

продукции простаглицлина. Интересно отметить, что эффекты других неселективных ингибиторов продукции простаглицлина, таких как индометацин (5 мг/кг) или рофекоксиб (1 мг/кг) при ишемии-реперфузии печени прямо противоположны полученным данным, так как данные препараты оказывают существенное противовоспалительное влияние на печень в постишемическом периоде, ингибируя выработку как простаглицлина, так и тромбаксана. Последний играет важную роль в развитии микроциркуляторных постишемических повреждений печени [4].

Таким образом, ингибирование простаглицлиновых рецепторов приводит к ухудшению функционального состояния печени в остром реперфузионном периоде.

#### Литература:

1. Ichikawa S, Goshima S. Key CT and MRI findings of drug-associated hepatobiliary and pancreatic disorders. *Jpn J Radiol.* 2024 Mar;42(3):235-245. doi: 10.1007/s11604-023-01505-z.
2. Li X, Xu X, Lai W, Jiang A, Zhou N, Yu Y. Prostanoids in Liver Repair and Regeneration: Biosynthesis, Receptors, and Intercellular Communication. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2025 Sep 23:101645. doi: 10.1016/j.jcmgh.2025.101645.
3. Ходосовский, М.Н. *Роль NO-зависимых механизмов в реализации антиоксидантных эффектов мелатонина при ишемии-реперфузии печени* / М.Н. Ходосовский, В.В. Зинчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Том 77, № 6. – С. 33-38.
4. Yokoyama Y., Nimura Y., Nagino M., et al. Role of thromboxane in producing hepatic injury during hepatic stress // *Archives of Surgery.* – 2005. – Vol. 140. – P. 801-807.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОПРЕНАЛИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ходосовский М. Н., Филистович Т. И., Гуляй И. Э.,  
Курбат М. Н. Шевчук И. М.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Республика Беларусь

**Актуальность.** Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее распространённых и тяжёлых патологий сердечно-сосудистой системы с высокой смертностью и ухудшением качества жизни пациентов. Изучение патофизиологических механизмов развития СН и поиск эффективных моделей для ее экспериментального воспроизведения важны для разработки средств терапии и профилактики. Изопреналин (изопропилнорадреналин, ISO), симпатомиметический  $\beta$ -адреномиметик, широко используется для моделирования сердечной недостаточности в экспериментальных

исследованиях [1, 2]. Он стимулирует  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторы, вызывая усиление сократимости и частоты сердечных сокращений, а при длительном применении индуцирует ишемию, повреждение миокарда, кардиомиоцитарную гипертрофию, апоптоз и фиброз, воспроизводя ключевые элементы патогенеза СН. Учитывая возрастающее значение молекулярных и генетических основ болезни, а также роль воспаления и окислительного стресса, применение изопреналина как экспериментального средства для изучения механизмов и поиска новых терапевтических стратегий сохраняет актуальность и перспективность.

**Цель** исследования – провести всесторонний обзор современных данных о применении изопреналина в экспериментальных моделях сердечной недостаточности, изучить его фармакологические эффекты, молекулярные механизмы действия на сердце, а также последствия длительного применения на структуру и функцию миокарда.

**Материалы и методы исследования.** Обзор основан на анализе статей, опубликованных в промежутке 2020–2025 гг. в базах данных PubMed, PMC, Frontiers, ScienceDirect и данные собственных исследований. Включены экспериментальные, доклинические и клинические исследования, посвящённые воздействию изопреналина на различные аспекты сердечной функции в норме и при патологии. Были проанализированы данные о молекулярных путях, воспалении, ремоделировании миокарда, активации адренергической системы, а также о новых подходах к блокаде негативных эффектов изопреналина.

#### **Фармакология и действие изопреналина**

Изопреналин является неспецифическим  $\beta$ -адренергическим агонистом, который действует одновременно на  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторы. Активация  $\beta$ 1-АР усиливает инотропность (сократимость) и хронотропность (частоту сокращений) миокарда, что увеличивает сердечный выброс, однако повышает нагрузку и кислородные затраты сердца. Стимуляция  $\beta$ 2-АР приводит к расслаблению сосудов и бронхов, снижая сосудистое сопротивление. При высоких дозах изопреналин может активировать  $\alpha$ -адренорецепторы, что дополнительно влияет на сосудистый тонус. Длительное применение изопреналина вызывает перегрузку миокарда, что способствует развитию кардиомиоцитарного стресса и повреждений [2].

*Использование изопреналина в экспериментальных моделях сердечной недостаточности.* Экспериментальная индуцированная изопреналином модель СН широко применяется для изучения кардиальной патологии у крыс и мышей. Введение изопреналина (5–10 мг/кг в течение 7–10 дней) приводит к развитию выраженных морфофункциональных изменений миокарда: гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу, интерстициальному фиброзу, застойным явлениям и снижению фракции выброса [3]. На молекулярном уровне зарегистрировано повышение экспрессии маркеров окислительного стресса, провоспалительных факторов, а также дисбаланс активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) [4].

## **Механизмы повреждающего действия изопреналина**

*Окислительный стресс:* Изопреналин стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК), которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК кардиомиоцитов. Высокий уровень АФК сочетается с деградацией антиоксидантных систем и активацией апоптоза [5]. В наших экспериментах при двукратном введении изопреналина с перерывом в 24 ч на 9 сутки эксперимента выявлено повышение в крови уровня диеновых и триеновых конъюгатов на 102% ( $p < 0.001$ ) и 39% ( $p < 0.05$ ) соответственно. Одновременно повышалась активность каталазы эритроцитов на 79% ( $p < 0.001$ ), снижалась концентрация витаминов Е и А на 54% ( $p < 0.01$ ) и 21% ( $p < 0.05$ ) соответственно (данные не опубликованы).

*Воспаление.* При использовании изопреналина увеличивается активность провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), что приводит к инфильтрации моноцитов и макрофагов, формированию повреждающей среды и развитию фиброза [6].

*Кардиомиоцитарная гипертрофия и апоптоз.* Стимуляция  $\beta$ 1-АР приводит к повышенному внутриклеточному уровню кальция, активации кальциневрина и MAPK путей, что вызывает гипертрофию и апоптоз клеток, способствуя прогрессированию СН [7].

*Дисфункция митохондрий.* Повреждение митохондриальной мембраны снижает энергетический потенциал, вызывая нарушение энергетического обмена и инициацию клеточной смерти [8].

## **Сердечное ремоделирование под влиянием изопреналина**

Длительное действие изопреналина сопровождается выраженным ремоделированием миокарда, которое характеризуется сужением просвета сосудов, образованием фиброзных разрастаний, нарушением архитектоники ткани и снижением сократимости. Повышенная экспрессия коллагена I и III, а также фибробластная пролиферация подтверждены гистологическими и молекулярными методами. [7]

Экспериментальные данные на животных моделях хорошо коррелируют с клиническими наблюдениями при СН у людей: повышение ЧСС, нарушение ритма сердца, снижение насосной функции, структурные изменения миокарда. Изопреналин также используется в клинике как терапевтическое средство, например, при брадикардии и блокадах, однако без осторожного дозирования и мониторинга способствует ишемии и инфаркту [9].

*Защитные и потенциально терапевтические подходы при изопреналин-индуцированной кардиопатии.* Современные исследования направлены на поиск агентов, способных смягчить негативное влияние изопреналина, такие как антиоксиданты (в том числе природные полифенолы), ингибиторы воспаления, блокаторы РААС и модуляторы  $\beta$ -адренорецепторов. Например, рутекарпин проявил способность уменьшать гипертрофию и апоптоз, повышая уровень кальцитонин-связанного пептида, который обладает кардиопротекторными свойствами. Также изучают влияние подавления воспалительного комплекса NLRP3 и сигнальных путей TLR4/NF- $\kappa$ B на смягчение повреждений [10].

**Выводы.** Изопреналин широко применяется для моделирования сердечной недостаточности в экспериментальных условиях благодаря своему мощному воздействию на  $\beta$ -адренорецепторы. Он индуцирует комплекс патологических изменений в сердце, включая окислительный стресс, воспаление, гипертрофию, апоптоз и фиброз, что воспроизводит патогенез СН. Изучение молекулярных механизмов повреждения под действием изопrenalина позволяет выявлять потенциальные терапевтические мишени и препараты, направленные на профилактику и лечение СН. Однако важна осторожность при использовании изопrenalина как в экспериментальных, так и клинических условиях из-за риска усугубления ишемии.

*Работа выполнена благодаря финансовой поддержке ГПНИ по заданию «Изучить возможность использования донора сероводорода для защиты миокарда от ишемического повреждения»*

### Литература

1. Efficacy and Safety of Isoprenaline during Unstable Third-degree AV Block / M. De Lazzari [et al.] // PMC. – 2023. – Vol. 10, № 12. – P. 475.
2. Liraglutide Treatment Restores Cardiac Function After Isoprenaline-Induced Myocardial Injury / Z. Bajic [et al.] // PMC. – 2025. – Vol. 15, № 3. – P. 443.
3. Isoproterenol Induced Cardiac Hypertrophy: A Comparison of Different Doses / P. Perez-Bonilla [et al.] // PMC. – 2024. – Vol. 19, № 7. – P. e0307467.
4. Co-administration of Isoprenaline and Phenylephrine Activates SNS and RAAS in Heart Failure / H. Su [et al.] // PMC. – 2025. – Vol. 10, № 12. – P. 1531509.
5. Cellular ROS and Antioxidants: Physiological and Pathological Role / A. V. Kozlov [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 5. – P. 602.
6. Suppression of NLRP3 Inflammasome Orchestrates Cardiac Protection in Isoprenaline Injury / A. Abdelrahman [et al.] // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1379908.
7. Isoprenaline Induced Myocardial Infarction: Case Reports and Studies / A. Radhakrishnan [et al.] // PMC. – 2023. – Vol. 7, № 8. – P. ytad358.
8. Effects of Isoprenaline on Oxidative Stress and Cardiomyocyte Apoptosis / J. Kim [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2022. – Vol. 15, № 6. – P. 1340.
9. Mitochondrial Dysfunction in Isoprenaline-Induced Myocardial Injury / H. Chen // Mitochondrion. – 2023. – Vol. 25, № 21. – P. 11596.
10. Cardioprotection by  $\beta$ -Adrenergic Blockers in Isoprenaline Models / S. Qureshi // Cardiovasc Drugs Ther. – 2024. – Vol. 65, № 3. – P. 389-394.