.H., Liu L.Z., Bi X. yuan, Xu M., Yu X.J. et al. Acetylcholine attenuated TNF- α -induced intracellular Ca²⁺ + overload by inhibiting the formation of the NCX1-TRPC3-IP3R1 complex in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017; 107: 1–12. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.04.001.
26. Хоффман Б.Б. Средства, блокирующие адренорецепторы, гл. 10. В кн.: Б.Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология; т. 1. М.: Бином, 1998.
27. Daaka Y., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. Switching of the coupling of the $\beta 2$ -adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature*. 1997; 390 (6655): 88–91. DOI: 10.1038/36362.
28. Chesley A., Lundberg M.S., Asai T., Xiao R.P., Ohtani S., Lakatta E.G. et al. The $\beta 2$ -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circulation Research*. 2000; 87 (12): 1172–1179. DOI: 10.1161/01.RES.87.12.1172.
29. Communal C., Singh K., Sawyer D.B., Colucci W.S. Opposing effects of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: Role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation*. 1999; 100 (22): 2210–2212. DOI: 10.1161/01.CIR.100.22.2210.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна, анализе и интерпретации данных, обосновании рукописи или проверке критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Прокудина Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1991-6516.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6020-1598.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2264-1928.

Курбатов Борис Константинович, мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9603-822X.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2264-1928.

Шипулин Владимир Владимирович, лаборант-исследователь, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9887-8214.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4341-3844.

Цибульников Сергей Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1534-2516.

Воронков Никита Сергеевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5261-8062.

(✉) **Курбатов Борис Константинович**, e-mail: bobersanker@gmail.com

Поступила в редакцию 26.03.2020

Подписана в печать 28.12.2020