

УДК 577.3

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ГИПЕРТРОФИИ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© 2019 г. О.Ю. Пименов*, М.Х. Галимова*, Э.В. Евдокимовский*, А.С. Аверин**, О.В. Накипова**, С. Рейес***, А.Е. Алексеев* ***

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

**Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН,
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3

***Department of Cardiovascular Medicine, Center for Regenerative Medicine, Stabile 5, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
E-mail: poglobiteb@gmail.com, alekseev.alexey@mayo.edu

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

После доработки 07.06.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Нарушение механизмов сердечной адаптации к катехоламиновой перегрузке приводит к сердечной гипертрофии и недостаточности. Используемые подходы к лечению этого недуга во многом не оправдывают терапевтических ожиданий, что требует поиска новых лечебных стратегий, направленных на переход от лечения вторичных факторов сердечной недостаточности (нейрогормональная активация, ренальная дисфункция и пр.) к улучшению сердечной структуры и функции. Мы обнаружили экспрессию изоформ α_2 -адренорецепторов не только во взрослых кардиомиоцитах, но и на всем протяжении развития эмбриональных сердец из стволовых клеток. В дополнение к известному ограничению активности симпатoadrenalовой системы, в кардиомиоцитах α_2 -адренорецепторы обладают собственным защитно-адаптационным потенциалом. Данный обзор представляет анализ α_2 -адренорецепторной сигнализации в кардиомиоцитах, которая препятствует Ca^{2+} -перегрузке и ангиотензинергической сердечной гипертрофии. Мы полагаем, что при десенситизации α_2 -адренорецепторов в кардиомиоцитах в условиях развития сердечной недостаточности, ткань-специфичные клеточные или генные терапии, направленные на восстановление/усиление α_2 -адренорецепторной сигнализации, могут противодействовать сердечной гипертрофии и недостаточности.

Ключевые слова: клеточная терапия, генная терапия, Ca^{2+} -гомеостаз, внутриклеточная сигнализация, ангиотензин, G-белки.

DOI: 10.1134/S0006302919050120

α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ В СТРЕССОВОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА

По данным Российского кардиологического общества распространенность хронической сердечной недостаточности в нашей стране (~17 млн

пациентов, исследование ЭПОХА-ХСН) принимает масштаб национальной проблемы, на решение которой, по оценкам специалистов, требуется более 120 млрд руб. ежегодно [1]. Несмотря на определенные успехи, имеющиеся терапевтические подходы к лечению этого заболевания требуют дальнейшего совершенствования. Даже с использованием современных терапевтических методов ежегодный показатель смертности от хронической сердечной недостаточности составляет более 20% [1–3].

Установлено, что одним из факторов развития сердечной недостаточности является избыточная хроническая симпатическая (адренергическая) стимуляция сердечной мышцы [2]. Так, например, хроническое нервно-психическое перенапряжение, гипертензия, перегрузка сердца объе-

Сокращения: AR – адренергические рецепторы (adrenoreceptors), PLC – фосфолипаза C, PKC – протеинкиназа C, PKA – протеинкиназа A, Akt/PKB – Akt-киназа/протеиновая киназа B, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, cGMP – циклический гуанозинмонофосфат, SERCA – Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикулума, I Ca L – входящий ток через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа, PKG – cGMP-зависимая протеинкиназа, AT1R – ангиотензиновый рецептор первого типа, RGS – регулятор G-белковой сигнализации (Regulator of G-protein Signaling), SH-крысы – спонтанно гипертензивные крысы (Spontaneously Hypertensive Rats), GRK – киназа G-белок-связанных рецепторов (G-protein coupled Receptor Kinase).

мом и другие проявления реакции организма на стресс ведут к компенсаторной перестройке сердечной мышцы (гипертрофической кардиомиопатии), адаптирующей сердце к повышенным энергетическим затратам [1,4–7]. При этом нарушение адаптационных механизмов сердца или истощение их ресурсов приводит к развитию сердечной недостаточности [3,8].

Реакция на стресс периферических органов опосредуется симпатoadренальной системой через выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин) из нервных окончаний и секрецию в кровоток из клеток надпочечника. Катехоламины действуют через адренергические рецепторы (AR), связанные с $G_\alpha/G_{\beta\gamma}$ -белковыми комплексами. Изначально на основе клеточных ответов адренорецепторы были дифференцированы на α - и β -рецепторы [9,10]. Позднее, вследствие более детального изучения фармакологических и структурных особенностей, адренорецепторы были разделены на три типа, $\alpha 1$ -AR, $\alpha 2$ -AR и β -AR, каждый из которых имеет три или более рецепторных подтипа [11]. В то время как активация $\alpha 1$ -AR преимущественно вызывает диссоциацию $G_{\alpha q}/G_{\beta\gamma}$ -комплекса, β -AR и $\alpha 2$ -AR действуют через диссоциацию комплексов, состоящих из « $G_{\alpha s}$ -стимулирующего» (G_s) и « $G_{\alpha i}$ -ингибирующего» (G_i) типов белков соответственно [5,12,13]. На сегодняшний день идентифицировано по крайней мере 20 G_{α^-} , 6 G_{β^-} и 12 G_{γ^-} -подтипов G-белков. Такое многообразие может обеспечить около 1500 комбинаторных вариантов клеточной сигнализации, что, в совокупности с множеством изоформ эффекторов, взаимодействующих по отдельности или синергически с G_{α^-} и $G_{\beta\gamma^-}$ -белками, определяет многообразие тканевых ответов на адренергическую стимуляцию [14–16].

В синапсах, где $\alpha 1$ -AR и β -AR стимулируют нейрональную активность и выброс нейротрансмиттеров, $\alpha 2$ -AR имеют противоположное, подавляющее действие. Действительно, присутствующие в избыточном количестве в мозге G_q -связанные $\alpha 1$ -AR активируют фосфолипазу C (PLC), которая через гидролиз фосфатидилинозитола-4,5-бифосфата увеличивает внутриклеточный уровень Ca^{2+} и стимулирует изоформы протеинкиназы C (PKC) [17,18]. Активация β -AR через G_s стимулирует аденилилциклазу и продукцию цАМФ, что ведет к активации протеинкиназы A (PKA) [19]. В свою очередь, каталитическая субъединица PKA фосфорилирует и таким образом активирует потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, увеличивая секрецию нейротрансмиттеров [5]. И напротив, активация пресинаптических G_i -

связанных $\alpha 2$ -AR приводит к уменьшению уровня цАМФ и активности Ca^{2+} -каналов, а также открытию K^+ -каналов, подавляя механизм экзоцитоза [20,21]. Таким образом, $\alpha 2$ -AR-сигнализация рассматривается как механизм отрицательной обратной связи, подавляющий выброс катехоламинов из окончаний симпатических нейронов и надпочечника [22,23]. Согласно установленной роли $\alpha 2$ -AR, их фармакологические агонисты используются как обезболивающие, седативные, гипотензивные, гипотермические и прочие средства, имеющие, к сожалению, множественные побочные действия [24,25] (см. таблицу).

$\alpha 2$ -AR имеют четыре изоформы, обозначаемые $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ и кодируемые генами *Adra2A*, *Adra2B* и *Adra2C* соответственно [26,27]; а также два подтипа $\alpha 2D$, кодируемые генами *Adra2Da* и *Adra2Db* [28]. Все виды млекопитающих, включая человека, имеют только первые три изоформы $\alpha 2$ -AR, в то время как остальные позвоночные (за исключением крокодилов) экспрессируют все гены, кодирующие эти рецепторы [29]. У млекопитающих присутствие $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -изоформ ярко выражено в центральной нервной системе, в то время как все три изоформы широко представлены в периферических тканях. Исследование животных с генетическим прерыванием экспрессии *Adra2A* и *Adra2C* показало, что недостаток $\alpha 2A$ -изоформы приводит к общему увеличению уровня норадреналина в плазме крови, в то время как $\alpha 2C$ -изоформа преимущественно контролирует секрецию катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечника по Ca^{2+} -зависимому механизму обратной связи, как в нейронных окончаниях [30,31]. Оценка потентности норадреналин-зависимого подавления нейротрансмиттерного выброса в этих генно-модифицированных моделях животных, выявила примерно десятикратное большее сродство норадреналина к $\alpha 2C$ -AR ($K_i = 650$ нМ) по сравнению с $\alpha 2A$ -AR ($K_i = 5,8$ мкМ) [32]. Исследованный функциональный вклад этих изоформ рецептора на различных частотах нейрональной стимуляции показал, что $\alpha 2C$ -AR подавляет выброс нейротрансмиттеров при низком уровне активности симпатических нейронов, в то время как $\alpha 2A$ -AR — при высоком [32,33].

Так как устойчивая симпатическая стимуляция ассоциируется с гипертрофией сердца и развитием сердечной недостаточности, было предположено, что нарушение функции $\alpha 2$ -AR также будет служить фактором риска развития сердечных дисфункций. Действительно, повышенная по сравнению с контрольными животными смертность в экспериментальной группе мышей с генетическим «нокаутом» обеих изоформ $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -AR была ассоциирована с увеличением

Побочные эффекты применения агонистов α_2 -AR

Агонисты	Клинические проявления	Побочные эффекты	Ссылки
Клонидин (гуанабенз, гуанфацин)	Гипертония	После остановки приема препаратов – возвратная гипертензия (ребаунд-эффект), тахикардия;	[34, 35]
		сопутствующие симптомы, такие как головная боль, беспокойство, тремор, потливость, тошнота, рвота	[36, 37]
	Интра- или послеоперационная боль, хроническая боль	При интратекальной инфузии – тяжелая гипотензия, низкий индекс системного сосудистого сопротивления;	[38]
		импотенция	[39, 40]
	Беспокойство, дефицит внимания и гиперактивность	Сонливость, усталость, сухость во рту, брадикардия, раздражительность, боль в горле, бессонница, запор, повышение температуры тела, боль в ушах, тошнота, гипотензия, головная боль	[41, 42]
	Послеоперационная дрожь	Седативный эффект	[43]
	Симптомы абстиненции	Значительная гипотензия	[44]
Тиназидин	Спастичность, мышечно-лицевая боль, мышечный спазм и судороги	Астения, сухость во рту, головокружение, сонливость, желудочно-кишечные расстройства	[45–49]
Дексмететомидин	Спинальная анестезия, седация в интенсивной терапии	Гипотония, брадикардия, остановка функции синусного узла, тошнота, рвота, лихорадка, гипоксия, тахикардия, анемия, тахифилаксия	[50–52]

уровня циркулирующих катехоламинов, отягченной гипертрофией левого желудочка сердца, фиброзом и сердечной недостаточностью [23]. Однако ткань-специфическое возобновление экспрессии этих изоформ рецептора в симпатических нейронах приводило лишь к частичному восстановлению вентрикулярного ответа на внутривенное введение агониста α_2 -AR [53]. Вместе с тем было показано, что предварительное кондиционирование изолированных сердец с использованием агониста α_2 -AR дексмететомидина стимулировало фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2, Akt-киназы (протеиновой киназы B) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в миоцитах левого желудочка сердца и улучшало восстановление сердечной функции после периода ишемии–реперфузии [54,55]. Эти наблюдения указывают на заметную роль α_2 -AR в сердечной мышце, где они могут локально контролировать сердечный ответ на адре-

нергическую стимуляцию. Действительно, результаты недавних исследований позволяют взглянуть по-новому на функциональную роль и терапевтический потенциал α_2 -AR в клетках миокарда.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ α_2 -AR И РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ

Известны несколько генных модификаций в изоформах α_2 -AR человека, способных вносить вклад в развитие сердечных дисфункций. В основном такие модификации приводят к замене или потере аминокислотных остатков в третьей внутриклеточной петле (рис. 1) и вызывают нарушения взаимодействия рецепторов с G-белками [56–59]. Например, обнаруженная потеря трех глутаматов в кислотном участке третьей внутриклеточной петли α_2B -AR рассматривается как генетический фактор риска острого коронарного синдрома, но, однако, не гипертензии [59]. Этот

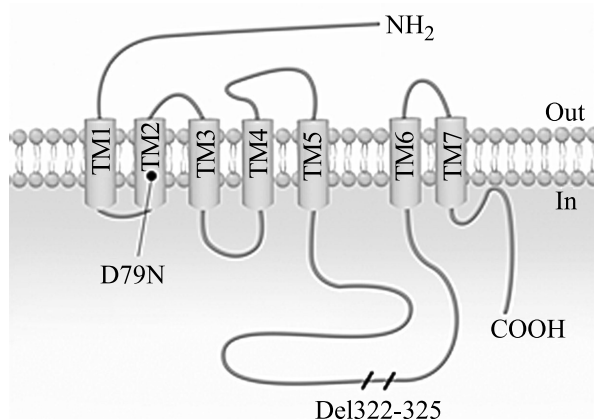


Рис. 1. Структурная схема $\alpha 2$ -AR, показывающая распределение трех внеклеточных и трех внутриклеточных петель, соединяющих семь трансмембранных альфа-спиралей (TM1 – TM7). Считается, что внутриклеточный участок С-концевой последовательности закорен с плазматической мембраной посредством S-пальмитирования цистеинового остатка. Мутация аспартата в позиции 79 второго трансмембранного участка последовательности $\alpha 2$ A-AR (D79N) приводит к потере способности рецептора активировать K^+ -каналы, но не влияет на его способность подавлять активность потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, а также понижать уровень цАМФ. Выделенный участок в третьей внутриклеточной петле, соединяющей TM5 и TM6, соответствует полиморфизму, приводящему к потере четырех аминокислот (G–A–G–P) в структуре $\alpha 2$ C-AR (Del322–325) и нарушению взаимодействия рецептора с G-белковым комплексом.

же генетический полиморфизм у пациентов средних лет был ассоциирован с увеличением рисков острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у лиц моложе 55 лет. Предполагается, что пациенты с мутированным рецептором склонны к проявлениям спазма коронарных артерий вблизи участка стеноза, что, утяжеляя форму коронарного синдрома, увеличивает смертность [60].

Поскольку устойчивая симпатическая стимуляция связана с развитием сердечной недостаточности, особый интерес вызвала группа с генетическим полиморфизмом $\alpha 2$ C-AR ($\alpha 2$ CDel322–325), нарушающим способность этих рецепторов подавлять выброс норадреналина [23,58] (рис. 1). Поэтому ожидалось, что эти пациенты должны быть подвержены высокому риску развития сердечной недостаточности. Однако проведенные клинические исследования не подтвердили этот прогноз, обнаружив достаточно слабую корреляцию между полиморфизмом $\alpha 2$ CDel322–325 и развитием болезни [61]. С другой стороны, пациенты с повышенной реакцией миокардиальной мышцы на катехоламины вследствие мутации в

$\beta 1$ -AR ($\beta 1$ Arg389), приводящей к примерно двукратному увеличению активности этих рецепторов по сравнению с контрольным типом рецептора ($\beta 1$ Gly389) [62], также рассматривались как группа риска, склонная к развитию сердечной недостаточности. Однако, вопреки ожиданию, $\beta 1$ Arg389-пациенты тоже не были склонны к развитию сердечной недостаточности [61]. И лишь относительно узкая подгруппа, имеющая одновременно мутацию $\alpha 2$ CDel322–325, увеличивающую уровень норадреналина, и мутацию $\beta 1$ Arg389, увеличивающую чувствительность кардиомиоцитов к норадреналину, имела ярко выраженную склонность к развитию сердечной дисфункции [61]. Возможно, отсутствие выраженного фенотипического заболевания у пациентов с мутацией $\alpha 2$ CDel322–325 является следствием сохраняющегося контроля уровня катехоламинов другой, не мутированной, изоформой $\alpha 2$ -AR. Нельзя исключить и вероятность того, что другие изоформы $\alpha 2$ -AR в мембране вентрикулярных миоцитов могут компенсировать дисфункцию $\alpha 2$ CDel322–325-AR при стимуляции сердца повышенным уровнем катехоламинов [63].

ЭКСПРЕССИЯ $\alpha 2$ -AR И $\alpha 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ В КАРДИОМИОЦИТАХ

В то время как активация β -AR и $\alpha 1$ -AR является хорошо изученным механизмом увеличения миокардиальной сократимости [5,64], $\alpha 2$ -AR традиционно рассматривались как рецепторы, не обладающие никаким воздействием на сердечную мышцу или имеющие очень ограниченное воздействие. Несколько ранее проведенных исследований не обнаружили прямого инотропного эффекта $\alpha 2$ -AR ни на сердце в целом, ни на изолированную папиллярную мышцу [65,66]. Способность агонистов (клонидин, дексмететомидин) оказывать антигипертензивный и брадикардальный эффекты через активацию $\alpha 2$ -AR в коронарных артериях и иннервирующих сердечные ткани нейронах, была подтверждена тканеспецифическим подавлением экспрессии изоформ рецептора или мутацией D79N, нарушающей функцию рецептора (рис. 1) [22,25]. При этом обнаруженная экспрессия поли(A)⁺РНК $\alpha 2$ A-, $\alpha 2$ B- и $\alpha 2$ C-изоформ в сердечных мышцах крыс была ничтожной по сравнению с экспрессией этих изоформ в нейронах, почках, печени или сосудах (аорте) [67]. Однако более поздние исследования подтвердили белковую экспрессию всех изоформ $\alpha 2$ -AR в ткани целого сердца, и только $\alpha 2$ A- и $\alpha 2$ C-изоформ в вентрикулярных миоцитах грызунов и человека [54,68]. В наших исследова-

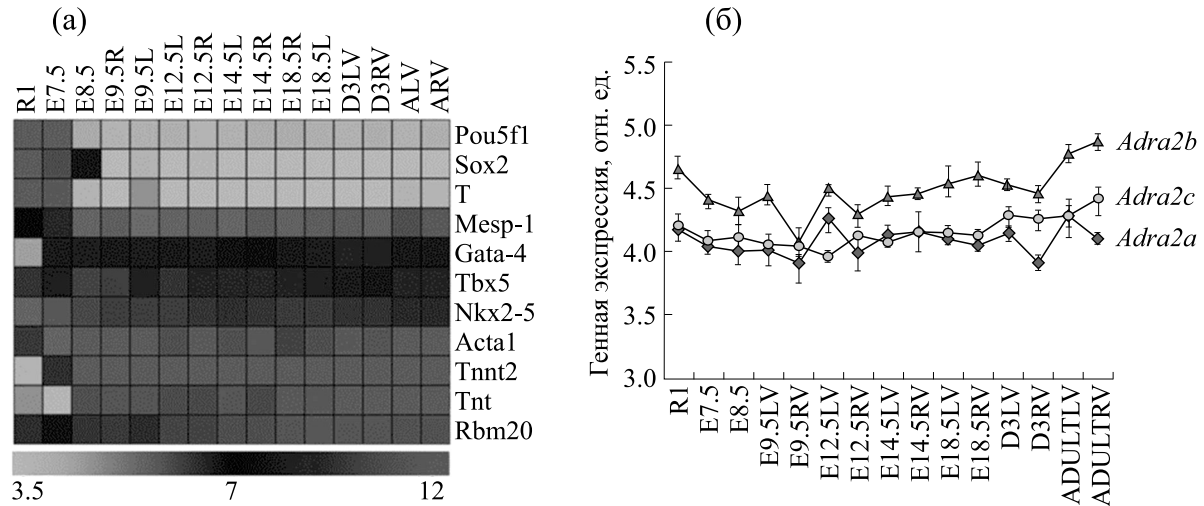


Рис. 2. (а) – Фрагмент образов ДНК-микрочипов, демонстрирующий профиль экспрессии генов, специфичных для сердечной ткани (обозначения справа) на уровне эмбриональной стволовой клетки (R1), на разных стадиях эмбрионального развития (дни E7,5 – E18,5), через три дня после рождения (D3) и через три месяца взросления (A или ADULT) в левом (LV) и правом (RV) желудочках сердца. (б) – Профили экспрессии генов изоформ $\alpha 2$ -AR (*Adra2a*, *Adra2b* и *Adra2c*) на разных стадиях кардиогенеза, полученные при помощи ДНК-микрочипов.

ниях экспрессия $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ - и $\alpha 2C$ -изоформ обнаружилась не только во взрослых кардиомиоцитах [69], но и на всем протяжении эмбрионального развития сердца, а также в кардиомиоцитах, дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток [70,71] (рис. 2). Это показывает, что $\alpha 2$ -AR могут быть вовлечены в механизмы кардиогенеза, а следовательно, в будущем могут использоваться как мишени для манипуляции в регенерационной клеточной терапии сердца.

Используя L-аргинин, субстрат для клеточного NO-синтеза, присутствие которого было обязательным на всем протяжении выделения кардиомиоцитов и последующих экспериментальных процедур, мы обнаружили, что NO и циклический гуанозинмонофосфат (сGMP) являются центральными внутриклеточными мессенджерами $\alpha 2$ -AR-сигнализации в вентрикулярных миоцитах [63,69]. Проведенный ингибиторный анализ показал, что агонист $\alpha 2$ -AR гуанабенз стимулировал продукцию NO, активируя изоформу eNOS, но не нейрональную NO-синтазу, через PI_3K -Akt/PKB-сигнальный путь [69] (рис. 3). Известно, что активация Akt/PKB и eNOS вызывает фосфорилирование и S-нитролизирование фосфоламбана [72–75] и Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) [76,77] (рис. 2), активируя закачку Ca^{2+} в ретикулум, что в наших экспериментах сопровождалось подавлением спонтанных Ca^{2+} -осцилляций в изолированных кардиомиоцитах [69,78,79]. Реализация этого сигнального механизма в условиях реального сопряжения возбуждения и сокраще-

ния должна поддерживать запасы Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Действительно, установлено, что подавление eNOS уменьшает сердечный выброс, развиваемое максимальное давление и скорость его развития в левом желудочке [80,81], а следовательно, eNOS-зависимое стимулирование SERCA через активацию $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах должно обеспечивать высокую эффективность сокращения миокарда, улучшая сердечную функцию.

Более того, активация этого же сигнального пути от $\alpha 2$ -AR через PI_3K -Akt/PKB-NO-cGMP-PKG приводила к подавлению входящего Ca^{2+} -тока через потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы L-типа (I_{CaL}) [63] (рис. 2). $\alpha 2$ -AR-зависимое уменьшение I_{CaL} может включать несколько вероятных механизмов: 1) непосредственно зависимое от сGMP-зависимой протеинкиназы (PKG) фосфорилирование канального белка, снижающее вероятность его открывания [82,83]; 2) сGMP-PKG-зависимая стимуляция протеиновых фосфатаз PP1 и/или PP2A [63,84], которая ведет к дефосфорилированию и снижению активности Ca^{2+} -каналов [85,86]; 3) $\alpha 2$ -AR- G_i -белок-зависимая стимуляция фосфодиэстераз, ведущая к падению уровня сAMP [87–89] и, наконец, 4) подавляющий I_{CaL} эффект субъединицы $G_{\beta\gamma}$ [16,90]. В то время как дефосфорилирование, катализируемое PP1 и PP2A, действительно противодействует PKA-зависимой активации I_{CaL} , возможный эффект противодействия этих се-

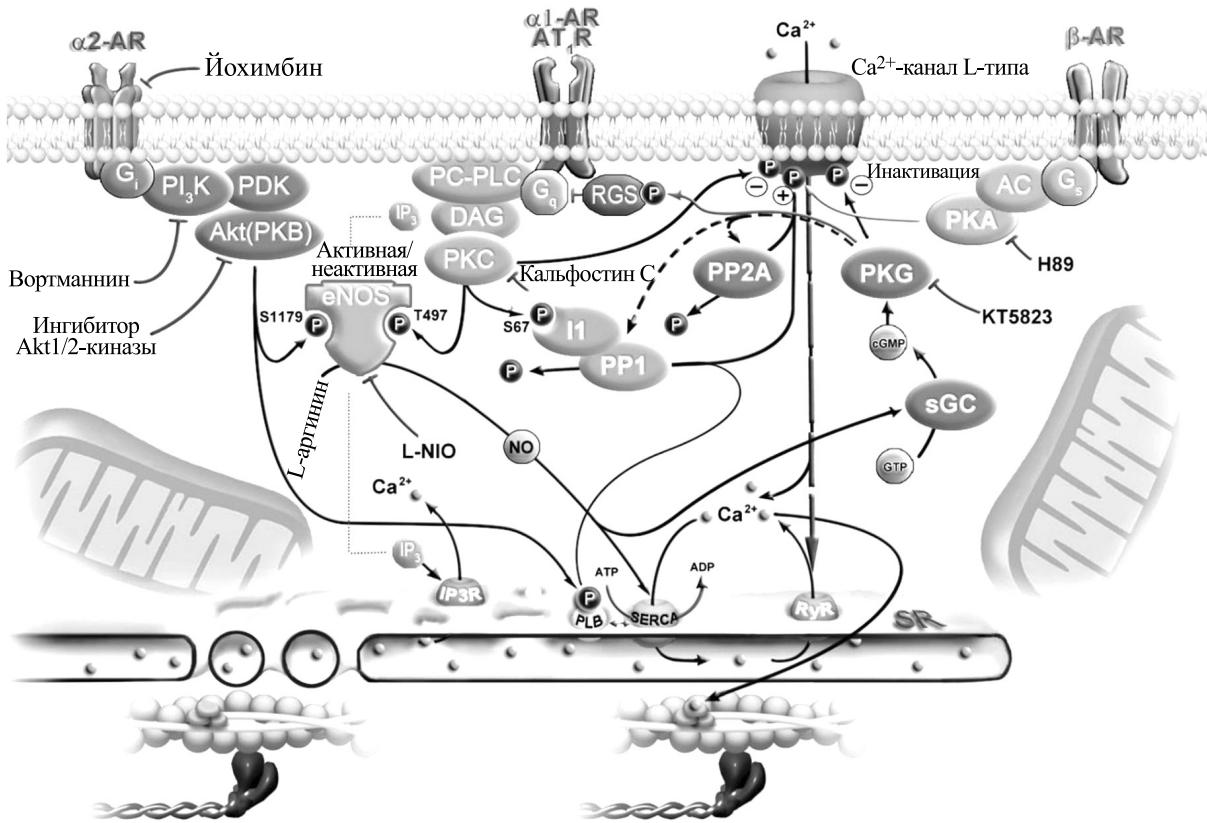


Рис. 3. Схема взаимодействия основных сигнальных путей регуляции внутриклеточного Ca^{2+} в кардиомиоцитах от $\alpha 2$ -AR, связанных с G_i белковым комплексом, и рецепторами, связанными с G_s - и G_q -белками, на основе проведенного ингибиторного анализа. В целях упрощения проиллюстрированы лишь выборочные сигнальные пути регуляции внутриклеточного Ca^{2+} . Обозначения: G_i , G_q , G_s – G-белки; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PDK – фосфатидилинозитол-зависимая киназа; Akt(PKB) – Akt-киназа (киназа B); eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; SERCA – саркоплазматическая Ca^{2+} -АТФаза; RyR – рианодинный рецептор; PLB – фосфоламбан; sGC – растворимая гуанилатциклаза; PKG – сGMP-зависимая протеинкиназа; PP1 и PP2A – фосфатазы 1 и 2A; RGS – регулятор G-белковой сигнализации, при фосфорилировании PKG может противодействовать гипертрофическим последствиям активации связанных с G_q рецепторов; PKA – протеиновая киназа A, которая в ответ на активацию β -адренорецептора и увеличение уровня цАМФ фосфорилирует Ca^{2+} -каналы L-типа, активируя вход в клетку внешнего Ca^{2+} , и индуцирует выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; PC-PLC – фосфатидилхолин-специфическая фосфолипаза C; DAG – диацилглицерол; PKC – протеиновая киназа C, PKC-зависимое фосфорилирование фосфатазного ингибитора PP1 увеличивает активность PP1; IP₃ – инозитол трифосфат, который через взаимодействие с соответствующим рецептором (IP₃R) вызывает выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Внутриклеточный Ca^{2+} определяет сокращение сердечной мышцы. Пунктирная стрелка обозначает предполагаемую непосредственную сGMP-зависимую активацию PP1 и PP2A через PKG, уменьшающую число фосфорилированных Ca^{2+} -каналов. Значки «плюс» и «минус» обозначают активацию и блокирование Ca^{2+} -каналов в ответ на действие протеинкиназ. Сигнальные пути от адренергических $\alpha 1$ - и β -, а также ангиотензиновых AT₁-рецепторов приводят к увеличению уровня свободного Ca^{2+} , способствуя гипертрофической перестройке сердца. Активация $\alpha 2$ -AR инициирует кардиопротекторные сигнальные пути, способные противодействовать Ca^{2+} -перегрузке, вызванной активацией рецепторов, связанных с G_s - и G_q -белками.

рин/треониновых фосфатаз PKG-зависимому фосфорилированию Ca^{2+} каналов остается неизвестным. Тем не менее есть основания полагать, что в вентрикулярных миоцитах при стимуляции катехоламинами $\alpha 2$ -адренорецепторная сигнализация сдвигает киназно-фосфатазный баланс клетки, что ведет к утилизации свободного Ca^{2+} , препятствуя развитию гипертрофии и сердечной недостаточности [91–93]. Действительно, в усло-

виях симпатической стимуляции норадреналином, агонистом как β -, так и α -адренорецепторов, блокатор $\alpha 2$ -AR йохимбин значительно увеличивал I_{CaL} при концентрациях норадреналина, превышающих 10 нМ [63]. Согласно установленному сигнальному механизму, блокирование $\alpha 2$ -AR йохимбином, в присутствии норадреналина, увеличивало внутриклеточные Ca^{2+} выбросы, вызванные стимуляцией одиночного кардиомиоци-

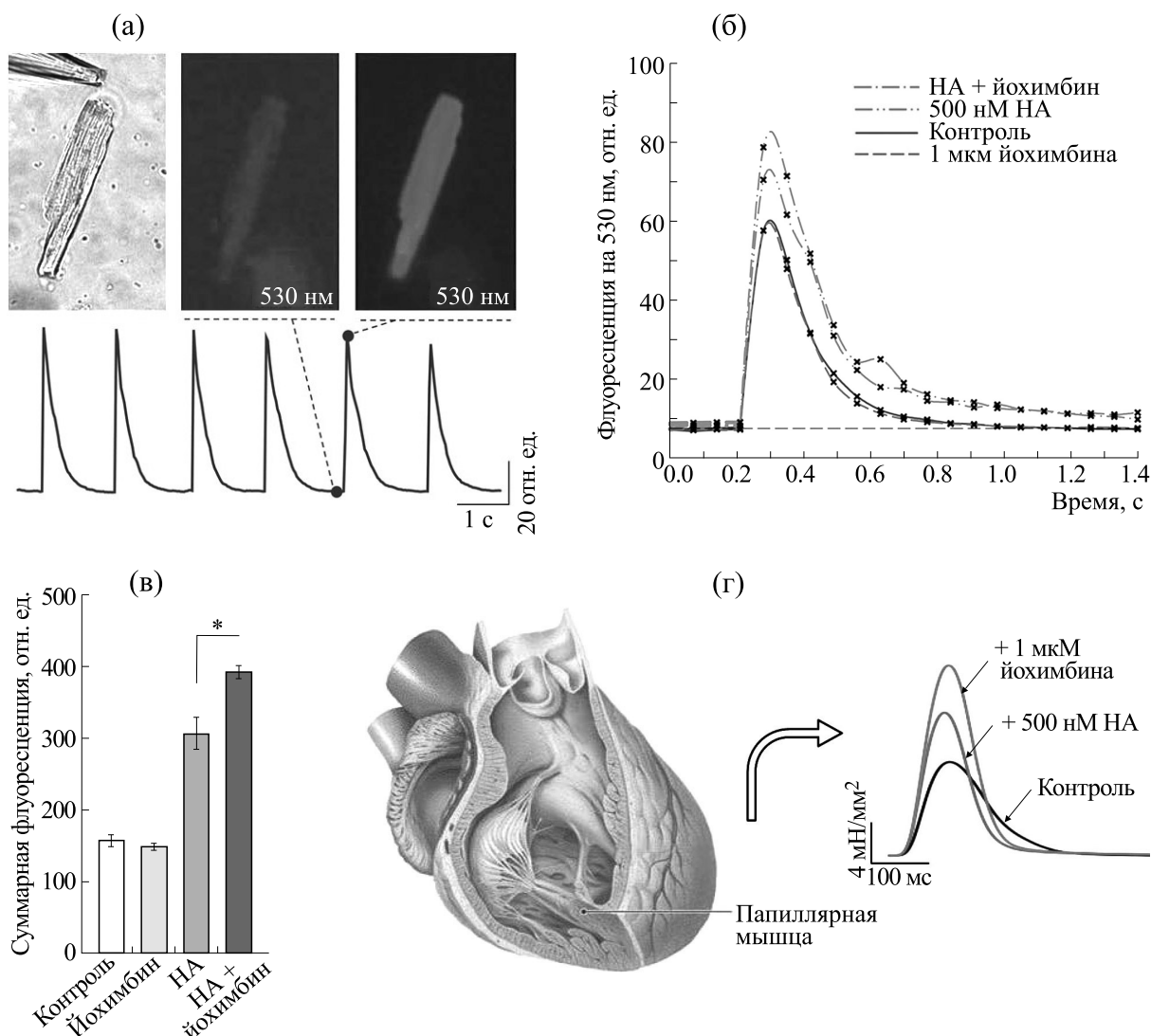


Рис. 4. Активация α_2 -AR уменьшает внутриклеточную Ca^{2+} -нагрузку. (а) – Одиночный кардиомиоцит, нагруженный Ca^{2+} -красителем Fluo-4AM, в проходящем свете и флуоресцирующий на длине волны 530 нм в ответ на стимуляцию с частотой 1 Гц через приближенный стеклянный электрод. (б) – Сравнительные одиночные Ca^{2+} -переходы, измеренные последовательно в контроле, в присутствии антагониста α_2 -AR йохимбина и в присутствии норадреналина, который вызывал значительное увеличение внутриклеточного Ca^{2+} . Блокирование йохимбином активированных норадреналином α_2 -AR вызывало дополнительную внутриклеточную Ca^{2+} -нагрузку. (в) – Статистика, соответствующая панели (б). (г) – Записи изометрического сокращения изолированной папиллярной мышцы при стимуляции с частотой 1 Гц. Согласно увеличению внутриклеточного Ca^{2+} в присутствии норадреналина и йохимбина, блокирование α_2 -AR усиливало норадреналин-зависимую сократительную нагрузку папиллярной мышцы (адаптировано из работы [63]).

та, что приводило к положительному инотропному эффекту, увеличивающему сократительную нагрузку миокарда [63] (рис. 4). Это указывает на то, что в дополнение к известной способности нейрональных α_2 -AR подавлять активность симпатических нейронов, α_2 -AR на поверхности кардиомиоцитов, в противовес адренергической стимуляции α_1 - и β -AR, препятствует клеточной Ca^{2+} -перегрузке, оптимизируя расходы энергетических ресурсов во время сердечного ответа на стресс (рис. 5).

ПЕРЕСЕЧЕНИЕ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ С ПРОГИПЕРТРОФИЧЕСКИМИ СТИМУЛАМИ В ВЕНТРИКУЛЯРНЫХ МИОЦИТАХ

Устойчивая стимуляция α_1 - и β -AR катехоламинами вызывает увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} , что определяет формирование комплекса Ca^{2+} /кальмодулин и активацию кальциурин- и РКС-зависимых транскрипционных

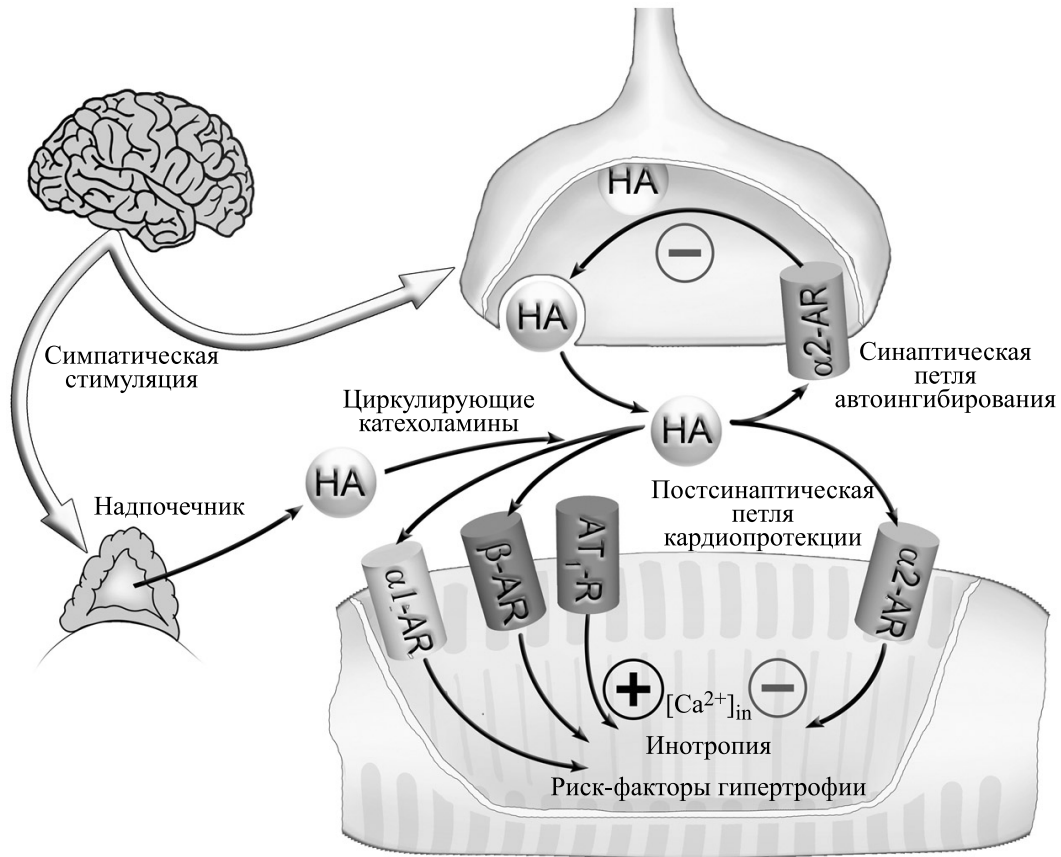


Рис. 5. α_2 -AR по механизму обратной связи контролирует симпатoadренальную стимуляцию. В синапсах симпатических нейронов α_2 -AR в ответ на активацию норадреналином (НА) инициирует автоингибиторную петлю, подавляющую выброс норадреналина. Сарколеммальные α_2 -AR в кардиомиоцитах при активации норадреналином инициируют клеточную кардиопротекторную реакцию, которая ослабляет мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{in}$), миокардиальную сократительную нагрузку (инотропия) и экспрессию риск-факторов гипертрофии, вызванные активацией других адреноргергических и ангиотензиновых рецепторов.

факторов [94–96]. Нарушение контроля внутриклеточного уровня Ca^{2+} увеличивают экспрессию и активность этих ферментов, что приводит к патологическим перестройкам сердечной ткани [97,98]. Однако ряд недавних исследований показал, что долговременная активация G_q -связанных α_1 -AR может по крайней мере частично нивелировать чрезмерную стимуляцию β -AR в условиях сердечной недостаточности [99]. С другой стороны, активация других G_q -связанных рецепторов, таких как ангиотензиновые рецепторы первого типа (AT_1R), которые являются основными мишенями ренин-ангиотензиновой системы в сердечной мышце, помимо аритмического и апоптотического эффектов, также инициализирует клеточную программу гипертрофической перестройки миокарда [100–102]. На сегодняшний день сложился консенсус, что гипертрофические стимулы через активацию рецепторов, связанных с G_q -белками или с функционально схо-

жими G_{11} -белками, включают локализованную в плазматической мембране PLC [18,103], которая стимулирует Ca^{2+} -зависимые (PKC α , PKC β) и Ca^{2+} -независимые (PKC δ , PKC ϵ) изоформы PKC и вызывает выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [97,104–106]. В изолированных кардиомиоцитах активация фосфатидилхолин-специфической PLC через стимуляцию некой изоформы PKC подавляет продукцию NO, блокируя eNOS, и уменьшает активность SERCA [69], т.е. вызывает эффект, которому может противодействовать сигнализация от α_2 -AR (рис. 3). Согласно доступным нам данным, непосредственная экспериментальная проверка противодействия сигнальных путей от α_2 -AR с AT_1R или α_1 -AR в кардиомиоцитах не проводилась. Однако в наших исследованиях на изолированных кардиомиоцитах активация α_2 -AR подавляла спонтанные Ca^{2+} -осцилляции, вызванные утечкой Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, в то время

как активация сигнального пути PC–PLC–DAG–PKC, инициированного имидазолиновым рецептором, вызвала обратный эффект генерации Ca^{2+} -волн [69]. При этом следует отметить, что возникновение Ca^{2+} -волн и PKC-зависимое увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} также наблюдались в присутствии агониста $\alpha 1$ -AR фенилэфрина или агониста AT_1R ангиотензина II [107,108]. Более того, сообщалось, что G_q -сигнализация может непосредственно взаимодействовать с PI_3K и Akt [109,110], которые являются эффекторами сигнального каскада $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах [63,69] (рис. 3).

Особый интерес может представлять RGS – регулятор G-белковой сигнализации (англ. *Regulator of G-protein Signaling*), обнаруженный в клетках гладкой мускулатуры [111]. Предполагается, что RGS, как потенциальный эффектор сигнальной цепочки от $\alpha 2$ -AR, может препятствовать прогипертрофической активации G_q -связанных рецепторов [112,113] (рис. 3). Известно, что активация cGMP-зависимой PKG вызывает фосфорилирование RGS, который вследствие этого увеличивает активность GTPазы субъединицы G_α , инактивируя G-белок, и прерывает проведение сигнала от ассоциированного рецептора [114].

В ряде аспектов сигнальные пути, активированные $\alpha 2$ -AR, схожи с сигнальными путями от $\beta 3$ -AR, которые в миокардиальных клетках тоже ассоциированы с G_i -белком [115]. Предполагается, что активация $\beta 3$ -AR также способствует поддержанию сердечной функции через NO/cGMP сигнальный механизм [116,117]. Таким образом, особым свойством активации $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах является их противодействие G_q –PLC–PKC-зависимой сигнализации, что подчеркивает перспективность использования кардиопротекторных особенностей $\alpha 2$ -AR в условиях симпатoadреналовой и ангиотензинергической перегрузки сердца. Поскольку внутриклеточные сигнальные каскады, опосредованные разными изоформами PKC, в целом сходятся на продукции таких маркеров гипертрофии, как TGF β , p38, NF κ B и др. [101,118–120], есть основания полагать, что активация $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах может влиять на экспрессию этих маркеров, препятствуя развитию гипертрофии и сердечной недостаточности (рис. 5). В связи с этим являются показательными недавние исследования, проведенные на гипертрофической модели трансгенных крыс [TGR(hAGT)L1623]. Эти животные экспрессируют человеческую изоформу ангиотензиногена, устойчивого к расщеплению крысиным ренином [121], но подверженного действию сердечной химазы, что приводит к локальному

четырёхкратному увеличению уровня ангиотензина II в сердце. Показано, что у этих животных добавка в питьевую воду в течение четырех недель дозы гуанабенза, не влияющей на кровяное давление и частоту сердечных сокращений, вызывало достоверное уменьшение толщины задней стенки левого желудочка и тенденцию к снижению вентрикулярной массы [122]. Таким образом, данное исследование впервые продемонстрировало способность периферических $\alpha 2$ -AR противодействовать развитию гипертрофии сердечной мышцы в условиях повышения уровня ангиотензина II в сердце.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ $\alpha 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ В МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ

Спонтанно гипертензивные крысы (SH-крысы, англ. *Spontaneously Hypertensive Rats*) представляют собой хорошо известную модель животных с генетически обусловленной гипертонией, которые, подобно человеку, склонны с возрастом к развитию гипертрофии и сердечной недостаточности [123]. В то время как перестройки клеточного матрикса и микротубул, наряду с дерегуляцией путей апоптоза, контроля внутриклеточного Ca^{2+} , β -адренергической стимуляции и митохондриальной функции, являются характерными особенностями болезненного фенотипа SH-крыс, механизмы, ответственные за нарушение тканевой функций сердца и перехода от гипертрофии к сердечной недостаточности, остаются лишь частично изученными [123–125]. Важно отметить, что развитие гипертрофии и дисфункции левого желудочка сердца у SH-крыс, по-видимому, не определяется исключительно гипертонией, а скорее связано с другими факторами [124]. Проведенные исследования показали, что даже превращение SH-крыс в нормотензивных животных при помощи периферийной симпатэктомии не останавливает развитие гипертрофии и сердечной недостаточности [126,127]. Основным механизмом, вносящим решающий вклад в перестройку сердца у SH-крыс является повышенная симпатическая активность как на системном уровне, так и в сердечной ткани [124]. Повышенная по сравнению с сердцами контрольных крыс симпатическая активность наблюдается в левых желудочках сердец SH-крыс в возрасте от 4 до 50 недель, что, в свою очередь, усиливает гипертонию после того, как сердечная и васкулярная гипертрофии развились полностью [128]. Оценка изменений систолического и диастолического внутриклеточного Ca^{2+} по сравнению с контрольными животными выявила в целом наруше-

ние регуляции внутриклеточного Ca^{2+} у SH-крыс [124].

Наши исследования показали, что активация $\alpha 2$ -AR агонистами в кардиомиоцитах SH-крыс оказалась существенно ослабленной по сравнению с кардиомиоцитами нормотензивных животных [63]. Причиной такой дерегуляции мог бы быть генетический полиморфизм $\alpha 2$ -AR или связанных эффекторов, однако подобные составляющие онтогенеза SH-крыс остаются неизвестными [129,130]. Удивительно, что подавление эффективности $\alpha 2$ -адренорецепторной сигнализации сопровождается многократным увеличением уровня экспрессии мРНК каждой из изоформ $\alpha 2$ -AR [63]. Вероятно, подавление сигнализации через $\alpha 2$ -AR, обнаруженное у SH-крыс, является следствием увеличения экспрессии β -аррестина, характерной для механически перегруженных сердец [131,132]. β -Аррестин, действуя в координации со своим кофактором GRK – киназой G-белок-связанных рецепторов, разобщает рецептор и соответствующий G-белок, что приводит в результате к функциональной десенситизации и интернализации рецептора [131,133,134]. В действительности на сегодняшний день мало что известно о механизмах десенситизации/интернализации $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах. Однако в других тканях показано, что десенситизация некоторых изоформ $\alpha 2$ -AR к их агонистам осуществляется посредством GRK-зависимого фосфорилирования рецепторов [135,136]. Сравнение аминокислотной последовательности третьей внутриклеточной петли в различных изоформах $\alpha 2$ -AR – части структуры, вовлеченной во взаимодействие рецептор–аррестин – при фосфорилировании сериновых и треониновых остатков выявило низкую степень гомологии, что предполагает наличие различных механизмов десенситизации изоформ этого рецептора [137]. В связи с этим только $\alpha 2A$ - и $\alpha 2B$ -изоформы являются субстратами для фосфорилирования GRK и связывания с β -аррестином, ведущего к десенситизации этих типов рецептора в условиях кратковременной активации адреналином [137,138]. В условиях долговременной активации степень десенситизации изоформ $\alpha 2$ -AR может быть выражена следующим соотношением: $\alpha 2A = \alpha 2B > \alpha 2C$. В то время как в условиях долговременной активации десенситизация $\alpha 2A$ - и $\alpha 2B$ -изоформ обуславливается как интернализацией, так и падением уровня белковой экспрессии, десенситизация $\alpha 2C$ -изоформы является исключительно результатом падения уровня G-белка [135,137]. Поскольку GRK-зависимая десенситизация $\alpha 2$ -AR вносит вклад в патофизиологию сердца, подавление действия β -аррестина напрямую или опосредованно, например, через регуляцию экспрессии GRK в кардио-

миоцитах, было предложено как средство, препятствующее перестройке сердечной ткани и развитию сердечной недостаточности [131,138,139].

Подавление клеточного ответа на активацию $\alpha 2$ -AR в сердцах SH-крыс может быть также причиной нарушения функции эффекторов в соответствующей сигнальной цепочке. Действительно, уровень белковой экспрессии eNOS был обнаружен уменьшенным у молодых SH-крыс, однако в возрасте одного года оказался уже в два раза выше по сравнению с контрольными животными [140]. Такой профиль экспрессии NOS вряд ли может объяснить обнаруженную в кардиомиоцитах SH-крыс неспособность $\alpha 2$ -AR повышать скорость продукции NO и эффективно подавлять I_{CaL} , тем более, что уровень cGMP в этих животных остается неизменным [140]. Шунтирование сигнального звена eNOS–sGC с использованием донора NO или проницаемого аналога cGMP показали, что в кардиомиоцитах SH-крыс NO- и cGMP-зависимые пути сигнализации, по-видимому, нарушены [63]. Вероятно, в этих условиях, ослабление функционального ответа на активацию $\alpha 2$ -AR у SH-крыс вносит вклад в гипертрофическую перестройку сердца, в то время как увеличенная экспрессия изоформ $\alpha 2$ -AR является следствием адаптационной клеточной программы, реализуемой в попытке компенсировать симпатoadреналовую перегрузку сердца. Представляется важным определить, являются ли обнаруженные дефекты $\alpha 2$ -AR-сигнализации особенностью SH-крыс или они характерны для других моделей сердечной недостаточности. Аналогичный профиль дерегуляции $\alpha 2$ -адренорецепторной сигнализации в других моделях животных с вызванной гипертрофией будет означать, что коррекция соответствующих сигнальных путей могла бы быть основой для разработки новых терапевтических принципов противодействия развитию миокардиальной гипертрофии и декомпенсации в направлении сердечной недостаточности.

$\alpha 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы, в лечении сердечной недостаточности с использованием блокаторов β -AR, агонистов альдостерона, ангиотензин-превращающего фермента, ресинхронизирующей терапии и трансплантации сердца, данное заболевание по-прежнему является причиной высокой смертности [1–3,141], что требует дальнейшего усовершенствования имеющихся терапевтических подходов. Например, блокаторы β -AR и

ренин-ангиотензиновой системы, являясь наиболее широко используемыми лекарствами для лечения сердечной недостаточности, не оправдывают в полной мере терапевтических ожиданий [142,143]. В частности, блокаторы β -AR не способны полностью подавить симпатическую перегрузку сердца вазоактивными симпатическими котрансмиттерами, такими как допамин или нейрорепептид Y [144–146].

В этой связи использование агонистов $\alpha 2$ -AR как агентов, снижающих активность симпатoadреналовой системы в целом и, следовательно, уровень соответствующих нейротрансмиттеров, может показаться оправданным подходом для лечения сердечной недостаточности. Однако несмотря на наличие ожидаемого эффекта клонидина у контрольных пациентов, у больных сердечной недостаточностью этот агонист вызывал лишь незначительное снижение уровня норадреналина по причине десенситизации и падения количества $\alpha 2$ -AR [147,148]. В качестве альтернативного подхода для снижения общего уровня катехоламинов было предложено использовать активацию имидазолиновых рецепторов селективными агонистами, такими как моксонидин или рилменидин, способными также снижать активность симпатической системы [149,150]. Тем не менее находящиеся уже на третьей фазе клинические испытания моксонидина («MOXonidine CONgestive Heart Failure (MOXCON)») выявили более высокую смертность в группе пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих препарат, что потребовало срочно приостановить испытания [151,152]. Было отмечено несколько факторов, предположительно приведших к провалу этого клинического испытания: 1) понижение симпатического тона могло иметь отрицательный эффект для пациентов с пониженным базовым уровнем норэпинефрина; 2) усиленная титрация препарата, превышающая в пять-десять раз рекомендуемые антигипертензивные дозы, могла приводить к полному подавлению симпатической активности в сердце; 3) негативный эффект могло иметь увеличение миокардиального метаболизма [153,154]. Очевидно, что ошибки в разработке и имплементации этого клинического испытания связаны с отсутствием достаточного понимания действия симпатолитических соединений центрального действия, которые могут вовлекать неисследованные альтернативные центры связывания, регуляции, сигнальные пути, а также мобилизовать механизмы, ставшие более выраженными в условиях гипертензии и сердечной недостаточности. Важно отметить, что активация имидазолиновых рецепторов в мембране кардиомиоцитов увеличивает активность РКС, что приводит к eNOS-зависимому подавлению

SERCA [69] и к NO-независимому стимулированию фосфатазной PP1-активности [120]. Показано, что генетическое прерывание экспрессии гена, кодирующего РКСа, обращало развитие кардиомиопатии, связанной со сверхэкспрессией PP1 [120]. Этот результат полностью согласуется с установленным фактом развития сердечной дисфункции вследствие увеличения общей фосфатазной активности, а также увеличения белковой экспрессии и активности РКС [155–158]. В свою очередь, РКС-зависимое снижение активности SERCA приводит не только к уменьшению уровня Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, но, в конечном итоге, и к падению общего уровня Ca^{2+} вследствие его откачки из клетки мембранными Ca^{2+} -АТФазами [120]. Вызванный таким образом отрицательный инотропный эффект у пациентов исследования MOXCON со средней и тяжелой формами хронической сердечной недостаточности (сердечный выброс <35%) мог иметь самые губительные последствия.

Вместо подавления симпатoadреналовой системы через активацию центральных $\alpha 2$ -AR, которая имеет значительное число побочных эффектов (см. таблицу), представляется целесообразным использовать ткань-специфическую активацию $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах. Такой подход мог бы не только усилить кардиопротекторный механизм устойчивости сердца к стрессу, но и повысить эффективность блокирования β -AR и ренин-ангиотензиновой системы, используемых в настоящее время для лечения сердечной недостаточности. С этой точки зрения будущие генные и клеточные терапии для коррекции или усиления $\alpha 2$ -адренорецепторной сигнализации могут рассматриваться в качестве альтернативных или вспомогательных терапевтических подходов к лечению сердечной недостаточности (рис. 6). Показано, что доставка здоровых или модифицированных клеток в больное сердце наряду с методами генного перепрограммирования клеток сердечной ткани может быть безопасной и иметь определенную терапевтическую эффективность [159–162]. Однако разработка подобных инновационных подходов к использованию сарколеммальных $\alpha 2$ -AR в вентрикулярных миоцитах требует решения по меньшей мере следующих практических вопросов: 1) обеспечивают ли имеющиеся изоформы $\alpha 2$ -AR кардиопротекторное действие через общие или независимые друг от друга сигнальные механизмы?; 2) какие изоформы $\alpha 2$ -AR ответственны за контроль Ca^{2+} -гомеостаза и миокардиальную сократимость?; 3) как активация различных изоформ $\alpha 2$ -AR сказывается на экспрессии внутриклеточных маркеров гипертрофии и сердечной недостаточности?; 4) ка-

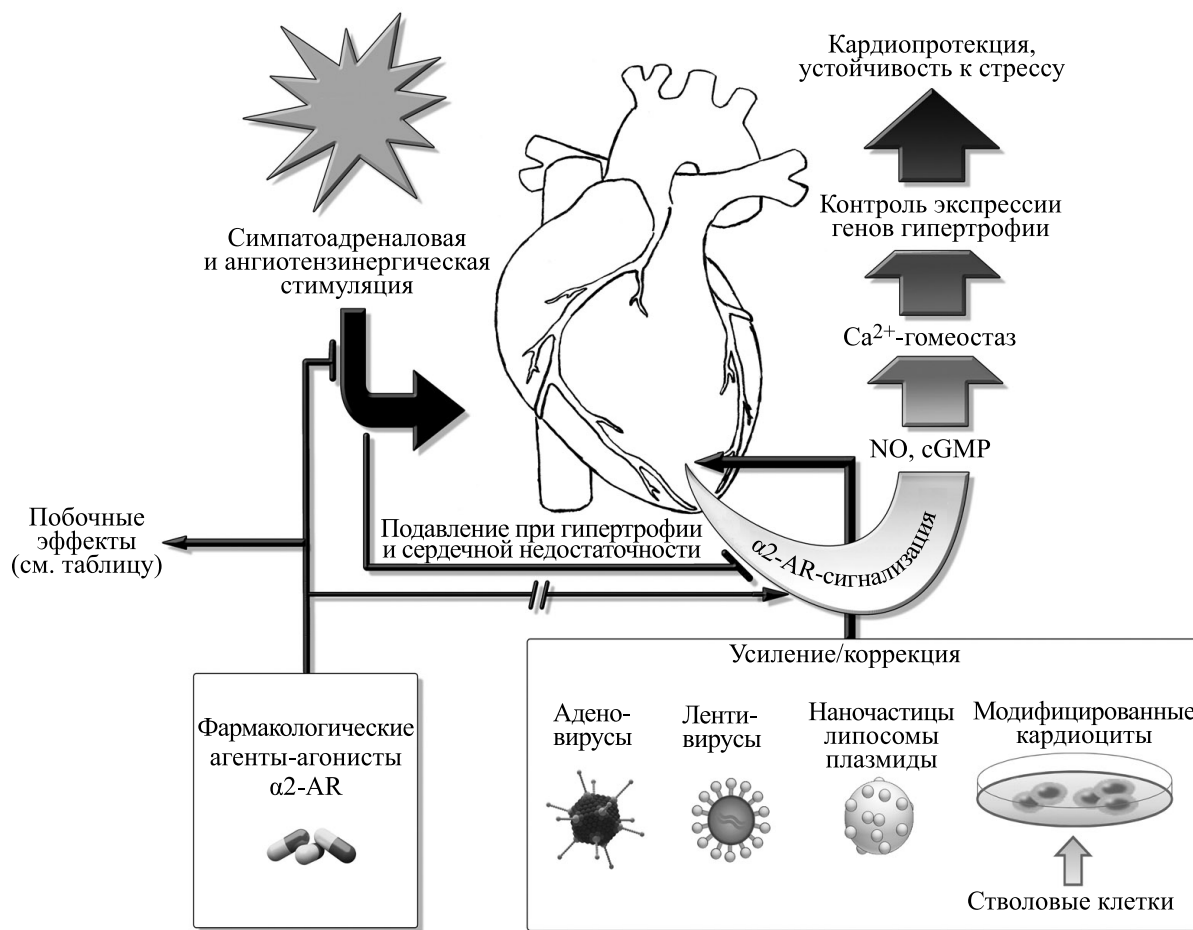


Рис. 6. В условиях десенситизации и дерегуляции сигнальных путей, связанных с α_2 -AR при развитии пост-адаптационной гипертрофии и сердечной недостаточности, тканеспецифическое усиление или коррекция α_2 -AR-сигнализации в кардиомиоцитах с использованием генной или клеточной терапии могут служить альтернативным подходом к обеспечению устойчивости сердечной функции к стрессовой гиперстимуляции.

кие механизмы ответственны за подавление α_2 -адренорецепторной сигнализации в условиях симптоадреналовой перегрузки?

Таким образом, ткань-специфичная активация α_2 -AR в кардиомиоцитах с использованием клеточной или генной терапии может оказаться перспективным подходом к противодействию гипертрофической перестройке сердечной мышцы и лечению сердечной недостаточности. Кроме того, усиление или коррекция сигнализации через α_2 -AR в кардиомиоцитах может обеспечить стресс-устойчивый сердечный фенотип, избегая центрального подавления общей адаптационной реакции организма, необходимой для выживания в опасных для жизни условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении сердечной недостаточности, существующие терапевтические под-

ходы требуют дальнейшего совершенствования. Установлено, что одним из ключевых факторов развития сердечной недостаточности является избыточная хроническая симпатическая (адренергическая) и ангиотензинергическая стимуляция сердечной мышцы. В вентрикулярных кардиомиоцитах изоформы α_2 -AR (α_2A , α_2B и α_2C), в дополнение к известному контролю активности симпатических нейронов, обладают кардиопротекторными свойствами, ограничивающими миокардиальный ответ на гиперadrenergическую стимуляцию. Установленные внутриклеточные сигнальные механизмы позволяют предположить, что активация α_2 -AR может противодействовать прогипертрофической активации адренергических и ангиотензиновых рецепторов. Следовательно, ткань-специфическая активация α_2 -адренорецепторов или усиление/коррекция их функции в кардиомиоцитах могут быть использованы для разработки комплементарных имеющимся или альтернативных методов борьбы с развитием сердечной

недостаточности. Такой подход соответствует мнению, что усовершенствование терапии сердечной недостаточности требует смены парадигмы борьбы с вторичными последствиями болезни (такими как нейрогормональная активация, нарушение гемодинамики, аритмия, ренальная дисфункция и пр.) на непосредственное воздействие на сердце с целью улучшения его структуры и функции [163].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-15-00198).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др., Сердечная недостаточность **7**, 379 (2013).
2. J. J. McMurray and M. A. Pfeffer, *Lancet* **365** (9474), 1877 (2005).
3. S. Neubauer, *N. Engl. J. Med.* **356** (11), 1140 (2007).
4. G. Eisenhofer, P. Friberg, B. Rundqvist, et al., *Circulation* **93** (9), 1667 (1996).
5. N. Dzimir, *Pharmacol. Rev.* **51** (3), 465 (1999).
6. H. Ashrafian, C. Redwood, E. Blair, et al., *Trends Genet.* **19** (5), 263 (2003).
7. I. Kehat and J. D. Molkentin, *Circulation* **122** (25), 2727 (2010).
8. M. H. Drazner, *Circulation* **123** (3), 327 (2011).
9. R. P. Ahlquist, *J. Auton. Pharmacol.* **1** (1), 101 (1980).
10. D. B. Bylund, *Am. J. Physiol.* **293** (6), E1479 (2007).
11. D. B. Bylund, D. C. Eikenberg, J. P. Hieble, et al., *Pharmacol. Rev.* **46** (2), 121 (1994).
12. T. Gudermann, F. Kalkbrenner, and G. Schultz, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36** (1), 429 (1996).
13. M. I. Simon, M. P. Strathmann, and N. Gautam, *Science* **252** (5007), 802 (1991).
14. T. Gudermann, F. Kalkbrenner, E. Dippel, et al., *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.* **31**, 253 (1997).
15. S. Offermanns and G. Schultz, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **350** (4), 329 (1994).
16. D. E. Clapham and E. J. Neer, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **37** (1), 167 (1997).
17. S. G. Birnbaum, *Science* **306** (5697), 882 (2004).
18. K. B. Hubbard and J. R. Hepler, *Cell. Signal.* **18** (2), 135 (2006).
19. R. Gilsbach and L. Hein, *Handb Exp Pharmacol.* **(184)**, 261 (2008).
20. L.-G. Wu and P. Saggau, *Trends Neurosci.* **20** (5), 204 (1997).
21. R. J. Miller, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **38** (1), 201 (1998).
22. J. D. Altman, A. U. Trendelenburg, L. MacMillan, et al., *Mol. Pharmacol.* **56** (1), 154 (1999).
23. M. Brede, F. Wiesmann, R. Jahns, et al., *Circulation*, **106** (19), 2491 (2002).
24. J. C. Hunter, D. J. Fontana, L. R. Hedley, et al., *Br. J. Pharmacol.* **122** (7), 1339 (1997).
25. L. B. MacMillan, L. Hein, M. S. Smith, et al., *Science* **273** (5276), 801 (1996).
26. D. B. Bylund, H. S. Blaxall, L. J. Iversen, et al., *Mol. Pharmacol.* **42** (1), 1 (1992).
27. J. W. Lomasney, W. Lorenz, L. F. Allen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** (13), 5094 (1990).
28. J. O. Ruuskanen, H. Xhaard, A. Marjamäki, et al., *Mol. Biol. Evol.* **21** (1), 14 (2004).
29. H. A. Céspedes, K. Zavala, M. W. Vandewege, et al., *Gen. Comp. Endocrinol.* **250**, 85 (2017).
30. M. Brede, G. Nagy, M. Philipp, et al., *Mol. Endocrinol.* **17** (8), 1640 (2003).
31. E. Moura, J. Afonso, L. Hein, et al., *Br. J. Pharmacol.* **149** (8), 1049 (2006).
32. L. Hein, J. D. Altman, and B. K. Kobilka, *Nature* **402** (6758), 181 (1999).
33. M. Philipp, M. Brede, and L. Hein, *Am. J. Physiol.* **283** (2), R287 (2002).
34. B. C. Campbell and J. L. Reid., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* **5** (4), 215 (1985).
35. В. М. Делягин, У. Левано, Б. М. Блохин и др. *Практич. медицина* **5** (44), 42 (2010).
36. G. N. Karachalios, A. Charalabopoulos, V. Papalimneou, et al., *Int. J. Clin. Pract.* **59** (5), 562 (2005).
37. Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов и др., *Клин. медицина* **94** (1), 52 (2016).
38. F. Puskas, E. M. Camporesi, C. E. O'Leary, et al., *Anesth. Analg.* **97** (5), 1251 (2003).
39. G. Koman, A. Alfieri, J. Rachinger, et al., *Pain Physician* **15** (4), E523 (2012).
40. А. Д. Радченко, *Артериальная гипертензия* **3** (23), 69 (2012).
41. D. F. Connor, K. E. Fletcher, and J. M. Swanson, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **38** (12), 1551 (1999).
42. A. Sharma and J. Couture, *Ann. Pharmacother.* **48** (2), 209 (2014).
43. M. Panneer, P. Murugaiyan, and S. V. Rao., *Anesth. Essays Res.* **11** (1), 151 (2017).
44. M. S. Gold, A. C. Pottash, D. R. Sweeney, et al., *JAMA* **243** (4), 343 (1980).
45. H. R. Henney III and M. Chez, *Pediatric Drugs* **11** (6), 397 (2009).
46. P. W. Nance, W. A. Sheremata, S. G. Lynch, et al., *Arch. Neurol.* **54** (6), 731 (1997).
47. A. J. Wagstaff and H. M. Bryson, *Drugs* **53** (3), 435 (1997).
48. Т. Т. Батышева, Н. Ф. Попова, С. В. Петров и др., *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* **5**, 57 (2010).
49. А. Б. Данилов, *Рос. мед. журн.* **20** (31), 1543 (2012).

50. J. A. Giovannitti, S. M. Thoms, and J. J. Crawford, *Anesth. Prog.* **62** (1), 31 (2015).
51. Pediatric Advisory Committee Meet. on Precedex Labeling (2016), <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/ucm494275.htm>
52. А. А. Еременко и Е. В. Чернова, *Анестезиология и реанимация* **5**, 4 (2013).
53. R. Gilsbach, J. Schneider, A. Lothar, et al., *Cardiovasc. Res.* **86** (3), 432 (2010).
54. M. Ibacache, G. Sanchez, Z. Pedrozo, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1822** (4), 537 (2012).
55. Y. Yoshikawa, N. Hirata, R. Kawaguchi, et al., *Anesth. Analg.* **126** (2), 443 (2018).
56. P. Heinonen, M. Koulu, U. Pesonen, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84** (7), 2429 (1999).
57. K. M. Small, S. L. Forbes, K. M. Brown, et al., *J. Biol. Chem.* **275** (49), 38518 (2000).
58. K. M. Small, S. L. Forbes, F. F. Rahman, et al., *J. Biol. Chem.* **275** (30), 23059 (2000).
59. A. Snapir, P. Heinonen, T.-P. Tuomainen, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **37** (6), 1516 (2001).
60. A. Snapir, J. Mikkelsen, M. Perola, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **41** (2), 190 (2003).
61. K. M. Small, L. E. Wagoner, A. M. Levin, et al., *N. Engl. J. Med.* **347** (15), 1135 (2002).
62. D. A. Mason, J. D. Moore, S. A. Green, et al., *J. Biol. Chem.* **274** (18), 12670 (1999).
63. Y. M. Kokoz, E. V. Evdokimovskii, A. V. Maltsev, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* **100**, 9 (2016).
64. B.-E. Myagmar, J. M. Flynn, P. M. Cowley, et al., *Circ. Res.* **120** (7), 1103 (2017).
65. I. D. Dukes and E. M. Vaughan Williams, *J. Physiol.* **355**, 523 (1984).
66. M. Hongo, S. Fujisawa, T. Adachi, et al., *J. Pharmacol. Sci.* **131** (2), 118 (2016).
67. W. Lorenz, J. W. Lomasney, S. Collins, et al., *Mol. Pharmacol.* **38** (5), 599 (1990).
68. D. E. Berkowitz, D. T. Price, E. A. Bello, et al., *Anesthes.* **81** (5), 1235 (1994).
69. A. V. Maltsev, Y. M. Kokoz, E. V. Evdokimovskii, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* **68**, 66 (2014).
70. A. Martinez-Fernandez, X. Li, K. A. Hartjes, et al., *Circ. Cardiovasc. Genet.* **6** (5), 462 (2013).
71. A. Martinez-Fernandez, T. J. Nelson, S. Reyes, et al., *Circ. Cardiovasc. Genet.* **7** (5), 667 (2014).
72. A. G. Brittsan and E. G. Kranias, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **32** (12), 2131 (2000).
73. D. Catalucci, M. V. G. Latronico, M. Ceci, et al., *J. Biol. Chem.* **284** (41), 28180 (2009).
74. F. Garofalo, M. L. Parisella, D. Amelio, et al., *Proc. Biol. Sci.* **276** (1675), 4043 (2009).
75. E. Filice, T. Angelone, E. M. De Francesco, et al., *Cell. Physiol. Biochem.* **28** (1), 41 (2011).
76. T. Adachi, R. M. Weisbrod, D. R. Pimentel, et al., *Nat. Med.* **10** (11), 1200 (2004).
77. X. Tong, A. Evangelista, and R. A. Cohen, *Curr. Opin. Pharmacol.* **10** (2), 133 (2010).
78. J. Hüser, D. M. Bers, and L. A. Blatter, *Am. J. Physiol.* **274** (5, Pt 2), H1800 (1998).
79. Y. Bai, P. P. Jones, J. Guo, et al., *Circ. Res.* **113** (5), 517 (2013).
80. B. Casadei and C. E. Sears, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **82** (1–3), 67 (2003).
81. B. D. Prendergast, V. F. Sagach, and A. M. Shah, *Circulation* **96** (4), 1320 (1997).
82. L. H. Jiang, D. J. Gawler, N. Hodson, et al., *J. Biol. Chem.* **275** (9), 6135 (2000).
83. F. Schröder, G. Klein, B. Fiedler, et al., *Cardiovasc. Res.* **60** (2), 268 (2003).
84. Z. Xu, S. Lee, and J. Han, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **45** (8), 1577 (2013).
85. W. H. duBell, M. S. Gigena, S. Guatimosim, et al., *Am. J. Physiol.* **282** (1), H38 (2002).
86. J. Hescheler, M. Kameyama, W. Trautwein, et al., *Eur. J. Biochem.* **165** (2), 261 (1987).
87. K. D. Keef, J. R. Hume, and J. Zhong, *Am. J. Physiol.* **281** (6), C1743 (2001).
88. C.-J. Dong, Y. Guo, Y. Ye, et al., *J. Neurosci.* **34** (28), 9432 (2014).
89. A. M. Isidori, M. Cornacchione, F. Barbagallo, et al., *Cardiovasc. Res.* **106** (3), 408 (2015).
90. G. J. Stephens and S. Mochida, *J. Physiol.* **563** (3), 765 (2005).
91. D. M. Bers, D. A. Eisner, and H. H. Valdivia, *Circ. Res.* **93** (6), 487 (2003).
92. M. Vassalle and C.-I. Lin, *J. Biomed. Sci.* **11** (5), 542 (2004).
93. X. H. T. Wehrens and A. R. Marks, *Nat. Rev. Drug Discov.* **3** (7), 565 (2004).
94. A. Terzic, M. Pucéat, G. Vassort, et al., *Pharmacol. Rev.* **45** (2), 147 (1993).
95. T. Zhang, S. Miyamoto, and J. H. Brown, *Recent Prog. Horm. Res.* **59**, 141 (2004).
96. L. S. Maier, *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* **14**, 486 (2009).
97. J. O. Mudd and D. A. Kass, *Nature* **451** (7181), 919 (2008).
98. Y. K. Tham, B. C. Bernardo, J. Y. Y. Ooi, et al., *Arch. Toxicol.* **89** (9), 1401 (2015).
99. T. D. O'Connell, B. C. Jensen, A. J. Baker, et al., *Pharmacol. Rev.* **66** (1), 308 (2014).
100. L. A. Capote, R. Mendez Perez, and A. Lymperopoulos, *Eur. J. Pharmacol.* **763**, 143 (2015).
101. K.-D. Schlüter and S. Wenzel, *Pharmacol. Ther.* **119** (3), 311 (2008).
102. T. Kashiwara, T. Nakada, K. Kojima, et al., *J. Physiol.* **595** (13), 4207 (2017).
103. M. J. Berridge, *Physiol. Rev.* **96** (4), 1261 (2016).

104. V. Goutsouliak and S. W. Rabkin, *Gen. Pharmacol.* **30** (3), 367 (1998).
105. Y. E. G. Eskildsen-Helmond, K. Bezstarosti, and D. H. W. Dekkers, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **29**, 2545 (1997).
106. G. W. Dorn and T. Force, *J. Clin. Invest.* **115** (3), 527 (2005).
107. G. Bkaily, N. El-Bizri, M. Nader, et al., *Peptides* **26** (8), 1418 (2005).
108. Z. Zeng, H. Zhang, N. Lin, et al., *J. Pharmacol. Sci.* **126** (1), 37 (2014).
109. L. M. Ballou, H.-Y. Lin, G. Fan, et al., *J. Biol. Chem.* **278** (26), 23472 (2003).
110. A. L. Howes, J. F. Arthur, T. Zhang, et al., *J. Biol. Chem.* **278** (41), 40343 (2003).
111. M. Tang, G. Wang, P. Lu, et al., *Nat. Med.* **9** (12), 1506 (2003).
112. M. Klaiber, M. Kruse, K. Völker, et al., *Basic Res. Cardiol.* **105** (5), 583 (2010).
113. I. Shimizu and T. Minamino, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **97**, 245 (2016).
114. G. Xie and P. P. Palmer, *J. Mol. Biol.* **366** (2), 349 (2007).
115. C. Gauthier, V. Leblais, L. Kobzik, et al., *J. Clin. Invest.* **102** (7), 1377 (1998).
116. J.-L. Balligand, *Cardiovasc. Res.* **111** (2), 128 (2016).
117. A. Cannavo and W. J. Koch, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **69** (2), 71 (2017).
118. J. Wang, X. Liu, A. S. Arneja, et al., *Can. J. Cardiol.* **15** (6), 683 (1999).
119. S. Ruf, M. Piper and K.-D. Schlüter, *Pflugers Arch.* **443** (3), 483 (2002).
120. J. C. Braz, K. Gregory, A. Pathak, et al., *Nat. Med.* **10** (3), 248 (2004).
121. C. M. Ferrario, J. VonCannon, Y. Jiao, et al., *Am. J. Physiol.* **310** (8), H995 (2016).
122. S. Reyes, J. Varagic, J. VonCannon, et al., *Circulation* **138** (Suppl. 1), A16308 (2018).
123. O. H. L. Bing, C. H. Conrad, M. O. Boluyt, et al., *Heart Fail. Rev.* **7** (1), 71 (2002).
124. B. M. Palmer, Z. Chen, R. R. Lachapelle, et al., *Am. J. Physiol.* **290** (1), H463 (2006).
125. Y. Tang, C. Mi, J. Liu, et al., *Cardiovasc. Pathol.* **23** (2), 101 (2014).
126. A. F. Cutilletta, L. Erinoff, A. Heller, et al., *Circ. Res.* **40** (4), 428 (1977).
127. A. F. Cutilletta, M. Benjamin, W. S. Culpepper, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10** (8), 689 (1978).
128. M. A. Adams, A. Bobik, and P. I. Korner, *Hypertension* **14** (2), 191 (1989).
129. L. Sun, M. Chun, S. McArdle, et al., *Life Sci.* **53** (4), PL45 (1993).
130. S. Kobayashi, S. Umemura, N. Hirawa, et al., *J. Hypertens.* **12** (3), 235 (1994).
131. A. Lymperopoulos and A. Bathgate, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Ed. by L. M. Luttrell (Elsevier, Oxford, London, Amsterdam, Waltham, San Diego, 2013), pp. 297–334.
132. J. You, J. Wu, Q. Zhang, et al., *Am. J. Physiol.* **314** (3), H552 (2017).
133. S. S. Ferguson, *Pharmacol. Rev.* **53** (1), 1 (2001).
134. E. Reiter and R. J. Lefkowitz, *Trends Endocrinol. Metab.* **17** (4), 159 (2006).
135. S. B. Liggett, J. Ostrowski, L. C. Chesnut, et al. *J. Biol. Chem.* **267** (7), 4740 (1992).
136. P. M. C. Lembo, M. H. Ghahremani, and P. R. Albert, *Mol. Endocrinol.* **13** (1), 138 (1999).
137. M. G. Eason and S. B. Liggett, *J. Biol. Chem.* **267** (35), 25473 (1992).
138. Q. Wang, J. Feng, P. B. Allen, et al., *Science* **304** (5679), 1940 (2004).
139. A. Lymperopoulos, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Ed. by D. B. Teplow (Academic Press, 2018), pp. 27–57.
140. A. Piech, C. Dessy, X. Havaux, et al., *Cardiovasc. Res.* **57** (2), 456 (2003).
141. C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **68** (13), 1476 (2016).
142. B. Kveiborg, A. Major-Petersen, B. Christiansen, et al., *Vasc. Health Risk Manag.* **3** (1), 31 (2007).
143. E. Braunwald, *Lancet* **385** (9970), 812 (2015).
144. A. S. Maisel, N. A. Scott, H. J. Motulsky, et al., *Am. J. Med.* **86** (1), 43 (1989).
145. X.-J. Du, *Cardiovasc. Res.* **50** (3), 443 (2001).
146. R. Mittal, L. H. Debs, A. P. Patel, et al., *J. Cell. Physiol.* **232** (9), 2359 (2017).
147. C. C. Lang, C. M. Stein, R. A. Nelson, et al., *Hypertension* **30** (3, Pt 1), 392 (1997).
148. A. Aggarwal, M. D. Esler, F. Socratous, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **37** (5), 1246 (2001).
149. G. A. Head, S. L. Burke, and C. K. Chan, *Clin. Exp. Hypertens.* **19** (5–6), 591 (1997).
150. M. Hausberg, F. Tokmak, H. Pavenstädt, et al., *J. Hypertens.* **28** (9), 1920 (2010).
151. A. J. S. Coats, *Int. J. Cardiol.* **71** (2), 109 (1999).
152. J. N. Cohn, M. A. Pfeffer, J. Rouleau, et al., *Eur. J. Heart Fail.* **5** (5), 659 (2003).
153. S. Mukaddam-Daher, *Can. J. Cardiol.* **28** (5), 590 (2012).
154. R. Mobini, M. Fu, P.-A. Jansson, et al., *Clin. Sci.* **110** (3), 329 (2006).
155. N. Bowling, R. A. Walsh, G. Song, et al., *Circulation* **99** (3), 384 (1999).
156. A. N. Carr, A. G. Schmidt, Y. Suzuki, et al., *Mol. Cell. Biol.* **22** (12), 4124 (2002).
157. J. Neumann, *Basic Res. Cardiol.* **97** (Suppl. 1), I91 (2002).
158. A. L. Bayer, M. C. Heidkamp, N. Patel, et al., *Mol. Cell. Biochem.* **242** (1–2), 145 (2003).
159. A. Behfar, R. Crespo-Diaz, A. Terzic, et al., *Nat. Rev. Cardiol.* **11** (4), 232 (2014).
160. A. Terzic and A. Behfar, *Trends Cardiovasc. Med.* **26** (5), 395 (2016).
161. H. Tani, T. Sadahiro, M. Ieda, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **19** (9), 2629 (2018).
162. R. D. Singh, M. Hillestad, C. Livia, et al., *Tissue Eng. Part A* **25** (1–2), 145 (2019).
163. M. Gheorghiadu, C. J. Larson, S. J. Shah, et al., *Heart Fail.* **9** (5), e002727 (2016).

Myocardial α 2-Adrenoceptors as Therapeutic Targets to Prevent Cardiac Hypertrophy and Heart Failure

O.Y. Pimenov*, M.H. Galimova*, E.V. Evdokimovskii*, A.S. Averin**, O.V. Nakipova**, S. Reyes***, and A.E. Alekseev* ***

**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*

****Department of Cardiovascular Medicine, Center for Regenerative Medicine, Stabile 5, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*

Aberrancies in mechanisms of cardiac adaptation to catecholamine overflow can result in maladaptive cardiac hypertrophy and heart failure. Currently available heart failure therapies fall short of expectations, warranting their refining via the paradigm shift from treatment of heart failure secondary factors (neurohormonal activation, renal dysfunction etc.) to direct heart targeting with the goal of improving cardiac structure and function. We have identified expression of α 2-adrenoceptors isoforms not only in adult cardiomyocytes, but also throughout development of the heart from embryonic stem cells. In addition to known suppression of the sympathoadrenal system activity, α 2-adrenoceptors play protective and adaptive roles in cardiomyocytes. This review presents the analysis of α 2-adrenoceptor signaling in cardiomyocytes that counteracts intracellular Ca^{2+} overload and angiotensin-induced cardiac hypertrophy. We suppose that under heart failure linked desensitization of these receptors, cardiac-specific cell- or gene-based therapies aimed at repairing/amplification of α 2-adrenoceptor signaling could offer prospects for the prevention of cardiac hypertrophy and heart failure.

Keywords: cell-based therapy, gene therapy, Ca^{2+} homeostasis, intracellular signaling, angiotensin, G-proteins