

Получена: 18 июля 2021 / Принята: 14 декабря 2021 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.022

УДК 577.121.-616-097\98-542.943-92'78

## **КАТЕХОЛАМИНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ И ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ СЕРДЦА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Салават О. Тапбергенов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

**Бақытбек С. Советов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Жанаргүл Қ. Смаилова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Ынкар О. Кайрханова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Айнур С. Крыкпаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность.** В обзоре проведен анализ литературных данных об особенностях участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов кардиомиоцитов - сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитохром-с-оксидазы, (ЦХО), АТФ-аза и АМФ-деаминазы (АМРД) и цитоплазматических ферментов кардиомиоцитов - глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) каталазы, аденозиндеаминазы (АД), АМР-деаминазы (АМРД), 5-нуклеотидазы (5`Н) и содержания продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Проведен анализ литературы по изучению функциональной зависимости активности митохондриальных ферментов от метаболизма катехоламинов.

**Цель исследования** – анализ литературы по вопросу особенностей участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов и цитоплазматических ферментов и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных работ в поисковых системах Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, в электронной научной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Глубина поиска литературы составила 20 лет. Поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышцах и крысах, в течение последних 20 лет, опубликованные на английском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами.

**Результаты и выводы:** Анализ данных литературы показал, что гормоны-медиаторы симпатoadреналовой системы, изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания. В кардиомиоцитах адреналин, активируя цитозольные ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов АД и АМРД, повышая уровень показателей перекисного окисления липидов (МДА и ДК), увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, что свидетельствует о том, что адреналин через адreno-рецепторные механизмы приводит организм в состояние окислительного стресса.

**Ключевые слова:** катехоламины, адреналин, ферменты митохондрий и цитозоля кардиомиоцитов.

### **Abstract**

## **CATECHOLAMINES AND THEIR METABOLITES IN REGULATION OF ACTIVITY OF MITOCHONDRIAL AND CYTOPLASMIC HEART ENZYMS. LITERATURE REVIEW.**

**Salavat O. Tapbergenov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

**Bakhytbek S. Sovetov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Zhanargul K. Smailova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Ynkar O. Kairkhanova<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Ainyr S. Krykpaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** The review analyzes the literature data on the features of the participation of catecholamines and their metabolites in the regulation of the activity of mitochondrial enzymes of cardiomyocytes - succinate dehydrogenase (SDH), cytochrome c oxidase (CHO), ATPase and AMP deaminase (AMPD) and cytoplasmic enzymes of cardiomyocytes - glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR) catalase, adenosine deaminase (AD), AMP-deaminase (AMPD), 5-nucleotidase (5`H) and the content of lipid peroxidation products - malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC). An analysis of the literature on the study of the functional dependence of the activity of mitochondrial enzymes on the metabolism of catecholamines was carried out.

**Aim:** to study to analyze the literature on the participation of catecholamines and their metabolites in the regulation of the

activity of mitochondrial enzymes and cytoplasmic enzymes and the content of lipid peroxidation products.

**Search strategy:** Research papers were searched in the search engines Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, in the electronic scientific library e-Library.ru, CyberLeninka. The depth of the literature search was 20 years. Search filters were set: experimental studies performed on mice and rats over the past 20 years, published in English and Russian, as well as full versions of articles with clearly formulated and statistically proven conclusions.

**Results and conclusions:** An analysis of the literature data showed that hormones-mediators of the sympathoadrenal system, by changing the activity of the enzymes of the respiratory chain of cardiomyocyte mitochondria, regulate the processes of tissue respiration. In cardiomyocytes, adrenaline, by activating the cytosolic enzymes of the metabolism of purine nucleotides AD and AMPD, increasing the level of lipid peroxidation (MDA and DC), increases the activity of the antioxidant defense enzymes GPO and catalase, which indicates that adrenaline, through adrenoreceptor mechanisms, leads the body to state of oxidative stress.

**Key words:** Catecholamines, adrenaline, enzymes of mitochondria and cytosol of cardiomyocytes.

Түйіндеме

## ЖҮРЕКТІҢ МИТОХОНДРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИТОПЛАЗМАЛЫҚ ФЕРМЕНТТЕРДІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІН РЕТТЕУДЕГІ КАТЕХОЛАМИНДЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МЕТАБОЛИТТЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Салават О. Тапбергенов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

**Бақытбек С. Советов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Жанаргүл Қ. Смаилова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Ынкар О. Кайрханова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Айнур С. Крыкпаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** Шолуда кардиомиоциттердің митохондриялық ферменттері – сукцинатдегидрогеназа (СДГ), цитохром с оксидаза, (ЦХО) белсенділігін реттеуге катехоламиндер мен олардың метаболиттерінің қатысу ерекшеліктері туралы әдебиет деректері АТФ-аза және АМФ-деаминаза (АМФД) және кардиомиоциттердің цитоплазмалық ферменттері - глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР) каталаза, аденозиндеаминаза (АД), АМФ деаминаза (АМФД), 5-нуклеотидаза (5'Н) және липидтердің асқын тотығу өнімдері- малонды диальдегид (МДА) мен диенді конъюгаттар (ДК) құрамы. талданады. Митохондриялық ферменттер белсенділігінің катехоламиндердің метаболизміне функционалдық тәуелділігі әдебиеттік зерттеу нәтижелері көрсетті.

**Зерттеудің мақсаты:** катехоламиндер мен олардың метаболиттерінің митохондриялық ферменттері мен цитоплазмалық ферменттердің белсенділігінің реттелуі және липидтердің асқын тотығуы туралы әдебиеттерді талдау.

**Іздеу стратегиясы:** Әдеби шолу Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar іздеу жүйелерінде, e-Library.ru, CyberLeninka электронды ғылыми кітапханаларында ғылыми жұмыстарға іздеу жүргізілді. Әдебиеттерді іздеудің тереңдігі 20 жылды құрады. Іздеу сүзгілері: соңғы 20 жылда тышқандар мен егеуқұйрықтарға жүргізілген эксперименттік зерттеулер, ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған, сонымен қатар толық нұсқалары нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылары бар мақалалар.

**Нәтижелер және қорытындылар:** Әдебиет деректерін талдау симпатоадренальды жүйенің гормондары- медиаторлары кардиомиоцитарлы митохондриялардың тыныс алу тізбегінің ферменттерінің белсенділігін өзгерту арқылы тіндердің тыныс алу процестерін реттейтінін көрсетті. Кардиомиоциттерде адреналин пурин нуклеотидтері АД және АМФД метаболизмінің цитозолдық ферменттерін белсендіріп, липидтердің асқын тотығу деңгейін (МДА және ДК) жоғарылатады, антиоксиданттық қорғаныс ферменттерінің ГПО және каталаза белсенділігін арттырады, бұл адреналиннің адренорецепторлық механизмдер, денені тотығу стресс жағдайына әкеледі.

**Негізгі сөздер:** катехоламиндер, адреналин, митохондрия және кардиомиоциттердің цитозолы ферменттері.

### Библиографическая ссылка:

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.Қ., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С. Катехоламины и их метаболиты в регуляции активности митохондриальных и цитоплазматических ферментов сердца. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

Tapbergenov S.O., Bakhytбек S.S., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Krykpaeva A.S. Catecholamines and their metabolites in regulation of activity of mitochondrial and cytoplasmic heart enzymes. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Смаилова Ж.Қ., Кайрханова Ы.О., Крыкпаева А.С. Жүректің митохондриялық және цитоплазмалық ферменттердің белсенділігін реттеудегі катехоламиндер және олардың метаболиттері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 193-206. doi:10.34689/SH.2022.24.1.022

**Введение.** В настоящее время в кардиологии важно установить механизмы нарушения адаптационных процессов, наблюдаемых при гиперактивности симпатической нервной системы, для разработки адекватных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По своей природе, симпатическая гиперактивация сопровождается усиленным образованием продуктов ферментативного и не ферментативного метаболизма катехоламинов, которые могут изменить активность митохондриальных и цитозольных ферментов, способствуя изменению уровня биоэнергетической адаптации, системы антиоксидантной защиты и синтеза межклеточных модуляторов, таких как АМФ и аденозин [59].

Известно, что катехоламины адреналин и норадреналин повышают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза путем активации  $\beta$ - и  $\alpha$ -рецепторов гепатоцитов, через усиление секреции глюкагона и за счет ингибирования опосредованного инсулином захвата глюкозы мышцами и жировой тканью. Адреналин активирует липазу жировой ткани, увеличивая уровень свободных жирных кислот, которые в митохондриях подвергаются  $\beta$ -окислению. Адреналин увеличивает скорость основного обмена с последующим усилением термогенеза, индуцирует митохондриальный биогенез и увеличивает аэробную способность тканей, изменяя содержание митохондриальных белков. Вызывает увеличение высвобождения  $H_2O_2$  и других активных форм кислорода за счет стимуляции дыхания митохондрий при одновременном снижении активности антиоксидантных ферментов [71]. В живых системах активные формы кислорода играют двойную роль - они могут вызывать окислительное повреждение и дисфункцию тканей и служат молекулярными сигналами, активирующими стрессовые реакции. Митохондрии, благодаря своей способности продуцировать свободные формы кислорода, играют важную роль в окислительном повреждении тканей, в тоже время обеспечивают защиту от чрезмерной тканевой дисфункции [85].

Согласно современным представлениям, обмен катехоламинов осуществляется разными путями, в основе которых лежат механизмы, влияющие на проявление их физиологической активности. Наиболее важными в функциональном отношении являются путь O-метилирования, катализируемого ферментом катехоламин-O-метилтрансферазой (КОМТ), моноаминоксидазного (МАО) катаболизма катехоламинов. Кроме того, в определенных условиях окисление адреналина может происходить по хиноидному пути с образованием хинонов до адренохрома [11].

В условиях спонтанного высвобождения катехоламинов адреналин, подвергается действию КОМТ, O-метилирование которого идет экстранейронально. Ингибирующим действием на КОМТ обладает полифенол кверцетон, флавоноиды и даже фосфопиридоксаль. Ингибитор КОМТ пирогаллол способствует накоплению адреналина в надпочечниках и увеличению экскреции норадреналина с мочой [55]. Норадреналин больше подвергается действию моноаминоксидазы [8]. Но, освобождаемый нервными окончаниями или при введении симпатомиметиков,

норадреналин также может подвергаться действию КОМТ. В свою очередь, катехоламины через бета-адренорецепторы без участия цАМФ могут оказывать активирующее действие на КОМТ [48].

Существует два типа митохондриальных моноаминоксидаз - А и В типы МАО [86]. Альдегиды, образующиеся при окислительном дезаминировании катехоламинов, могут ускорять апоптомический путь окисления глюкозы за счет активации глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, а также снижать активность сердечной гамма-амилазы [54]. В ряде случаев альдегиды могут вступать в реакции конденсации с недезаминированными молекулами моноаминов, оказывая гепатотоксическое действие [38]. При иммобилизационном стрессе на фоне высокого уровня катехоламинов обнаружен трансформация МАО в адениладезаминазу [15]. Близкая локализация МАО с ферментами дыхательной цепи митохондрий показала наличие функциональной взаимосвязи этих биокаталитических систем [49,57].

Исследования по изучению хиноидного окисления катехоламинов и биологического значения образующихся продуктов послужили основой для создания концепции о функциональном значении обмена регуляторов обмена [41,47,40]. При хиноидном окислении катехоламинов образуются соответствующие хиноны, одним из которых является адренохром. Обнаружено [43], что перфузия изолированного сердца крысы раствором Кребса-Хенселейта, содержащим адренохром (25 или 50 мг/л) вызвала сократительную недостаточность и некроз миокарда. Препараты блокирующие бета-рецепторы, пропранолол и практолол эффективно защищают сердце от некротических повреждений, вызванных адренохромом, и частично предотвращают сократительную недостаточность. Хиноидное окисление катехоламинов может катализироваться многими ферментами (цитохром с-оксидаза, катехолоксидаза, церулоплазмин). Окислению норадреналина в безкислородных условиях способствует редуктон-комплекс: аденин- $Cu^{++}$  [10]. В присутствии пероксидазы аминозин ускоряет окисление катехоламинов до соответствующих аминохромов [35] и образует с адренохромом комплекс более стабильный, чем комплекс ацетилхолин-адренохром [80]. Седуксен (диазепам), препараты фенотиазинового ряда снижают активность этого фермента [80].

Первое указание на наличие специфического фермента окисляющего адреналин в адренохром было осуществлено [73]. Фермент, окисляющий норадреналин в норадренохром в присутствии ацетилхолина, перекиси водорода и цианида, был обнаружен в сыворотке крови больных шизофренией [62]. Работая в инновационной психиатрической среде, Хоффер А и Хамфри Ф. в 1952 году сформулировали адренохромную гипотезу биогенеза шизофрении [66]. Обнаружено что при тиреоидиновом токсикозе, при миокардите увеличивается уровень хиноидных продуктов в сердце, а при повышении температуры тела имеет место увеличение экскреции адренохрома с мочой [4,46].

Адренохром и адреноксил обладают гемостатическим и гемолитическим действием [63].

Адреносил в дозе 0,2 мг/100 г вызывает лишь легкое и, в отличие от норадреналина, незначительное увеличение число сердечных сокращений [34,61]. Адренохром увеличивает содержание гликогена [60], снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот в сердце и скелетных мышцах [19], подавляет гликолиз в мозге [43], стимулирует апоптотический путь окисления глюкозы [39]. Адреносил независимо от адренорецепторов повышает активность аденилатциклазы и уровень цАМФ в сердце [24]. В отличие от норадреналина, адреносил усиливает захват  $H_3$ -норадреналина срезами предсердий, миокарда интактных животных.

Таким образом, факторы, влияющие на метаболизм катехоламинов, изменяют направленность и специфичность физиологических и метаболических эффектов нативных молекул гормонов-медиаторов симпатoadреналовой системы. Известно, что стресс любого происхождения, в том числе и нейрогенный [75,29] сопровождается выбросом эндогенных катехоламинов, что вызывает существенные изменения активности ферментов сердца и других органов.

**Цель исследования** – анализ литературы по вопросу особенностей участия катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности митохондриальных ферментов и цитоплазматических ферментов и содержания продуктов перекисного окисления липидов.

**Стратегия поиска:** поиск научных работ проведен в поисковых системах Scopus, Web of Science Core Collection, MedLine, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, в электронной научной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет. Перед началом поиска были выставлены следующие поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышах и крысах, в течение последних 20 лет, опубликованные на английском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами.

**Результаты поиска:**

**Функциональные особенности эффектов катехоламинов и их метаболитов в регуляции активности ферментов митохондрий сердца**

**Катехоламины и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ).**

Сукцинатдегидрогеназа является частью цикла лимонной кислоты и цепи респираторного переноса электронов. Оно является ферментом катализирующим окисление янтарной кислоты. Одной из наиболее стойкой к повреждению является система окисления янтарной кислоты. Система окисления янтарной кислоты при инфаркте миокарда повреждается в меньшей степени и восстанавливается более полно, по сравнению с системой НАД-зависимых дегидрогеназ [72]. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание его работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в

сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Ученые считают, что при стрессорных поражениях миокарда окисление янтарной кислоты становится основным энергодающим процессом, восполняющим ущерб запасов макроэргов.

Исследования С.О. Тапбергенова и соавторов [23,61,25] показали, что дофамин, введенный животным в дозе 1,5 мг / 100 г за 15 минут до исследования, снижает сукцинатдегидрогеназу (SDH) в митохондриях мозга и печени и активирует данный фермент в сердце. Дофамин является предшественником норадреналина и адреналина в их биосинтезе. Дофамин оказывает слабое воздействие на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы [1].

Норадреналин, как агонист  $\alpha$ -адренорецепторов, введенный животным в дозе 0,5 мг/100г также активирует СДГ в сердце и снижает активность в митохондриях мозга, печени и почек. Адреналин, в отличие от норадреналина как  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергический препарат, введенный в дозе 0,015 мг/100г вызывает только активацию СДГ и в сердце, и в печени.

Можно предположить, что влияние основных представителей катехоламинов на СДГ в той или иной степени связано с применением адренергических препаратов. Использование изадрина в качестве специфического  $\beta$ -адренергического агониста, активация СДГ в сердечных митохондриях и снижение активности СДГ в головном мозге, печени и почках были аналогичны таковым у дофамина и норадреналина. Предварительная блокада  $\beta$ -адренорецепторов обзиданом устраняет активирующее действие изадрина на сердечный СДГ и приводит к снижению активности СДГ в митохондриях головного мозга, печени и почек. Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов введением фентоламина не вызывает изменений активности СДГ в сердце и других органов.

Таким образом, эти данные предполагают, что действие катехоламинов, активирующих митохондриальный СДГ в сердце, опосредуется бета-адренорецепторами. Другой причиной наблюдаемых сдвигов активности СДГ в разных тканях может быть связана с особенностями катаболизма катехоламинов и наложением эффектов метаболитов гормонов.

Введение диэтилдитиокарбамата натрия, ингибитора дофамин-бета-гидроксилазы, который предотвращает превращение дофамина в норадреналин, не изменяет эффектов дофамина на СДГ во всех исследованных органах. Аналогично, блокада катехол-О-метилтрансферазы введением пирогаллола, предотвращающего превращение норадреналина в адреналин, не приводит к изменению действия норадреналина на СДГ митохондрий всех тканей. Одновременная блокада катехол-О-метилтрансферазы и MAO пирогаллолом и гармином приводит к активации СДГ в митохондриях печени и не влияет на эффекты норадреналина в других тканях.

Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирующий эффект норадреналина и дофамина на СДГ митохондрий печени связан с действием метаболитов моноаминоксидазного пути окисления катехоламинов. Таким образом, наблюдаемая активация СДГ норадреналином в сердце и в печени на фоне блокады катехол-О-метилтрансферазы и MAO есть эффект

нативной молекулы норадреналина, опосредованный через бета-адренорецепторы. Известно, что адреналин слабо подвергается моноаминоксидному окислению. Это является причиной отсутствия изменений активности СДГ в митохондриях мозга и почек при введении адреналина животным.

Проведенное исследование [29] по изучению влияния продуктов хиноидного окисления катехоламинов на сукцинатдегидрогеназу митохондрий, показало, что адреноксил (моносемикарбозон адренохрома) в дозе 0,2 мг/100г введенный за 30 минут до исследования, как дофамин и норадреналин, вызывает активацию СДГ в сердце и снижение активности в печени, мозге и почках. Аналогичный эффект на СДГ оказывает и сам адренохром.

Анализ полученных данных показал, что продукты хиноидного окисления при их непосредственном воздействии на СДГ всех тканей вызывают снижение активности фермента митохондрий. В тканях с высокой активностью MAO (печень) снижение активности СДГ могут вызвать продукты окислительного дезаминарования катехоламинов.

Таким образом, катехоламины оказывают регуляторное влияние на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) митохондрий следующим образом:

- - повышают активность СДГ через бета-адренорецепторный аденилатциклазный механизм,
- - снижают активность СДГ посредством образующихся продуктов хиноидного или моноаминоксидного окисления.

#### **Катехоламины и активность цитохром с-оксидазы (ЦХО).**

В настоящее время митохондриальной цитохром с-оксидазе отводится роль не только терминального фермента дыхательной цепи, но и роль одного из биологических электрических генераторов энергии [81]. Цитохром -С-оксидаза (КФ 1.9.3.1) катализирует перенос электронов от цитохрома С на кислород, вызывая активацию последнего.

Имеются сообщения о том, что введение норадреналина не изменяет, а бета-адреномиметик изадрин активирует ЦХО в сердце [68]. Адреналин вызывает активацию ЦХО в гомогенатах печени и мозга половозрелых крыс и у 5-дневных крысят снижает активность этого фермента [74]. Как показали проведенные нами исследования [75,29], дофамин снижает активность ЦХО только в митохондриях печени. Поскольку дофамин может под воздействием дофамин-бета-гидроксилазы превращаться в норадреналин, можно было предположить аналогичное действие норадреналина. Однако, норадреналин вызывает снижение активности не только в печени, но и в митохондриях мозга и почек. Блокада дофамин-бета-гидроксилазы введением диэтилдитиокарбомата снимает ингибирующее действие дофамина на ЦХО в печени и приводит к активации ЦХО в митохондриях сердца и мозга.

Блокада катехол-о-метилтрансферазы, фермента превращающего норадреналин в адреналин, введением пирогаллола не влияет на эффекты норадреналина. Одновременная блокада КОМТ и MAO снимает ингибирующий эффект норадреналина на ЦХО печени,

мозга и сердца. Адреналин как агонист альфа- и бета-адренорецепторов вызывает активацию ЦХО во всех митохондриях изучаемых органов, а стабилизированный продукт хиноидного окисления адреналина адреноксил активирует ЦХО в митохондриях сердца, а адренохром активирует ЦХО в сердце и мозге. Эти исследования об участии адренорецепторов в эффектах катехоламинов в регуляции ЦХО показали, что непосредственного участия в реализации управления активности ЦХО адренорецепторы не принимают.

Таким образом, на основании анализа результатов исследований нами установлено, что катехоламины оказывают регуляторное влияние на цитохром-с-оксидазу митохондрий:

- -активирующий цитохром с-оксидазу эффект катехоламинов не опосредован через адренорецепторный аденилатциклазный механизм и нарастает в ряду: дофамин→норадреналин→адреналин,

- -хиноидные метаболиты дублируют активирующее действие катехоламинов на цитохром с-оксидазу в митохондриях сердца и мозга,

- -катехоламины ингибируют цитохром-с-оксидазу посредством образования продуктов моноаминоксидного окисления в тканях, активно дезаминирующие эти биогенные амины (печень, мозг, почки).

#### **Катехоламины и активность АТФ-азы митохондрий.**

Известно, что при гидролизе АТФ образующаяся АДФ способна стимулировать дыхание митохондрий, а любое изменение активности АТФ-азы может сказаться как на уровне АТФ и АДФ, так и на интенсивности окислительных процессов и тканевого дыхания. В митохондриях различных клеток имеются пять различных ферментативных механизмов генерирующих мембранный потенциал. Это АТФ-аза и четыре места энергетического сопряжения в дыхательной цепи митохондрий [10]. Энергия макроэргической связи в молекуле АТФ посредством АТФ-азы может быть использована для выполнения осмотической, механической (сокращение), синтетической (химической), электрической работы и для теплообразования [6]. АТФ-аза митохондрий (КФ 3.6.1.3), в отличие от АТФ-азы плазматических и синаптических мембран, активируется ионами магния, чувствительна к динитрофенолу (ДНФ), является не только фактором, контролирующим синтез АТФ, но и генератором энергии мембранного потенциала [5].

Большинство авторов, изучавших влияние катехоламинов на активность АТФ-азы, не обнаруживали существенных сдвигов активности этого фермента. В исследованиях проведенных нами на интактных кроликах [26] было обнаружено, что введение адреналина в дозе 1мг/мг за 60 минут до исследования не приводит к изменениям активности Mg-АТФ-азы, ДНФ-АТФ-азы и Ca<sup>++</sup>-активируемой АТФ-азы в митохондриях сердца, мозга и печени, но вызывает снижение активности этих АТФ-аз в митохондриях почек и Na,K-АТФ-азы митохондрий печени. В опытах *in vitro* было обнаружено, что адреналин и норадреналин активируют ДНФ-

стимулируемую АТФ-азу в митохондриях печени, Mg-АТФ-азы в митохондриях мозга и снижают активность Mg-АТФ-азы в сердце [14].

Как показали проведенные нами исследования по изучению влияния катехоламинов на Mg-активируемую, ДНФ-стимулируемую АТФ-азу (Mg-АТФ-аза) митохондрий, дофамин и норадреналин, введенные животным за 15 минут до исследования, снижают активность Mg-АТФ-азы в митохондриях сердца, печени, мозга и почек. Адреналин, введенный животным, активирует Mg-АТФ-азу в митохондриях почек и снижает активность этой АТФ-азы в сердце и мозге. Введение животным изадрина, как агониста b1- и b2-адренорецепторов за 15 минут до исследования, вызывает аналогичное дофамину и норадреналину изменение активности Mg-АТФ-азы во всех изучаемых митохондриях. Блокада бета-адренорецепторов введением обзидана не изменяет ингибирующий эффект изадрина на Mg-АТФ азу в этих же органах.

Эти данные свидетельствуют об вне бета-адренорецепторном механизме катехоламинового контроля активности митохондриальной АТФ-азы, что подтвердилось в опытах с использованием 3'5'-АМФ и 3'5'-ГМФ, не влияющих на активность АТФ-азы митохондрий. В последующих опытах нами было установлено, что блокада дофамин-бета-гидроксилазы, КОМТ и MAO не предотвращает ингибирующего действия катехоламинов на митохондриальную АТФ-азу.

*Таким образом, исследованиями по изучению влияния катехоламинов на активность митохондриальной АТФ-азы (Mg-АТФ-аза) установлено:*

- -катехоламины снижают активность АТФ-азы митохондрий без использования адренорецепторного механизма,
- -продукты хиноидного окисления катехоламинов снижают активность АТФ-азы, тем самым дополняют, дублируют эффекты катехоламинов,
- -метаболиты КОМТ и MAO не влияют на активность митохондриальной АТФ-азы,

#### ***Катехоламины и активность АМФ-дезаминазы (аденилатдезаминаза КФ 3.5.4.6.).***

Являясь субстратом для аденилатдезаминазы АМФ, как АДФ и АТФ являются соединениями, обеспечивающими дыхательный контроль процесса биологического окисления и окислительного фосфорилирования. Аденозин, образующийся при дефосфорилировании АМФ, способен уменьшать положительный инотропный эффект катехоламинов, угнетать сократимость и цАМФ-зависимую активацию протеинкиназы и гликогенфосфорилазы [79]. Обнаружено, что предварительное кондиционирование агонистом рецептора аденозина А подавляет клеточный иммунный ответ по механизму, зависящему от рецептора А (2А) [70]. Вместе с тем, аденозин может оказывать сходные с катехоламинами эффекты на сердце, уменьшает липолитическую активность катехоламинов [77] увеличивает коронарную проводимость, поглощение кислорода, использование глюкозы и оказывает положительное хронотропное действие [42]. При увеличении нагрузки на сердце или при действии детерминированного стрессом избытка катехоламинов уровень АТФ и креатинфосфата

снижается. Это приводит к активации 5'-нуклеотидазы и к возрастанию образования аденозина из АМФ [2].

Снижение уровня кислорода в крови стимулирует синтез аденозина кардиомиоцитами [53]. Аденозин, достигая артериол, вызывает их дилатацию, увеличивает кровоток, следовательно, доставку кислорода и усиление синтеза АТФ и креатинфосфата. Повышение уровня этих макроэргов ингибирует 5'-нуклеотидазу, уменьшает выброс аденозина.

Подавляя активность корковых нейронов аденозин [44] стимулирует синтез цАМФ в срезах головного мозга [88], восстанавливает сниженный уровень дофамина, норадреналина и серотонина [58] и оказывает гипногенное действие. В легочной ткани АМФ и аденозин в ответ на гипоксию оказывают сосудорасширяющее действие [84]

Столь своеобразные эффекты метаболитов, образующихся при дезаминировании АМФ, регулирующие различные клеточные функции, вплоть до иммунных, явились поводом для пристального изучения участия катехоламинов в регуляции активности ключевого фермента цикла пуриновых нуклеотидов АМФ-дезаминазы. В результате проведенных нами исследований установлено, что введение дофамина приводит к снижению активности АМФ-дезаминазы в митохондриях сердца. Норадреналин, в отличие от дофамина, повышает активность АМФ-дезаминазы в митохондриях печени и мозга.

Блокада дофамин-бета-гидроксилазы предотвращает снижение активности АМФ-дезаминазы вызванное дофамином и приводит к активации этого фермента в сердце. Блокада КОМТ введением пирогаллола не изменяет эффектов норадреналина, а одновременная блокада MAO гармином снимает активирующее действие норадреналина на АМФ-дезаминазу митохондрий мозга. Введение стабилизированного продукта хиноидного окисления адреналина адреноксила за 30 минут до исследования приводит к снижению активности АМФ-дезаминазы в митохондриях сердца, активирует АМФ-дезаминазу в митохондриях мозга, печени и почек. Эти исследования показали, что ни альфа-, ни бета-адренорецепторный аппарат не используется для катехоламинового контроля за активностью АМФ-дезаминазы.

Анализируя данные о влиянии катехоламинов и их метаболитов на активность АМФ-дезаминазы можно заключить:

- - на уровне дофамина и дофамин-бета-гидроксилазы обеспечивается регуляция миокардиального типа АМФ-дезаминазы,
- - норадреналин контролирует активность АМФ-дезаминазы митохондрий мозга и печени,
- - хиноидные метаболиты катехоламинов дублируют эффекты дофамина в сердце, норадреналина в мозге и печени.

#### ***Метаболизм катехоламинов - регуляторный фактор процесса трансформации энергии в клетке.***

Дофамин, норадреналин и адреналин - это физиологически активные молекулы, известные как катехоламины. Катехоламины действуют как нейротрансмиттеры и гормоны, жизненно важные для

поддержания гомеостаза через вегетативную нервную систему. Физиологические принципы катехоламинов находят множество применений в фармакологии. Катехоламины вырабатываются организмом в ответ на эмоциональное или физическое напряжение. Основной физиологической функцией катехоламинов в любой эффекторной клетке организма является их участие в регуляции энергетического обмена. Известно, что одним из основных эффектов катехоламинов является их калоригенное действие, являющиеся следствием второго закона термодинамики, постулирующего направленность метаболизма и высвобождение свободной энергии. Калоригенное действие катехоламинов обусловлено усилением окисления свободных жирных кислот в сердце, интенсивным использованием липидов и углеводов в печени и в других органах. Калоригенный эффект катехоламинов сопровождается усилением потребления кислород тканями, что свидетельствует о стимуляции катехоламинами процесса биологического окисления и тканевого дыхания [65]. Повышение калоригенного действия норадреналина, введенного животным адаптированных к холоду, связано с изменением функциональной активности скелетных мышц и бурого жира [78]. Стимуляция норадреналином дыхания клеток бурого жира коррелирует с накоплением цАМФ и предотвращается бета-адреноблокадой [64]. При этом блокада бета-адренорецепторов снижает, как первичное, так "отставленное" теплообразование, снимает калоригенное действие норадреналина [31].

Также имеются наблюдения об одновременном увеличении минутного объема и потребления кислорода, стимулируемых адреналином состоянии [32]. Токсические дозы катехоламинов, уровень которых может резко возрастать на первых этапах стресса, может привести к развитию аритмий, уменьшению эффективности механической работы, к повышению потребности в кислороде, гипоксии и развитию феномена "кислородной утечки" [21]. При этом может иметь место смена прессорных состояний на депрессорные, предотвращаемые бета-адреноблокадой и введением кальция [51]. Нашими исследованиями было обнаружено, что норадреналин, введенный животным в токсической дозе уже через 1-1,5 минуты вызывает резкое увеличение артериального давления с достижением максимума к 6-10 минуте. Через 30-40 минут артериальное давление резко снижается и достигает порядка 60-40 мм рт. столба. Введение интактным животным норадреналина в субтоксических дозах в первые минуты приводит к увеличению числа сердечных сокращений, укорачивается время атриовентрикулярной проводимости, увеличивается время электрической систолы желудочков (интервал Q -T), укорачивается интервал R - R. Через 24 часа после введения норадреналина у животных на ЭКГ отмечается увеличение интервала R - R, P-Q, снижается вольтаж, развивается брадикардия, что свидетельствует о гипоксическом состоянии и дистрофических повреждениях миокарда.

Введение норадреналина в дозе 0,5 мг/100 гр и дофамина в дозе 1,5 мг/100гр а 15 минут до исследования повышает активность СДГ и АТФ-азы в

митохондриях сердца. Установлено активирующее действие малых доз адреналина и норадреналина на митохондриальную ДНФ-активируемую АТФ-азу, предотвращаемое альфа-адреноблокадой. Однако, имеет место факт, что введение адреналина животным может ослабить сопряжение дыхания и фосфорилирования в сердце [76]. Истощение запасов тканевых катехоламинов, снижение их захвата введением резерпина, приводит к увеличению коэффициента P/O и к снижению активности АТФ-азы митохондрий [25].

Все эти данные свидетельствуют об участии катехоламинов в регуляции биоэнергетических процессов и функций митохондрий. В отношении концепция А.М.Утевского о функциональном значении обмена регуляторов обмена [41,47], приобретает особое значение в расшифровке механизмов регуляции биоэнергетики клетки и их физиологических функций гормонов-медиаторов симпатoadреналовой системы.

Существует мнение, что катехоламины могут ускорять обновление АТФ за счет усиления скорости процесса окислительного фосфорилирования. Косвенным подтверждением этому служит способность катехоламинов через аденилатциклазный механизм активировать НАД-зависимую изоцитратдегидрогеназу печени [12] и как было установлено нами, активировать сукцинатдегидрогеназу и цитохром с-оксидазу митохондрий всех органов [40]. Аналогичные эффекты катехоламинов были обнаружены и другими исследованиями [11,57]. Показано, что механизм регуляции НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы катехоламинами опосредован изменением свойств внутренней мембраны митохондрий [3].

Было показано, что норадреналин в дозе 2 мг/кг введенный за 60 минут до эксперимента и адреналин в дозе 0,5мг/кг введенный за 15 минут не вызывают существенных сдвигов в процессе окислительного фосфорилирования. Введение адреналина животным в дозе 1 мг/кг через 60 минут до исследования также не вызывало существенных сдвигов в скорости дыхания и активности АТФ-синтетазы, уровня коэффициента P/O в митохондриях печени, мозга и почек, хотя в сердце имеет место некоторая активация дыхания и снижение коэффициента P/O. Снижение интенсивности процесса окислительного фосфорилирования в сердце введением адреналина было показано и другими исследователями [18,87]. Вместе с тем, норадреналин в дозе 0,92мг/кг и 1,84 мг/кг через 30 минут после введения вызывает увеличение скорости дыхания во всех метаболических состояниях [50]. В опытах *in vitro* адреналин в митохондриях сердца крыс увеличивал коэффициент фосфорилирования АДФ/О, а норадреналин, не изменяя скорости дыхания, снижал коэффициент АДФ/О [56]. В других экспериментах было показано, что адреналин способен увеличивать устойчивость митохондрий к агентам, разобщающим дыхание и фосфорилирование [36,37]. В малых дозах адреналин может потенцировать перенос электронов [56], а в больших - тормозить дыхание по типу цианида [44] и изменять внутриклеточную концентрацию ионов [34].

Наблюдаемое многими исследователями усиление тканевого дыхания может быть связано со

способностью адреналина восстанавливать цитохром С на уровне цитохром с-оксидазы [56], окисляясь при этом в адренохром. Нашими экспериментами было установлено, что при использовании в качестве субстрата окисления янтарную кислоту, адреналин внесенный в инкубационную среду к митохондриям сердца, печени, мозга и почек без достоверно заметных изменений скорости дыхания снижает уровень коэффициента фосфорилирования P/O в этих органах. Помимо участия в реакциях тканевого дыхания, сукцинат и, соответственно сукцинатдегидрогеназа, выполняют роль метаболического сигнала, запускающего важные адаптационные механизмы [66,36,45].

Установлено, что если после ишемии реоксигенация тканей приводит к повышенной продукции митохондриями активных форм кислорода (АФК) [7], то введение сукцината нормализует функцию ферментов дыхательной цепи при ишемии в митохондриях сердца [55,55] и почек [22]. Метаболизм катехоламинов, как динамический функциональный механизм, является регуляторным фактором процесса трансформации энергии в клетке.

Таким образом, гормоны-медиаторы симпатoadrenalной системы адреналин, дофамин, норадреналин, изадрин и метаболиты катехоламинов (адренохром и адреноксил), изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания, переводя митохондрии в состояние "рыхлого" сопряжения дыхания и фосфорилирования.

#### **Влияние адреналина на цитозольные ферменты кардиомиоцитов.**

Известно что ишемия миокарда сопровождается значительным увеличением содержания адреналина в сердце. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках [13]. Исследования последних десятилетий показывают, что адреналин является мощным активатором перекисного окисления липидов [33], что сопровождается ускорением катаболизма пуриновых нуклеотидов.

Метаболические превращения пуриновых нуклеотидов осуществляется ферментами аденозиндезаминазой (AD), 5'-нуклеотидазой (5'-Н) и АМФ-дезаминазой (AMPD), контролируют уровень специфических внутриклеточных модуляторов, таких как АМФ, аденозин и инозин.

Система метаболитов пуриновых нуклеотидов и их производных (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ), выступают в роли универсальных внутриклеточных регуляторов не только нервно-мышечной, секреторной и других физиологических функций, но и регуляторами энергетического обмена и иммунной системы. Аденозин, инозин, АМФ, ИМФ активирует ферменты лизиса некротических масс, ускоряет созревание соединительной ткани, увеличивает активность противоопухолевых и антиоксидантных ферментов [82].

Дефекты ферментов участвующие на разных этапах метаболизма пуриновых нуклеотидов приводят к развитию разного рода заболеваний. Степень глубины

развития патологического процесса напрямую связаны с изменениями активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов.

Аденозин может оказывать сходные с катехоламинами эффекты на сердце, но не влияет на образование молочной кислоты и уменьшает липолитическую активность катехоламинов [22], увеличивает коронарную проводимость, поглощение кислорода, использование глюкозы, оказывает положительное хронотропное действие [69]. В сердце при увеличении нагрузки или при действии детерминированного стрессом избытка катехоламинов уровень АТФ и креатинфосфата снижается. Это приводит к активации 5'-нуклеотидазы и к возрастанию образования аденозина из АМФ [2].

При стенокардии покоя и при свежем инфаркте миокарда имеет место резкое повышение активности АМФ-дезаминазы в сыворотке крови. Эти данные позволили рекомендовать определение активности АМФ-дезаминазы для диагностики инфаркта миокарда [42].

В целом, в литературе практически отсутствуют данные о воздействии адреналина на ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов кардиомиоцитов. В этой связи, нами проведено исследование о влиянии адреналина на активность ферментов цитозоля кардиомиоцитов АМФ-дезаминазы (AMPD), аденозиндезаминазы (AD), 5'-нуклеотидазы (5'Н), на активность ферментов антиоксидантной защиты - каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) и на изменения уровня показателей перекисного окисления липидов МДА и ДК.

Обнаружено, что адреналин в дозе 4 мг/кг введенный животным за 60 минут исследования вызывает в сыворотке крови активацию ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AMPD, AD, 5'Н и фермента антиоксидантной защиты ГПО, увеличение уровня ДК как интегрированного показателя перекисного окисления липидов. Введение адреналина, в указанной дозе, сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и снижением числа Т-супрессоров и вызывает увеличение коэффициента «В» (соотношение активности AD/AMPD), что свидетельствует об активации функциональной взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев иммунитета [23].

В сердце введение животным адреналина, сопровождается активацией ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD, AMPD снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н. Увеличение соотношения активностей ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD+AMPD/5'Н направлено в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМФ с образованием инозина и ИМФ. При этом за счет появления токсичных форм кислорода при окислении инозина до мочевой кислоты происходит увеличение уровня МДА и активация ферментов антиоксидантной защиты каталазы и ГПО. Одновременно, введение адреналина сопровождается активацией ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов МДА.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что при введении адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 минут до исследования, в сердце на уровне цитозольных ферментов усиливается активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО, каталазы и ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD и AMPD. При этом происходит увеличение уровня показателей перекисного окисления липидов.

#### **Влияние адреналина и бета-адреноблокады на цитозольные ферменты кардиомиоцитов.**

Известно, что активация симпатoadреналовой системы усугубляет течение ишемической болезни сердца. А повышенный уровень катехоламинов служит фактором риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти.

При симпатической гиперактивации наиболее часто проявляются синусовая тахикардия, функциональная экстрасистолия, кардиалгии, эпизодическое повышение артериального давления, гипергидроз и другие вегетативные проявления. Для ослабления этих симптомов в кардиологической практике предпочтение отдается кардиоселективным  $\beta$ -блокаторам, не обладающим внутренней симптоматической активностью. Таким требованиям, в первую очередь, отвечает метопролол [18,28,30,74,20].

Метопролол, блокируя в невысоких дозах  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата ( $3'5'$ -AMP) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижают внутриклеточный ток  $Ca^{2+}$ , и используется в лечении ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма [17].

Исследователями [52] установлено, что в сердце введение адреналина повышает активность AD, AMPD, каталазы и соотношение AD+AMPD/5'H, повышает уровень МДА. Адреноблокатор метопролол в дозе 25 мг/кг повышает активность AD, AMPD и повышает соотношение AD+AMPD/5'H, снижает активность ГР, ГПО, каталазы и уровень МДА и ДК.

Имеются сообщения [87], что препараты блокирующие бета-рецепторы такие как пропранолол и практолол эффективно защищают сердце от некротических повреждений, вызванных метаболитами хиноидного окисления адреналина.

Установлено [27], что введение метопролола в дозе 25 мг/кг меняет эффекты адреналина в сердце на изучаемые показатели. Приводит к активации AD, AMPD и 5'H, снижает количество МДА и ДК и адекватно этому происходит снижение активности ферментов антиоксидантной защиты активность ГР, ГПО и каталазы, что свидетельствуют о снижении метопрололом процессов перекисидации [83]. При этом снижение соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'H направлено в сторону поддержания необходимого уровня аденозина, оказывающего вазодилататорный и другие эффекты на кардиомиоциты и гладкую мускулатуру сосудов.

Таким образом, в сердце  $\beta_1$ -адреноблокада метопрололом уменьшает процесс перекисидации, вызванные введением адреналина, и адекватно этому снижается активность ферментов антиоксидантной защиты. Полученные данные вскрывают некоторые

особенности метаболических эффектов  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола на фоне введения адреналина животным.

#### **Заключение**

Не однотипность эффектов катехоламинов на ферменты митохондрий и на окислительное фосфорилирование в кардиомиоцитах, связана наложением на их эффекты метаболитов хиноидного и моноаминоксидазного пути превращения адреналина и норадреналина. Эта способность метаболитов катехоламинов наряду с целостными молекулами катехоламинов изменять активность ферментов дыхательной цепи является главным моментом в регуляции процесса тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Метопролол, как  $\beta_1$ -адреноблокатор, ослабляет выраженность стрессорной реакции организма животных, вызванную введением адреналина. Для коррекции нарушений функции ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов, наблюдаемые при гиперадреналинемии и при окислительном стрессе разного происхождения, можно использовать  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол.

#### **Выводы**

1. Гормоны-медиаторы симпато-адреналовой системы адреналин, дофамин, норадреналин, изадрин и метаболиты катехоламинов (адренохром и адреносил), изменяя активность ферментов дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, осуществляют регуляцию процессов тканевого дыхания, переводя митохондрии в состояние "рыхлого" сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования.

2. Эффекты метаболитов катехоламинов, наряду с целостными молекулами катехоламинов изменять активность ферментов дыхательной цепи, является главным моментом в регуляции процесса тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

3. В кардиомиоцитах адреналин, активируя цитозольные ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов AD и AMPD, повышая уровень показателей перекисного окисления липидов (МДА и ДК), увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, что свидетельствует о том, что адреналин через адрено-рецепторные механизмы приводит организм в состояние окислительного стресса.

4.  $\beta_1$ -адреноблокада метопрололом уменьшает процесс перекисидации в сердце, вызванные введением адреналина, и адекватно этому снижает активность ферментов антиоксидантной защиты. Для коррекции изменений активности ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов, наблюдаемые при гиперадреналинемии и при окислительном стрессе разного происхождения, можно использовать  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол.

*Работа проводилась в плане Ph-диссертационного исследования на кафедре биохимии и химических дисциплин в рамках научно-исследовательской работы НАО «Медицинский университет Семей».*

**Конфликт интересов:** Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

**Вклад авторов:** *Таббергенов С.О.* – научное руководство, анализ полученных литературных данных, написание части обзора;

*Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Крыпкаева А.С.* – сбор и анализ литературных данных.

#### **Литература:**

1. *Асташкин Е.И., Глезер М.Г.* Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. 5(7):112-123.

2. *Афанасьев С.А., и др.* Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в кардиологической и кардиохирургической клинике. Томск: STT, 2012. 150с.

3. *Беловол А.Н.* Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности // Мир медицины и биологии, vol. 8, №1, 2012, С. 7-13.

4. *Ганеева Л.А., и др.* Биохимия. Практикум: Учебное пособие по курсу «Медицинская биохимия». Казань: ИСБ, 2015. - 176 с.

5. *Герасименко Д.К.* Роль катехоловых аминов в приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам // Вопросы науки и образования. 2018, №7 (19), pp. 23-25.

6. *Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д.* Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биологической химии, 2013, Т. 53, С. 245–296.

7. *Гривенникова В.Г., Жарова Т.В., Антоненко Ю.Н.* 6-кетохолестанол – специфический ингибитор протонтранслоцирующей NADH: убихинон-оксидоредуктазы (комплекса I) дыхательной цепи в субмитохондриальных частицах сердца быка. В сборнике III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII Съезд биохимиков России; X Российский симпозиум «Белки и пептиды»; VII съезд физиологов СНГ. Научные труды, Перо. Москва, 2021.-Т.2, С. 64-65.

8. *Дедов И.И., и др.* Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. 2016. 13(1). С. 9-15.

9. *Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С.* Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. №1 (17), С. 49-53.

10. *Красновский А.А.* Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. 2007, Т. 72, Вып. 10. С. 1311–1331.

11. *Куликов В.Ю.* Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) // Медицина и образование в Сибири. 2009. №4. С. 43.

12. *Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д.* Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот // Вопросы современной педиатрии, 2015, vol.14, №1, С.95-107.

13. *Макаров О.В.* Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности // Вестник РГМУ. 2014. №4. С.34-35.

14. *Макарова Н.А.* Роль компенсаторных механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца // Клиническая медицина, 2013, vol. 91, №9, С.4-9.

15. *Маколкин В.И.* Определено ли место β-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? // Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2006. №2, С. 54-7.

16. *Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др.* Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β-блокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2003. № 2. С. 40-43.

17. *Маколкин В.И.* О целесообразности применения β-адреноблокаторов при артериальной гипертонии: еще раз «за» и «против» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №5(2), С. 83-88.

18. *Новиков В.Е., Левченко О.С., Пожилова Е.В.* Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т.12, №4. С. 13-21

19. *Панин Л.Е., Максимов В.Ф., Колпаков А.Р., Коростышевская И.М.* Влияние адреналина и кортикостерона на захват и распределение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в миокарде // Проблемы эндокринологии. 2004, №5 vol.50, С. 45-48.

20. *Репина В.П.* Влияние различных концентрация катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // Экология человека – 2008. №2. С. 30-33

21. *Рязанова М.А.* Экспрессия генов альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в миокарде и ткани почки у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISHA) // Сибирский научный медицинский журнал, vol. 32, no. 1, 2012, pp. 43-47.

22. *Таббергенов С.О.* Механизмы адаптации и ферменты обмена адениловых нуклеотидов // Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. –154 с.

23. *Таббергенов С.О., Советов Б.С.* Иммунный статус, система антиоксидантной защиты и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов при симпатической гиперактивации // Наука и здравоохранение. 2017. №2. С. 80-91.

24. *Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т.* Особенности воздействия аденозина, АМФ и гиперадrenalинемии на иммунный статус, ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и систему антиоксидантной защиты // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, вып. 6. С. 645-649.

25. *Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т., Ганн Э.* Метаболические эффекты сочетанного введения комплекса аденозин и АМФ при гиперадrenalинемии // Наука и здравоохранение. 2017. №2 Т.19. С. 92-104.

26. *Таббергенов С.О., Советов Б.С., Таббергенов А.Т., Ганн Э.* Метаболические эффекты сочетанного введения адреналина и блокатора бета-адренорецепторов метопролола // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63, вып. 2. С. 154-158.

27. Тапбергенов С.О., Тапбергенов А.Т. Влияние симпатической гиперактивации и адrenoблокатора метопролола на иммунный статус и активность ферментов пуриновых нуклеотидов // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 3. С. 147-150.
28. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета // Биомедицинская химия. 2005. 51. № 2. С. 199-205.
29. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Nellia Hahn, Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпто-адреналовой системы и стресс. Академия естествознания. Москва, 2019. 138.
30. Терешенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? // Кардиология. 2005. № 4. С. 98-101.
31. Чинкин А.С. "Альфа1 - адренергические рецепторы сердца" Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта, no. 1 (1), 2006, pp. 45-60.
32. Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации // Наука и спорт: современные тенденции, 2014, vol. 4, №3 (4), pp. 10-18.
33. AbdulSalam S.F., Thowfeik F.S., Merino E.J. Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability // Biochemistry. 2016 Sep 27. 55(38):5341-52.
34. Akinaga J., Garcia-Sáinz J.A., Pupo S.A. Updates in the function and regulation of  $\alpha_1$ -adrenoceptors // Br J Pharmacol. 2019 Jul. 176(14):2343-2357.
35. Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Haskó G. The Adenosine Receptors. Adenosine Regulation of the Immune System. Springer International Publishing; Berlin/Heidelberg, Germany: 2018. pp. 499–514.
36. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The Succinate Receptor as a Novel Therapeutic Target for Oxidative and Metabolic Stress-Related Conditions // Front Endocrinol (Lausanne). 2012. №3. pp.22-38.
37. Bibert S., Liu C.C., Figtree G.A., Garcia A., Hamilton E.J., Marassi F.M., Sweadner K.J., Cornelius F., Geering K., Rasmussen H.H. FXFD proteins reverse inhibition of the Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> pump mediated by glutathionylation of its beta1 subunit // J. Biol. Chem. 2011, 286, 18562–18572.
38. Biji K.B., Ravishankar C.N., Venkateswarlu R., Mohan C.O., Gopal T.K. Biogenic amines in seafood: A review // Journal of Food Science and Technology. 2016. 53:2210-2218.
39. Borowiec A. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases // Acta Biochimica Polonica. 2006. Vol. 53, №2. P. 269 - 278.
40. Bouret S.G., Bates S.H., Chen S., Myers M.G., Simerly R.B. Distinct Roles for Specific Leptin Receptor Signals in the Development of Hypothalamic Feeding Circuits // The Journal of Neuroscience. 2012. 32:1244–1252.
41. Bouret S.G. Organizational actions of metabolic hormones // Front Neuroendocrinol. 2013. 34(1):18-26.
42. Bruno B. Queliconi, Andrew P. Wojtovich, Sergiy M. Nadtochiy, Alicia J. Kowaltowski, Paul S. Brookes. Redox regulation of the mitochondrial KATP channel in cardioprotection // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2011, Volume 1813, Issue 7, P.1309-1315.
43. Che J., Chan E.S., Cronstein B.N. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor occupancy stimulates collagen expression by hepatic stellate cells via pathways involving protein kinase A, Src, and extracellular signal-regulated kinases 1/2 signaling cascade or p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // Mol. Pharmacol. 2007. 72:1626–1636.
44. Chen J.F., Eltzschig H.K., Fredholm B.B. Adenosine receptors as drug targets—what are the challenges // Nat. Rev. Drug Discov., 2013, 12, pp.265-286
45. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchite M.L. Maintenance of Homeostasis in the Aging Hypothalamus: The Central and Peripheral Roles of Succinate // Front Endocrinol (Lausanne). 2015. 20 (6), p.7.
46. Dhalla N.S., Ganguly P.K., Bhullar S.K., Tappia P.S. Role of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // Can J Physiol Pharmacol. 2019 Sep, 97(9):815-819.
47. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // Pharmacol Rev. 2004. Sep, 56(3):331-49.
48. Eltzschig H.K., Ibla J.C., Furuta G.T. Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A<sub>2B</sub> receptors // J. Exp. Med. 2003. Vol. 198, №5. P. 783 - 796.
49. Fatih Ozcelik, Muhammed Cihan Temel, İlbey Kayra Ozcelik, Ebru Kale. The Role of Biogenic Amines in Nutrition Toxicology: Review // International Journal of Nutrition. 2020. 5(1):21-29.
50. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders // Int J Mol Sci. 2019. Nov 27. 20(23):5964.
51. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair // Cell Death Differ. 2007. 14:1315–1323.
52. Frishman W.H.  $\beta$ -Adrenergic Blockade in Cardiovascular Disease // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013. 18(4), 310-319.
53. Gessi S., et al. The A<sub>3</sub> adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology // Pharmacol. Ther. 2008. 117:123–140.
54. Gong B., Boor P.J. The role of amine oxidases in xenobiotic metabolism // Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2006. 2(4):559-571.
55. Guido Grassi. Sympathetic activation and prognosis in cardiovascular disease // European Society of Cardiology. 2006, Vol. 5, N1. p.11-28.
56. Headrick J.P., Ashton K.J., Rosemeyer R.B., Peart J.N. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions // Pharmacol Ther. 2013. 140:92–111.

57. Hoffman D.L., Brookes P.S. Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions // *J Biol Chem*. 2009. 284:16236–45.
58. Hoffman D.L., Salter J.D., Brookes P.S. Response of mitochondrial reactive oxygen species generation to steady-state oxygen tension: implications for hypoxic cell signaling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. 292: H101–8.
59. Jacobson K.A., Gao Z.G. Adenosine receptors as therapeutic targets // *Nature Rev. Drug Discov*. 2006. 5:247–264.
60. Jensen J., Ruzzin J., Jebens E., Brennesvik E.O., Knardahl S. Improved insulin-stimulated glucose uptake and glycogen synthase activation in rat skeletal muscles after adrenaline infusion: role of glycogen content and PKB phosphorylation // *Acta Physiol Scand*. 2005, Jun. 184(2):121-30.
61. Kajstura J., Urbanek K., Perl S., et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart // *Circ Res*. 2010. 107:305–15.
62. Katarzyna Jodko-Piórecka, Bożena Sikora, Monika Kluzek, Paweł Przybylski, Grzegorz Litwinienko. Antiradical Activity of Dopamine, L-DOPA, Adrenaline, and Noradrenaline in Water/Methanol and in Liposomal Systems // *The Journal of Organic Chemistry*. 2022. 87(3), 1791-1804.
63. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state // *Nutr J*. 2016, Jul 25. 15(1):71.
64. Layland J., Carrick D., Lee M., Oldroyd K., Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014. 7:581–591.
65. Mayer S.E. Влияние катехоламинов на метаболизм сердечной мышцы // *Метаболизм миокарда* – М. 1975. pp. 268-288.
66. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // *Trends Cell Biol*. 2014. 24(5). Pp.313-320.
67. Mills J.A. Hallucinogens as hard science: The adrenochrome hypothesis for the biogenesis of schizophrenia // *Hist Psychol*. 2010. 13(2). 178-195.
68. Moffatt B.A., Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism // *Arabidopsis Book*. 2002. 1:e0018.
69. Mustafa S.J., Morrison R.R., Teng B., Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology // *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 193:161–188.
70. Naamani O., Chaimovitz C., Douvdevani A. Pharmacological preconditioning with adenosine A1 receptor agonist suppresses cellular immune response by an A2A receptor dependent mechanism // *Int Immunopharmacol*. 2014. 20 (1). pp.205-212
71. Nath S., Two-ion theory of energy coupling in ATP synthesis rectifies a fundamental flaw in the governing equations of the chemiosmotic theory // *Biophysical Chemistry*, 2017, 230, 45-52.
72. Newsholme P., Keane K.N., Carlessi R., Cruzat V. Oxidative stress pathways in pancreatic  $\beta$ -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction // *Am J Physiol Physiol*. 2019. 317(3). C420-C433.
73. Petrushanko I.Y., Yakushev S., Mitkevich V.A. et al. S-glutathionylation of the Na,K-ATPase catalytic  $\alpha$  subunit is a determinant of the enzyme redox sensitivity // *J. Biol. Chem*. 2012, 287, 32195–32205.
74. Pimkin M., Markham G.D. Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 2009. №76. P. 1-54.
75. Porter G.A., Hom J., Hoffman D., Quintanilla R., de Mesy Bentley K., Sheu S.S. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation // *Prog Pediatr Cardiol*. 2011. 31(2):75-81.
76. Rahman W., Akhter N., Hossain M.A., Nazrina S. Role of Carvedilol in Prevention of Adrenaline Induced Myocardial Infraction in Experimental Animal // *JAFMC Bangladesh*. 2016. Vol 12, No 2. P.234-245.
77. Rudolph V., Rudolph T.K., Schopfer F.J. et al. Freeman. Endogenous generation and protective effects of nitro-fatty acids in a murine model of focal cardiac ischaemia and reperfusion // *Cardiovasc. Res.*, 2010, 85. pp.155-166
78. Sato A., Terata K., Miura H., Toyama K. et al. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005, 288. pp.H1633-H1640
79. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection // *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018. May 22(3):225-234.
80. Singh L., Viridi J.K., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S. Investigating the possible mechanisms involved in adenosine preconditioning-induced cardioprotection in rats // *Cardiovasc Ther*. 2018, Jun. 36(3):e12328.
81. Skulachev V.P. Enzymic generators of membrane potential in mitochondria // *Ann N Y Acad Sci*. 1974. 227. 188-202.
82. Semerjyn G.H., Semerjyn G.A.H., Trchounian A.H. Effects of Mg<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> low concentrations and immobilization stress on the activity of adenosine deaminase in different organs of rabbits // *Chemistry and Biology*. 2018. 52(2). P. 122–127.
83. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Hahn E. Metabolic effects of combined introduction of adrenalin and blocker of methanoprolol beta-adrenophyleters // *Biomed Khim*. 2017. 63(2):154-158.
84. Tofovic S.P., Jackson E.K., Rafikova O. Adenosine deaminase-adenosine pathway in hemolysis-associated pulmonary hypertension // *Med. Hypotheses*, 2009, 72. pp.713-719
85. Venditti P., Meo D. The Role of Reactive Oxygen Species in the Life Cycle of the Mitochondrion // *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, pp.21-73.
86. Yegutkin G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade // *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. 1783:673–694.
87. Zhang Q., Cheng G., Qiu H., et al. The p53-inducible gene 3 involved in flavonoid-induced cytotoxicity through the reactive oxygen species-mediated mitochondrial apoptotic pathway in human hepatoma cells // *Food & Function*. 2015. 6: 1518–1525.
88. Zhong H. et al. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A<sub>3</sub> receptor // *J. Immunol*. 2003. 171:338–345.

**References: [1-32]**

1. Astashkin E.I., Glezer M.G. Farmakologicheskaya regulyatsiya obmena energeticheskikh substratov v kardiomiotsitakh pri patologicheskikh sostoyaniyakh, svyazannykh s ishemiei [Pharmacological regulation of the exchange of energy substrates in cardiomyocytes in pathological conditions associated with ischemia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2006. 5(7). pp.112-123. [in Russian]
2. Afanas'ev S.A., i dr. *Kardioprotekturnyi effekt antioksidanta gistokhroma v kardiologicheskoi i kardiokhirurgicheskoi klinike* [Cardioprotective effect of the antioxidant histochrome in the cardiology and cardiac surgery clinic]. Tomsk: STT, 2012. 150p. [in Russian]
3. Belovol A.N. Klinicheskaya farmakologiya beta-blokatorov, primenyaemykh pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Clinical pharmacology of beta-blockers used in chronic heart failure]. *Mir meditsiny i biologii* [World of Medicine and Biology]. vol. 8, №1, 2012, pp. 7-13. [in Russian]
4. Ganeeva L. A., i dr. *Praktikum: Uchebnoe posobie po kursu «Meditsinskaya biokhimiya»* [Biochemistry. Workshop: Textbook for the course "Medical Biochemistry"]. Kazan': ISB, 2015. - 176 p. [in Russian]
5. Gerasimenko D.K. Rol' katekholovykh aminov v prispособitel'nykh reaktsiyakh serdechno-sosudistoi sistemy k fizicheskim nagruzkam [The role of catechol amines in the adaptive reactions of the cardiovascular system to physical stress]. *Voprosy nauki i obrazovaniya* [Questions of science and education]. 2018, №7 (19), pp. 23-25. [in Russian]
6. Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Generatsiya aktivnykh form kisloroda mitokhondriyami [Generation of reactive oxygen species by mitochondria]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry], 2013, T. 53, pp. 245–296 [in Russian]
7. Grivennikova V.G., Zharova T.V., Antonenko Ju.N. 6-ketoholestanol – spetsificheskii inhibitor protontranslatsionnykh NADH: ubikhinon-oksireduktazy (kompleksa I) dyhatel'noi cipi v submitochondrial'nykh chastichakh serdca byka [6-ketoholestanol is a specific inhibitor of proton-translocating NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) of the respiratory chain in submitochondrial particles of bovine heart]. V sbornike III Ob'edinennyi nauchnyi forum fiziologov, biokhimitov i molekulyarnykh biologov; VII S'ezd biokhimitov Rossii. X Rossijskij simpozium «Belki i peptidy»; VII s'ezd fiziologov SNG. Nauchnye trudy, Pero Moskva, 2021. T.2, pp. 64-65 [in Russian]
8. Dedov I.I., i dr. Rol' neurotransmitterov v regulyatsii energeticheskogo gomeostaza i vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii ego narushenii pri ozhirenii [The role of neurotransmitters in the regulation of energy homeostasis and the possibility of drug correction of its disorders in obesity]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2016. 13(1). pp.9-15. [in Russian]
9. Kozlovskii V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Khlopitskii S. Rol' adenoizina v regulyatsii funktsii serdechno-sosudistoi sistemy [The role of adenosine in the regulation of the functions of the cardiovascular system]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2007. №1 (17), pp. 49-53. [in Russian]
10. Krasnovskii A.A. Pervichnye mekhanizmy fotoaktivatsii molekulyarnogo kisloroda. Istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie issledovaniy [Primary mechanisms of photoactivation of molecular oxygen. History of development and current state of research]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2007, T.72, T.10. pp.1311–1331. [in Russian]
11. Kulikov V.Yu. Rol' oksidativ'nogo stressa v regulyatsii metabolicheskoi aktivnosti vnekletochnogo matriksa soedinitel'noi tkani (obzor) [The role of oxidative stress in the regulation of metabolic activity of the extracellular matrix of connective tissue (review)]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia]. 2009. №4. p. 43. [in Russian]
12. Litvitskii P.F., Mal'tseva L.D. Narusheniya obmena belkov, aminokislot i nukleinykh kislot [Metabolic disorders of proteins, amino acids and nucleic acids]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2015, vol.14, №1, pp.95-107. [in Russian]
13. Makarov O.V. Rol' disbalansa sosudistykh faktorov rosta v razvitiy oslozhnenii beremennosti [The role of imbalance of vascular growth factors in the development of pregnancy complications]. *Vestnik RGMU* [Vestnik RSMU]. 2014. №4. pp.34-35. [in Russian]
14. Makarova N.A. Rol' kompensatornykh mekhanizmov v patogeneze ishemicheskoi bolezni serdtsa [The role of compensatory mechanisms in the pathogenesis of coronary heart disease]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2013, vol. 91, №9, pp.4-9. [in Russian]
15. Makolkin V.I. Opredeleno li mesto  $\beta$ -adrenoblokatorov pri lechenii arterial'noi gipertonii? [Has the place of  $\beta$ -blockers in the treatment of arterial hypertension been determined?]. *Sistemnye gipertenzii. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum* [Systemic hypertension. Supplement to Consilium Medicum]. 2006. №2, pp. 54-7. [in Russian]
16. Makolkin V.I., Akhmedova O.O., Buval'tsev V.I. i dr. Klinicheskie i metabolicheskie efekty kardioselektivnykh  $\beta$ -blokatorov nebivolola i metoprolola u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezniyu serdtsa v sochetanii s sakharnym diabetov 2-go tipa [Clinical and metabolic effects of cardioselective  $\beta$ -blockers nebivolol and metoprolol in patients with arterial hypertension and coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2003. № 2. pp. 40-43. [in Russian]
17. Makolkin V.I. O tselesoobraznosti primeneniya  $\beta$ -adrenoblokatorov pri arterial'noi gipertonii: eshche raz «za» i «protiv» [On the feasibility of using  $\beta$ -blockers in arterial hypertension: once again the pros and cons]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2009. №5(2), pp. 83-88. [in Russian]
18. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Rol' aktivnykh form kisloroda v fiziologii i patologii kletki i ikh farmakologicheskaya regulyatsiya [The role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews of clinical pharmacology and drug therapy]. 2014. T.12, №4. pp. 13-21. [in Russian]

19. Panin L.E., Maksimov V.F., Kolpakov A.R., Korostyshevskaya I.M. Vliyanie adrenalina i kortikosterona na zakhvat i raspredelenie aterogennykh i antiaterogennykh lipoproteinov v miokarde [Influence of adrenaline and corticosterone on the uptake and distribution of atherogenic and antiatherogenic lipoproteins in the myocardium]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2004. №5 vol.50, pp. 45-48. [in Russian]
20. Repina V.P. Vliyanie razlichnykh koncentracija kateholaminov na funkcionirovanie immunokompetentnykh kletok [Influence of different concentrations of catecholamines on the functioning of immunocompetent cells]. *Ekologija cheloveka* [Human Ecology]. 2008. №2. pp. 30-33 [in Russian]
21. Rjazanova M.A. "Jekspressija genov alfa1A- i alfa2A-adrenoreceptorov v miokarde i tkani pochki u gipertenzivnykh krysi linii NISAG (ISIAH)" [Expression of alpha1A- and alpha2A-adrenergic receptor genes in the myocardium and kidney tissue in hypertensive ISIAH rats (ISIAH)]. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal], vol. 32, no. 1, 2012, pp. 43-47. [in Russian]
22. Tapbergenov C.O. Mekhanizmy adaptatsii i fermenty obmena adenilovykh nukleotidov [Mechanisms of adaptation and enzymes of adenyly nucleotide metabolism]. *Sovremennye problemy ekologicheskoi fiziologii: mater. nauch.-prakt. konf.* [Modern problems of ecological physiology: mater. scientific-practical. conf.]. Almaty, 2008. –154 p. [in Russian]
23. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S. Immunnyi status, sistema antioksidantnoi zashchity i fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov pri simpatscheskoi giperaktivatsii [Immune status, antioxidant defense system and enzymes of purine nucleotide metabolism in sympathetic hyperactivation]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. №2. pp. 80-91. [in Russian]
24. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T. Osobennosti vozdeistviya adenoza, AMP i giperadrenalinemii na immunnyi status, fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov i sistemu antioksidantnoi zashchity [Features of the effect of adenosine, AMP and hyperadrenalemia on the immune status, enzymes of purine nucleotide metabolism and the antioxidant defense system]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2016. T. 62, vyp. 6. pp. 645-649. [in Russian]
25. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Gann E. Metabolicheskie efekty sochetannogo vvedeniya kompleksa adenzin i AMP pri giperadrenalinemii [Metabolic effects of combined administration of adenosine and AMP complex in hyperadrenalemia]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. №2 T.19. pp. 92-104. [in Russian]
26. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Tapbergenov A.T., Gann E. Metabolicheskie efekty sochetannogo vvedeniya adrenalina i blokatora beta-adrenoretseptorov metoprolola [Metabolic effects of the combined administration of adrenaline and the beta-adrenergic receptor blocker metoprolol]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2017. T. 63, vyp. 2. pp. 154-158. [in Russian]
27. Tapbergenov S.O., Tapbergenov A.T. Vliyanie simpatscheskoi giperaktivatsii i adrenoblokatora metoprolola na immunnyi status i aktivnost' fermentov purinovykh nukleotidov [Influence of sympathetic hyperactivation and adrenergic receptor blocker metoprolol on the immune status and activity of purine nucleotide enzymes]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2013. № 3. pp. 147-150. [in Russian]
28. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov v otsenke funktsional'noi polnotsennosti immuniteta [Enzymes of purine nucleotide metabolism in assessing the functional usefulness of immunity]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry] 2005. 51. № 2. pp. 199-205. [in Russian]
29. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S., Nellia Hahn, Sovetov B.S. Funktsional'nye i metabolicheskie efekty simpato-adrenalovoi sistemy i stress [Functional and metabolic effects of the sympathetic-adrenal system and stress.]. *Akademiya estestvoznaniya* [Academy of Natural Sciences]. Moskva, 2019. 138 p. [in Russian]
30. Tereshenko S.N., Kositsyna I.V., Dzhaiani N.A. Vse li my znaem ob osobennostyakh metoprolola v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa? [Do we know everything about the features of metoprolol in the treatment of coronary heart disease?]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2005. № 4. pp. 98-101. [in Russian]
31. Chinkin A.S. *Alfa1 - adrenergicheskie receptory serdca* ["Alpha1 - adrenergic receptors of the heart"] *Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kul'tury i sporta* [Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical culture and sports], no. 1 (1), 2006, pp. 45-60. [in Russian]
32. Chinkin A.S. Sootnosheniya adrenalina: noradrenalin i alfa-beta-adrenoretseptory v miokarde i adrenergicheskie khrono- i inotropnye reaktsii pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh i adaptatsii [Correlation of adrenaline: norepinephrine and alpha-beta-adrenergic receptors in the myocardium and adrenergic chrono- and inotropic reactions in extreme conditions and adaptation]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii* [Science and sport: current trends], 2014, vol. 4, №3 (4), pp. 10-18. [in Russian]

**Контактная информация:**

**Советов Бақытбек Советұлы** – преподаватель кафедры биохимии и химических дисциплин, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** b.a.h.i.t@mail.ru

**Телефон:** 87769099697