

## Участие альфа-адренорецепторов в регуляции инотропии изолированного сердца крыс

И.И. Хабибрахманов<sup>1\*</sup>, А.Л. Зефирова<sup>2</sup>, Н.И. Зиятдинова<sup>1</sup>,  
М.А. Мухамедьяров<sup>2</sup>, Т.Л. Зефирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Несмотря на то, что активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов не нужна для реализации сократительной функции миокарда,  $\alpha_1$ -адренорецепторы могут обеспечить значительную поддержку инотропии миокарда при различных заболеваниях сердца.

**Цель.** Изучить участие  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов в регуляции силы сокращения левого желудочка изолированного сердца крыс.

**Материал и методы исследования.** Изолированные сердца 20-недельных крыс перфузировали раствором Кребса–Хензеляйта по методу Лангендорфа. Важнейший показатель инотропной функции сердца — давление, развиваемое левым желудочком, — регистрировали при помощи латексного баллона, помещённого в полость левого желудочка. На 1-м этапе работы оценивали эффекты блокаторов подтипов  $\alpha_1$ -адренорецепторов на силу сокращений изолированного сердца. На 2-м этапе изучали влияние неселективной стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов метоксамином. На 3-м этапе оценивали действие метоксамина на фоне селективной блокады  $\alpha_{1A}$ - или  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов. Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Достоверность изменений между зависимыми данными оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между двумя выборками независимых данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали изменения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Инфузия блокатора  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов WB4101 в концентрации  $10^{-6}$  моль/л приводила к повышению силы сокращения изолированного сердца на 5,6% ( $p=0,048$ ). Блокатор  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов хлорэтилклонидина дигидрохлорид в концентрации  $10^{-8}$  моль/л вызывал снижение силы сокращения сердца на 15% ( $p=0,046$ ). Стимуляция  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов метоксамином ( $10^{-8}$  моль/л) приводила к снижению давления, развиваемого левым желудочком изолированного сердца, на 47% ( $p=0,002$ ). Предварительная блокада  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов существенно уменьшала выраженность отрицательного инотропного эффекта метоксамина на миокард левого желудочка. Предварительная блокада  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов изменяла направленность инотропного эффекта метоксамина на миокард левого желудочка изолированного сердца.

**Вывод.** Неселективная стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов метоксамином приводит к существенному снижению инотропии сердца, тогда как предварительная блокада  $\alpha_{1A}$ - или  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов уменьшает выраженность данного эффекта.

**Ключевые слова:**  $\alpha_1$ -адренорецепторы, изолированное сердце, давление, развиваемое левым желудочком, крыса.

**Для цитирования:** Хабибрахманов И.И., Зефирова А.Л., Зиятдинова Н.И., Мухамедьяров М.А., Зефирова Т.Л. Участие альфа-адренорецепторов в регуляции инотропии изолированного сердца крыс. *Казанский мед. ж.* 2023;104(5):716–721. DOI: 10.17816/KMJ321736.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ321736

### Involvement of alpha-adrenergic receptors in the regulation of inotropy in the isolated rat heart

I.I. Khabibrakhmanov<sup>1\*</sup>, A.L. Zefirova<sup>2</sup>, N.I. Ziyatdinova<sup>1</sup>, M.A. Mukhamedyarov<sup>2</sup>, T.L. Zefirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

\*Для переписки: nafisaz@mail.ru

Поступила 05.04.2023; принята в печать 04.05.2023;

опубликована: 05.07.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

\*For correspondence: nafisaz@mail.ru

Submitted 05.04.2023; accepted 04.05.2023;

published: 05.07.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

**Abstract**

**Background.** Although activation of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors is not required for myocardial contractility,  $\alpha_1$ -adrenergic receptors can provide significant support for myocardial inotropy in various heart diseases.

**Aim.** To study the participation of  $\alpha_{1A}$ - and  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors in the force contraction regulation of the left ventricle of an isolated rat heart.

**Material and methods.** Isolated hearts of 20-week-old rats were perfused with Krebs–Henseleit solution according to the Langendorff method. The most important indicator of the inotropic function of the heart, the pressure developed by the left ventricle, was recorded using a latex balloon placed in the cavity of the left ventricle. At the 1<sup>st</sup> stage of the work, the effects of blockers of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes on the force of contractions of an isolated heart were evaluated. At the 2<sup>nd</sup> stage, the effect of non-selective stimulation of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors by methoxamine was studied. At the 3<sup>rd</sup> stage, the effect of methoxamine was evaluated against the background of selective blockade of  $\alpha_{1A}$ - or  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors. Statistical analysis of data was performed using Statistica 6.0 software. The significance of changes between dependent data was assessed using the Wilcoxon test. To assess the differences between two sets of independent data, the Mann–Whitney U-test was used. Changes were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Infusion of the  $\alpha_{1A}$ -adrenergic blocker WB4101 at a concentration of  $10^{-6}$  mol/l led to an increase in the force of contraction of the isolated heart by 5.6% ( $p=0.048$ ). Blocker of  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors chloroethylclonidine dihydrochloride at a concentration of  $10^{-8}$  mol/l caused a decrease in the force of contraction of the heart by 15% ( $p=0.046$ ). Stimulation of  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptors with methoxamine ( $10^{-8}$  mol/l) led to a decrease in pressure developed by the left ventricle of an isolated heart by 47% ( $p=0.002$ ). Preliminary blockade of  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptors significantly reduced the severity of the negative inotropic effect of methoxamine on the left ventricular myocardium. Preliminary blockade of  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors changed the direction of the inotropic effect of methoxamine on the myocardium of the left ventricle of an isolated heart.

**Conclusion.** Non-selective stimulation of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors by methoxamine leads to a significant decrease in cardiac inotropy, while preliminary blockade of  $\alpha_{1A}$ - or  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptors reduces the severity of this effect.

**Keywords:**  $\alpha_1$ -adrenergic receptors, isolated heart, left ventricular pressure, rat.

**For citation:** Khabibrakhmanov II, Zefirov AL, Ziyatdinova NI, Mukhamedyarov MA, Zefirov TL. Involvement of alpha-adrenergic receptors in the regulation of inotropy in the isolated rat heart. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(5):716–721. DOI: 10.17816/KMJ321736.

**Актуальность**

В настоящее время показано существование трёх подтипов  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_1$ -АР):  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  и  $\alpha_{1D}$ . Однако функциональное значение каждого из подтипов  $\alpha_1$ -АР в регуляции деятельности сердца в значительной степени неизвестно [1]. В сердце  $\alpha_1$ -АР составляют 10% общего количества АР [2].

В миокарде грызунов присутствуют все подтипы  $\alpha_1$ -АР [2]. Показано, что плотность  $\alpha_1$ -АР на ранних этапах постнатального онтогенеза животных существенно увеличивается [3]. У мышей  $\alpha_{1B}$ -АР были обнаружены во всех исследованных кардиомиоцитах, тогда как,  $\alpha_{1A}$ -АР присутствовали только в 60% изолированных кардиомиоцитов [1]. В миокарде желудочка у кроликов мРНК<sup>1</sup>  $\alpha_{1B}$ -АР составляют 99% общего их количества, менее 1% составляют мРНК  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1D}$ -АР [4].

Данные литературы указывают на причастность  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1D}$ -подтипов АР к адаптивным и кардиопротективным процессам в сердце. Показано, что  $\alpha_{1D}$ -АР эндотелиальных клеток ко-

ронарных артерий вызывают их вазодилатацию путём активации NO-синтазы. И наоборот,  $\alpha_{1A}$ -АР могут опосредовать эндотелий-зависимое сужение просвета коронарных сосудов [5]. Обладая высокой чувствительностью к норадреналину, при низкочастотной стимуляции  $\alpha_{1D}$ -АР реализуют самый быстрый ответ, а функциональная роль  $\alpha_{1A}$ -АР более важна, наоборот, при высоких частотах стимуляции, так как они обладают меньшим сродством к норадреналину [5, 6].

В миокарде при взаимодействии катехоламинов с  $\alpha_1$ -АР происходят расщепление Gq-белка и активация фосфолипазы С с образованием инозитолтрифосфата (ИФ<sub>3</sub>) и диацилглицерола. С участием ИФ<sub>3</sub> высвобождается кальций из саркоплазматического ретикулула, а диацилглицерол активирует протеинкиназу С [7].

По мнению учёных, эффекты активации  $\alpha_1$ -АР не нужны для базальной сократительной функции сердца. В последнее время  $\alpha_1$ -АР рассматривают в качестве кардиопротективных мишеней, в частности постулируют, что  $\alpha_{1A}$ -подтип АР может обеспечить значительную инотропную поддержку при заболеваниях сердца [8, 9].

<sup>1</sup> мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

Недавно было показано, что неселективная стимуляция  $\alpha_1$ -АР метоксамином ингибирует частоту сокращений и коронарный поток изолированного сердца у взрослых крыс [10]. Тогда как селективная стимуляция  $\alpha_{1A}$ -подтипа рецепторов агонистом А-61603 вызывала отрицательную инотропию желудочков у взрослых крыс, но усиливала сократимость миокарда желудочков сердца новорождённых животных. При этом выраженность и продолжительность инотропных ответов миокарда зависели от концентрации агониста [11].

Результаты, полученные разными авторами, указывают на гетерогенность инотропных реакций миокарда с участием  $\alpha_1$ -АР у разных видов и возрастных групп животных [8, 9]. Также было показано количественное преобладание в сердце человека и грызунов  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -АР [1, 4, 9, 12].

### Цель

В связи с вышеизложенным целью данной работы было изучение участия  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -АР в регуляции силы сокращения левого желудочка изолированного сердца крыс.

### Материал и методы исследования

В экспериментах использованы взрослые белые беспородные крысы с массой тела 250–300 г. Наркотизацию животных проводили внутривенным введением 25% раствора уретана в дозе 800 мг/кг массы тела крысы.

Изолированное сердце после извлечения из организма животного промывали охлаждённым (4–8 °С) раствором Кребса–Хензельта (NaCl 118 мМ, KCl 4,7 мМ, NaHCO<sub>3</sub> 25 мМ, MgSO<sub>4</sub> 1,2 мМ, CaCl<sub>2</sub> 2,5 мМ, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 мМ, глюкоза 5,5 мМ, водородный показатель рН=7,3–7,4), далее подвешивали за аорту на канюле и перфузировали тем же раствором при постоянном давлении 60–65 мм рт.ст. и температуре 37 °С на установке Langendorff System (ADInstruments, Австралия).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского федерального университета (протокол №8 от 05.05.2015).

Показатель инотропной функции сердца — давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ), — регистрировали при помощи датчика измерения давления модели MLT844 (ADInstruments, Австралия). Для этого латексный баллончик, соединённый через тefлоновый шланг с датчиком давления, помещали в полость левого желудочка и, заполняя дистиллированной водой, создавали конечное диастолическое давление на уровне 10–12 мм рт.ст.

Данные записывали и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro (версия v8, Австралия).

В исследовании использованы следующие фармакологические препараты фирмы Sigma: метоксamina гидрохлорид (10<sup>-8</sup> моль/л) — неселективный агонист  $\alpha_1$ -АР, WB4101 (10<sup>-6</sup> моль/л) — селективный блокатор  $\alpha_{1A}$ -АР, хлорэтилклонидина дигидрохлорид (10<sup>-8</sup> моль/л) — селективный блокатор  $\alpha_{1B}$ -АР. Концентрации используемых препаратов были выбраны с учётом литературных данных и на основании проведённых ранее исследований [10, 13].

На 1-м этапе работы в отдельных экспериментальных группах оценивали эффекты блокаторов подтипов  $\alpha_1$ -АР на ДРЛЖ изолированного сердца по отношению к исходным значениям. На 2-м этапе изучали влияние неселективной стимуляции  $\alpha_1$ -АР метоксамином. На 3-м этапе оценивали действие метоксamina на фоне селективной блокады  $\alpha_{1A}$ - или  $\alpha_{1B}$ -АР.

Данные в работе представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибки среднего (M $\pm$ m) и выражены в миллиметрах ртутного столба (мм рт.ст.). Статистический анализ данных проведён с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Достоверность эффектов блокаторов подтипов  $\alpha_1$ -АР на инотропную функцию сердца проверяли с помощью критерия Уилкоксона для парных сравнений. Для оценки различий между двумя выборками независимых данных (между экспериментальной и контрольной группами) применяли U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали изменения при  $p < 0,05$ .

### Результаты

*Эффекты блокады  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов на давление, развиваемое левым желудочком изолированного сердца крыс.* Препарат WB4101 в концентрации 10<sup>-6</sup> моль/л (n=7) через 30 с после начала перфузии приводил к повышению значения ДРЛЖ изолированного сердца крыс с 54,5 $\pm$ 4,6 до 57,5 $\pm$ 4,6 мм рт.ст. (p=0,048), эффект составил 5,6% (рис. 1). После чего появлялась тенденция к снижению изучаемого показателя. К 3-й минуте наблюдений ДРЛЖ снижалось до исходного уровня. На 7-й минуте после добавления блокатора  $\alpha_{1A}$ -АР среднее значение ДРЛЖ в экспериментальной группе снижалось до 51,9 $\pm$ 3,9 мм рт.ст. (p=0,426).

На 3-й минуте перфузии сердца с добавлением в раствор хлорэтилклонидина дигидро-

хлорида ( $10^{-8}$  моль/л,  $n=9$ ) ДРЛЖ изменилось с  $58,8 \pm 5,2$  до  $53,4 \pm 2,8$  мм рт.ст. ( $p=0,159$ ), к 7-й минуте эксперимента оно снижалось до  $50 \pm 2,8$  мм рт.ст. ( $p=0,046$ ), наибольший отрицательный инотропный эффект составил 15% (см. рис. 1).

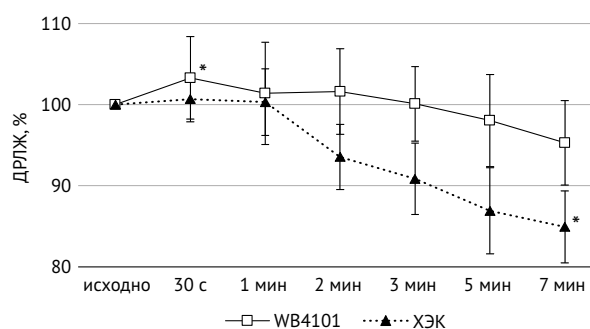
*Влияние метоксамина на давление, развиваемое левым желудочком изолированного сердца крысы.* В следующей серии эксперимента инфузия метоксамина ( $10^{-8}$  моль/л,  $n=9$ ) приводила к существенному снижению ДРЛЖ изолированного сердца крысы, максимальный отрицательный эффект составил 47% ( $p=0,002$ ; рис. 2).

*Влияние метоксамина после блокады  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов на давление, развиваемое левым желудочком изолированного сердца крысы.* Перфузия метоксамином ( $10^{-8}$  моль/л) на фоне действия препарата WB4101 ( $10^{-6}$  моль/л) приводила к плавному снижению ДРЛЖ с  $51,9 \pm 3,9$  до  $48,2 \pm 3,8$  мм рт.ст. ( $p=0,044$ ;  $n=9$ ), при этом уменьшение ДРЛЖ составило 7,3%. Следует отметить, что предварительная блокада  $\alpha_{1A}$ -АР существенно уменьшала выраженность отрицательного инотропного эффекта метоксамина на миокард левого желудочка изолированного сердца (см. рис. 2).

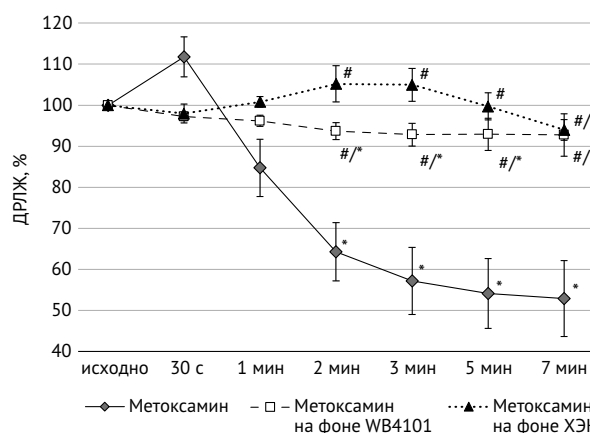
Введение метоксамина в концентрации  $10^{-8}$  моль/л на фоне действия хлорэтилкло-нидина дигидрохлорида ( $10^{-8}$  моль/л) вызывало увеличение ДРЛЖ на 5,2% с  $50 \pm 2,8$  до  $52,6 \pm 3,7$  мм рт.ст. к 2-й минуте наблюдения ( $p=0,001$ ;  $n=9$ ) по сравнению с контролем (см. рис. 2). Предварительная блокада  $\alpha_{1B}$ -АР приводила к положительному инотропному действию метоксамина на изолированное сердце крысы. После 3-й минуты действия агониста положительная динамика значения ДРЛЖ сменилась на отрицательную. К 7-й минуте эксперимента ДРЛЖ снижалось на 6% исходного уровня ( $p=0,049$ ), однако выраженность данного эффекта была значительно меньше по сравнению с контролем ( $p=0,002$ ; см. рис. 2).

## Обсуждение

Настоящее исследование показало, что при участии  $\alpha_1$ -АР могут быть реализованы разнонаправленные инотропные влияния на желудочковый миокард изолированного сердца крысы. Метоксамин на фоне блокады  $\alpha_{1A}$ - и  $\alpha_{1B}$ -подтипов АР вызывал незначительную инотропную реакцию левого желудочка изолированного сердца крысы. Кроме того, метоксамин после блокады  $\alpha_{1B}$ -АР приводил к незначительному повышению, а после блокады  $\alpha_{1A}$ -АР — к снижению ДРЛЖ. Полученные результаты подтверждают предположение о модулирующем



**Рис. 1.** Динамика давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ) изолированного сердца крысы, на фоне перфузии WB4101 и хлорэтилкло-нидина дигидрохлоридом (ХЭК); \*достоверность изменений по сравнению с исходными значениями



**Рис. 2.** Динамика давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ) изолированного сердца крысы, на фоне последовательной перфузии метоксамином после WB4101 и хлорэтилкло-нидина дигидрохлорида (ХЭК); \*достоверность изменений по сравнению с исходными значениями; #достоверность изменений по сравнению с контрольной группой (метоксамин)

влиянии  $\alpha_1$ -АР на сократительную функцию сердца.

Результаты исследования согласуются с нашими предыдущими данными [11] и подтверждают мысли других исследователей о том, что у млекопитающих в постнатальном онтогенезе с участием  $\alpha_1$ -АР возникает угнетение деятельности сердца. На основе полученных данных можно предположить, что отрицательная инотропная реакция миокарда левого желудочка у взрослых крысы осуществляется в ответ на стимуляцию  $\alpha_{1B}$ -подтипа АР.

Данный вывод подтверждают многие литературные данные о количественном преобладании  $\alpha_{1B}$ -подтипа рецепторов над другими подтипами в сердце у грызунов. Положительная инотропная реакция миокарда левого желудочка, вероятно, реализуется с участием  $\alpha_{1A}$ -рецепторов. Следует отметить, что в ответ на стимуляцию и блокаду одного и того же под-

типа АР возникает схожая инотропная реакция желудочкового миокарда, что требует более детального изучения данных явлений.

Согласно данным литературы, при стимуляции  $\alpha_1$ -АР положительный инотропный эффект реализуется благодаря активации протеинкиназы С, увеличению входа  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку через мембранные кальциевые каналы L-типа и транзита  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума через ИФ<sub>3</sub>-рецепторы [7]. В свою очередь, диацилглицерол может ингибировать Gi-белки, связанные с м-холинорецепторами [9].

Отрицательный инотропный эффект при активации  $\alpha_1$ -АР может быть получен за счёт повышения синтеза NO, активации работы  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, активации  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменного механизма, усиления выходящего тока  $\text{K}^+$ , ингибирования L-типа кальциевых каналов, снижения чувствительности миофиламентов к  $\text{Ca}^{2+}$  и т.д. [9, 14, 15].

## Вывод

Неселективная стимуляция  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов метоксамином приводит к существенному снижению инотропии сердца, тогда как предварительная блокада  $\alpha_{1A}$ - или  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов уменьшает выраженность данного эффекта.

**Участие авторов.** И.И.Х. — проведение экспериментов, сбор и обработка данных, написание текста; А.Л.З. и М.А.М. — анализ полученных данных, обсуждение результатов; Н.И.З. — обзор литературы, анализ полученных данных; Т.Л.З. — концепция и дизайн исследования, обсуждение результатов.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда №21-15-00121.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akinaga J, García-Sáinz A, Pupo AS. Updates in the function and regulation of  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2019;176(14):2343–2357. DOI: 10.1111/bph.14617.
2. Myagmar BE, Flynn JM, Cowley PM, Swigart PM, Montgomery MD, Thai K, Nair D, Gupta R, Deng DX, Hosoda C, Melov S, Baker AJ, Simpson PC. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: The beta-1 and alpha-1B are in all cells, the alpha-1A is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. *Circ Res*. 2017;120(7):1103–1115. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310520.
3. Luther H, Podlowski S, Schulze W, Morwinski R, Buchwalow I, Baumann G, Wallukat G. Expression of alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor subtypes in heart cell

culture. *Mol Cell Biochem*. 2001;224(1–2):69–79. DOI: 10.1023/A:1011991117624.

4. Thomas RC, Cowley PM, Singh A, Myagmar BE, Swigart PM, Baker AJ, Simpson PC. The alpha-1A adrenergic receptor in the rabbit heart. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0155238. DOI: 10.1371/journal.pone.0155238.

5. Filippi S, Parenti A, Donnini S, Granger HJ, Faz-zini A, Ledda F. Alpha(1D)-adrenoceptors cause endothelium-dependent vasodilatation in the rat mesenteric vascular bed. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:869–875. PMID: 11181918.

6. Чинкин А.С. Соотношения адреналин/норадреналин и альфа/бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экспериментальных состояниях и адаптации. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2014;4(3):10–18. [Chinkin AS. The adrenaline/noradrenaline and alpha/beta-adrenoreceptor ratios in the myocardium, and the adrenergic chrono- and inotropic reactions in extreme states and adaptation. *Science and sport: current trends*. 2014;4(3):10–18. (In Russ.)] EDN: TBTVVVD.

7. Phan D, Stratton MS, Huynh QK, McKinsey TA. A novel protein kinase C target site in protein kinase D is phosphorylated in response to signals for cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;411(2):335–341. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.143.

8. Janssen PML, Canan BD, Kilic A, Whitson BA, Baker AJ. Human myocardium has a robust  $\alpha_{1A}$ -subtype adrenergic receptor inotropic response. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(3):136–142. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000604.

9. Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Коротаева Ю.В. Роль альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов в деятельности сердца человека и животных. Часть 1. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(2):130–145. [Nozdrachyov AD, Tsirkin VI, Korotaeva YV. The role of alpha<sub>1</sub>-adrenoreceptors for activity of the heart in humans and animals. Part 1 (Review). *Russian journal of physiology*. 2016;102(2):130–145. (In Russ.)] EDN: VKAEKJ.

10. Khabibrakhmanov II, Ziyatdinova NI, Khisamieva LI, Krulova AV, Zefirov TL. Age-related features influence of alpha(1)-adrenoreceptor stimulation on isolated rat heart. *Biosc Biotech Res Comm*. 2019;12(5):351–354.

11. Khabibrakhmanov II, Ziyatdinova NI, Khisamieva LI, Biktairova RG, Zefirov TL. Alpha(1A)-adrenoreceptor participation in myocardial contractility regulation among newborn rats. *Plant Archives*. 2019;19(2):2188–2192.

12. Zhang S, Takahashi R, Yamashita N, Teraoka H, Kitazawa T. Alpha<sub>1B</sub>-adrenoceptor-mediated positive inotropic and positive chronotropic actions in the mouse atrium. *Eur J Pharmacol*. 2018;839:82–88. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.038.

13. Zefirov TL, Khabibrakhmanov II, Galieva AM, Sungatullina MI, Ziyatdinova NI. The influence of alpha 1A-ARs inhibition on the isolated heart chronotropy and coronary flow. *European Journal of Clinical Investigation*. 2019;49:144–145.

14. O'Connell TD, Jensen BC, Baker AJ, Simpson PC. Cardiac alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors: Novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev*. 2014;66(1):308–333. DOI: 10.1124/pr.112.007203.

15. Chu C, Thai K, Park KW, Wang P, Makwana O, Lovett DH, Simpson PC, Baker AJ. Intraventricular and interventricular cellular heterogeneity of inotropic responses to  $\alpha_1$ -adrenergic stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(7):946–953. DOI: 10.1152/ajpheart.00822.2012.

**Сведения об авторах**

**Хабибрахманов Инсаф Илхамович**, канд. биол. наук, доц., каф. охраны здоровья человека, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; insaf1201@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5494-6553>

**Зефирова Андрей Львович**, докт. мед. наук, академик РАН, проф., каф. нормальной физиологии, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия; zefiroval@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7436-7815>

**Зиятдинова Нафиса Ильгизовна**, докт. биол. наук, проф., каф. охраны здоровья человека, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; NIZiyatdinova@kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4503-7451>

**Мухамедьяров Марат Александрович**, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. нормальной физиологии, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия; marat.muhamedyarov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-9002>

**Зефирова Тимур Львович**, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. охраны здоровья человека, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; Timur.Zefirov@kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9557-1639>

**Author details**

**Insaf I. Khabibrakhmanov**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Human Health Protection, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; insaf1201@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5494-6553>

**Andrey L. Zefirov**, M.D., D. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Sciences, Prof., Depart. of Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; zefiroval@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7436-7815>

**Nafisa I. Ziyatdinova**, Doct. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Human Health Protection, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; NIZiyatdinova@kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4503-7451>

**Marat A. Mukhamedyarov**, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; marat.muhamedyarov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-9002>

**Timur L. Zefirov**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Human Health Protection, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; Timur.Zefirov@kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9557-1639>