

УДК 616.127-005.4

РОЛЬ АДЕНОЗИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В.И. КОЗЛОВСКИЙ¹, к.м.н.; В.В. ЗИНЧУК¹, профессор, д.м.н.,

П.Б. СТАНКЕВИЧ¹, к.м.н.; С. ХЛОПИЦКИЙ², профессор, д.м.н.

¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

² – Ягеллонский университет (г. Краков, Польша)

В настоящем обзоре рассмотрены основные сердечно-сосудистые эффекты аденозина. Аденозин играет особую важную роль в адаптации миокарда к ишемии и гипоксии. В частности, он является одним из важнейших медиаторов ишемического preconditionирования миокарда. Аденозин участвует в регуляции сосудистого тонуса. Анализ литературных данных и результатов собственных исследований позволяет предположить, что сосудорасширяющий эффект аденозина частично опосредован эндотелиальным оксидом азота. Кроме того, аденозин обладает антиаритмическими свойствами и используется при суправентрикулярных тахикардиях.

Ключевые слова: аденозин, ишемия миокарда, ишемическое preconditionирование, сосудорасширяющий эффект, оксид азота, антиаритмические свойства.

The main cardiovascular effects of adenosine are discussed in this review. Adenosine plays a very important role in adaptation of myocardium to ischemia and hypoxia. In particular, it is one of the main mediators of ischemic preconditioning of myocardium. Adenosine participates in the regulation of vascular tone. The analysis of the data on literature as well as the results of our own experiments allows us to suggest that vasodilator effect of adenosine is mediated partly via endothelial nitric oxide. Adenosine also possesses antiarrhythmic properties and is used in supraventricular tachyarrhythmias.

Key words: adenosine, myocardial ischemia, ischemic preconditioning, vasodilation, nitric oxide, antiarrhythmic properties.

Введение

Аденозин – нуклеозид, состоящий из аденина и рибозы. Этот аутокоид является одной из важнейших сигнальных молекул и вызывает целый ряд важных биологических эффектов. Он образуется из АМФ с помощью энзимов из группы 5'-нуклеотидаз, а также из S-аденозилгомоцистеина с помощью S-аденозилгомоцистеин гидролазы [11]. Действие аденозина реализуется через аденозиновые рецепторы (пуриновые P₁ рецепторы). Выделяют 4 подтипа аденозиновых рецепторов (A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃ рецепторы) [55]. Все подтипы аденозиновых рецепторов относятся к рецепторам, ассоциированным с G протеинами. A₁ и A₃ рецепторы связаны с G_i протеинами, активация которых ведёт к ингибированию аденилатциклазы и торможению продукции цАМФ. Эффекты, опосредованные A_{2A} и A_{2B} рецепторами, напротив, реализуются через эффекты через G_s протеины, результатом активации которых является стимуляция аденилатциклазы и активация продукции цАМФ.

Аденозин участвует в регуляции функций различных систем организма: центральной и периферической нервной системы, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, иммунной системы и др. Особое значение он имеет для регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Первое исследование сердечно-сосудистых эффектов аденозина было проведено в 1929 г *Drury and Szent-Gyorgi*, которые обнаружили, что аденозин уменьшает ча-

стоту сердечных сокращений, расширяет коронарные сосуды и снижает артериальное давление [19].

Аденозин и ишемия миокарда

В 1963 г. *Berne* и *Gerlach et al.*, независимо друг от друга, предложили гипотезу о ключевой роли аденозина в метаболической регуляции коронарного кровотока [10, 23]. В соответствии с ней, увеличение потребления кислорода миокардом стимулирует выделение аденозина кардиомиоцитами. В свою очередь, данный аутокоид активирует аденозиновые рецепторы гладких мышц коронарных сосудов, что ведёт к их расширению и увеличению снабжения миокарда кислородом. Эта гипотеза подтверждена рядом исследований, в которых сообщается об увеличении содержания аденозина в интерстициальной жидкости сердца в условиях повышенного потребления кислорода миокардом [7, 20, 21, 68]. С другой стороны, сообщается, что коронарная гиперемия, связанная с увеличением кислородного запроса миокарда, не уменьшалась антагонистами аденозиновых рецепторов [6, 20, 67]. Таким образом, роль аденозина в метаболической регуляции коронарного кровотока в условиях повышенного потребления кислорода не подтверждена экспериментальными данными. Предполагается, что невозможность блокировать коронарную гиперемию в данных условиях связана с компенсаторным увеличением генерации аденозина, позволяющим преодолеть блокаду соответствующих рецепторов [27, 30]. В одном из иссле-

дований, проведённых *in vivo* на собаках, было показано, что коронарная вазодилатация в ответ на физическую нагрузку опосредована АТФ-зависимыми калиевыми каналами, в то же время в условиях их блокады данная реакция блокируется антагонистами аденозиновых рецепторов [31].

Известно, что образование аденозина в сердце значительно увеличивается в ситуациях, когда доставка кислорода к сердцу не обеспечивает полностью потребность миокарда в кислороде [8]. Так, например, обнаружено повышенное содержание аденозина в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью, причём концентрация аденозина тесно коррелировала со степенью тяжести заболевания [22]. Интересно, что, если при нормоксии основным источником образования аденозина является S-аденозилгомоцистеин, то в условиях гипоксии аденозин образуется, в основном, из 5'-АМФ с помощью 5'-нуклеотидаз [38]. Было показано, что уменьшение содержания АТФ и увеличение содержания АДФ стимулирует внутриклеточную 5'-нуклеотидазу, приводя к увеличению генерации аденозина [16, 62]. Образование аденозина в сердце происходит не только в кардиомиоцитах, но и в клетках эндотелия коронарных сосудов [60], однако при ишемии и гипоксии роль эндотелия в продукции данного аутокоида снижается [18]. С другой стороны, обнаружено, что в условиях гипоксии значительно уменьшается превращение аденозина в 5'-АМФ под действием фермента аденозинкиназы [17], что также способствует увеличению его содержания в сердце.

Аденозин играет очень важную роль в механизмах защиты сердца от недостатка кислорода. С одной стороны, активация аденозиновых A_1 рецепторов ведёт к уменьшению высвобождения катехоламинов и, как следствие, уменьшению сократимости сердца и «перегрузки» ионами Ca^{++} ; с другой стороны, активация аденозиновых A_2 рецепторов способствует увеличению коронарного кровотока [38]. Определённую защитную роль при ишемии играет также антиагрегантный эффект аденозина, связанный с ингибированием Р-селектина – одного из важнейших эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов [48].

Аденозин оказывает также выраженное защитное действие при реперфузионном повреждении миокарда. В частности, он ослабляет так называемое «оглушение» миокарда (*stunning*), т. е. резкое снижение сократимости после ишемии-реперфузии сердца [61]. Кроме того, аденозин предупреждает гибель клеток при реперфузионном повреждении [71]. Защитный эффект аденозина при ишемии-реперфузии миокарда может быть обусловлен его вкладом в регуляцию прооксидантно-антиоксидантного баланса. Показано, что аденозин уменьшает продукцию свободных радикалов кислорода (прежде всего супероксид аниона) нейтрофилами [14], а также повышает активность антиоксидантных ферментов [56].

В последнее время установлено, что аденозин

является одним из важнейших медиаторов так называемого ишемического прекондиционирования. Этот феномен впервые был описан в 1986 г. *Murry et al.*, которые установили, что множественные эпизоды ишемии защищают сердце собак от последующей длительной ишемии [49]. Впоследствии было обнаружено, что антагонист аденозиновых рецепторов 8-фенилтеофиллин уменьшал благоприятный эффект ишемического прекондиционирования [44]. В то же время назначение селективных агонистов аденозиновых A_1 рецепторов перед длительной ишемией миокарда уменьшала её негативные последствия, как бы имитируя явление ишемического прекондиционирования [66]. Эти данные показывают, что аденозин участвует в механизмах ишемического прекондиционирования, предположительно, через аденозиновые A_1 рецепторы. Их роль в механизме ишемического прекондиционирования была подтверждена в экспериментах на трансгенных мышцах. У мышеч с нокаутированным геном, ответственным за аденозиновые A_1 рецепторы, ишемическое прекондиционирование не уменьшало размер инфаркта миокарда, в то же время у животных с повышенной экспрессией данного гена размер инфаркта был меньше, чем у контрольных животных [40].

Установлено, что ишемическое прекондиционирование сердца собак сопровождалось увеличением содержания аденозина в крови из коронарных вен и повышением активности 5'-нуклеотидаз в мембранной и цитозольной фракциях [35]. В другом исследовании этой же группы учёных было показано, что ингибирование 5'-нуклеотидаз нивелирует благоприятное действие ишемического прекондиционирования [36]. Таким образом, основным источником аденозина при ишемическом прекондиционировании сердца является 5'-АМФ.

Недавно было обнаружено, что ключевую роль в механизме развития ишемического прекондиционирования играет транслокация протеинкиназы С в клеточную мембрану и последующая её активация [45]. Установлено, что активация протеинкиназы С связана с выделением при ишемии норэпинефрина из пресинаптических нервных окончаний симпатической нервной системы и активацией альфа-1-адренорецепторов; результатом активации протеинкиназы С является стимуляция 5'-нуклеотидазы и генерация аденозина [37]. В одном из последних исследований было показано, что благоприятный эффект ишемического прекондиционирования у кроликов наблюдается только при одновременном участии альфа-1 адренорецепторов и аденозиновых A_1 рецепторов [5]. С другой стороны, аденозин сам способен активировать протеинкиназу С [42]. Кроме того, выявлено, что в феномене ишемического прекондиционирования сердца очень важную роль играют также АТФ-зависимые калиевые каналы [42, 43], причём основное значение имеют митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы [50]. Таким образом, необходимыми элементами ишемического прекондици-

онирования сердца являются аденозин, протеинкиназа С и АТФ-зависимые калиевые каналы, хотя точная последовательность этих элементов полностью не установлена.

Феномен ишемического прекодиционирования описан также в отношении ряда других органов. Было показано участие аденозиновых рецепторов в ишемическом прекодиционировании изолированных лёгких крыс [69] и мозга мышей [3], в то же время не подтверждена роль аденозина в ишемическом прекодиционировании почек мышей [32].

Наряду с ишемическим прекодиционированием сердца, описано также прекодиционирование сердца анестетиками, т. е. ряд препаратов данной группы (галотан, изофлуран, севофлуран) способны уменьшать тяжесть ишемического повреждения миокарда. Предполагается, что аденозин участвует в механизме развития данного феномена [70].

Механизмы влияния аденозина на сосуды

Известно, что аденозин оказывает сосудорасширяющий эффект, опосредованный A_{2A} рецепторами [55]. Сообщается также о возможном вкладе A_1 рецепторов [15, 47] и A_{2B} рецепторов [26, 58] в механизм сосудорасширяющего действия аденозина. Подтипы аденозиновых рецепторов, ответственные за сосудорасширяющий эффект, могут различаться у одного и того же вида животного в разных сосудах. Так, например, показано, что в коронарных сосудах мышей вазодилатация, вызванная аденозином, обусловлена активацией A_{2A} рецепторов, в то же время в аорте мыши данная реакция опосредована A_{2B} рецепторами [65].

Своеобразное действие оказывает аденозин на сосуды почек. Активация A_{2A} рецепторов ведёт к их расширению, в то же время стимуляция A_1 рецепторов способствует сужению этих сосудов [25]; суммарным результатом действия аденозина является снижение сопротивления почечных артериол при длительной его инфузии и увеличение сопротивления при однократном внутрисосудистом или при субкапсулярном введении аденозина.

Важнейшая роль в регуляции сосудистого гомеостаза принадлежит эндотелию сосудов, а дисфункция эндотелия является одним из ключевых факторов в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Данные о влиянии аденозина на сосудистый эндотелий противоречивы. Долгое время считалось, что сосудорасширяющий ответ на аденозин является эндотелий-независимой реакцией, обусловленной активацией аденозиновых A_{2A} рецепторов гладких мышц и последующей стимуляцией аденилатциклазы и образованием цАМФ. Эндотелий-независимый характер сосудорасширяющей реакции на аденозин был показан на целом ряде экспериментальных моделей: изолированных коронарных артериях морской свинки [33], изолированной аорте крысы [53], изолированных лёгочных артериях крысы [26] и кошки [12], изолированных мезентериальных артериях крысы [54],

изолированных коронарных артериолах свиньи [28], изолированных человеческих коронарных артериях больных с ишемической болезнью сердца [59]. В то же время во многих исследованиях сосудорасширяющий эффект аденозина был опосредован эндотелиальным оксидом азота; в частности, такие результаты были получены на изолированных лёгочных артериях молодых кроликов [64], изолированных почечных артериях крысы [24], изолированных ретинальных артериях свиньи [29], изолированных мелких коронарных артериях крысы [46] и человека [34], *in vivo* в артериальном русле предплечья человека [63]. Наши исследования показали, что коронарорасширяющий эффект аденозина существенно снижается в присутствии ингибитора синтазы оксида азота метилового эфира L-N^G-нитроаргинина (L-NAME) на моделях изолированного сердца мыши [13] и морской свинки (неопубликованные данные). Интересно, что в наших исследованиях на изолированном сердце морской свинки сосудорасширяющий эффект АТФ был опосредован аденозиновыми рецепторами и также зависел от оксида азота [39].

Таким образом, данные об участии эндотелиального оксида азота в механизме сосудорасширяющего эффекта аденозина противоречивы. Одним из факторов, определяющих роль эндотелия в механизме данного эффекта, является диаметр сосудов. Обращает на себя внимание тот факт, что на изолированных крупных сосудах сосудорасширяющий ответ на аденозин, как правило, эндотелий-независимый; в то же время в исследованиях на изолированных мелких артериях, а также на изолированных органах, где сосудистый поток также зависит преимущественно от мелких сосудов, вазодилатация, вызванная аденозином, частично опосредована эндотелиальным оксидом азота. Возможно также, что степень участия эндотелия в сосудорасширяющем эффекте аденозина зависит в значительной степени от возраста экспериментальных животных.

Механизм активации эндотелиальной системы L-аргинин – оксид азота под влиянием аденозина до конца не установлен, однако он включает поступление в клетку Ca^{++} , а также активацию АТФ-зависимых калиевых каналов (в случае, если эффект опосредован A_1 рецепторами) либо Ca^{++} -зависимых калиевых каналов (если эффект опосредован A_2 рецепторами) [57].

Антиаритмические свойства аденозина

Аденозин широко известен как антиаритмическое средство. Он используется при лечении суправентрикулярных тахиаритмий [41]. Механизм антиаритмического действия аденозина включает замедление атриовентрикулярной проводимости, а также ингибирование входящего тока ионов Ca^{++} , индуцированного катехоламинами [9]. Определённое значение имеет также способность аденозина повышать тонус n. vagus, что также способствует замедлению атриовентрикулярной проводимости [51].

С другой стороны, как и большинство других антиаритмиков, аденозин обладает некоторым проаритмогенным действием [52]. В частности, отмечается, что он может увеличивать вероятность аритмий, обусловленных реперфузией [1, 4]. Обнаружено, что данный эффект сопровождается увеличенным содержанием в сердце диеновых конъюгатов и малонового диальдегида по сравнению с контрольными животными, не получавшими аденозин [4]. Предполагается, что причиной проаритмогенного действия аденозина в данной ситуации является активация перекисного окисления липидов путём стимуляции ксантиноксидазной реакции.

Заключение

Таким образом, аденозин играет очень важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Прежде всего, он необходим для регуляции работы сердца и его кровоснабжения с целью приведения в соответствие доставки кислорода с потребностью в нём. В связи с этим аденозин оказывает положительное воздействие при гипоксии и ишемии миокарда. Аденозин является одним из важнейших регуляторов сосудистого тонуса и локального кровотока. В последнее время показано, что он участвует в активации эндотелиальной системы L-аргинин – оксид азота, играющей огромную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Хотя в настоящее время применение аденозина ограничивается купированием некоторых видов аритмий, в перспективе агонисты аденозиновых рецепторов могут занять важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает целесообразность проведения дальнейших исследований по изучению механизмов их действия.

Литература

- Елисеев В.В., Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Селизарова Н.О., Евдокимова Н.Р., Крылова И.Б., Торкунов П.А. Роль мускариновых, аденозиновых и аденорецепторов в развитии постшемической реперфузионной желудочковой фибрилляции // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, №2. – С. 25 – 27.
- Зинчук В.В., Максимович Н.А., Козловский В.И., Балбатун О.А., Пронько Т.П. Дисфункция эндотелия; фундаментальные и клинические аспекты / под редакцией Зинчука В.В.- Гродно, 2006. – 183 с.
- Кулинский В.И., Гаврилина Т.В., Минакина Л.Н., Ковтун В.Ю. Биохимические и фармакологические механизмы различных типов гипоксического preconditionирования при ишемии головного мозга у мышей // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, №3. – С. 309 – 316.
- Селизарова Н.О., Елисеев В.В., Крылова И.Б. Влияние пуриновых нуклеозидов на сократительную функцию сердца крысы при ишемии и реперфузии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1994. – № 4. – С. 11 – 13.
- Baba K. Minatoguchi S, Zhang C, Kariya T, Uno Y, Kawai T, Takahashi M, Takemura G, Fujiwara H. Alpha-1 receptor or adenosine A₁ receptor dependent pathway alone is not sufficient but summation of these pathways is required to achieve an ischaemic preconditioning effect in rabbits // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2005. – Vol. 32. – P. 263 – 268.
- Bache R.J., Dai X.Z., Schwartz J.S., Homans D.C. Role of adenosine in coronary vasodilation during exercise // Circ Res. – 1988. – Vol. 62. – P. 846–853.
- Bacchus A.N., Ely S.W., Knabb R.M., Rubio R., Berne R.M. Adenosine and coronary blood flow in conscious dogs during normal physiological stimuli // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1982. – Vol. 243. – P. H628–H633.
- Bardenheuer H., Schrader J. Supply-to-demand ratio for oxygen determines formation of adenosine by the heart // Am J Physiol. – 1986. – Vol. 250. – P. H173–H180.
- Belardinelli L., Giles W.R. Ionic mechanisms of adenosine action in pacemaker cells from rabbit heart // J Physiol. – 1988. – Vol. 405. – P. 615–633.
- Berne R.M. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow // Am J Physiol. – 1963. – Vol. 204. – P. 317–322.
- Borowiec A., Lechward K., Tkacz-Stachowska K., Skladanowski A.C. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases // Acta Biochimica Polonica. – 2006. – Vol. 53. – P. 269 – 278.
- Cheng D.Y., DeWitt B.J., Suzuki F., Neely C.F., Kadowitz P.J. Adenosine A1 and A2 receptors mediate tone-dependent responses in feline pulmonary vascular bed // Am J Physiol. – 1996. – Vol. 352. – P. H200–H207.
- Chlopicki S., Kozlovski V.I., Lorkowska B., Drelicharz L., Gebaska A. Compensation of endothelium-dependent responses in coronary circulation of eNOS-deficient mice // J Cardiovasc Pharmacol. – 2005. – Vol. 46. – P. 115–123.
- Cronstein B.N., Kramer S.B., Weissmann G., Hirschhorn R. Adenosine: a physiological modulator of superoxide anion generation by human neutrophils // J Exp Med. – 1986. – Vol. 158. – P. 1160–1177.
- Danielou G., Vicaut E., Sambe A., Aubier M., Boczkowski J. Predominant role of A1 adenosine receptors in mediating adenosine induced vasodilatation of rat diaphragmatic arterioles: involvement of nitric oxide and the ATP-dependent K⁺ channels // Br J Pharmacol. – 1997. – Vol. 121. – P. 1355 – 1363.
- Darvish A., Pomerantz R.W., Zografides P.G., Metting P.J. (1996) Contribution of cytosolic and membrane-bound 5'-nucleotidase to cardiac adenosine production // Am J Physiol. – 1996. – Vol. 271. – P. H21162–H21167.
- Decking U.K.M., Schlieper G., Kroll K., and Schrader J. Hypoxia-induced inhibition of adenosine kinase potentiates cardiac adenosine release. Circ Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 154–164.
- Deussen A., Moser G, Schrader J. Contribution of coronary endothelial cells to cardiac adenosine production // Pflugers Arch. – 1986. – Vol. 406. – P. 608 – 614.
- Drury A.N. Szent-Gyorgyi A. The physiological activity of adenosine compounds with special reference to their action upon mammalian heart // J Physiol (Lond). – 1929. – Vol. 68. – P. 213 – 237.
- Duncker D.J., Stubenitsky R., Verdouw P.D. Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow in swine at rest and during treadmill exercise // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. H1663–H1672.
- Ely S.W., Knabb R.M., Bacchus A.N., Rubio R., Berne R.M. Measurements of coronary plasma and pericardial infusate adenosine concentrations during exercise in conscious dog: relationship to myocardial oxygen consumption and coronary blood flow // J Mol Cell Cardiol. – 1983. – Vol. 15. – P. 673–683.
- Funaya H., Kitakaze M., Node K., Minamino T., Komamura K., Hori M. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 1363–1365.
- Gerlach E., Deuticke B., Dreisbach R.H. Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Coronardurchblutung // Naturwissenschaften. 1963. – Vol. 50. – P. 228–229.
- Grbovic L., Radenkovic M., Prostran M., Pesic S. Characterization of adenosine action in isolated rat renal artery. Possible role of adenosine A_{2A} receptors // Gen Pharmacol. – 2001. – Vol. 35. – P. 29–36.
- Hansen P.B., Hashimoto S., Oppermann M., Huang Y., Briggs J.P., Schnermann J. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the mouse kidney due to preferential activation of A1 or A2 adenosine receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2005. – Vol. 315. – P. 1150–1157.
- Haynes J. J., Obikao B., Thompson W. J., Downey J. Adenosine induced vasodilation: receptor characterization in pulmonary circulation // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. P. H1862–H1868.
- Headrick J.P., Ely S.W., Matherne G.P., Berne R.M. Myocardial adenosine, flow, and metabolism during adenosine antagonism and adrenergic stimulation // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. H61–H70.
- Heaps C.L., Bowles D.K. Gender-specific K(+) -channel contribution to adenosine-induced relaxation in coronary arterioles // J Appl Physiol. – 2002. – Vol. 92. – P. 50 – 558.
- Hein T.W., Yuan Z., Rosa R.H. Jr., Kuo L. Requisite Roles of A_{2A} Receptors, Nitric Oxide, and K_{ATP} Channels in Retinal Arteriolar Dilation in Response to Adenosine // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2005. – Vol. 46. – P. 2113 – 2119.
- Heller L.J., Dole W.P., Mohrman D.E. Adenosine receptor blockade enhances isoproterenol-induced increases in cardiac interstitial adenosine // J Mol Cell Cardiol. – 1991. – Vol. 23. – P. 887–898.

31. Ishibashi Y., Duncker D.J., Zhang J., Bache R.J. ATP-sensitive K⁺ channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise // *Circ Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 346 – 359.
32. Joo J.D., Kim M., D'Agati V.D., Lee H.T. Ischemic preconditioning provides both acute and delayed protection against renal ischemia and reperfusion injury in mice // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 3115 – 3123.
33. Keef K.D., Pasco J.S., Eckman D.M. Purinergic relaxation and hyperpolarization in guinea pig and rabbit coronary artery: role of the endothelium // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1992. – Vol. 260. – P. 592 – 600.
34. Kemp B.K., Cocks T.M. Adenosine mediates relaxation of human small resistance-like coronary arteries via A_{2B} receptors // *Br J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126. – P. 1796–1800.
35. Kitakaze M., Hori M., Takashima S., Sato H., Inoue M., Kamada T. Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs. Implication for myocardial salvage // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 208 – 215.
36. Kitakaze M., Hori M., Morioka T., Minamino T., Takashima S., Sato H. The infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1237–1246.
37. Kitakaze M., Hori M., Morioka T., Minamino T., Takashima S., Okazaki Y. Alpha-1-Adrenoceptor activation increases cytosolic 5'-nucleotidase activity and adenosine release in rat cardiomyocytes by activating protein kinase C. *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. P. 2226–2234
38. Kitakaze M., Minamino T., Node K., Takashima S., Funaya H., Kuzuya T., Hori M. Adenosine and cardioprotection in the diseased heart // *Jpn Circ J.* – 1999. – Vol. 63. – P. 231 – 243.
39. Kozlovski V.I., Lomnicka M., Chlopicki S. Coronary vasodilation induced by nebulivol or carvedilol dependent on endothelial NO is unlikely to be mediated by extracellular ATP in the isolated guinea pig heart // *J Physiol Pharmacol.* – 2007: in press.
40. Lankford AR, Yang JN, Rose Meyer R, French BA, Matherne GP, Fredholm BB, Yang Z. Effect of modulating cardiac A1 adenosine receptor expression on protection with ischemic preconditioning // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. H1469-1473.
41. Lerman B.B., Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: Basic and clinical concepts // *Circulation.* – 1991. Vol. 83. – P. 1499 – 1509.
42. Liang B.T. Protein kinase C-mediated preconditioning of cardiac myocytes: role of adenosine receptor and KATP channel // *Am J Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. H847-H853.
43. Liang B.T. Protein kinase C-dependent activation of KATP channel enhances adenosine-induced cardioprotection // *Biochem J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 337 – 343.
44. Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M., Stanley A.W.H., Olsson R.A., Downey J.M. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. P. 350– 356.
45. Liu Y., Ytrehus K., Downey J.M. Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit myocardium // *J Mol Cell Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 661 – 668.
46. Lynch F.M., Austin C., Heagerty A.M., Izzard A.S. Adenosine and hypoxic dilation of rat coronary small arteries: roles of the ATP-sensitive potassium channel, endothelium, and nitric oxide // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. Vol. 290. P. H1145-H1150.
47. Merkel L.A., Lappe R.W., Rivera L.M., Cox B.F., Perrone M.H. (1992). Demonstration of vasorelaxant activity with an A₁-selective adenosine agonist in porcine coronary artery: involvement of potassium channels // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1992. – Vol. 260. –P. 437–443.
48. Minamino T., Kitakaze M., Asanuma H., Tomiyama Y., Shiraga M., Sato H. Endogenous adenosine inhibits P-selectin-dependent formation of coronary thrombi during hypoperfusion in dogs // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 1643– 1653.
49. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1124– 1136.
50. Peart J., Willems L., Headrick J.P. Receptor and nonreceptor dependent mechanisms of cardioprotection with adenosine // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. Vol. 284. P. H519–H527.
51. Pelleg A., Mitsuoka T., Mazgalev T., Michelson E.L. Vagal component in the chronotropic and dromotropic actions of adenosine and ATP // *Prog Clin Biol Res.* – 1987. – Vol. 230. P. 375-384.
52. Pelleg A. Proarrhythmic effects of adenosine: one decade of clinical data // *Am J Therap.* 2002. Vol. 9. – P. 141–147.
53. Prentice D.J., Hourani S.M.O. Activation of multiple sites by adenosine analogues in the rat isolated aorta // *Br J Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118, P. 1509–1517.
54. Radenkovic M., Grbovic L., Pesic S., Stojic D. Isolated rat inferior mesenteric artery response to adenosine: possible participation of Na⁺/K⁺-ATPase and potassium channels // *Pharmacological Reports.* – 2005. – Vol. 57. – P. 824 – 832.
55. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines // *Pharmacol Rev.* – 1998. – Vol. 50(3). – P. 413-492.
56. Ramkumar V., Nie Z., Rybak L.P., Maggiewar S.B. Adenosine, antioxidant enzymes and cytoprotection // *Trends Pharmacol Sci.* – 1995. – Vol. 16. – P. 283–285.
57. Ray C.J., Marshall J.M. The cellular mechanisms by which adenosine evokes release of nitric oxide from rat aortic endothelium // *J Physiol.* – 2005. – Vol. 570. – P. 85 – 96.
58. Rubino A., Ralevic V., Burnstock G. Contribution of P1-(A2b subtype) and P2-purinoreceptors to the control of vascular tone in the rat isolated mesenteric arterial bed // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 115. – P. 648–652.
59. Sato A., Terata K., Miura H., Toyama K., Loberiza F.R., Hatoim O.A., Saito T., Sakuma I., Gutterman D.D. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. H1633-H1640.
60. Schrader J., Gerlach E. Compartmentation of cardiac adenine nucleotides and formation of adenosine // *Pflügers Arch.* – 1976. – Vol. 267. – P. 129–135.
61. Sekili S., Jeroudi M.O., Tang X.L., Zughab M., Sun J.Z., Bolli R. Effect of adenosine on myocardial “stunning” in the dog // *Circ Res.* 1995. – Vol. 76. – P. 82 – 94.
62. Skladanowski A.C., Newby A.C. Partial purification and properties of an AMP-specific soluble 5'-nucleotidase from pigeon heart // *Biochem J.* – 1990. – Vol. 268. – P. 117–122.
63. Smits P., Williams S.B., Lipson D.E., Banitt P., Rongen G.A., Creafre M.A. Endothelial Release of Nitric Oxide Contributes to the Vasodilator Effect of Adenosine in Humans // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2135-2141.
64. Steinhorn R.H., Morin F.C., Van Wylen D.G.L., Gugino S.F., Geise E.C., Russell J.A. Endothelium-dependent relaxations to adenosine in juvenile rabbit pulmonary arteries and veins // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. H2001–H2006.
65. Talukder M.A.H., Morrison R.R., Mustafa S.J. Comparison of the vascular effects of adenosine in isolated mouse heart and aorta // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 49 – 57.
66. Thornton J.D., Liu G.S., Olsson R.A., Downey J.M. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogue protects the heart against infarction // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. Vol. 659– 665.
67. Tune J.D., Richmond K.N., Gorman M.W., Olsson R.A., Feigl E.O. Adenosine is not responsible for local metabolic control of coronary blood flow in dogs during exercise // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. Vol. 278. – P. H74–H84.
68. Watkinson W.P., Foley D.H., Rubio R., Berne R.M. Myocardial adenosine formation with increased cardiac performance in the dog // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 1979. – Vol. 236. – P. H13–H21.
69. Yildiz G., Demiryurek A.T., Gumusel B., Lippton H. Ischemic preconditioning modulates ischemia-reperfusion injury in the rat lung: Role of adenosine receptors // *Eur J Pharmacol.* – 2006. – N. 10.
70. Zaugg M., Lucchinetti E., Uecker M., Pasch T., Schaub M.C. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms // *British Journal of Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 91, No. 4. – P. 551-565.
71. Zhao Z.Q., Budde J.M., Morris C., Wang N.P., Velez D.A., Muraki S., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Adenosine attenuates reperfusion-induced apoptotic cell death by modulating expression of Bcl-2 and Bax proteins // *J Mol Cell Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. P. 57–68.

Поступила 18.01.07