

УДК 612.816:612.822.2

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

© 2019 г. А. Н. Ценцевский^{а, б}, В. Ф. Хузахметова^{а, б}, Э. А. Бухараева^{а, б, *}

^аКазанский институт биохимии и биофизики — обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Федеральный исследовательский центр
“Казанский научный центр Российской академии наук”, 420111, Россия, Казань, ул. Лобачевского, 2/31

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет, 420000, Россия, Казань, ул. Кремлевская 18

*e-mail: elbukhara@gmail.com

Поступила в редакцию 12.02.2019 г.

После доработки 19.02.2019 г.

Принята к публикации 19.02.2019 г.

Длительная история исследований влияния катехоламинов на различные физиологические процессы, разнонаправленность и неоднозначность трактовки их эффектов, широкое применение адренергических препаратов в клинической практике ставит вопрос о механизмах действия этих соединений на разные функционально важные элементы живого организма. Нервно-мышечный синапс играет ведущую роль в обеспечении локомоторной, дыхательной функций, а также в поддержании позы. Имеется довольно большое количество противоречивых данных о разнонаправленных эффектах адреномиметиков на мышечное сокращение, выделение ацетилхолина из двигательного нервного окончания и состояние постсинаптической мембраны мышечного волокна. Цель данного обзора — систематизация сведений о влиянии адренергических соединений на разные этапы процесса передачи возбуждения в периферических синаптических контактах и освещение недавно выявленных возможностей использования адренергических соединений при различных заболеваниях, сопровождающихся нервно-мышечной патологией.

Ключевые слова: синаптическая передача возбуждения, мышечные сокращения, нервно-мышечный синапс, катехоламины, адренорецепторы

DOI: 10.1134/S0233475519030095

ВВЕДЕНИЕ

Проведение возбуждения в синапсах периферической нервной системы является сложным многостадийным процессом, который определяет двигательные и дыхательные функции организма. Модуляция синаптической функции и ее пластичность обеспечивают надежность и эффективность процесса передачи информации от двигательного нерва к мышце, обуславливая ее сокращение. Еще в конце XIX века было установлено, что экстракт, выделяемый из надпочечников, существенно усиливает сокращения мышцы [1]. Позже было обнаружено, что активация симпатических нервов вызывает увеличение силы сокращений скелетной мышцы, утомленной длительной стимуляцией двигательного нерва [2]. Последующие многочисленные исследования были направлены, в основном, на изучение сократительной способности мышечных волокон при раздражении симпатических нервов или при действии экзогенных адренергических соединений. В последние годы катехоламинам и близким к ним соединениям посвящено огромное число

работ. Это связано, в частности, с тем, что для клинической практики крайне важны взаимодействия между эндогенными и экзогенными катехоламинами и целым рядом препаратов, применяемых при гипертонической болезни, психических расстройствах, в анестезиологии и т.д.

Для того, чтобы разобраться во влиянии катехоламинов на процессы, происходящие в периферических синапсах, необходимо учитывать, что норадреналин и адреналин активируют специфические адренорецепторы. Выделяют два основных типа адренорецепторов — α и β . α -Адренорецепторы подразделяют на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -подтипы, включающие изоформы $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$ и $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ соответственно. Группа β -адренорецепторов включает $\beta 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -подтипы. Все адренорецепторы по своей структуре близки между собой, но они сопряжены с разными вторичными посредниками и внутриклеточными сигнальными системами, поэтому их активация приводит к разным физиологическим последствиям.

1. ВЛИЯНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ НА СОКРАЩЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

Первые исследования по влиянию адренергических соединений были проведены на животных, которым вводили внутривенно экстракт, выделяемый из надпочечников. В работах последователей Oliver и Schäfer [1] было установлено, что экстракт, выделяемый адреналовыми железами, вызывал увеличение силы сокращений мышц собаки, морской свинки, кошки, жабы [3, 4].

Исследуя влияние стимуляции симпатических нервов на скелетную мышцу лягушки, Орбели [2] и Гинецинский [5] обнаружили, что под действием импульсов, идущих от симпатического нерва, улучшается функция мышцы, утомленной в результате длительного раздражения двигательного нерва. Это выражается в повышении возбудимости и сократимости, укорочении рефрактерного периода и увеличении силы мышечных сокращений. В дальнейшем было установлено, что раздражение симпатического нерва может снижать или повышать возбудимость мышцы в зависимости от ее функционального состояния. Этот эффект был воспроизведен и на мышцах млекопитающих. Доказано, что он не связан с изменениями кровотока в мышцах, происходящими под влиянием стимуляции симпатических нервов. Влияние симпатической нервной системы на скелетные мышцы осуществляется за счет медиаторов, выделяемых симпатическими нервными окончаниями, — норадреналина и адреналина. В конце XX века были получены данные о том, что симпатические нервные волокна имеют тесный контакт с волокнами поперечно-полосатых мышц [6], что дало основание предполагать прямое действие высвобождаемого норадреналина на мышечное волокно. Позже с развитием иммунофлуоресцентных технологий и конфокальной микроскопии была прямо показана колокализация маркера симпатических нейронов тирозингидроксилазы и концевой пластинки мышечного волокна [7]. Стимуляция симпатических нейронов приводит к активации мышечных β_2 -адренорецепторов, что позволило сделать вывод о решающей роли симпатической иннервации в поддержании и функционировании нервно-мышечных синапсов [8]. Совсем недавно группа Rudolf представила доказательства того, что нервно-мышечные синапсы *m. tibialis anterior*, *m. soleus*, *m. levator auris longus*, *m. diaphragm* непосредственно иннервируются симпатическими нейронами, и этот процесс, начинаясь еще до рождения, активно продолжается в ходе постнатального развития [9].

В скелетных мышцах грызунов доминирующим подтипом являются β_2 -адренорецепторы, составляющие 80–90% от общего количества адренорецепторов [10, 11]. Другой подтип, обнару-

женный в этой ткани, β_1 , составляет оставшиеся 10–20% от общего числа адренорецепторов [11]. Оказывая влияние на различные пути метаболизма через систему 3',5'-циклического аденозинмонофосфата (сАМФ), активированные адренорецепторы способствуют восстановлению функции утомленной мышцы. Полагают, что катехоламины также могут увеличивать силу мышечного сокращения путем усиления процессов транспорта кальция внутрь клетки [12].

Проявления эффектов адренергических соединений на сократительную способность зависят от типа мышц (“быстрые”, “медленные”) и от функционального состояния самой мышцы (утомленная длительным раздражением или интактная). Активация β_2 -рецепторов усиливает вызванные сокращения “быстрых” мышц и уменьшает сокращения медленных мышц [10]. Эти эффекты связаны с гиперполяризацией мембран мышечных волокон, и в некоторых условиях эффект гиперполяризации может вызывать угнетение нервно-мышечной передачи. Имеются доказательства того, что прямое воздействие адреномиметика на мышечные волокна может быть результатом изменений в метаболизме углеводов в мышцах [13].

Однако, как выяснилось позднее, адренергические соединения влияют не только на сократительную способность мышц, но и на ряд других функциональных и морфологических особенностей мышечных волокон. В 1981 году впервые на скелетных мышцах был описан анаболический эффект β_2 -агониста изопротеренола [14]. Увеличение мышечной массы под влиянием адреномиметиков позволяет использовать их для преодоления мышечного истощения, развивающегося при заболеваниях различной этиологии [15] и при различных экспериментальных условиях, в том числе, при моделировании гипогравитационного синдрома путем “антиортостатической разгрузки нижних конечностей” [16]. Гипертрофия скелетных мышц, индуцированная β_2 -агонистами, связана с изменениями в составе волокон скелетной мышцы. Исследования описывают уменьшение доли медленно сокращающихся волокон и соответствующее возрастание доли “быстрых” волокон скелетных мышц крысы в ответ на действие β_2 -агониста (см. обзор [15]). Такой переход особенно выражен в типичной “медленной” *m. soleus* [17]. Хотя целый ряд сигнальных путей, участвующих в изменении состава скелетных мышечных волокон, уже установлен, тем не менее, молекулярную природу этого эффекта в ответ на введение β_2 -агонистов еще предстоит выяснить.

Таким образом, увеличение силы сокращения скелетной мускулатуры под действием адреномиметиков может быть обусловлено как увеличением их мышечной массы, так и изменением содер-

Таблица 1. Эффекты адренергических соединений на процесс проведения возбуждения в нервно-мышечном си-напсе теплокровных

Вещество	Мышечные сокращения	Мембранный потенциал	Спонтанная секреция	Вызванная секреция	Тип рецептора
Норадреналин	↑ [21, 22]	– [31, 32]	↑ [21, 32, 36–40] – [53]	↑ [21, 31, 32, 36, 40, 41] – [53]	α, α1, β
Адреналин	↑ [10, 22, 23] ↑ (<i>m. tibialis</i>) ↓ (<i>m. soleus</i>) [24]	– [31, 33] ↑ [21, 23, 34]	↑ [21, 32, 33, 40]	↑ [21, 31–33, 41, 42]	α, α1, β1, β2
Изопреналин	↑ (<i>m. tibialis</i>) ↓ (<i>m. soleus</i>) [24] ↑ [25]	↑ [21, 25]	– [21]	↑ [21]	β
Кленбутерол	↑ [26]				β2
Сальбутамол	↑ [27]	↑ [27, 34, 35]			β1, β2
Клонидин	↓ [28]			– [28]	α2
Атенолол		– [35]			
Практолол	↓ [29]				β
Пропранолол	↓ [29, 30]	– [35]	– [53]	– [53]	β
Оксспренолол	↓ [29]				β
Фенилэфрин				↑ [41, 42]	α1
Фентоламин			– [53]	– [53]	α

Примечание. ↑ увеличение параметра, ↓ уменьшение параметра, – отсутствие эффекта, [21] – номер ссылки на работу, где представлены данные

жания волокон разного типа. Исследования показали, что в соответствии с увеличением массы скелетных мышц, введение β2-агонистов увеличивает максимальную силу изометрического сокращения примерно на 15–20% [18]. Интересно, что это увеличение сохраняется еще несколько недель после прекращения введения агониста [19]. Анализ опубликованных данных убедительно показывает, что адренергические соединения (кленбутерол, фенотелол, формотерол), применяющиеся в клинике как антиастматические препараты, активирующие β2-адренорецепторы, могут использоваться и для преодоления мышечного истощения в результате развития множества других заболеваний, приводящих к атрофии скелетной мускулатуры [15, 20].

Вместе с тем необходимо отметить, что однозначного вывода о том, что адреномиметики могут только усиливать мышечные сокращения, сделать нельзя, так как существует достаточное число исследований, в которых сообщается об угнетении адреномиметиками сократительной функции мышц и об участии разных типов адренорецепторов в этом эффекте (см. табл. 1).

Помимо прямого влияния на мышечные волокна, адренергические соединения могут как облегчать мышечные сокращения, так и угнетать их за счет снижения или повышения чувствительности постсинаптической мембраны к нейромедиатору, изменения количества выделившегося

основного медиатора ацетилхолина или влияния на мембранный потенциал мышечного волокна.

2. ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Мембранный потенциал покоя – разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностью плазматической мембраны покоящейся клетки – важная характеристика состояния как мышечного волокна, так и синаптического контакта. Определяемая преимущественно активностью натриевых и калиевых каналов, и работой ионных насосов клеточной мембраны, величина потенциала постсинаптической клетки в нервно-мышечных синапсах теплокровных варьирует от –90 до –70 мВ. Изменение мембранного потенциала при различных воздействиях обуславливает степень возбудимости клетки. Исследования влияния адренергических соединений на мембранный потенциал мышечного волокна в синапсах диафрагмальной мышцы крысы показали, что адреналин не вызывал изменений этого параметра [33]. Однако на том же препарате адреналин и его аналог изопреналин (активатор β2-адренорецепторов) гиперполяризовали мембрану на 3–4 мВ, а норадреналин не оказывал такого действия [21]. Анализ механизмов, участвующих в реализации гиперполяризующего эффекта адреналина пока-

зал, что он в значительной степени обусловлен уменьшением отношения проницаемостей мембраны мышечного волокна для ионов Na^+ и K^+ , а также может быть обусловлен активацией натрий-калиевого насоса [43]. Гиперполяризация постсинаптической мембраны наблюдалась под действием изопrenalина и в тонких червеобразных мышцах [44]. Используя блокаторы калиевых каналов тетраэтиламмоний, апамин и хлорид бария, а также варьируя концентрацию ионов калия, автор пришел к выводу об отсутствии вклада натрий-калиевого насоса и о решающей роли калиевой проводимости в наблюдаемом гиперполяризующем действии активатора β 2-адренорецепторов [44]. Вместе с тем, норадреналин кратковременно увеличивал натриевую и калиевую компоненты перинеурального тока нервного окончания *m. triangularis sterni* мыши [45]. А на диафрагме крысы изопротеренол (β 2-агонист) гиперполяризовал мембрану мышечного волокна, предположительно из-за ускорения работы натрий-калиевого насоса [46].

Анализируя данные об изменении мембранного потенциала покоя мышечного волокна, можно заключить, что адреномиметики, в основном, способны гиперполяризовать постсинаптическую мембрану посредством активации β -адренорецепторов (табл. 1). Гиперполяризация мембраны нервного окончания [45] должна вызывать изменение интенсивности секреции ацетилхолина — основного медиатора в нервно-мышечном синапсе.

3. ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРОЦЕССЫ СЕКРЕЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ

Несмотря на длительную историю изучения эффектов адренергических соединений и их применения в клинической практике, сведения о влиянии норадреналина, адреналина и их аналогов на процессы нейросекреции в периферической нервной системе очень противоречивы.

3.1. Влияние норадреналина, адреналина и агентов, активирующих и блокирующих разные подтипы α - и β -адренорецепторов, на спонтанную квантовую секрецию ацетилхолина

В нервно-мышечном синапсе при отсутствии стимуляции нерва высвобождение медиатора ацетилхолина из нервного окончания проявляется в виде спонтанных событий, при которых содержится синаптической везикулы вызывает генерацию миниатюрного потенциала концевой пластинки (МПКП) (или тока (МТКП), в зависимости от метода регистрации). Частота появления спонтанных ответов является параметром,

характеризующим интенсивность секреторного процесса в синапсе в покое [47].

Аппликация адреналина к нервно-мышечному препарату *m. diaphragm* приводила к почти двукратному увеличению частоты МПКП [33]. Норадреналин и адреналин также вызывали увеличение частоты МПКП в диафрагме: норадреналин на 120% без изменения амплитуды сигналов, а адреналин на 40% [21]. Эти данные указывают на пресинаптическое действие катехоламинов. Kuba и Tomita [37] наблюдали увеличение частоты МПКП под действием норадреналина. Наблюдаемое увеличение вероятности высвобождения квантов ацетилхолина из покоящихся нервных окончаний в присутствии норадреналина усиливалось при их деполяризации, при повышении концентрации внеклеточного кальция и снижении содержания ионов натрия или магния.

Норадреналин в микромолярных концентрациях усиливал возрастание частоты МПКП, вызванное высокочастотной стимуляцией, и этот эффект также зависел от внеклеточной концентрации ионов кальция [39].

Chen и соавт. [48] также на диафрагмальном препарате наблюдали концентрационно-зависимое увеличение частоты МПКП под действием адреналина, норадреналина, фенилэфрина (активатор α -адренорецепторов), но изопротеренол (активатор β -рецепторов) не оказывал такого влияния. Однако эти эффекты адреномиметиков наблюдались в условиях предварительной калиевой деполяризации. Блокатор α 1-адренорецепторов празозин, в отличие от блокатора α 2-адренорецепторов йохимбина и блокатора β -рецепторов надолола, устранял индуцируемое адреномиметиками увеличение спонтанной секреции ацетилхолина, что указывает на наличие пресинаптических α 1-адренорецепторов [48]. Повышение интенсивности спонтанной секреции связывают с возрастанием внутриклеточной концентрации ионов кальция вследствие активации инозитолтрифосфатных рецепторов и кальмодулин-зависимой системы. Активация α 2-адренорецепторов клонидином, фенилэфрином, ксилозином вызывала повышение частоты МПКП в диафрагмальном синапсе крысы, которое устранялось при действии α -блокаторов фентоламина, празозина, йохимбина, что указывает на наличие пресинаптических α 1- и α 2-рецепторов [49]. Вместе с тем имеются данные об отсутствии α 2-рецепторов в нервно-мышечном синапсе диафрагмы мыши, так как, хотя клонидин и ингибировал не прямое сокращение мышцы и уменьшал амплитуду МПКП, его действие не снималось йохимбином и фентоламином. Авторы предположили возможность неспецифического действия α 2-агониста как неконкурентного блокатора ацетилхолиновых рецепторов [28].

Обобщая данные о влиянии адrenomиметиков на спонтанное высвобождение квантов ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, можно сказать, что в подавляющем большинстве работ отмечено повышение интенсивности спонтанной секреции квантов, обусловленное активацией α -рецепторов (чаще $\alpha 1$ -подтипа) на нервном окончании (табл. 1). Это действие может быть обусловлено как повышением внутриклеточного содержания ионов кальция, так и запуском внутриклеточных каскадов, приводящих к повышению содержания сАМР и изменению работы синаптических белков экзоцитоза.

3.2. Эффекты адренергических соединений на вызванную квантовую секрецию ацетилхолина

Основным параметром, определяющим функцию синаптического аппарата, приводящую к генерации потенциала действия в концевой пластинке и последующему сокращению мышечного волокна, является амплитуда постсинаптического потенциала, которая зависит от количества квантов ацетилхолина, выделяющихся в ответ на нервный стимул (квантовый состав постсинаптического ответа).

Описанное выше увеличение сократительной способности мышц под действием адrenomиметиков может быть связано с возрастанием амплитуды вызванного нервным стимулом постсинаптического ответа концевой пластинки вследствие возрастания квантового состава. Но как показали данные, полученные нами на нервно-мышечном синапсе лягушки, увеличение амплитуды постсинаптического ответа под действием норадреналина может происходить и без изменения количества выделяющихся квантов. Норадреналин, не изменяя квантовый состав, вызывал синхронизацию секреции квантов. Фармакологический анализ, проведенный с использованием специфических адrenomиметиков и адренолитиков, показал, что синхронизирующее действие норадреналина обусловлено активацией пресинаптических $\beta 1$ -адренорецепторов. Установлена последовательность внутриклеточных событий, происходящих после активации норадреналином пресинаптических $\beta 1$ -адренорецепторов. Эта последовательность включает активацию аденилатциклазы, повышение внутриклеточного уровня сАМР, активацию протеинкиназы А и фосфорилирование синаптических белков, приводящее к ускорению экзоцитоза содержимого синаптических везикул. Показано, что синхронизирующее действие норадреналина приводит к возрастанию амплитуды многоквантового тока концевой пластинки в “утомленном” нервно-мышечном препарате и может лежать в основе феномена Орбели–Гинецинского [50, 51].

При действии адrenomиметиков в синапсах теплокровных чаще всего наблюдалось увеличе-

ние квантового состава постсинаптических ответов (табл. 1). Однако единое мнение о том, посредством каких рецепторов и внутриклеточных механизмов реализуется это действие, составить трудно, так как активация как α -, так и β -рецепторов приводила к повышению квантового состава либо не изменяла его (табл. 1). Стимуляция высвобождения меченого ацетилхолина из двигательных нервных окончаний фенилэфрином и адреналином приводила к увеличению количества медиатора в околосинаптической области при активации $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -адренорецепторов [12, 42]. Эффекты этих агонистов полностью блокировались при комбинированном действии блокаторов обоих типов рецепторов [52]. Наши исследования, проведенные на нервно-мышечном синапсе *m. diaphragm* мыши показали, что в условиях сниженной внеклеточной концентрации ионов кальция величина среднего квантового состава при действии норадреналина достоверно не изменялась. При нормальном содержании ионов кальция в среде (2 мМ) норадреналин также не вызывал достоверного изменения амплитуды многоквантовых токов концевой пластинки, но длительность переднего фронта сигналов при этом увеличивалась. При неизменности амплитудно-временных параметров миниатюрных токов это указывает на возрастание степени несинхронности выделения квантов ацетилхолина в ответ на нервный стимул. Аналогичное десинхронизирующее действие норадреналина наблюдали и при анализе степени флуктуаций истинных синаптических задержек одноквантовых токов концевой пластинки. Преинкубация нервно-мышечного препарата с фентоламином и пропранололом, блокирующими α - и β -рецепторы соответственно, полностью устраняла десинхронизирующее действие норадреналина. Это позволило прийти к заключению об участии как α -, так и β -пресинаптических рецепторов в реализации действия норадреналина на кинетику вызванного нервным стимулом выделения квантов ацетилхолина в синапсах диафрагмальной мышцы мыши [53].

Анализ влияния адренергических соединений на проведение возбуждения в периферических синапсах показал наличие существенных противоречий в направленности эффектов, типах рецепторов, их опосредующих, и внутриклеточных механизмах, участвующих в их реализации. Это может быть обусловлено как особенностями объектов исследований (разные типы мышц, их разное функциональное состояние), так и условиями эксперимента. Действительно, как было указано выше, эффекты адrenomиметиков зависят от ионного состава среды (прежде всего кальция, калия, натрия и магния), а также от наличия агентов, блокирующих мышечные сокращения (d-тубокурарин, μ -конотоксин). Однако широкое применение адrenomиметиков в клинике, в ос-

новном при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и болезнях легких, требует дальнейшего анализа механизмов их действия на процессы синаптической передачи. В последние годы спектр применения этих соединений становится все более широким, поскольку они рассматриваются в качестве возможных лекарственных средств при лечении некоторых неврологических заболеваний, при которых наблюдается синаптический дефект, таких как патологическая утомляемость мышц, болезнь Помпе. Адреномиметики использовали для восстановления нервно-мышечной передачи при врожденном миастеническом синдроме [54]. Аналогичные данные, полученные Ghazanfari и соавт. [55], показали эффективность агониста β_2 -рецептора альбутерола на мышечной модели MuSK миастении Гравис, который значительно уменьшал степень фрагментации кластеров рецепторов ацетилхолина в области нервно-мышечного контакта. Действие альбутерола приводило к уменьшению мышечной слабости. Другим неврологическим заболеванием, при котором могут применяться адренергические соединения, является боковой амиотрофический склероз. Bartus и соавт. [20] показали, что активация β_2 -адренорецепторов препятствует проявлению заболевания, ингибируя деградацию белка, индуцируя синтез и высвобождение нейротрофического фактора, положительно модулируя микроглиальную и системную иммунную функции, а также сохраняя структурную и функциональную целостность нервно-мышечного синапса и улучшая энергетический обмен в клетке. Кроме того, β_2 -адренорецепторы ингибируют токсические эффекты глутамата и кальций-зависимую деградацию белков в мотонейроне, увеличивают синтез белков в мышце и уменьшают ее атрофию, усиливают окислительные процессы и митохондриальный биогенез [20, 23]. Поскольку патогенез бокового амиотрофического склероза начинается с изменений в нервно-мышечном синапсе [56], то использование адренергических соединений в этой ситуации может приостанавливать развитие заболевания.

Анализ современного состояния изучения проблемы адренергической модуляции функций системы “моторный нерв-синапс-мышца” показывает, что одним из основных направлений исследований стало изучение тонких молекулярных механизмов действия адреномиметиков, уже широко применяемых в клинической практике, на состояние синаптической передачи в норме и при неврологических расстройствах с целью выявления наиболее эффективных препаратов для преодоления синаптических дефектов. Результаты таких исследований будут иметь большое значение не только для практической медицины, но и для понимания фундаментальных механизмов,

обеспечивающих эффективность синаптической передачи.

Поддержано грантом РФФИ 18-15-00046.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oliver G., Schäfer E.A. 1895. The Physiological Effects of Extracts of the Suprarenal Capsules. *J. Physiol.* **18** (3), 230–276.
2. Orbeli L.A. 1923. Die sympatetische Innervation der Skelettmuskeln. *Bull. Inst. Sci. Leshaft.* **6**, 194–197.
3. Vincent S. 1897. On the general physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *J. Physiol.* **22** (1–2), 111–120.
4. Vincent S. 1898. Further observations upon the general physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *J. Physiol.* **22** (4), 270–272.
5. Гинецинский А.Г. 1923. Влияние симпатической нервной системы на функции поперечно-полосатой мышцы. *Рус. физиол. журн.* **6** (1–3), 139.
6. Barker D., Saito M. 1981. Autonomic innervation of receptors and muscle fibres in cat skeletal muscle. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **212** (1188), 317–332. doi 10.1098/rspb.1981.0042
7. Rudolf R., Khan M.M., Lustrino D., Labeit S., Kettelhut I.C., Navegantes L.C. 2013. Alterations of cAMP-dependent signaling in dystrophic skeletal muscle. *Front. Physiol.* **4** (290). doi 10.3389/fphys.2013.00290
8. Khan M.M., Lustrino D., Silveira W.A., Wild F., Straka T., Issop Y., O'Connor E., Cox D., Reischl M., Marquardt T., Labeit D., Labeit S., Benoit E., Molgó J., Lochmüller H., Witzemann V., Kettelhut I.C., Navegantes L.C., Pozzan T., Rudolf R. 2016. Sympathetic innervation controls homeostasis of neuromuscular junctions in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **113** (3), 746–750. doi 10.1073/pnas.1524272113
9. Straka T., Vita V., Prokshi K., Hörner S.J., Khan M.M., Pirazzini M., Williams M.P.I., Hafner M., Zaglia T., Rudolf R. 2018. Postnatal development and distribution of sympathetic innervation in mouse skeletal muscle. *Int. J. Mol. Sci.* **19** (7), pii: E1935. doi 10.3390/ijms19071935
10. Bowman W.C., Raper C. 1967. Adrenotropic receptors in skeletal muscle. *Ann. NY Acad. Sci.* **139** (3), 741–753.
11. Kim Y.S., Sainz R., Molenaar P. 1991. Characterization of β_1 - and β_2 -adrenoceptors in rat skeletal muscles. *Biochem. Pharmacol.* **42** (9), 1783–1789.
12. Wessler I., Dooley D.J., Osswald H., Schlemmer F. 1990. Differential blockade by nifedipine and omega-conotoxin GVIA of α_1 - and β_1 -adrenoceptor-controlled calcium channels on motor nerve terminals of the rat. *Neurosci. Lett.* **108** (1–2), 173–178.
13. Bowman W.C., Nott M.W. 1969. Actions of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.* **21** (1), 27–72.
14. Deshaies Y., Willemot J., Leblanc J. 1981. Protein synthesis, amino acid uptake, and pools during isoproterenol-induced hypertrophy of the rat heart and tibialis muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **59** (2), 113–121.
15. Joassard O.R., Durieux A.C., Freyssen D.G. 2013. β_2 -Adrenergic agonists and the treatment of skeletal

- muscle wasting disorders. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45** (10), 2309–2321. doi 10.1016/j.biocel.2013.06.025
16. Ricart-Firinga C., Stevens L., Canu M.H., Nemirovskaya T.L., Mounier Y. 2000. Effects of beta(2)-agonist clenbuterol on biochemical and contractile properties of unloaded soleus fibers of rat. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **278** (3), 582–588. doi 10.1152/ajpcell.2000.278.3.C582
 17. Soić-Vranić T., Bobinac D., Bajek S., Jerković R., Malnar-Dragojević D., Nikolić M. 2005. Effect of salbutamol on innervated and denervated rat soleus muscle. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **38** (12), 1799–1805. doi /S0100-879X2005001200008
 18. Harcourt L.J., Schertzer J.D., Ryall J.G., Lynch G.S. 2007. Low dose formoterol administration improves muscle function in dystrophic mdx mice without increasing fatigue. *Neuromuscul. Disord.* **17** (1), 47–55. doi 10.1016/j.nmd.2006.08.012
 19. Ryall J.G., Gregorevic P., Plant D.R., Sillence M.N., Lynch G.S. 2002. Beta 2-agonist fenoterol has greater effects on contractile function of rat skeletal muscles than clenbuterol. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **283** (6), 1386–1394. doi 10.1152/ajp-regu.00324.2002
 20. Bartus R.T., Bétourné A., Basile A., Peterson B.L., Glass J., Boulis N.M. 2016. β 2-Adrenoceptor agonists as novel, safe and potentially effective therapies for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurobiol. Dis.* **85**, 11–24. doi 10.1016/j.nbd.2015.10.006
 21. Kuba K. 1970. Effects of catecholamines on the neuromuscular junction in the rat diaphragm. *J. Physiol.* **211** (3), 551–570.
 22. Yamada K., Harigaya S. 1974. Contractile response to sympathomimetic amines in isolated rat muscles after chronic denervation. *Jpn. J. Pharmacol.* **24** (3), 487–490.
 23. Cairns S.P., Borroni F. 2015. β -Adrenergic modulation of skeletal muscle contraction: Key role of excitation-contraction coupling. *J. Physiol.* **593** (21), 4713–4727. doi 10.1113/JP270909
 24. Bowman W.C., Goldberg A.A., Raper C. 1962. A comparison between the effects of a tetanus and the effects of sympathomimetic amines on fast- and slow-contracting mammalian muscles. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **19**, 464–484.
 25. Tashiro N. 1973. Effects of isoprenaline on contractions of directly stimulated fast and slow skeletal muscles of the guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* **48** (1), 121–131.
 26. Li S., Sun B., Nilsson M.I., Bird A., Tarnopolsky M.A., Thurberg B.L., Bali D., Koeberl D.D. 2013. Adjunctive β 2-agonists reverse neuromuscular involvement in murine Pompe disease. *FASEB J.* **27** (1), 34–44. doi 10.1096/fj.12-207472
 27. Holmberg E., Waldeck B. 1980. On the possible role of potassium ions in the action of terbutaline on skeletal muscle contractions. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* **46** (2), 141–149.
 28. Chiou L.C., Chang C.C. 1984. Effect of clonidine on neuromuscular transmission and the nicotinic acetylcholine receptor. *Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. China B.* **8** (2), 148–154.
 29. Harry J.D., Linden R.J., Snow H.M. 1974. The effects of three beta-adrenoceptor blocking drugs on isolated preparations of skeletal and cardiac muscle. *Br. J. Pharmacol.* **52** (2), 275–281.
 30. Drazen J.M., Lacouture P.G., Miller M.J. 1983. Inhibition by propranolol of the contractile response of the rat diaphragm to tetanic field stimulation in vitro. *Br. J. Pharmacol.* **80** (4), 613–618.
 31. Hutter O.F., Loewenstein W.R. 1955. Nature of neuromuscular facilitation by sympathetic stimulation in the frog. *J. Physiol.* **130** (3), 559–571.
 32. Hidaka T., Kuriyama H. 1969. Effects of catecholamines on the cholinergic neuromuscular transmission in fish red muscle. *J. Physiol.* **201** (1), 61–71.
 33. Krnjević K., Miledi R. 1958. Some effects produced by adrenaline upon neuromuscular propagation in rats. *J. Physiol.* **141** (2), 291–304.
 34. Clausen T., Flatman J.A. 1980. Beta 2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K-transport in rat soleus muscle. *Br. J. Pharmacol.* **68** (4), 749–755.
 35. Whittaker R., Cardwell M.R. 1981. The effect of salbutamol on the membrane potential of normal and depolarized rat diaphragm muscle. *J. Pharm. Pharmacol.* **33** (3), 177–179.
 36. Jenkinson D.H., Stamenović B.A., Whitaker B.D. 1968. The effect of noradrenaline on the end-plate potential in twitch fibres of the frog. *J. Physiol.* **195** (3), 743–754.
 37. Kuba K., Tomita T. 1971. Noradrenaline action on nerve terminal in the rat diaphragm. *J. Physiol.* **217** (1), 19–31.
 38. Ginsborg B.L., Hirst G.D. 1971. Prostaglandin E1 and noradrenaline at the neuromuscular junction. *Br. J. Pharmacol.* **42** (1), 153–154.
 39. Bergman H., Glusman S., Harris-Warrick R.M., Kravitz E.A., Nussinovitch I., Rahamimoff R. 1981. Noradrenaline augments tetanic potentiation of transmitter release by a calcium dependent process. *Brain Res.* **214** (1), 200–204.
 40. van der Kloot W., van der Kloot T.E. 1986. Catecholamines, insulin and ACTH increase quantal size at the frog neuromuscular junction. *Brain Res.* **376** (2), 378–381.
 41. Vizi E.S. 1991. Evidence that catecholamines increase acetylcholine release from neuromuscular junction through stimulation of alpha-1 adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **343** (5), 435–438.
 42. Wessler I., Ladwein E., Szrama E. 1989. Stimulation of alpha 1-adrenoceptors increases electrically evoked [3 H] acetylcholine release from the rat phrenic nerve. *Eur. J. Pharmacol.* **174** (1), 77–83.
 43. Kuba K., Nohmi M. 1987. Role of ion conductance changes and of the sodium-pump in adrenaline-induced hyperpolarization of rat diaphragm muscle fibres. *Br. J. Pharmacol.* **91** (3), 671–681.
 44. van Mil H.G., Kerkhof C.J., Siegenbeek van Heukelom J. 1995. Modulation of the isoprenaline-induced membrane hyperpolarization of mouse skeletal muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* **116** (7), 2881–2888.
 45. Anderson A.J., Harvey A.L. 1988. Effects of the facilitatory compounds catechol, guanidine, noradrenaline and phencyclidine on presynaptic currents of mouse motor nerve terminals. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **338** (2), 133–137.

46. Li K.X., Sperelakis N. 1993. Isoproterenol- and insulin-induced hyperpolarization in rat skeletal muscle. *J. Cell. Physiol.* **157** (3), 631–636. doi 10.1002/jcp.1041570324
47. Fatt P., Katz B. 1952. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.* **117** (1), 109–128.
48. Chen H., Dryden W.F., Singh Y.N. 1991. Transduction of the modulatory effect of catecholamines at the mammalian motor neuron terminal. *Synapse.* **7** (2), 93–98.
49. Lim S.P., Muir T.C. 1983. Microelectrode recording of the effects of agonists and antagonists on alpha-adrenoceptors on rat somatic nerve terminals. *Br. J. Pharmacol.* **80** (1), 41–46.
50. Bukharaeva E.A., Kim K.C., Moravec J., Nikolsky E.E., Vyskocil F. 1999. Noradrenaline synchronizes evoked quantal release at frog neuromuscular junctions. *J. Physiol.* **517** (3), 879–888.
51. Bukharaeva E.A., Samigullin D., Nikolsky E., Vyskocil F. 2002. Protein kinase A cascade regulates quantal release dispersion at frog muscle endplate. *J. Physiol.* **538** (3), 837–848.
52. Wessler I. 1992. Acetylcholine at motor nerves: Storage, release, and presynaptic modulation by autoreceptors and adrenoceptors. *Int. Rev. Neurobiol.* **34**, 283–384.
53. Tsentssevitsky A.N., Kovyazina I.V., Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E. 2018. Effect of noradrenaline on the kinetics of evoked acetylcholine secretion in mouse neuromuscular junction. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* **12** (4), 327–332.
54. Clausen L., Cossins J., Beeson D. 2018. Beta-2 adrenergic receptor agonists enhance AChR clustering in C2C12 myotubes: Implications for therapy of myasthenic disorders. *J. Neuromuscul. Dis.* **5** (2), 231–240. doi 10.3233/JND-170293
55. Ghazanfari N., Morsch M., Tse N., Reddel S.W., Phillips W.D. 2014. Effects of the β_2 -adrenoceptor agonist, albuterol, in a mouse model of anti-MuSK myasthenia gravis. *PLoS One.* **9** (2), e87840. doi 10.1371/journal.pone.0087840
56. Dupuis L., Loeffler J.P. 2009. Neuromuscular junction destruction during amyotrophic lateral sclerosis: Insights from transgenic models. *Curr. Opin. Pharmacol.* **9** (3), 341–346. doi 10.1016/j.coph.2009.03.007

Adrenergic Modulation of Excitation Propagation in Peripheral Synapses

A. N. Tsentssevitsky^{1,2}, V. F. Khuzakhmetova^{1,2}, and E. A. Bukharaeva^{1,2,*}

¹Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center of RAS, P.O. Box 30, Kazan, 420111 Russia

²Kazan Federal University, ul. Kremlyovskaya 18, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: elbukhara@gmail.com

A long history of studies of catecholamine influences on various physiological processes, a multidirectional and ambiguous interpretation of their effects, and a widespread use of adrenergic drugs in clinical practice raises a question of the action mechanisms of these compounds on various functionally important elements of a living organism. The neuromuscular synapse plays a leading role in ensuring locomotor and respiratory functions, as well as in the posture maintenance. There is a number of conflicting reports on the multidirectional effects of adrenomimetics on the muscle tension, the release of acetylcholine from the motor nerve endings, and the state of the postsynaptic membrane of muscle fibers. The purpose of this review is to systematize the information concerning the effects of adrenergic compounds on different stages of the process of excitation transmission in peripheral synapses and to highlight recently revealed capabilities of the application of adrenergic compounds for the treatment of various diseases associated with neuromuscular pathology.

Keywords: synaptic transmission of excitation, muscle contractions, neuromuscular synapse, catecholamines, adrenoceptors