

УДК [615.217.22: 615.225.2]: 611.018.74

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ВАЗОДИЛАТАЦИИ, ОПОСРЕДОВАННОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ПОДТИПАМИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

В.И. Козловский, к.м.н.

Кафедра фармакологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В настоящем обзоре проведен анализ роли эндотелия в сосудистых эффектах, развивающихся при активации различных подтипов адренорецепторов. Данные литературы свидетельствуют об участии NO и других эндотелиальных сосудорасширяющих факторов в механизмах вазодилатации, опосредованной альфа-2, бета-1, бета-2 и бета-3 адренорецепторами. Тем не менее, вклад эндотелия в вазодилататорные реакции, обусловленные адренергическими механизмами, существенно отличается в различных областях сосудистого русла.

Ключевые слова: вазодилатация, адренорецепторы, эндотелий, оксид азота.

The role of endothelium in vascular effects developing after activation of different subtypes of adrenoceptors was analysed in the present review. The literature data evidence participation of NO and other endothelial vasodilator factors in the mechanisms of vasodilation mediated by alpha-2, beta-1, beta-2, and beta-3 adrenoceptors. However, contribution of endothelium in vasodilator reactions caused by adrenergic mechanisms can differ substantially in different areas of the vascular bed.

Key words: vasodilation, adrenoceptors, endothelium, nitric oxide.

Введение

Симпато-адреналовая система оказывает сложное влияние на сосуды, которое может проявляться как сужением, так и расширением. В последнее время появился ряд доказательств роли эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, прежде всего оксида азота (NO), в механизмах вазодилатации, опосредованной адренергическими механизмами. Данный эффект может реализовываться с участием различных подтипов адренорецепторов.

Эндотелий-зависимые эффекты альфа-адренергических агонистов

Существование эндотелиальных альфа-адренорецепторов было впервые предположено в 1983 г. Cocks и Angus, которые показали, что в изолированных коронарных артериях свиньи и собаки удаление эндотелия потенцирует вазоконстрикторный эффект норэпинефрина [21]. Авторы предположили, что норэпинефрин способствует выделению эндотелиальными клетками неизвестного эндогенного вазодилатора, который противодействует сужению сосудов. Потенцирование вазоконстрикторного действия адренергических агонистов после удаления эндотелия наблюдалось также на изолированной аорте [17], изолированных легочных [50] и бедренных артериях крысы [24], а также *in vivo* на бедренных артериях собак [67]. В исследовании на изолированных коронарных микрососудах человека была показана способность норэпинефрина стимулировать генерацию NO сосудистым эндотелием [43].

В дальнейшем ряд исследователей наблюдали сосудорасширяющий эффект агонистов альфа-2 адренорецепторов, который значительно уменьшался при удалении эндотелия или блокаде NO-синтазы, в частности, на изолированных хвостовых [49], мозговых [16], и мезентериальных [13] артериях крысы, изолированных коронарных артериях свиньи [60], изолированных бедренных ветках собаки [52]. Наряду с NO в механизмах вазодилатации, опосредованной альфа-2 адренорецепторами, могут принимать участие и другие эндотелиальные вазодилаторы. Так, на бронхиальных артериях кролика показана роль сосудорасширяющих простагландинов (вероятнее всего, простаглицлина) в вазодилатации, опосредованной альфа-2 адренорецепторами [68]. На изолированных мезентериальных артериях мыши [62] и крысы [26] установлен вклад эндотелиального гиперполяризующе-

го фактора в развитие сосудорасширяющего эффекта, обусловленного активацией альфа-2 адренорецепторов.

На изолированном сердце морской свинки было оценено влияние агониста альфа-2 адренорецепторов клонидина на коронарный поток. Обнаружено, что данное соединение в концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} М вызывало дозозависимое снижение коронарного потока, что свидетельствует о коронаросуживающем действии. Коронарная вазоконстрикция, вызванная клонидином, существенно уменьшалась антагонистом альфа-1/альфа-2 адренорецепторов фентоламином и селективным антагонистом альфа-2 адренорецепторов йохимбином [1, 20]. В то же время в условиях ингибирования NO-синтазы метиловым эфиром L-N^G-нитроаргинина (L-NAME, 10^{-4} М) отмечалось некоторое усиление вазоконстрикции, вызванной клонидином. Это свидетельствует о том, что в коронарном русле изолированного сердца морской свинки преобладают гладкомышечные альфа-2 адренорецепторы, опосредующие сосудосуживающий эффект. Тем не менее, потенцирование коронарной вазоконстрикции, вызванной клонидином, при ингибировании NO-синтазы свидетельствует о возможном наличии эндотелиальных альфа-2 адренорецепторов, противодействующих вазоконстрикции [1]. Высокие концентрации клонидина в данной модели вызывали коронарную вазодилатацию, механизм которой реализуется через гистаминовые H₂ рецепторы и не зависит от адренорецепторов [20].

В коронарном русле изолированного сердца мыши также было показано вазоконстрикторное действие клонидина. Данный эффект не изменялся существенно в присутствии L-NAME, что свидетельствует об отсутствии существенной роли эндотелиальных альфа-2 адренорецепторов в коронарном русле мыши [5].

Приведенные литературные данные подтверждают участие NO и других эндотелиальных сосудорасширяющих факторов в механизмах влияния агонистов альфа-2 адренорецепторов на тонус сосудов. Тем не менее, вклад данных факторов в эффекты, опосредованные альфа-2 адренорецепторами, выражен не во всех областях сосудистого русла.

Эндотелий-зависимые эффекты бета-адренергических агонистов

Литературные данные о роли эндотелия в механизме сосудорасширяющего действия бета-адренергических агонистов довольно противоречивы. Ранее считалось, что

данный эффект является эндотелий-независимым. Так, сообщалось об отсутствии вклада эндотелия в механизм вазодилатации, вызванной неселективным агонистом бета-адренорецепторов изопреналином в изолированных эпикардиальных коронарных артериях собаки [9], коронарных артериях кролика [22], мозговых [8] и мезентериальных [40] артериях быка, коронарных артериях человека [10], лёгочных венах крысы [15], а также *in vivo* в коронарных артериях собаки [32] и дорсальной вене ладони человека [59]. По данным White с соавт., удаление эндотелия усиливало сосудорасширяющий эффект изопреналина на изолированных коронарных артериях собаки [66].

С другой стороны, с использованием радиолигандного метода было показано наличие бета-2 адренорецепторов в изолированных эндотелиальных клетках [29, 61]. Уменьшение вазодилаторного ответа на изопреналин после удаления эндотелия наблюдалось на изолированной аорте крысы [41] и мыши [6], изолированных коронарных артериях собаки [58] и кролика [46], кольцах пупочной вены человека [27]. Вазодилатация, вызванная селективными агонистами бета-2 адренорецепторов, также снижалась после удаления эндотелия в изолированных коронарных артериях собаки [11].

Основным фактором, ответственным за эндотелий-зависимый сосудорасширяющий эффект бета-адренергических агонистов, является NO. Ингибирование NO-синтазы снижало сосудорасширяющий эффект изопреналина в изолированной аорте [63], мозговых [36], мезентериальных [12], сонных [47] и лёгочных артериях крысы [54], аорте мыши [6], кольцах пупочной вены человека [27]. На изолированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека показано увеличение активности NO-синтазы, оцененной по превращению [3H]-L-аргинина в [3H]-L-цитруллин, под влиянием изопреналина [27]. Позднее было установлено, что механизм данного эффекта связан с фосфорилированием NO-синтазы по серину-1177, в котором участвуют протеинкиназа C и фосфатидил-инозитол-3-киназа [55].

Вклад эндотелиального NO в механизм вазодилатации, вызванной бета-адренергическими антагонистами, может различаться в пределах одного органа в зависимости от диаметра сосудов. По данным Priest и соавт., в крупных лёгочных артериях крысы сосудорасширяющий эффект изопреналина снижался при ингибировании NO-синтазы в значительно большей степени, чем в мелких [54].

Не исключается возможность участия других эндотелиальных вазодилаторов в механизмах сосудорасширяющего действия бета-адренергических агонистов. Так, Ruan и соавт. на изолированных клетках коронарного эндотелия кролика показали способность изопреналина стимулировать синтез простагличина [57].

Данные о подтипе бета-адренорецепторов, ответственном за эндотелий-зависимый сосудорасширяющий эффект бета-адренергических агонистов, различаются в разных областях сосудистого русла. В исследованиях на изолированных кольцах пупочной вены человека отмечено, что эндотелий-зависимая вазодилатация, вызванная изопреналином, устранялась блокадой бета-2, но не бета-1 адренорецепторов [27]. В то же время на изолированных мезентериальных артериях крысы вазодилаторный ответ на селективный агонист бета-1 адренорецепторов добутамин был опосредован NO, а аналогичный эффект селективного агониста бета-2 адренорецепторов сальбутамол не зависел от NO [34]. На мозговых артериях крысы [36] и лёгочных артериях мыши [45] показана

роль как бета-2, так и бета-1 адренорецепторов в механизме NO-зависимой вазодилатации, вызванной изопреналином. На изолированных лёгочных артериях крысы активация эндотелиальной системы L-аргинин-NO под действием изопреналина осуществлялась также с участием обоих вышеупомянутых подтипов адренорецепторов, однако вклад бета-2 адренорецепторов в механизм данного эффекта был более выраженным [54]. В ряде других исследований NO-зависимая вазодилатация вызывалась агонистами бета-1 [35, 39] и бета-2 адренорецепторов [18, 35, 38, 42, 48].

В последние годы появились сообщения об эндотелий-зависимой вазодилатации, опосредованной ещё одним подтипом адренорецепторов – бета-3 рецепторами. Trochu и соавт. на изолированной аорте крысы показали, что сосудорасширяющий эффект изопреналина не устранялся полностью при блокаде бета-1/бета-2 адренорецепторов. Агонисты бета-3 адренорецепторов SR 58611 и CGP 12177 также вызывали расслабление колец аорты, причём данный эффект блокировался антагонистом бета-3 адренорецепторов SR 59230A и ингибитором NO-синтазы L-NG-монометил-аргинином (L-NMMA) [65]. NO-зависимая вазодилатация, обусловленная активацией бета-3 адренорецепторов, наблюдалась также в изолированных пупочной [42] и внутренней маммарной [56] артериях человека.

Figueroa и соавт. показали, что эпинефрин стимулировал генерацию NO и цГМФ в перфузируемых мезентериальных артериях крысы, причём данный эффект был опосредован бета-1, бета-2 и бета-3 адренорецепторами [28].

В изолированном сердце морской свинки было установлено, что агонист бета-3 адренорецепторов BRL 37344 вызывал коронарную вазодилатацию. Данный эффект не был связан с активацией бета-3 адренорецепторов, так как полностью блокировалась антагонистом бета-1/бета-2 адренорецепторов надололом [44]. С другой стороны, в изолированной аорте этого же вида животного при применении BRL 37344 в условиях ингибирования бета-1/бета-2 адренорецепторов развивалась вазодилатация, значительно уменьшавшаяся при блокаде бета-3 адренорецепторов и NO-синтазы [4]. Очевидно, роль бета-3 адренорецепторов более существенна в крупных магистральных сосудах и менее выражена в мелких сосудах.

Данные литературы свидетельствуют о том, что активация всех трёх основных подтипов бета-адренорецепторов способствует вазодилатации, которая частично может быть опосредована эндотелиальными сосудорасширяющими факторами, прежде всего NO. Тем не менее, роль каждого из этих подтипов и вклад эндотелия в механизмы эффектов, обусловленных их активацией, существенно различается в разных областях сосудистого русла.

Эндотелий-зависимые эффекты бета-адренергических антагонистов

Известно, что бета-адренергический антагонист небиволол обладает сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией генерации эндотелиального NO [7, 30, 53]. Ряд данных свидетельствуют о потенциальной роли бета-2 и бета-3 адренорецепторов в механизмах активации эндотелиальной системы L-аргинин-NO под действием данного бета-адренергического антагониста. Так, вклад бета-2 адренорецепторов отмечен в отношении механизма эндотелий-зависимой вазодилатации, вызванной небивололом, в изолированной аорте [14] и почечной артерии [31] мыши, а также NO-зависимого увеличения растяжимости сосудов под влиянием данного бета-

адrenoблокатора *in vivo* в экспериментах на овцах [51]. С другой стороны, показана основная роль бета-3 адreno-рецепторов в механизме сосудорасширяющего эффекта небиволола на изолированной аорте крысы [23], а также активации циклооксигеназы и фосфолипазы A_2 , вызванной данным соединением [33].

В некоторых исследованиях показана совместная роль бета-2 и бета-3 адreno-рецепторов в механизме активации эндотелиальной системы L-аргинин-NO небивололом. Evangelista и соавт. показали, что генерация NO изолированными эндотелиальными клетками пупочной вены человека под влиянием небиволола уменьшалась в условиях блокады бета-1/бета-2 адreno-рецепторов надолго, а затем ещё больше снижалась антагонистом бета-3 адreno-рецепторов SR59230A [25]. Tran Quang и соавт. установили роль как бета-2, так и бета-3 адreno-рецепторов в механизме NO-зависимой вазодилатации, вызванной небивололом в изолированной аорте крысы [64].

С другой стороны, на изолированном сердце морской свинки показано отсутствие роли какого-либо из подтипов адreno-рецепторов в механизме NO-зависимого коронарорасширяющего действия небиволола [19]. Очевидно, механизмы активации эндотелиальной системы L-аргинин-NO под влиянием данного бета-адreno-эргического антагониста различаются в сосудах разной локализации.

Существуют данные об эндотелий-зависимых эффектах некоторых других бета-адreno-эргических антагонистов. Так, на изолированном сердце морской свинки показана роль NO и отсутствие роли адreno-рецепторов в механизмах коронарной вазодилатации, вызванной карведилолом [3] и пропранололом [2].

Заключение

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что механизм вазодилатации, опосредованной симпат-адrenalовой системой, может быть частично обусловлен активацией продукции эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, прежде всего NO. Данный эффект может реализовываться через различные подтипы адreno-рецепторов: альфа-2, бета-1, бета-2 и бета-3 адreno-рецепторы. Тем не менее, выраженность вазодилататорных реакций, опосредованных адreno-рецепторами, и роль эндотелия в их механизмах может различаться в различных областях сосудистого русла. Активация эндотелиальной системы L-аргинин-NO путём избирательного воздействия на определённые подтипы адreno-рецепторов может рассматриваться как одно из потенциальных направлений коррекции нарушений функции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Козловский, В.И. Эффекты, связанные с возбуждением β_2 -адreno-рецепторов в коронарном кровообращении изолированного сердца морской свинки / В.И. Козловский, С. Хлопикский, Р.Е. Грыглевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – №1. – С. 10-14.
2. Козловский, В.И. Коронарорасширяющие свойства пропранолола, опосредованные эндотелиальным оксидом азота / В.И. Козловский, С. Хлопикский // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине (к 100-летию юбилею присуждения Нобелевской премии академику И. П. Павлову): труды конференции. – Минск, 2004. – С. 187-188.
3. Козловский, В.И. Исследование механизма коронарорасширяющего эффекта карведилола в изолированном сердце морской свинки / В.И. Козловский, С. Хлопикский, Р.Е. Грыглевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2005. – №1. – С. 56-60.
4. Козловский, В.И. Исследование эффектов активации бета-3 и альфа-2 адreno-рецепторов на модели изолированной аорты морской свинки / В.И. Козловский, В.В. Зинчук, П.Б. Станкевич, Ч.Ф. Юровский // Новости медико-биологических наук. – 2010. – №1 (принята в печать).

5. Козловский, В.И. Исследование роли NO в эффектах агонистов различных подтипов адreno-рецепторов в коронарных сосудах / В.И. Козловский, В.В. Зинчук, С. Хлопикский // Экспериментальная и клиническая фармакология (принята в печать).
6. Akimoto, Y. Nitric oxide (NO) primarily accounts for endothelium-dependent component of beta-adrenoceptor-activated smooth muscle relaxation of mouse aorta in response to isoprenaline / Y. Akimoto, T. Horinouchi, M. Shibano [et al.] // J Smooth Muscle Res. – 2002. – Vol. 38, №4-5. – P. 87-99.
7. Altwegg, L.A. Nebivolol induces NO-mediated relaxations of rat small mesenteric but not of large elastic arteries / L.A. Altwegg, L.V. d'Uscio, C. Barandier [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 36, №3. – P. 316-320.
8. Ayajiki, K. Regional difference in the response mediated by beta 1-adrenoceptor subtype in bovine cerebral arteries / K. Ayajiki, N. Toda // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1992. – Vol. 12, №3. – P. 507-513.
9. Bea, M.L. Lack of importance of NO in beta-adrenoceptor-mediated relaxation of large epicardial canine coronary arteries / M.L. Bea, B. Ghaleh, J.F. Giudicelli, A. Berdeaux // Br. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 111, №4. – P. 981-982.
10. Berkenboom, G. The influence of atherosclerosis on the mechanical responses of human isolated coronary arteries to substance P, isoprenaline and noradrenaline / G. Berkenboom, M. Depierreux, J. Fontaine // Br. J. Pharmacol. – 1987. – Vol. 92, №1. – P. 113-120.
11. Bernard, F. Study of the vasodilating activity of salbutamol on dog coronary arteries. Unexpected effects of methylene blue / F. Bernard, S. Jouquey, G. Hamon // Pharmacology. – 1991. – P. 42, №5. – P. 246-251.
12. Blankesteyn, W.M., Effect of NG-monomethyl-L-arginine on the beta-adrenoceptor-mediated relaxation of rat mesenteric resistance arteries / W.M. Blankesteyn, T. Thien // Life Sci. – 1993. – Vol. 52, № 16. – P. 135-139.
13. Bockman, C.S. Alpha-2 adrenoceptor subtype causing nitric oxide-mediated vascular relaxation in rats / C.S. Bockman, I. Gonzalez-Cabrera, P.W. Abel // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1996. – Vol. 278, №3. – P. 1235-1243.
14. Broeders, M.A. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production / M.A. Broeders, P.A. Doevendans, B.C. Bekkers [et al.] – Circulation. – 2000. – Vol. 102, №6. – P. 677-684.
15. Bronquard, C. Contractile and relaxant properties of rat isolated pulmonary veins related to localization and histology / C. Bronquard, V. Maupoil, B. Arbeille [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. // 2007. – Vol. 21, №1. – P. 55-65.
16. Bryan, R.M., Jr. Stimulation of alpha 2 adrenoceptors dilates the rat middle cerebral artery / R.M. Bryan Jr., M.Y. Eichler, M.W. Swafford [et al.] // Anesthesiology. – 1996. – Vol. 85, №1. – P. 82-90.
17. Carrier, G.O. Enhancement of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonist-induced vasoconstriction by removal of endothelium in rat aorta / G.O. Carrier, R.E. White // Pharmacol. Exp. Ther. – 1985. – Vol. 232, №3. – P. 682-687.
18. Chang, H.Y. Role of nitric oxide in vasodilator response induced by salbutamol in rat diaphragmatic microcirculation / H.Y. Chang // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 2173-2179.
19. Chlopicki, S. NO-dependent vasodilation induced by nebivolol in coronary circulation is not mediated by beta-adrenoceptors or by 5-HT_{1A} receptors / S. Chlopicki, V. I. Kozlovski, R. J. Gryglewski. // J. Physiol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 53, №4. – P. 615-624.
20. Chlopicki, S. Clonidine-induced coronary vasodilatation in isolated guinea pig heart is not mediated by endothelial alpha2 adrenoceptors / S. Chlopicki, V. I. Kozlovski, R. J. Gryglewski. // J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 54, №4. – P. 511-521.
21. Cocks, T. M. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin / T. M. Cocks, J.A. Angus // Nature. – 1983. – Vol. 30, № 5. – P. 627-630.
22. Corr, L. Responses of the rabbit epicardial coronary artery to acetylcholine and adrenoceptor agonists / L. Corr, G. Burnstock, P. Poole-Wilson // Cardiovasc. Res. 1991. – Vol. 25, №3. – P. 256-262.
23. de Groot, A.A. Involvement of the beta3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta / A.A. de Groot, M.J. Mathy, P.A. van Zwieten, S.L. Peters // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 42. – P. 232-236.
24. Dohi, Y. Endothelial modulation of contractile responses in arteries from hypertensive rats / Y. Dohi, M. Kojima, K. Sato // Hypertension. – 1996. – Vol. 28, №5. – P. 732 – 737.
25. Evangelista, S. Effect of DL-nebivolol, its enantiomers and nitric oxide on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells / S. Evangelista, U. Garbin, A.F. Pasini [et al.] // Pharmacol. Res. – 2007. – Vol. 55, №4. – P. 303-309.
26. Feres, T. Impaired function of alpha-2 adrenoceptors in smooth muscle of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats / T. Feres, A.C. Borges, E.G. Silva [et al.] // Br. J.

- Pharmacol. – 1998. – Vol. 125, №6. – P. 1144-1149.
27. Ferro, A. Activation of nitric oxide synthase by beta 2-adrenoceptors in human umbilical vein endothelium in vitro / A. Ferro, L.R. Queen, R.M. Priest [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126, №8. – P. 1872-1880.
28. Figueroa, X.F. NO production and eNOS phosphorylation induced by epinephrine through the activation of beta-adrenoceptors / X.F. Figueroa, I. Poblete, R. Fernandez [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297, №1. – P. 134-143.
29. Freissmuth, M. Cardiac ventricular beta 2-adrenoceptors in guinea-pigs and rats are localized on the coronary endothelium / M. Freissmuth, V. Hausleithner, S. Nees [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 334, №1. – P. 56 – 62.
30. Gao, Y.S. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries / Y.S. Gao, T. Nagao, R.A. Bond [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17, №6. – P. 964-969.
31. Georgescu, A. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery / A. Georgescu, F. Pluteanu, M.L. Flonta [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 508, №1-3. – P. 159-166.
32. Ghaleh, B. Endothelial modulation of beta-adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs / B. Ghaleh, M.L. Bea, J.L. Dubois-Rande [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, №9. – P. 2627-2635.
33. Gosgnach, W. Nebivolol induces calcium-independent signaling in endothelial cells by a possible beta-adrenergic pathway / W. Gosgnach, C. Boixel, N. Nevo [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38, №2. – P. 191-199.
34. Graves, J. Beta-adrenoceptor agonist mediated relaxation of rat isolated resistance arteries: a role for the endothelium and nitric oxide / J. Graves, L. Poston // *Br. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 108, №3. – P. 631-637.
35. Guney, H.Z. In vitro susceptibility rhythms. II. Biological-time-dependent differences in effect of beta 1- and beta 2-adrenergic agonists of rat aorta and influence of endothelium / H.Z. Guney, U. Hodoglugil, C. Uluoglu [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol. 15, №2. – P. 159-172.
36. Hempelmann, R.G. Endothelium-dependent noradrenaline-induced relaxation of rat isolated cerebral arteries: pharmacological characterization of receptor subtypes involved / R.G. Hempelmann, A. Ziegler // *Br. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 110, №4. – P. 1321-1328.
37. Howell, R.E. Characterization of beta-adrenergic receptors in cultured human and bovine endothelial cells / R.E. Howell, S.M. Albelda, M.L. Daise, E.M. Levine // *J. Appl. Physiol.* – 1988. – Vol. 65, №3. – P. 1251-1257.
38. Huang, Y. Beta-adrenoceptor-mediated relaxation inhibited by tetrapentylammonium ions in rat mesenteric artery / Y. Huang, K.H. Kwok. // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 62, №2. – P. 19-25.
39. Huang, Y. Role of endothelium and K⁺ channels in dobutamine-induced relaxation in rat mesenteric artery / Y. Huang, K.H. Kwok, N.W. Chan [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1998. – Vol. 25, №6. – P. 405-411.
40. Ikomi, F. Beta-1 and beta-2 adrenoceptors mediate smooth muscle relaxation in bovine isolated mesenteric lymphatics / F. Ikomi, Y. Kawai, T. Ohhashi // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1991. – Vol. 259, №1. – P. 365-370.
41. Kamata, K. Involvement of endothelial cells in relaxation and contraction responses of the aorta to isoproterenol in naive and streptozotocin-induced diabetic rats / K. Kamata, N. Miyata, Y. Kasuya // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1989. – Vol. 249, №3. – P. 890-894.
42. Karadas, B. Effects of formoterol and BRL 37344 on human umbilical arteries in vitro in normotensive and pre-eclamptic pregnancy / B. Karadas, T. Kaya, M. Cetin [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 46, №5. – P. 360-366.
43. Kichuk, M.R. Regulation of nitric oxide production in human coronary microvessels and the contribution of local kinin formation / M.R. Kichuk, N. Seyed, X. Zhang [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, №1. – P. 44-51.
44. Kozlovski, V.I. Effects of two beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart / V.I. Kozlovski, S. Chlopicki, R.J. Gryglewski // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* – 2003. – Vol. 41, №5. – P. 706-713.
45. Leblais, V. Beta-adrenergic relaxation in pulmonary arteries: preservation of the endothelial nitric oxide-dependent beta2 component in pulmonary hypertension / V. Leblais, E. Delannoy, F. Fresquet [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77, №1. – P. 202-210.
46. Lu, Z. beta-Adrenoceptors in endothelium of rabbit coronary artery and alteration in atherosclerosis / Z. Lu, P. Qu, K. Xu, C. Han // *Biol. Signals.* – 1995. – Vol. 4, №3. – P. 50-159.
47. MacDonald, A. Effects of propranolol and L-NAME on beta-adrenoceptor-mediated relaxation in rat carotid artery / A. MacDonald, M. McLean, L. MacAulay, A.M. Shaw // *J. Auton. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 19, №3. – P. 145-149.
48. Majmudar, N.G. Contribution of nitric oxide to beta2-adrenoceptor mediated vasodilatation in human forearm arterial vasculature / N.G. Majmudar, D. Anumba, S.C. Robson, G.A. Ford // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47, №2. – P. 173-177.
49. Matsuda, H. Endothelium-mediated dilations contribute to the polarity of the arterial wall in vasomotion induced by alpha 2-adrenergic agonists / H. Matsuda, E. Kuon, J. Holtz, R. Busse // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 7, №4. – P. 680-688.
50. Matsuda, K. Unaltered endothelium-dependent modulation of contraction in the pulmonary artery of hypertensive rats / K. Matsuda, F. Sekiguchi, K. Yamamoto [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 392, № 1-2. – P. 61 – 70.
51. McEniery, C.M. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo / C.M. McEniery, M. Schmitt, A. Qasem [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, №3. – P. 305-310.
52. Miller, V.M. Modulation of endothelium-derived nitric oxide in canine femoral veins / V.M. Miller, D.A. Barber // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. 668-673.
53. Parenti, A. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol / A. Parenti, S. Filippi, S. Amerini [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 292, № 2. – P. 698-703.
54. Priest, R.M. Noradrenaline, beta-adrenoceptor mediated vasorelaxation and nitric oxide in large and small pulmonary arteries of the rat / R.M. Priest, D. Hucks, J.P. Ward // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122, №7. – P. 1375-1384.
55. Queen, L.R. Mechanisms underlying beta2-adrenoceptor-mediated nitric oxide generation by human umbilical vein endothelial cells / L.R. Queen, Y. Ji, B. Xu [et al.] // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 576. – P. 585-594.
56. Rozec, B. Characterization of beta3-adrenoceptors in human internal mammary artery and putative involvement in coronary artery bypass management / B. Rozec, S. Serpillon, G. Tourniantz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, №2. – P. 351-359.
57. Ruan, Y. Beta adrenergic receptor stimulated prostacyclin synthesis in rabbit coronary endothelial cells is mediated by selective activation of phospholipase D: inhibition by adenosine 3''5'-cyclic monophosphate / Y. Ruan, H. Kan, K.U. Malik // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 281, №3. – P. 1038-1046.
58. Rubanyi, G. Endothelium-removal decreases relaxations of canine coronary arteries caused by beta-adrenergic agonists and adenosine / G. Rubanyi, P.M. Vanhoutte // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 7, №1. – P. 139-144.
59. Schindler, C. Mechanisms of beta-adrenergic receptor-mediated venodilation in humans / C. Schindler, D. Dobrev, M. Grossmann et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75, №1. – P. 49-59.
60. Shimokawa, H. Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein / H. Shimokawa, N.A. Flavahan, P.M. Vanhoutte // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65, №3. – P. 740-753.
61. Steinberg, S.F. Endothelial cells contain beta adrenoceptors / S.F. Steinberg, E.A. Jaffe, J.P. Bilezikian // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 325, №4. – P. 310-313.
62. Thorin, E. Nitric oxide inhibits alpha2-adrenoceptor-mediated endothelium-dependent vasodilation / E. Thorin, P.L. Huang, M.C. Fishman, J.A. Bevan // *Circ Res.* – 1998. – Vol. 82, № 12. – P. 1323-1329.
63. Toyoshima, H. Modulation of cAMP-mediated vasorelaxation by endothelial nitric oxide and basal cGMP in vascular smooth muscle / H. Toyoshima, Y. Nasa, Y. Hashizume et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32, №4. – P. 543-551.
64. Tran Quang, T. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta / T. Tran Quang, B. Rozec, L. Audigane, C. Gauthier // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 156, №4. – P. 601-608.
65. Trochu, J.N. Beta 3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta / J.N. Trochu, V. Leblais, Y. Rautureau [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 128, №1. – P. 69-76.
66. White, R.E., Enhanced relaxation response of canine coronary artery to isoproterenol and salbutamol after removal of endothelial cells / R.E. White, S.R. Jolly, G.O. Carrier // *Gen. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 17, №4. – P. 497-499.
67. Young, M.A. Enhanced adrenergic constriction of iliac artery with removal of endothelium in conscious dogs / M.A. Young, S.F. Vatner // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 250. – P. 892-897.
68. Zschauer, A.O. Norepinephrine-induced contraction of isolated rabbit bronchial artery: role of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor activation / A.O. Zschauer, M.W. Sielczak, D.A. Smith, A.J. Wanner // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, №6. – P. 1918-1925.