

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ МИОКАРДА И СОСУДОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИИ

© 2024 г. М.Х. Галимова*, #, А.С. Аверин**

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Институтская ул., 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия

**Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение Федерального исследовательского центра
«Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»,
Институтская ул., 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия

#E-mail: mgalimova@mail.ru

Поступила в редакцию 15.03.2024 г.

После доработки 15.03.2024 г.

Принята к публикации 19.06.2024 г.

Регуляция работы сердечно-сосудистой системы в условиях гипотермии и после ее воздействия является одной из важных и актуальных задач медико-биологических исследований. Это связано как с тяжелыми последствиями перенесенной гипотермии, так и с потенциальными преимуществами, которые дает ее использование в медицинских целях. Адренергическая регуляция является ключевой для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Существует три группы адренергических рецепторов: α_1 , α_2 и β , которые в разной пропорции экспрессируются в миокарде и кровеносных сосудах. Активация каждого из подтипов адренорецепторов может вызывать разнонаправленные эффекты, которые в значительной степени модифицируются в условиях пониженной температуры. Эффективность β -адренергической стимуляции снижается и даже может действовать однонаправленно с гипотермией, приводя к нарушениям в работе миокарда. Выраженность эффектов α_1 -адреноагонистов в сердце и сосудах также снижается, однако чувствительность к стимуляции α_{1a} -рецепторов в сосудах может возрасть. Активация данного типа рецепторов имеет кардиопротективный эффект. Широкий спектр кардиопротективных эффектов дает также активация α_2 -адренорецепторов. Вместе с тем в настоящее время появляется все больше свидетельств прямых инотропных и сосудистых эффектов, опосредуемых этим типом рецепторов. Имеются отдельные свидетельства, показывающие усиление данных эффектов в условиях гипотермии. В представленном обзоре рассмотрено современное состояние исследования эффектов стимуляции отдельных типов адренорецепторов в условиях нормы и гипотермии. Проанализированы механизмы физиологического действия и перспективы их дальнейших исследований.

Ключевые слова: миокард, кровеносные сосуды, гипотермия, адренергические рецепторы.

DOI: 10.31857/S0006302924040153, EDN: NGESBZ

Известно, что гипотермия может как предоставлять значительные возможности по снижению уровня метаболизма и предотвращения повреждений ткани, так и нести серьезную угрозу жизни в случаях непреднамеренной гипотермии. Это делает вопрос изучения регуляции сердечно-сосудистой системы в условиях глубокой гипотермии крайне актуальным. С одной стороны, снижение сердечного выброса указывает на необходимость использовать кардиотоники, с другой — на фармакологические инструменты коррекции тонуса сосудов. В процессе гипотермии/разогревания миокард может получать повреждения, что делает более предпочтительным использование сиг-

нальных каскадов, не только регулирующих сократимость, но и обеспечивающих кардиопротекцию.

Широко известно: глубокая гипотермия ведет к множественным рассогласованиям в работе сердечно-сосудистой системы, что затрудняет контроль над физиологическими параметрами пациентов, переживших переохлаждение. Это может быть обусловлено как снижением афинности отдельных биологически активных веществ, так и различной температурной устойчивостью сигнальных каскадов, опосредующих их влияние. В настоящее время остается нерешенным вопрос об оптимальных подходах к поддержке сократимости сердца и контролю тонуса сосудов в условиях гипотермии. Есть основания полагать, что

Сокращение: AP — адренергические рецепторы.

среди адренергических сигнальных путей могут быть выявлены наиболее устойчивые к гипотермии, обладающие кардиопротекторными свойствами.

Исследование особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы в условиях гипотермии имеет большое значение в связи с тем, что, с одной стороны, накоплено много подходов, в которых снижение температуры тела позволяет уменьшить повреждения тканей в различных условиях, например: гипотермия может смягчать неврологические и кардиологические последствия остановки сердца как в экспериментах на животных [1], так и в клинической практике [2–4]. С другой стороны, в случае непреднамеренной гипотермии, несмотря на значительные успехи медицины и применение таких методик, как экстракорпоральная мембранная оксигенация или сердечно-легочный обход, выживаемость пациентов с гипотермией составляет 30–40% [5].

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕРМИИ НА СИЛУ СОКРАЩЕНИЙ МИОКАРДА И ТОНИЧЕСКОЕ НАПРЯЖЕНИЕ СОСУДОВ

При понижении температуры происходит рост силы сокращения, как описано в литературе для миокарда морской свинки [6, 7] и для большого числа других животных: собак [8], кроликов и крыс [9] с максимумом около 20°C. При дальнейшем снижении температуры сократимость начинает уменьшаться, при этом кардиомиоциты испытывают Ca^{2+} -перегрузку [7, 10], происходит увеличение продукции активных форм кислорода [11], что, по-видимому, и приводит к снижению сократимости после разогревания [12, 13].

Снижение температуры приводит к расслаблению гладкой мускулатуры центральных сосудов, таких как грудная аорта и сонные артерии [14–16]. В то же время, встречаются сообщения о повышении тонического напряжения в ответ на охлаждение в почечной артерии свиньи [17] и коронарных артериях ягнят [18]. Существуют предположения, что за подобные различия могут отвечать как разного рода холодовые рецепторы [15], так и различия в структуре ткани, в частности, большая доля эластиновых волокон способствует вазорелаксантному эффекту гипотермии [19].

Адреналин–норадреналин. Общеизвестно, что адренергическая регуляция является ключевой для сердечно-сосудистой системы. В настоящее время выделяется 3 группы адренергических рецепторов (АР): $\alpha 1$, $\alpha 2$ и β . Внутри каждой подгруппы выделяют по 3 основных подтипа [20]. Наиболее физиологичными активаторами АР является связка адреналин–норадреналин, при этом они могут с разной эффективностью взаи-

модействовать со всеми 3 типами адренорецепторов, соотношение которых меняется в зависимости от типа ткани [21–26]. В связи с этим физиологические эффекты могут значительно отличаться.

$\alpha 1$ -Адренергические рецепторы. В миокарде $\alpha 1$ -АР представлены в существенно меньшем количестве, нежели β -АР. Однако, несмотря на это, они играют большую роль в регуляции сократимости, трофики и ремоделирования миокардиальной ткани [25, 27]. В миокарде большинства животных экспрессируются все 3 изоформы: $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ и $\alpha 1d$, но пропорции между ними и распределение по отделам сердца может существенно отличаться. На общем фоне выделяется миокард крысы, содержащий примерно в 10 раз больше $\alpha 1$ -АР по сравнению с миокардом других животных [25, 27]. С одной стороны, это накладывает определенные ограничения на перенос полученных результатов на миокард человека, с другой — делает миокард крысы особенно интересным для изучения функции $\alpha 1$ -АР, которые, как было показано в нашей лаборатории, играют значительную роль в регуляции сердца и сосудов гибернирующих животных [28], для которых характерно периодическое погружение в состояние спячки с гипотермией до околонулевых значений. Активация $\alpha 1$ -АР может приводить как к отрицательному, так и к положительному инотропному эффекту [29–31].

Стимуляция $\alpha 1a$ -АР вызывает рост сократимости миокарда [32, 33], причем рост сохраняется даже в патологическом миокарде [34, 35]. Однако, в миокарде кролика $\alpha 1a$ -агонист A61603 вызывал отрицательный инотропный эффект [36]. Положительный инотропный ответ также обеспечивает и $\alpha 1b$ -АР [32, 33, 37]. Активация $\alpha 1d$ -АР, напротив, ведет к снижению силы сокращений левого желудочка [38].

Среди трех подтипов $\alpha 1$ -АР выраженный кардиопротекторный потенциал был показан для нескольких агонистов $\alpha 1a$ -АР [34–36]. В то время как активация всей популяции $\alpha 1$ -АР может запускать воспалительный процесс в сердце [39, 40], неселективное блокирование ведет к значительному увеличению риска развития сердечной патологии [41].

В сосудах, так же как и в миокарде, экспрессируются все три подтипа $\alpha 1a$ -АР. Все они вызывают вазоконстрикторный эффект, при этом пропорции между количеством тех или иных рецепторов зависят от типа сосуда и вида исследуемого животного. В аорте крысы доминирует $\alpha 1d$ -АР [42], хотя в сократительном ответе на метаболиты адреналина значительная часть обеспечена активацией $\alpha 1a$ -АР [43], при этом $\alpha 1a$ -АР ответственны за выброс NO эндотелиоцитами [44].

В условиях гипотермии данные литературы об ответе на фенилэфрин весьма противоречивы. В предсердиях морской свинки возможно как усиление положительного инотропного и хронотропного эффектов [45], так и их ослабление [46]. В миокарде мыши в нормотермных условиях фенилэфрин приводил к двум разнонаправленным эффектам: снижению сократимости и увеличению Ca^{2+} -тока L-типа — в исследовании при 22°C оба эти эффекта ослабежали [47]. В миокарде кролика снижение температуры до 32°C не изменяло итоговой величины роста силы сокращения, но приводило к смещению концентрационной кривой вправо [48].

В работах на сосудистых препаратах было показано потенцирование ответа на α_1 -стимуляцию, причем субтип специфически α_{1a} -изоформы (преобладает в хвостовой артерии), в то время как субтип α_{1d} -изоформы (преобладает в грудной аорте) имел тенденцию к угнетению [49]. Стоит отметить, что, если в сократительном ответе на стимуляцию α_{1d} -изоформы важную роль играют потенциал-зависимые кальциевые каналы, то в α_{1a} -изоформе возрастает роль TRPC6 [50].

Учитывая тот факт, что в грудной аорте присутствуют и α_{1a} -адренорецепторы [51], остается неясным, способна ли их активация вызывать сокращение в условиях гипотермии. Ослабление ответа при гипотермии может происходить как в препаратах с интактным эндотелием, так и в кольцах аорты, лишенных эндотелия [52]. Однако имеется значительно больше данных о важности эндотелия в реализации вызванного гипотермией снижения чувствительности к фенилэфрину [53–55]. Гипотермия вызывает релаксанта́нный эффект на кольцах аорты, предварительно сокращенных фенилэфрином, а также ослабляет ответ на фенилэфрин после разогревания из состояния гипотермии. Данные эффекты являлись зависимыми от эндотелия и включали в себя активацию каскадов NO и PGI₂ [53]. Также в ослаблении сократительного ответа на фенилэфрин может быть задействован сигнальный каскад, связанный с эндотелиальной Rho-киназой [55].

Таким образом, сведения об эффектах активации α_1 -АР в сердце и сосудах весьма противоречивы и нуждаются в уточнении. Относительно эффектов A61603 (α_{1a} -адреноагониста с выраженными кардиопротективными свойствами) в данный момент информация отсутствует.

α_2 -Адренергические рецепторы. Как и другие типы адренорецепторов, в сердце могут экспрессироваться все три подтипа α_2 -АР [21, 56]. При этом ранее основное внимание уделялось их центральному действию, приводящему к снижению выброса катехоламинов [57, 58]. Также считалось, что прямые эффекты стимуляции α_2 -АР незна-

чительны [59–61]. Однако в последнее время накапливается все больше данных о прямых эффектах активации α_2 -АР как на отдельных образцах ткани, так и на препаратах целого сердца [62–65]. В нашей лаборатории были получены данные, по которым агонист α_2 -АР гуанабенз снижал силу сокращения и Ca^{2+} -ток L-типа [66]. Также снижение Ca^{2+} -тока L-типа было показано и для дексметомидина [67]. В дополнение к этому, нами было показано, что помимо прямых эффектов на сократимость, активация α_2 -АР сдерживает ответ неселективной адренергической стимуляции [66, 68]. В настоящее время α_2 -рецепторный путь рассматривается как потенциальный механизм кардиопротекции и терапии сердечно-сосудистых заболеваний [21, 69]. Среди α_2 -адреноагонистов выделяется дексметомидин, кардиопротекторным свойствам которого посвящено большое число работ [56, 70–72].

В кровеносных сосудах также могут встречаться все три подтипа α_2 -АР, однако их распределение очень вариативно и зависит от вида животного и типа сосуда [73]. Неселективные α_2 -адреноагонисты клонидин и UK 14304 вызывают вазорелаксацию аорты, предсокращенной фенилэфрином (α_1 -адреноагонист) [74], хотя авторы связывают эти эффекты взаимодействием с α_{1d} -АР. Однако это предположение ставят под сомнение результаты, полученные в условиях блокирования α_1 -АР празозином, при этом вазорелаксанта́нный эффект может быть не связан с NO.

Для дексметомидина были показаны как вазорелаксанта́нные, так и вазоконстрикторные эффекты, при этом через α_{2a} -АР эндотелия запускается релаксация, в то время как через α_{2b} -АР — сокращение гладкомышечных клеток [75]. В аорте крысы с удаленным эндотелием дексметомидин вызывал сократительный ответ, в то время как на интактных препаратах — нет [76]. Кроме того, дексметомидин может ограничивать сократимость сосудов, связываясь с α_{1d} -АР [77].

Сведения о действии на сердечную функцию в условиях гипотермии α_2 -адреноагонистов и, в частности, дексметомидина весьма ограничены. Однако косвенным свидетельством того, что дексметомидин может использоваться в условиях гипотермии, является тот факт, что анестезиологические смеси с его применением зачастую вызывают гипотермию, давая при этом хороший результат по переносимости анестезии [78, 79]. Также применение дексметомидина для первичной седации обеспечивает наименьший риск возникновения осложнений в условиях терапевтической гипотермии по сравнению с другими препаратами [80, 81].

При стимуляции α_2 -АР сократительный ответ может значительно усиливаться в условиях

умеренной гипотермии в аорте кролика [82] и в некоторых венах собаки и человека [83–85]. В условиях мягкой гипотермии в пиальных артериях кролика происходит инверсия эффекта дексмететомидина с вазорелаксантного на вазоконстрикторный [86].

Таким образом, в настоящий момент кардиопротективные эффекты α_2 -адреноагониста дексмететомидина описаны достаточно хорошо, вместе с тем, имеется определенный недостаток данных относительно его прямых инотропных эффектах как в нормальных условиях, так и при гипотермии.

β -Адренергические рецепторы. β_1 -АР являются преобладающей формой в сердце и обеспечивают большую часть инотропного ответа миокарда в норме, в то время как при патологии значимость β_1 -рецепторов заметно снижается, и β_2 -АР играют компенсаторную роль [87]. При этом гиперактивация β_1 -АР в большинстве случаев расценивается как кардиотоксическая, а активация β_2 -АР выполняет кардиопротективную роль [88–90]. Примечательно, что β_2 -АР участвуют в кардиопротекторных эффектах холодовой акклиматизации [91], что делает изучение этого сигнального пути особенно интересным в контексте гипотермии. β_3 -АР весьма малочисленны в здоровом миокарде, но их количество возрастает при патологии [92], при этом инотропный ответ может носить разнонаправленный характер [92–94]. Этому типу рецепторов также отводится кардиопротекторная роль, и их активация рассматривается как возможная терапевтическая стратегия при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы [95–98].

В сосудах представлены все три подтипа β -рецепторов, и все они опосредуют вазорелаксанта́ный эффект [99, 100], хотя в условиях воздействия неселективных агонистов, таких как адреналин и норадреналин, релаксанта́ный эффект β_1 - и β_2 -АР превалирует [101]. В грудной аорте крысы селективный агонист β_3 -АР вызывает вазорелаксанта́ный эффект как с наличием эндотелия, так и при его отсутствии [102, 103].

В условиях низкой температуры может повышаться чувствительность к β -адренергической стимуляции в сердце крысы [108], кролика [104], морской свинки [105], причем через β_1 -, нежели β_2 -рецепторы в миокарде и гладких мышцах [105, 106]. При этом имеются свидетельства и снижения чувствительности в миокарде предсердий кролика [45, 107] и крысы [107]. При охлаждении до 15°C β -адренергическая стимуляция повышает уровень цАМФ в 4 раза, что говорит о высокой устойчивости к гипотермии этого сигнального пути [108]. Однако при глубоком охлаждении совместное действие гипотермии и β -адренергической стимуляции может приводить к Ca^{2+} -пере-

грузкам клеток миокарда и снижению сократительной способности [109]. Также в миокарде крысы было показано, что, если при 30°C изопротеренол вызывает мощный рост силы сокращения, то при 10°C в ответ на действие β -адреноагониста сила сокращений достоверно снижается.

В гладких мышцах гипотермия усиливает релаксанта́ный эффект β_1 -стимуляции [110]. Несмотря на это, в опытах *in vivo* некоторые из β -адреноагонистов давали эффекты, приводящие к вазоконстрикции, повышению периферического сопротивления и угнетению сократимости сердца [108, 111]. В то же время, при охлаждении до 25°C на собаках изопротеренол мало влиял на сердечный выброс, одновременно приводя к общей вазодилатации [112]. Также отсутствие эффекта изопротеренола на какие-либо гемодинамические параметры было показано при 24°C у крыс [12].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что в условиях гипотермии, видимо, сохраняется эффективность β -адренергической сигнализации. Вместе с тем, подобная стимуляция легко ведет к кальциевой перегрузке клеток миокарда и, в конечном итоге, приводит к угнетению сократительной функции сердца.

Подводя итог, следует сказать, что из адреноагонистов в настоящий момент наибольший интерес представляют дексмететомедин как вещество с большим кардиопротективным потенциалом, который может быть полезен для миокарда, перенесшего охлаждение. Также привлекает к себе внимание способностью вызывать выраженный положительный инотропный эффект в сочетании с определенным кардиопротективным потенциалом α_1 -адреноагониста A61603. Однако инотропные эффекты данных соединений еще не вполне охарактеризованы, особенно в условиях гипотермии.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00204.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsai M.-S., Huang C.-H., Yu P.-H., Tsai C.-Y., Chen H.-W., Cheng H.-J., Chang W.-T., Wang T.-D., and Chen W.-J. Prolonged cooling duration mitigates myocardial and cerebral damage in cardiac arrest. *Am. J. Emerg. Med.*, **33** (10), 1374–1381 (2015). DOI: 10.1016/j.ajem.2015.07.030
2. Oumeiri B. E., Louagie Y., and Buche M. Reoperation for ascending aorta false aneurysm using deep hypothermia and circulatory arrest. *Interact. Cardiovasc. Thorac Surg.*, **12** (4), 605–608 (2011). DOI: 10.1510/icvts.2010.262378
3. Mauduit M., Anselmi A., Soulamy R. B., Tomasi J., Flecher E., Langanay T., Corbineau H., Rouzé S., and Verhoye J.-P. Early and long-term results of hypothermic circulatory arrest in aortic surgery: a 20-year single-centre experience. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, **22** (7), 572–578 (2021). DOI: 10.2459/JCM.0000000000001152
4. Tomita A., Fujimoto T., Takada S., and Hayashi Y. Anesthetic management of a patient with severe aortic regurgitation undergoing reoperation for ascending aorta false aneurysm using hypothermia: prevention of ventricular fibrillation by nifekalant. *JA Clin. Rep.*, **7** (1), 43 (2021). DOI: 10.1186/s40981-021-00446-8
5. Bjertnæs L. J., Hindberg K., Næshheim T. O., Suborov E. V., Reiherth E., Kirov M. Y., Lebedinskii K. M., and Tveita T. Rewarming From Hypothermic Cardiac Arrest Applying Extracorporeal Life Support: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lausanne)*, **8**, 641633 (2021). DOI: 10.3389/fmed.2021.641633
6. Mackiewicz U. and Lewartowski B. Temperature dependent contribution of Ca^{2+} transporters to relaxation in cardiac myocytes: important role of sarcolemmal Ca^{2+} -ATPase. *J. Physiol. Pharmacol.*, **57**, 3–15 (2006). PMID: 16601311
7. Shutt R. H. and Howlett S. E. Hypothermia increases the gain of excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **295** (3), C692–C700 (2008). DOI: 10.1152/ajpcell.00287.2008
8. Sprung J., Stowe D. F., Kampine J. P., and Bosnjak Z. J. Hypothermia modifies anesthetic effect on contractile force and Ca^{2+} transients in cardiac Purkinje fibers. *Am. J. Physiol.*, **267** (2), H725–H733 (1994). DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.2.H725
9. Shattock M. J. and Bers D. M. Inotropic response to hypothermia and the temperature-dependence of ryanodine action in isolated rabbit and rat ventricular muscle: implications for excitation-contraction coupling. *Circ. Res.*, **61** (6), 761–771 (1987). DOI: 10.1161/01.res.61.6.761
10. Liu B., Wang L. C., and Belke D. D. Effect of low temperature on the cytosolic free Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*, **12** (1), 11 (1991). DOI: 10.1016/0143-4160(91)90080-x
11. Schaible N., Han Y. S., Tveita T., and Sieck G. C. Role of superoxide ion formation in hypothermia/rewarming induced contractile dysfunction in cardiomyocytes. *Cryobiology*, **81**, 57–64 (2018). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.02.010
12. Han Y.-S., Tveita T., Kondratiev T. V., Prakash Y. S., and Sieck G. C. Changes in cardiovascular beta-adrenoceptor responses during hypothermia. *Cryobiology*, **57** (3), 246–250 (2008). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.09.006
13. Schaible N., Han Y. S., Hoang T., Arteaga G., Tveita T., and Sieck G. Hypothermia/rewarming disrupts excitation-contraction coupling in cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **310** (11), H1533–H1540 (2016). DOI: 10.1152/ajpheart.00840.2015
14. Miller V. M., Miller W. L., and South F. E. Vascular smooth muscle responsiveness in a hibernator: effects of season and temperature. *Am. J. Physiol.*, **250** (1), R77–R82 (1986). DOI: 10.1152/ajpregu.1986.250.1.R77
15. Mustafa S. Hypothermia induces opposite response in vascular and non-vascular smooth muscles. *J. Therm. Biol.*, **95**, 102818 (2021). DOI: 10.1016/j.jtherbio.2020.102818
16. Mustafa S. and Thulesius O. Cooling is a potent vasodilator of deep vessels in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **79**, 899 (2001). PMID: 11760091
17. Herrera B., Eisenberg G., Holberndt O., Desco M. M., Rábano A., García-Barreno P., and Del Cañizo J. F. Paradoxical effects of temperature on vascular tone. *Cryobiology*, **41** (1), 43–50 (2000). DOI: 10.1006/cryo.2000.2263
18. Dahdah N. S., Russo P., and Wagerle L. C. Phosphorylation in coronary artery cold-induced contraction in the newborn lamb. *Cryobiology*, **42** (1), 40–48 (2001). DOI: 10.1006/cryo.2001.2299
19. Herrera B., Desco M. M., Eisenberg G., García-Barreno P., and Del Cañizo J. F. Role of elastic fibers in cooling-induced relaxation. *Cryobiology*, **44** (1), 54–61 (2002). DOI: 10.1016/S0011-2240(02)00004-4
20. Matušková L. and Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiol. Res.*, **70** (1), S495–S510 (2021). DOI: 10.33549/physiolres.934799
21. Alekseev A. E., Park S., Pimenov O. Yu., Reyes S., and Terzic A. Sarcolemmal α_2 -adrenoceptors in feedback control of myocardial response to sympathetic challenge. *Pharmacol. Ther.*, **197**, 179–190 (2019). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.01.007
22. Flordellis C., Manolis A., Scheinin M., and Paris H. Clinical and pharmacological significance of α_2 -adrenoceptor polymorphisms in cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiol.*, **97** (3), 367–372 (2004). DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.10.014
23. Michel L. Y. M., Farah C., and Balligand J.-L. The Beta3 Adrenergic Receptor in Healthy and Pathological

- Cardiovascular Tissues. *Cells*, **9** (12), 2584 (2020). DOI: 10.3390/cells9122584
24. Motiejunaite J., Amar L., and Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **82** (3–4), 193–197 (2021). DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.012
 25. O'Connell T. D., Jensen B. C., Baker A. J., and Simpson P. C. Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol. Rev.*, **66** (1), 308–333 (2014). DOI: 10.1124/pr.112.007203
 26. Varma D. R. and Deng X. F. Cardiovascular alpha1-adrenoceptor subtypes: functions and signaling. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **78**, 267 (2000). PMID: 10772055
 27. Nozdrachyov A. D., Tsrirkin V. I., and Korotaeva Y. V. The role of alpha1-adrenoceptors for activity of the heart in humans and animals. Part 1 (Review). *Russ. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova*, **102** (2), 130–145 (2016). PMID: 29671479
 28. Averin A. S., Andreeva L. A., Popova S. S., Kosarsky L. S., Anufriev A. I., Nenov M. N., and Nakipova O. V. α 1-Adrenergic receptor regulates papillary muscle and aortic segment contractile function via modulation of store-operated Ca^{2+} entry in long-tailed ground squirrels *Urocyon undulatus*. *J. Comp. Physiol. B*, (2021). DOI: 10.1007/s00360-021-01394-6
 29. Chu C., Thai K., Park K. W., Wang P., Makwana O., Lovett D. H., Simpson P. C., and Baker A. J. Intraventricular and interventricular cellular heterogeneity of inotropic responses to α (1)-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **304** (7), H946–H953 (2013). DOI: 10.1152/ajpheart.00822.2012
 30. Fedida D. and Bouchard R. A. Mechanisms for the positive inotropic effect of alpha 1-adrenoceptor stimulation in rat cardiac myocytes. *Circ. Res.*, **71** (3), 673–688 (1992). DOI: 10.1161/01.res.71.3.673.
 31. Nishimaru K., Kobayashi M., Matsuda T., Tanaka Y., Tanaka H., and Shigenobu K. Alpha-Adrenoceptor stimulation-mediated negative inotropism and enhanced $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in mouse ventricle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **280** (1), H132–H141 (2001). DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H132
 32. Michel M. C., Hanft G., and Gross G. Functional studies on alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating inotropic effects in rat right ventricle. *Br. J. Pharmacol.*, **111**, 539 (1994). DOI: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb14771.x
 33. Nagashima M., Hattori Y., Tohse N., and Kanno M. Alpha 1-adrenoceptor subtype involved in the positive and negative inotropic responses to phenylephrine in rat papillary muscle. *Gen. Pharmacol.*, **28** (5), 721–725 (1997). DOI: 10.1016/s0306-3623(96)00356-4
 34. Cowley P. M., Wang G., Chang A. N., Makwana O., Swigart P. M., Lovett D. H., Stull J. T., Simpson P. C., and Baker A. J. The α 1A-adrenergic receptor subtype mediates increased contraction of failing right ventricular myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **309** (5), H888–H896 (2015). DOI: 10.1152/ajpheart.00042.2015
 35. Janssen P. M. L., Canan B. D., Kilic A., Whitson B. A., and Baker A. J. Human Myocardium has a robust α 1a-subtype adrenergic receptor inotropic response. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **72** (3), 136–142 (2018). DOI: 10.1097/FJC.0000000000000604
 36. Thomas R. C., Cowley P. M., Singh A., Myagmar B.-E., Swigart P. M., Baker A. J., and Simpson P. C. The alpha-1a adrenergic receptor in the rabbit heart. *PLoS One*, **11** (6), e0155238 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0155238
 37. Zhang S., Takahashi R., Yamashita N., Teraoka H., and Kitazawa T. Alpha1B-adrenoceptor-mediated positive inotropic and positive chronotropic actions in the mouse atrium. *Eur. J. Pharmacol.*, **839**, 82–88 (2018). DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.038
 38. Turnbull L., McCloskey D. T., O'Connell T. D., Simpson P. C., and Baker A. J. Alpha 1-adrenergic receptor responses in alpha 1AB-AR knockout mouse hearts suggest the presence of alpha 1D-AR. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284** (4), H1104–H1109 (2003). DOI: 10.1152/ajpheart.00441.2002
 39. Chen L., Wang W., Peng X., Liu L., Zhang A., Li X., Ma K., and Wang L. α 1-Adrenoceptors activate the NLRP3 inflammasome through downregulation of Kir2.1 in cardiac inflammation. *Exp. Physiol.*, **107** (6), 589–600 (2022). DOI: 10.1113/EP090243
 40. Xin J.-Z., Wu J.-M., Hu G.-M., Gu H.-J., Feng Y.-N., Wang S.-X., Cong W.-W., Li M.-Z., Xu W.-L., Song Y., Xiao H., Zhang Y.-Y., and Wang L. α 1-AR overactivation induces cardiac inflammation through NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharmacol. Sin.*, **41** (3), 311–318 (2020). DOI: 10.1038/s41401-019-0305-x
 41. Zhang J., Simpson P. C., and Jensen B. C. Cardiac α 1A-adrenergic receptors: emerging protective roles in cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **320** (2), H725–H733 (2021). DOI: 10.1152/ajpheart.00621.2020
 42. Docherty J. R. The pharmacology of α 1-adrenoceptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.*, **855**, 305–320 (2019). DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.047
 43. Yamaki F., Zhang X., Shioda N., Yoshioka K., Obara K., and Tanaka Y. Normetadrenaline and metadrenaline induce rat thoracic aorta/prostate contraction via α 1D/1A-adrenoceptor stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, **877**, 173079 (2020). DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173079
 44. Arce C., Vicente D., Segura V., Flacco N., Montó F., Almenar L., Agüero J., Rueda J., Jiménez-Altayó F., Vila E., Noguera M. A., D'Ocon P., and Ivorra M. D. Activation of α 1A-adrenoceptors desensitizes the rat aorta response to phenylephrine through a neuronal NOS pathway, a mechanism lost with ageing. *Br. J.*

- Pharmacol.*, **174** (13), 2015–2030 (2017). DOI: 10.1111/bph.13800
45. Omar S. A., Hammad D., and Varma S. Reduced beta adrenergic responsiveness in isolated rabbit atria during hypothermia. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **23** (3), 199–203 (1979). PMID: 230156
 46. Mori K., Hashimoto H., and Hasegawa H. Influence of temperature on the sensitivity of the adrenoceptors in the isolated atria of guinea pigs and rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **55** (2), 189–197 (1979). DOI: 10.1016/0014-2999(79)90391-1
 47. Nishimaru K., Sekine T., Tanaka Y., Tanaka H., and Shigenobu K. Temperature sensitive effects of alpha-adrenergic stimulation in mouse ventricular myocardial. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **104** (2), 173–180 (1999). PMID: 10634310
 48. Endoh M., Hillen B., and Schümann H. J. Influence of temperature and frequency on the positive inotropic action of phenylephrine in the isolated rabbit papillary muscle. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **228** (2), 213–221 (1977). PMID: 921412
 49. Ishida H., Saito S.-Y., and Ishikawa T. α 1A-Adrenoceptors, but not α 1B- or α 1D-adrenoceptors, contribute to enhanced contractile response to phenylephrine in cooling conditions in the rat tail artery. *Eur. J. Pharmacol.*, **838**, 120–128 (2018). DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.09.004
 50. Suzuki F., Morishima S., Tanaka T., and Muramatsu I. Snapin, a new regulator of receptor signaling, augments alpha1A-adrenoceptor-operated calcium influx through TRPC6. *J. Biol. Chem.*, **282** (4), 29563–29573 (2007). DOI: 10.1074/jbc.M702063200
 51. Hussain M. B. and Marshall I. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery. *Br. J. Pharmacol.*, **122** (5), 849–858 (1997). DOI: 10.1038/sj.bjp.0701461
 52. Chung J.-Y., Kim J.-E., Yoon H.-J., Song S.-Y., Kim S.-O., and Roh W.-S. Moderate hypothermia attenuates α (1)-adrenoceptor-mediated contraction in isolated rat aorta: the role of the endothelium. *Cryobiology*, **65** (1), 33–40 (2012). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2012.03.009
 53. Cho J. W., Lee C. H., Jang J. S., Kwon O. C., Roh W. S., and Kim J. E. Moderate and deep hypothermia produces hyporesponsiveness to phenylephrine in isolated rat aorta. *Korean J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, **46** (6), 402–412 (2013). DOI: 10.5090/kjts.2013.46.6.402
 54. Lagneau F., Kirstetter P., and Bernard C. Effect of mild hypothermia on the vascular actions of phenylephrine in rat aortic rings. *Br. J. Anaesth.*, **82** (6), 938–940 (1999). DOI: 10.1093/bja/82.6.938
 55. Lee S. H., Ok S.-H., Subbarao R. B., Kim J.-Y., Bae S. I., Hwang Y., Tak S., and Sohn J.-T. Nitric oxide-mediated inhibition of phenylephrine-induced contraction in response to hypothermia is partially modulated by endothelial Rho-kinase. *Int. J. Med. Sci.*, **17** (1), 21–32 (2020). DOI: 10.7150/ijms.39074
 56. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z., Galvez F., Humeres C., Echevarria G., Duaso J., Hassi M., Garcia L., Díaz-Araya G., and Lavandero S. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim. Biophys. Acta*, **1822** (4), 537–545 (2012). DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.013
 57. Brede M., Nagy G., Philipp M., Sorensen J. B., Lohse M. J., and Hein L. Differential control of adrenal and sympathetic catecholamine release by alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Mol. Endocrinol.*, **17** (8), 1640–1646 (2003). DOI: 10.1210/me.2003-0035
 58. Moura E., Afonso J., Hein L., and Vieira-Coelho M. A. Alpha2-adrenoceptor subtypes involved in the regulation of catecholamine release from the adrenal medulla of mice. *Br. J. Pharmacol.*, **149** (8), 1049–1058 (2006). DOI: 10.1038/sj.bjp.0706950
 59. Dukes I. D. and Vaughan Williams E. M. Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *J. Physiol.*, **355**, 523–546 (1984). DOI: 10.1113/jphysiol.1984.sp015436
 60. Flacke W. E., Flacke J. W., Blow K. D., McIntee D. F., and Bloor B. C. Effect of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in the isolated heart. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **6** (4), 418–423 (1992). DOI: 10.1016/1053-0770(92)90006-s
 61. Housmans P. R. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology*, **73** (5), 919–922 (1990). DOI: 10.1097/0000542-199011000-00020
 62. Evdokimovskii E. V., Jeon R., Park S., Pimenov O. Y., and Alekseev A. E. Role of α 2-adrenoceptor subtypes in suppression of L-type Ca^{2+} current in mouse cardiac myocytes. *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (8), 4135 (2021). DOI: 10.3390/ijms22084135
 63. Hongo M., Fujisawa S., Adachi T., Shimbo T., Shibata S., Ohba T., and Ono K. Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts. *J. Pharmacol. Sci.*, **131** (2), 118–125 (2016). DOI: 10.1016/j.jphs.2016.05.002
 64. Zefirov T. L., Faskhutdinov L. I., Ziyatdinova N. I., Galieva A. M., and Zefirov A. L. Effect of stimulation of α 2-adrenergic receptors on action potential of working cardiomyocytes in rat atrium. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **167**, 603–605 (2019). DOI: 10.1007/s10517-019-04579-w
 65. Ziyatdinova N. I., Kuptsova A. M., and Faskhutdinov L. I. Effect of α 2-Adrenoceptor stimulation on functional parameters of Langendorff-isolated rat heart. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **165** (5), 593–596 (2018). DOI: 10.1007/s10517-018-4220-9

66. Kokoz Y. M., Evdokimovskii E. V., Maltsev A. V., Nenov M. N., Nakipova O. V., Averin A. S., Pimenov O. Yu., Teplov I. Y., Berezhnov A. V., Reyes S., and Alekseev A. E. Sarcolemmal α_2 -adrenoceptors control protective cardiomyocyte-delimited sympathoadrenal response. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **100**, 9–20 (2016). DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.006
67. Zhao J., Zhou C.-L., Xia Z.-Y., and Wang L. Effects of dexmedetomidine on L-type calcium current in rat ventricular myocytes. *Acta Cardiol. Sin.*, **29**, 175–180 (2013). PMID: PMC4804780
68. Averin A. S., Nakipova O. V., Kosarsky L. S., and Pimenov O. Activation of sarcolemmal α_2 adrenoceptors support Ca^{2+} homeostasis and prevents ventricular arrhythmia under sympathetic stress. *Biophysica*, **64** (5), 793–798 (2019)
69. Gavras I., Manolis A. J., and Gavras H. The alpha2-adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J. Hypertens.*, **19** (12), 2115–2124 (2001). DOI: 10.1097/00004872-200112000-00001
70. Wang C., Yuan W., Hu A., Lin J., Xia Z., Yang C. F., Li Y., and Zhang Zh. Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury. *Mol. Med. Rep.*, **22** (1), 175–184 (2020). DOI: 10.3892/mmr.2020.11114
71. Wu W., Du Z., and Wu L. Dexmedetomidine attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by promoting telomere/telomerase activity: Possible involvement of ERK1/2-Nrf2 signaling pathway. *Cell Biol. Int.*, **46** (7), 1036–1046, (2022). DOI: 10.1002/cbin.11799
72. Yu J.-L., Jin Y., Cao X.-Y., and Gu H.-H. Dexmedetomidine alleviates doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species generation. *Hum. Cell*, **33** (1), 47–56 (2020). DOI: 10.1007/s13577-019-00282-0
73. Bylund D. B., Regan J. W., Faber J. E., Hieble J. P., Triggle C. R., and Ruffolo R. R., Jr. Vascular alpha-adrenoceptors: from the gene to the human. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **73** (5), 533–543 (1995). DOI: 10.1139/y95-068
74. Castillo E. F., Ortíz C. S., López R. M., Ruiz A., Vélez M., and Castillo C. Evidence against alpha-adrenoceptors mediating relaxation in rat thoracic aortae: alpha-agonists relaxation depends on interaction with alpha-adrenoceptors. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **20** (4), 339–349 (2006). DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00421.x
75. Wong E. S. W., Man R. Y. K., Vanhoutte P. M., and Kwok F. J. Ng. Dexmedetomidine induces both relaxations and contractions, via different {alpha}2-adrenoceptor subtypes, in the isolated mesenteric artery and aorta of the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **335** (3), 659–664 (2010). DOI: 10.1124/jpet.110.170688
76. Kim H.-J., Sohn J.-T., Jeong Y.-S., Cho M. S., Kim H. J., Chang K. C., Shin M.-K., Park C.-S., and Chung Y.-K. Direct effect of dexmedetomidine on rat isolated aorta involves endothelial nitric oxide synthesis and activation of the lipoxygenase pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **36** (4), 406–412 (2009). DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05082.x
77. Byon H.-J., Ok S.-H., Lee S. H., Kang S., Cho Y., Han J. Y., and Sohn J.-T. Dexmedetomidine inhibits phenylephrine-induced contractions via alpha-1 adrenoceptor blockade and nitric oxide release in isolated rat aortae. *Int. J. Med. Sci.*, **14** (2), 143–149 (2017). DOI: 10.7150/ijms.17456
78. Ambar N., Eshar D., Shrader T. C., and Beaufrère H. Anesthetic effects of intramuscular alfaxalone-ketamine in naked mole rats (*Heterocephalus glaber*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, **59** (5), 539–545 (2020). DOI: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000170
79. Eshar D. and Beaufrère H. Anesthetic effects of dexmedetomidine-ketamine-midazolam administered intramuscularly in five-striped palm squirrels (*Funambulus pennantii*). *Am. J. Vet. Res.*, **80** (12), 1082–1088 (2019). DOI: 10.2460/ajvr.80.12.1082
80. Elliott M., Fairchild K., Zanelli S., McPherson C., and Vesoulis Z. Dexmedetomidine during therapeutic hypothermia: a multicenter quality initiative. *Hosp. Pediatr.*, **14** (1), 30–36 (2024). DOI: 10.1542/hpeds.2023-007403
81. Elliott M., Burnsed J., Heinan K., Letzkus L., Andris R., Fairchild K., and Zanelli S. Effect of dexmedetomidine on heart rate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J. Neonatal Perinatal Med.*, **15** (1), 47–54 (2022). DOI: 10.3233/NPM-210737
82. Atalik E. K., Sahin A. S., Kiliç M., and Doğan N. Role of the endothelium on the response to adrenoceptor agonists of rabbit aorta during cooling. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **14** (1), 25–30 (2000). DOI: 10.1111/j.1472-8206.2000.tb00390.x
83. Flavahan N. A., Lindblad L. E., Verbeuren T. J., Shepherd J. T., and Vanhoutte P. M. Cooling and alpha 1- and alpha 2-adrenergic responses in cutaneous veins: role of receptor reserve. *Am. J. Physiol.*, **249** (5 Pt 2), H950–H955 (1985). DOI: 10.1152/ajpheart.1985.249.5.H950
84. Harker C. T., Ousley P. J., Harris E. J., Edwards J. M., Taylor L. M., and Porter J. M. The effects of cooling on human saphenous vein reactivity to adrenergic agonists. *J. Vasc. Surg.*, **12** (1), 45–49 (1990). DOI: 10.1067/mva.1990.20311
85. Vanhoutte P. M. and Flavahan N. A. Effects of temperature on alpha adrenoceptors in limb veins: role of receptor reserve. *Fed. Proc.*, **45** (9), 2347–2354 (1986). PMID: 3015688
86. Iida H., Iida M., Ohata H., Nagase K., and Dohi S. Hypothermia attenuates the vasodilator effects of dexmedetomidine on pial vessels in rabbits in vivo. *Anesth. Analg.*, **98** (2), 477–482 (2004). DOI: 10.1213/01.ANE.0000099365.30804.42

87. Khamssi M. and Brodde O. E., The role of cardiac beta1- and beta2-adrenoceptor stimulation in heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16** (Suppl. 5), S133–137 (1990). PMID: 11527117
88. Baker A. J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflugers Arch.*, **466** (6), 1139–1150 (2014). DOI: 10.1007/s00424-014-1491-5
89. Fajardo G., Zhao M., Berry G., Wong L.-J., Mochly-Rosen D., and Bernstein D. β_2 -adrenergic receptors mediate cardioprotection through crosstalk with mitochondrial cell death pathways. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **51** (5), 781–789 (2011). DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.019
90. Song Y., Xu C., Liu J., Y. Li, Wang H., Shan D., Wainer I. W., Hu X., Zhang Y., Woo A. Y.-H., and Xiao R.-P. Heterodimerization with 5-HT2BR is indispensable for β_2 AR-mediated cardioprotection. *Circ. Res.*, **128** (2), 262–277 (2021). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317011
91. Tibenska V., Marvanova A., Elsnicova B., Hejnova L., Vebr P., Novotný J., Kolar F., Novakova O., and Zormanova J. M. The cardioprotective effect persisting during recovery from cold acclimation is mediated by the β_2 -adrenoceptor pathway and Akt activation. *J. Appl. Physiol.*, **130** (3), 746–755 (2021). DOI: 10.1152/jappphysiol.00756.2020
92. Moniotte S., Kobzik L., Feron O., Trochu J. N., Gauthier C., and Balligand J. L. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, **103** (12), 1649–1655 (2001). DOI: 10.1161/01.cir.103.12.1649
93. Angelone T., Filice E., Quintieri A. M., Imbrogno S., Recchia A., Pulerà E., Mannarino C., Pellegrino D., and Cerra M. C. Beta3-adrenoceptors modulate left ventricular relaxation in the rat heart via the NO-cGMP-PKG pathway. *Acta Physiol. (Oxford)*, **193** (3), 229–239 (2008). DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01838.x
94. Treinys R., Zablockaitė D., Gendvilienė V., Jurevičius J., and Skeberdis V. A. β_3 -Adrenergic regulation of L-type Ca^{2+} current and force of contraction in human ventricle. *J. Membr. Biol.*, **247** (4), 309–318 (2014). DOI: 10.1007/s00232-014-9635-2
95. García-Prieto J., Manuel García-Ruiz J., Sanz-Rosa D., Pun A., García-Alvarez A., Davidson S. M., Fernández-Friera L., Nuno-Ayala M., Fernández-Jiménez R., Bernal J. A., Izquierdo-García J. L., Jimenez-Borreguero J., Pizarro G., Ruiz-Cabello J., Macaya C., Fuster V., Yellon D. M., and Ibanez B. β_3 adrenergic receptor selective stimulation during ischemia/reperfusion improves cardiac function in translational models through inhibition of mPTP opening in cardiomyocytes. *Basic Res. Cardiol.*, **109** (4), 422 (2014). DOI: 10.1007/s00395-014-0422-0
96. Kayki-Mutlu G., Karaomerlioglu I., Arioglu-Inan E., and Altan V. M. Beta-3 adrenoceptors: A potential therapeutic target for heart disease. *Eur. J. Pharmacol.*, **858**, 172468 (2019). DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172468
97. Pott C., Brixius K., Bloch W., Ziskoven C., Napp A., and Schwinger R. H. G. Beta3-adrenergic stimulation in the human heart: signal transduction, functional implications and therapeutic perspectives. *Pharmazie*, **61** (4), 255–260 (2006). PMID: 16649533
98. Salie R., Khilani Hassan Alsalthin A., Marais E., and Lochner A. Cardioprotective Effects of Beta3-Adrenergic Receptor (β_3 -AR) pre-, per-, and post-treatment in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **33** (2), 163–177 (2019). DOI: 10.1007/s10557-019-06861-5
99. Oriowo M. A. Different atypical beta-adrenoceptors mediate isoprenaline-induced relaxation in vascular and non-vascular smooth muscles. *Life Sci.*, **56** (15), PL269–275 (1995). DOI: 10.1016/0024-3205(95)00076-3
100. López-Canales O. A., Castillo-Hernandez M. C., Vargas-Robles H., Rios A., López-Canales J. S., and Escalante B. Role of adenylyl cyclase in reduced β -adrenoceptor-mediated vasorelaxation during maturation. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **49** (7), e5285 (2016). DOI: 10.1590/1414-431X20165285
101. Shiina S., Kanemura A., Suzuki C., Yamaki F., Obara K., Chino D., and Tanaka Y. β -Adrenoceptor subtypes and cAMP role in adrenaline- and noradrenaline-induced relaxation in the rat thoracic aorta. *J. Smooth Muscle Res.*, **54** (0), 1–12 (2018). DOI: 10.1540/jsmr.54.1
102. Trochu J. N., Leblais V., Rautureau Y., Bévérilli F., Le Marec H., Berdeaux A., and Gauthier C. Beta 3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta. *Br. J. Pharmacol.*, **128** (1), 69–76 (1999). DOI: 10.1038/sj.bjp.0702797
103. Zhao Q., Chen H., Jing J., Wang X., Liu R., Li X., Li H., and Cui X. Role of β_3 adrenoceptor in rat thoracic aorta contractility. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **10** (9), 9132–9145 (2017). PMID: PMC6965945
104. Riishede L. and Nielsen-Kudsk F. Myocardial effects of adrenaline, isoprenaline and dobutamine at hypothermic conditions. *Pharmacol. Toxicol.*, **66** (5), 354–360 (1990). DOI: 10.1111/j.1600-0773.1990.tb00762.x
105. Williams R. G. and Broadley K. J. Responses mediated via beta 1, but not beta 2-adrenoceptors, exhibit hypothermia-induced supersensitivity. *Life Sci.*, **31**, 2977 (1982). DOI: 10.1016/0024-3205(82)90064-9
106. Chess-Williams R. G. and Broadley K. J. Temperature dependence of beta 1-adrenoceptor-mediated responses examined by use of partial agonists. *Eur. J. Pharmacol.*, **108** (1), 25–32 (1985). DOI: 10.1016/0014-2999(85)90279-1
107. Melnikov A. L., Løkebo J. E., Lathrop D. A., and Helgesen K. G. Alteration of the cardiac effects of isoproterenol and propranolol by hypothermia in isolated

- rat atrium. *Gen. Pharmacol.*, **27** (4), 665–668 (1996). DOI: 10.1016/0306-3623(95)02078-0
108. Dietrichs E. S., Schanche T., Kondratiev T., Gaustad S. E., Sager G., and Tveita T. Negative inotropic effects of epinephrine in the presence of increased β -adrenoceptor sensitivity during hypothermia in a rat model. *Cryobiology*, **70** (1), 9–16 (2015). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.10.012
109. Mann D. L., Kent R. L., and Parsons B., Cooper G. 4th, Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, **85** (2), 790–804 (1992). DOI: 10.1161/01.cir.85.2.790
110. Foster P. S., Goldie R. G., Paterson J. W., and Spina D. Effect of hypothermia on beta 1-adrenoceptor-mediated relaxation of pig bronchus. *Br. J. Pharmacol.*, **80** (4), 699–702 (1983). DOI: 10.1111/j.1476-5381.1983.tb10060.x
111. Kondratiev T. V. and Tveita T. Effects of sympathetic stimulation during cooling on hypothermic as well as posthypothermic hemodynamic function. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **84** (10), 985–991 (2006). DOI: 10.1139/y06-051
112. Lauri T. Cardiovascular responses to beta-stimulation with isoproterenol in deep hypothermia. *J. Appl. Physiol.*, **81** (2), 573–577 (1996). DOI: 10.1152/jappl.1996.81.2.573

Adrenergic Regulation of the Functioning of the Cardiovascular System under Hypothermic Conditions

M.H. Galimova* and A.S. Averin**

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

**Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

Regulation of the function of the cardiovascular system under and after hypothermia is one of important and relevant tasks in biomedical research. It is because of both – serious complications of hypothermia and the potential outcome benefits with hypothermia used for medicinal purposes. Adrenergic regulation is central for the normal function of the cardiovascular system. There are three types of adrenergic receptors known as α_1 , α_2 and β , the expression levels of which are different in the myocardium and blood vessels. Activation of each of the adrenergic receptor subtypes can cause differently directed effects, which are significantly modified under the conditions of low temperature. The effectiveness of β -adrenergic stimulation decreases and β -adrenergic stimulation can even act like hypothermia, leading to impairment of myocardial function. The severity of the effects of α_1 adrenergic agonists both on myocardial tissue and in blood vessels is also diminished, however, sensitivity to stimulation of α_1 receptors in blood vessels may increase. The activation of α_1 adrenergic receptors mediates protective effect in the heart. The activation of α_2 adrenergic receptors has a fairly wide range of protective effects on the heart. However, there is now increasing evidence of direct inotropic and vascular effects mediated by this type of receptor. There is also some evidence that these effects become more pronounced under hypothermia. This review examines the current state of research on the effects of stimulation of certain types of adrenergic receptors under normal and hypothermic conditions, analyzes the mechanisms of physiological action and prospects for their further research.

Keywords: myocardium, blood vessels, hypothermia, adrenergic receptors