

УДК 612.1
DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38

РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.Р. Нигматуллина¹, Д.И. Садыкова¹, К.Р. Салахова¹,
Е.С. Сладникова^{1,2}, Л.Р. Хуснутдинова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;
² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Дофамин – эндогенный катехоламин, эффекты которого не ограничиваются центральной нервной системой. Так, дофамин влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, высвобождение гормонов, баланс натрия. Последние десятилетия активно изучается роль периферического дофамина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Цель обзора – обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся участия дофамина в регуляции системы кровообращения.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Результаты. Дофамин, являясь агонистом сердечных α - и β -адренорецепторов, оказывает положительные хронотропные и инотропные эффекты на сердце. В проксимальных артериях катехоламин вызывает дозозависимое сокращение, тогда как в дистальных артериях низкие концентрации дофамина приводят к дилатации, а высокие концентрации – к сокращению. Благодаря широкому разнообразию своих рецепторов дофамин оказывает кардиопротективный эффект, уменьшая гипертрофию и фиброз сердца. В экспериментальных работах с участием лабораторных животных показано, что катехоламин подавляет воспаление, опосредованное активацией инфламмосомы NLRP3 в кардиомиоцитах, снижает высвобождение IL-6 и эндотелина-1. Дофамин играет важную роль в патогенезе гипертонии, регулируя эпителиальный транспорт натрия и взаимодействуя с вазоактивными гормонами / гуморальными факторами, такими как альдостерон, ангиотензин, ренин, вазопрессин. Дофамин может оказывать и негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Использование агониста дофаминовых и адренергических рецепторов увеличивает риск смерти среди пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, а высокий уровень свободного катехоламина является независимым фактором риска будущих коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Выводы. Дофамин играет особую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Однако необходимо его дальнейшее изучение, а также исследование изменений концентрации катехоламина при различных патологиях системы кровообращения. В будущем это будет способствовать разработке эффективных диагностических, профилактических и терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: дофамин, катехоламины, дофаминовые рецепторы, сердечно-сосудистая система, гипертония, сердце.

Введение. Дофамин (3-гидрокситирамин, ДА) – один из пяти биогенных аминов, эндогенный катехоламин, оказывающий множество эффектов на различные процессы в организме: от регуляции деятельности центральной нервной системы (ЦНС) до поддержания артериального давления и уровня глюкозы [1]. ДА впервые был синтезирован в 1910 г. и первоначально рассматривался как слабый симпатомиметик [2]. Однако последующие исследования

открыли новые функции этого катехоламина. Ученые доказали, что ДА является предшественником норадреналина (НА) и адреналина (А), а также действует как нейротрансмиттер и имеет уникальное распределение в головном мозге и периферических тканях организма [3].

Цель исследования. Обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся участия дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Для написания литературного обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU. Глубина архивного поиска составила 40 лет, однако предпочтение отдавалось статьям, опубликованным в последние 10–15 лет.

Результаты и обсуждение. *Биосинтез дофамина и разнообразие его рецепторов.* Наибольшее количество ДА синтезируется в дофаминергических нейронах, однако обнаружено, что иммунные клетки и клетки других периферических тканей также экспрессируют необходимые ферменты для его образования [4, 5]. ДА синтезируется по катехоламиновому пути, первым этапом которого является превращение тирозина в L-3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА) под действием тирозингидроксилазы (ТГ) [3, 6]. Затем при участии декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC) из ДОФА образуется ДА [3]. После синтеза ДА либо сохраняется в синаптических везикулах для будущего высвобождения, либо гидролизуется с образованием последующих продуктов синтеза катехоламинов [4]. ДА – предшественник НА и А, которые последовательно синтезируются с помощью дофамин-β-гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы [3, 7]. При возбуждении нейрона ДА высвобождается в синаптическую щель. Избыток катехоламина возвращается в клетку путем обратного захвата при помощи транспортера дофамина (DAT), который располагается на пресинаптической мембране. Транспортер норадреналина (NET) также может участвовать в обратном захвате ДА в областях с низкой концентрацией DAT. После возвращения в нейрон ДА под воздействием везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2) переносится из цитоплазмы в синаптические пузырьки. Оставшийся в цитоплазме катехоламин инактивируется двумя путями: 1) ДА под воздействием моноаминоксидазы (MAO) дезаминируется до 3,4-дигидрофенилацетальдегида, который впоследствии окисляется до 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК); 2) из ДА при помощи катехол-O-метилтрансферазы (COMT)

образуется 3-метокситирамин (3-МТ). Дофамин также может окисляться, производя активные формы кислорода (АФК), которые вызывают повреждение клеток и нейродегенерацию [4].

Концентрация ДА в плазме человека составляет примерно 0,1 пмоль/мл. В основном он образуется в симпатических норадренергических нервных волокнах [3]. Помимо нервной системы, ДА может синтезироваться и локально в некоторых периферических органах и клетках [8, 9]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – один из основных источников периферического ДА [1]. Запасы ДА, его рецепторы, белки синтеза и транспорта были обнаружены также в селезенке и тимусе лабораторных крыс [10]. ДА может синтезироваться в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников и напрямую высвобождаться в кровотоки [11]. Концентрация свободного ДА в кровотоке варьируется в диапазоне от пиколярного до фемтолярного и составляет лишь 5 % катехоламина в плазме. Большая часть периферического ДА находится в двух биологически неактивных формах: конъюгирована в виде сульфатов или глюкуронидов. Период полураспада конъюгированных форм ДА в несколько раз больше, чем немодифицированного: несколько часов против нескольких минут [2]. Источниками конъюгированных форм ДА, по данным последних исследований, могут быть надпочечники [12]. В отличие от инактивации ДА путем дезаминирования или O-метилирования сульфоконъюгирование и глюкоронирование – обратимые процессы. Биологически активный ДА может быть обратно преобразован под действием β-глюкуронидазы и арилсульфатазы А, которые были обнаружены как в ЦНС, так и в периферических органах и тканях. Причины конъюгации и функции конъюгированного ДА неясны. Предполагают, что конъюгация ДА – защитный механизм, который используется для предотвращения накопления биологически активного катехоламина в кровотоке [4]. На сегодняшний день высокие уровни ДА в плазме крови недостаточно изучены. Одно из возможных объяснений – недооценка объ-

ема синтеза и метаболизма катехоламина в ненеурональных клетках на периферии [2]. Эта гипотеза подтверждается высокой экскрецией ДОФУК и гомованилиновой кислоты с мочой, а также значительными концентрациями конъюгатов ДА на периферии [13].

Дофамин в организме выполняет широкий спектр функций, воздействуя на различные типы клеток благодаря большому разнообразию рецепторов. Дофаминовые рецепторы относятся к семейству трансмембранных (GPCR) [2]. Рецепторы ДА функционально классифицируются на D1-подобные (стимулирующие рецепторы D1R и D5R) и D2-подобные подтипы (ингибирующие рецепторы D2RL, D2RS, D3R и D4R) на основании их способности стимулировать образование или ингибирование циклического аденозинмонофосфата [3]. В ЦНС рецепторы дофамина широко распространены, поскольку они участвуют в контроле движений, познания, эмоций, а также в нейроэндокринной секреции. На периферии дофаминовые рецепторы наиболее часто встречаются в почках, сердечно-сосудистой системе и гипофизе [14].

Дофамин и сердечно-сосудистая система. В 1960 г. Эрингер и Хорникевич доказали, что дефицит ДА занимает ключевое место в патогенезе болезни Паркинсона [4]. Снижение уровня ДА характерно для синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а повышение – для шизофрении [2].

ДА – важный игрок и на периферии [2]. Так, в 1972 г. была впервые описана его роль в почечной и сердечно-сосудистой системах [15]. С тех пор было доказано, что катехоламин регулирует моторику ЖКТ, баланс натрия в организме, секрецию гормонов, кровяное давление [4]. Исследования последних лет показывают, что ДА может оказывать существенное влияние на функцию иммунных клеток и являться важным иммуномодулирующим фактором [2].

Дофамин значим для регуляции не только артериального давления, но и всей сердечно-сосудистой системы [2]. Он не проходит через гематоэнцефалический барьер, соответственно, обнаруживаемый в сердце или плазме

крови катехоламин вырабатывается в периферических органах [16]. В сердце концентрация дофамина определяется в высоком наномолярном диапазоне, что позволяет предположить, что катехоламин в этом органе может образовываться ненеуронно. Исследования показали, что ДА может синтезироваться в сердце независимо от норадренергических нервов, предположительно – в хромоаффинных клетках, обнаруженных в параганглиях сердца [4]. Дофамин определяется даже после ортотопической трансплантации человеческого сердца, хотя и в более низких концентрациях [17].

Сосуды. В сердечно-сосудистой системе ДА действует через D1- и D2-подобные рецепторы, экспрессируемые в сердце человека, а также в почечных, коронарных, брыжеечных и церебральных артериях [2]. Ozono и соавт. в своем исследовании определили D1-подобные рецепторы в кардиомиоцитах крыс, и плотность этих рецепторов была выше в предсердиях, чем в желудочках [18]. В большинстве тканей и некоторых иммунных клетках D2-подобные рецепторы обладают противовоспалительными и антифиброзными свойствами, тогда как противовоспалительные эффекты D1-подобных рецепторов по большей части связаны с регуляцией окислительного стресса и функцией инфильтрирующих иммунных клеток [8]. Интересно, что в венах экспрессия этих рецепторов не была обнаружена [2, 19]. Данный факт указывает на то, что влияние ДА на сосудистую сеть в первую очередь сосредоточено вокруг артериальных сосудов [2]. Экспрессия рецепторов ДА отличается в зависимости от слоя кровеносного сосуда. D1-подобные рецепторы обнаруживаются в медиальном слое кровеносных сосудов, D2-подобные – в адвентиции и интиме [20]. Эффекты ДА зависят от подмножества рецепторов, расположенных в определенной области, и его концентрации. В проксимальных артериях ДА вызывает дозозависимое сокращение, тогда как в дистальных артериях низкие концентрации дофамина приводят к дилатации, а высокие концентрации – к сокращению [21]. Высокие концентрации ДА могут

увеличивать высвобождение НА. Таким образом, ДА действует как непрямо́й симпатомиметический препарат, а высвобождаемый норадреналин стимулирует вазоконстрикцию через α_1 -адренорецепторы [16].

Сердце. ДА является агонистом сердечных α - и β -адренорецепторов. ДА, действуя через β -адренорецептор, оказывает положительные хронотропные и инотропные эффекты на сердце [16]. В экспериментальной работе с участием животных было показано, что низкая доза дофамина, введенная собаке внутривенно, приводила к положительному инотропному эффекту, и только при более высокой дозе отмечался положительный хронотропный эффект [22]. Концентрации ДА в сердце достаточно высоки, чтобы оказывать положительное инотропное действие даже в эксплантированных сердцах пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [23]. В изолированных препаратах предсердий человека дофамин мог вызывать положительные инотропные эффекты через α_1 -адренорецепторы [24]. Исследования последних лет показывают, что, предположительно, дофамин увеличивает силу сокращения и посредством стимуляции рецепторов D1 на кардиомиоцитах в сердце [16]. У трансгенных мышей с повышенной экспрессией человеческого рецептора дофамина D1 только в кардиомиоцитах агонист рецептора дофамина D1 SKF-38393 оказывал положительный инотропный эффект. Это указывает на то, что человеческий рецептор дофамина D1 может увеличить силу сердечного сокращения в сердце млекопитающих [25]. Существует возрастная зависимость эффектов ДА в сердце [16]. Matsuoto и соавт. обнаружили, что экспрессия рецепторов дофамина типа D1A в сердце выше у крыс в возрасте 4 нед. по сравнению с 8- и 20-недельными [26]. Схожие результаты были получены и в сердцах лабораторных кроликов [27].

В сердце ДА принимает участие в гипертрофии и фиброзе миокарда. Его рецепторы экспрессируются в стенках предсердий и желудочков [8]. В эндокарде, миокарде и эпикарде, кровеносных сосудах были обнару-

жены все пять подтипов дофаминовых рецепторов [19, 28]. Конкретная роль каждого рецептора в сердце еще не выяснена [8]. В одном из экспериментов было обнаружено, что передача сигналов рецептора D1 подавляла воспаление, опосредованное активацией инфламмосомы NLRP3 в кардиомиоцитах, обработанных доксорубицином, и уменьшала повреждение сердца и фиброз у мышей, получавших противоопухолевый препарат [29]. NLRP3-инфламмосома – связующее звено между отложением атерогенных липопротеидов в стенке артериальных сосудов и воспалением, способствующим возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [30, 31]. На моделях крыс было показано, что стимуляция D2-подобных рецепторов бромкриптином в культурах желудочковых миоцитов новорожденных животных ингибировала индуцированную ангиотензином II гипертрофию желудочковых миоцитов и уменьшала апоптоз в миоцитах, подвергнутых ишемии / реперфузионному повреждению [32, 33]. Ученые пришли к выводу, что бромкриптин, агонист дофамина, может оказывать кардиопротективный эффект, уменьшая гипертрофию [34]. У здоровых мышей линии C57BL/6J активация рецептора D3 прамипексолом уменьшала гипертрофию сердца после введения морфина [35]. В экспериментах *ex vivo* и *in vitro* активация рецептора D4 с помощью агониста рецептора PD168077 улучшала сердечную функцию при ишемии/реперфузии, уменьшала размер инфаркта и повышала жизнеспособность поврежденных кардиомиоцитов [36].

Niewiarowska-Sendo и соавт. в серии исследований обнаружили, что в эндотелиальных клетках суманирол, специфический агонист рецептора D2, снижает избыточную продукцию активных форм кислорода, вызванную брадикинином, и этот эффект сопровождается повышенным синтезом оксида азота. Костимуляция эндотелиальных клеток агонистами рецептора брадикинина типа 2 и рецептора D2 подавляла высвобождение IL-6 и эндотелина-1 и модулировала экспрессию маркеров апоптоза, таких как Bcl-2, Bcl-xL, Bax. Полученные резуль-

таты свидетельствуют о том, что агонист рецептора D2 противодействует прооксидантным, провоспалительным и проапоптотическим эффектам, уменьшая эндотелиальную дисфункцию [37]. Обнаружено, что провоспалительные цитокины, например IL-1 β , который играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, способствуют дифференцировке мезэнцефалических клеток-предшественников в дофаминергические нейроны [38, 39].

В эндотелиальных клетках дофамин ингибирует секрецию фактора фон Виллебранда (VWF) через рецепторы D2-D4. VWF – адгезивный гликопротеин, который играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к сосудистому субэндотелию [40]. В многоцентровых исследованиях было доказано, что повышенная активность VWF является независимым фактором риска развития тяжелого течения ИБС [41, 42].

Гипертония. Дофамин играет важную роль в патогенезе гипертонии, регулируя эпителиальный транспорт натрия и взаимодействуя с вазоактивными гормонами / гуморальными факторами, такими как альдостерон, ангиотензин, эндотелин, ренин, вазопрессин и др. Все подтипы дофаминовых рецепторов участвуют в регуляции баланса натрия индивидуально и путем взаимодействия друг с другом. Все рецепторы, за исключением D4, обладают также и антиоксидантными свойствами. Дефицит продукции дофамина и/или дисфункция дофаминовых рецепторов способствуют развитию различных форм гипертонии как у людей, так и у животных [43]. Olsen и соавт. в своем исследовании обнаружили дозозависимый эффект экзогенного дофамина, оказываемый на регуляцию артериального давления. Более высокие дозы дофамина (7,5, 10 и 12,5 мкг/кг/мин) увеличивали сердечный выброс и среднее артериальное давление, тогда как более низкие (1–2 мкг/кг/мин) снижали среднее значение артериального давления [2, 44]. В высоких концентрациях дофамин может взаимодействовать с адренергическими рецепторами, включая α -адренергические, которые опосредуют почечные сосудорасширяющие эффекты [44]. Активация D1-подобных рецепторов может вызывать почеч-

ную вазодилатацию, диуретический и натрийуретический эффекты. Передача сигналов через D1-подобные рецепторы уменьшает поступление Na⁺ путем ингибирования активности Na/H-обменника и Na/K-аденозинтрифосфатазы [2, 45]. На моделях спонтанно гипертензивных крыс было обнаружено, что карбидопа, которая приводит к снижению концентрации периферического дофамина, значительно ускоряла развитие гипертонии, снижала экскрецию натрия с мочой и уровень мочевого и почечного дофамина [46]. У людей блокада D1-подобного рецептора при применении элопипама, антагониста длительного действия, вызывала повышение артериального давления, в то время как лечение фенолдопамом, агонистом рецептора D1, его безопасно и эффективно снижало [47, 48].

Отрицательные эффекты дофамина. Несмотря на большое количество работ, посвященных кардиопротективным эффектам ДА, в части исследований сообщается и об его негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему [2]. Хэмптон и соавт. обнаружили, что применение ибопамина, агониста дофаминовых и адренергических рецепторов, увеличивало риск смерти среди пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью [49]. Дофамин и препараты, действующие на дофаминовые рецепторы, также могут оказывать и проаритмическое действие, однако частота дофамин-ассоциированных аритмий относительно невелика [2, 50]. В другом, японском исследовании ученые выявили, что уровень свободного ДА в плазме рос в связи со снижением функции левого желудочка и увеличением маркеров воспаления. У пациентов с более высокими уровнями ДА была более низкая фракция выброса левого желудочка и более высокие уровни мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и фибриногена, чем у пациентов с более низкими уровнями катехоламина. Высокий уровень свободного ДА являлся независимым фактором риска будущих коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [51].

Заключение. Дофаминергическая система оказывает существенное влияние на многие

функции в организме как в ЦНС, так и на периферии. Благодаря большому разнообразию рецепторов ДА регулирует моторику ЖКТ, баланс натрия, секрецию гормонов. Особую роль катехоламин играет и в регуляции сердечно-сосудистой системы: обладает кардиопротективным действием (уменьшает гипертрофию и фиброз в сердце), регулирует кровяное давление, ингибирует опосредованное инфламмосомой NLRP3 воспаление, подавляет высвобождение IL-6 и эндотелина-1 в эндотелиальных клетках. Дофамин может оказывать и негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к развитию дофамин-ассоциирован-

ных аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако физиологические концентрации дофамина во многих органах и тканях, особенно в периферических системах, остаются неясными из-за относительной скудности данных по этой теме и большой вариабельности проведенных экспериментов. Необходимо дальнейшее изучение дофаминергической системы, исследование ее изменений при таких патологиях сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз и семейная гиперхолестеринемия. В будущем это будет способствовать разработке более эффективных диагностических, профилактических и терапевтических мероприятий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417 (URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И.

Литературный поиск: Салахова К.Р., Слестникова Е.С., Хуснутдинова Л.Р.

Написание и редактирование текста: Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Слестникова Е.С.

Литература

1. Mackie P., Lebowitz J., Saadatpour L., Nikoloff E., Gaskill P., Khoshbouei H. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 21–35. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.020.
2. Channer B., Matt S.M., Nikoloff-Bybel E.A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023; 75 (1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618.
3. Arreola R., Alvarez-Herrera S., Pérez-Sánchez G., Becerril-Villanueva E., Cruz-Fuentes C., Flores-Gutierrez E.O., Garcés-Alvarez M.E., de la Cruz-Aguilera D.L., Medina-Rivero E., Hurtado-Alvarado G., Quintero-Fabián S., Pavón L. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 3160486. DOI: 10.1155/2016/3160486.
4. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15 (1): 114–164. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4.
5. Mezey E., Eisenhofer G., Hansson S., Hunyady B., Hoffman B.J. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology.* 1998; 67 (5): 336–348. DOI: 10.1159/000054332.
6. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Kopin I.J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (3): 800–811. DOI: 10.1124/jpet.103.049270.
7. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted serotonergic and sympathoadrenal systems in patients with chronic heart failure may serve as new therapeutic targets and novel biomarkers to assess severity, progression and response to treatment. *Cardiology.* 2009; 113 (4): 277–286. DOI: 10.1159/000205962.
8. Moore S.C., Vaz de Castro P., Yaqub D., Jose P.A., Armando I. Anti-Inflammatory Effects of Peripheral Dopamine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13816. DOI: 10.3390/ijms241813816.

9. Miyajima K., Kawamoto C., Hara S., Mori-Kojima M., Ohye T., Sumi-Ichinose C., Saito N., Sasaoka T., Metzger D., Ichinose H. Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100544. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100544.
10. Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Dopamine, vesicular transporters and dopamine receptor expression and localization in rat thymus and spleen. *J Neuroimmunol.* 2009; 206: 5–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.09.018.
11. Wolfovitz E., Grossman E., Folio C.J., Keiser H.R., Kopin I.J., Goldstein D.S. Derivation of urinary dopamine from plasma dihydroxyphenylalanine in humans. *Clin Sci (Lond).* 1993; 84 (5): 549–557. DOI: 10.1042/cs0840549.
12. Uutela P., Karhu L., Piepponen P., Käenmäki M., Ketola R.A., Kostiaainen R. Discovery of dopamine glucuronide in rat and mouse brain microdialysis samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009; 81 (1): 427–434. DOI: 10.1021/ac801846w.
13. Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P., Hooper D., Fändriks L., Lonroth H., Hunyady B., Mezey E. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (11): 3864–3871. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
14. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998; 78 (1): 189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
15. Goldberg L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev.* 1972; 24 (1): 1–29.
16. Neumann J., Hofmann B., Dhein S., Gergs U. Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.
17. Regitz V., Bossaller C., Strasser R., Schüler S., Hetzer R., Fleck E. Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation.* 1990; 82 (2): 620–623. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.620.
18. Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C., Botkin S.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M. Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart. *Hypertension.* 1996; 27: 693–703. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.693.
19. Tonnarini G., Parlapiano C., Cavallotti D., Tego A., Curione M., Giancaspro G., Vincentelli G.M., Leone S., Cavallotti C. Dopamine receptor subtypes in the human coronary vessels of healthy subjects. *J Recept Signal Transduct Res.* 2011; 31 (1): 33–38. DOI: 10.3109/10799893.2010.506878.
20. Mohanty P.K., Sowers J.R., Thames M.D., Beck F.W., Kawaguchi A., Lower R.R. Myocardial norepinephrine, epinephrine and dopamine concentrations after cardiac autotransplantation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7 (2): 419–424. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80515-0.
21. Toda N., Okunishi H., Okamura T. Responses to dopamine of isolated human gastroepiploic arteries. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 297: 86–97.
22. Endoh M. Effects of dopamine on sinus rate and ventricular contractile force of the dog heart in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1975; 55 (4): 475–486. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07422.x.
23. Brodde O.E., Vogelsang M., Broede A., Michel-Reher M., Beisenbusch-Schäfer E., Hakim K., Zerkowski H.R. Diminished responsiveness of Gs-coupled receptors in severely failing human hearts: no difference in dilated versus ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31 (4): 585–594. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00018.
24. Wagner J., Schümann H.J., Knorr A., Rohm N., Reidemeister J.C. Stimulation by adrenaline and dopamine but not by noradrenaline of myocardial alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects in human atrial preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1980; 312 (1): 99–102. DOI: 10.1007/BF00502581.
25. Abella L.R., Jacob H., Hesse C., Hofmann B., Schneider S., Schindler L., Keller M., Buchwalow I.B., Jin C., Panula P., Dhein S., Klimas J., Hadova K., Gergs U., Neumann J. Initial characterization of a transgenic mouse with overexpression of the human D1-dopamine receptor in the heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024; 397 (7): 4939–4959. DOI: 10.1007/s00210-023-02901-y.
26. Matsumoto T., Ozono R., Sasaki N., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Carey R.M., Kambe M. Type 1A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 673–677. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00270-8.
27. Ding G., Wiegerinck R.F., Shen M., Cojoc A., Zeidenweber C.M., Wagner M.B. Dopamine increases L-type calcium current more in newborn than adult rabbit cardiomyocytes via D1 and beta2 receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (5): 2327–2335. DOI: 10.1152/ajpheart.00993.2007.
28. Cavallotti C., Mancone M., Bruzzone P., Sabbatini M., Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart Vessels.* 2010; 25 (5): 432–437. DOI: 10.1007/s00380-009-1224-4.

29. Liu J., Jin Y., Wang B., Wang Y., Zuo S., Zhang J. Dopamine D1 receptor alleviates doxorubicin-induced cardiac injury by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 561: 7–13. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.098.
30. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Самойлова Ю.О., Сиротина М.А., Мальшиева Д.А., Маслов Л.Н. NLRP3 инфламасома в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (4): 5649. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649>.
31. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16 (7): 389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
32. Li H., Shi S., Sun Y.H., Zhao Y.J., Li Q.F., Li H.Z., Wang R., Xu C.Q. Dopamine D2 receptor stimulation inhibits angiotensin II-induced hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36 (3): 312–318. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05064.x.
33. Li H.Z., Guo J., Gao J., Han L.P., Jiang C.M., Li H.X., Bai S.Z., Zhang W.H., Li G.W., Wang L.N., Li H., Zhao Y.J., Lin Y., Tian Y., Yang G.D., Wang R., Wu L.Y., Yang B.F., Xu C.Q. Role of dopamine D2 receptors in ischemia/reperfusion induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Biomed Sci.* 2011; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/1423-0127-18-18.
34. Aguayo-Cerón K.A., Calzada-Mendoza C.C., Méndez-Bolaina E., Romero-Nava R., Ocharan-Hernández M.E. The regulatory effect of bromocriptine on cardiac hypertrophy by prolactin and D2 receptor modulation. *Clin Exp Hypertens.* 2020; 42 (7): 675–679. DOI: 10.1080/10641963.2020.1772814.
35. Gaweda G., Iyer R.P., Shaver P.R., Grilo G.A., Dinkins M.L., Stoffel H.J., Clemens S., de Castro Brás L.E. Dopamine receptor D3 agonist (Pramipexole) reduces morphine-induced cardiac fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529 (4): 1080–1085. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.137.
36. Liu X.S., Zeng J., Yang Y.X., Qi C.L., Xiong T., Wu G.Z., Zeng C.Y., Wang D.X. DRD4 Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Association With PI3K/AKT Mediated Glucose Metabolism. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 619426. DOI: 10.3389/fphar.2020.619426.
37. Niewiarowska-Sendo A., Kozik A., Guevara-Lora I. Influence of bradykinin B2 receptor and dopamine D2 receptor on the oxidative stress, inflammatory response, and apoptotic process in human endothelial cells. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0206443. DOI: 10.1371/journal.pone.0206443.
38. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J.W., Carvey P.M. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol.* 1998; 149 (2): 411–423. DOI: 10.1006/exnr.1998.6715.
39. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 589654. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589654.
40. Zarei S., Frieden M., Rubi B., Villemain P., Gauthier B.R., Maechler P., Vischer U.M. Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2-D4 receptors. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (7): 1588–1595. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01998.x.
41. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., Evans A., Ducimetiere P., Juhan-Vague I., PRIME Study Group. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004; 109 (11): 1343–1348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120705.55512.EC.
42. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332 (10): 635–641. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003.
43. Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (2): 551–569. DOI: 10.1152/ajpheart.01036.2007.
44. Olsen N.V., Olsen M.H., Bonde J., Kanstrup I.L., Plum I., Strandgaard S., Leyssac P.P. Dopamine natriuresis in salt-repleted, water-loaded humans: a dose-response study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 43 (5): 509–520. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00589.x.
45. Banday A.A., Lokhandwala M.F. Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10 (4): 268–275. DOI: 10.1007/s11906-008-0051-9.
46. Yoshimura M., Kambara S., Okabayashi H., Takahashi H., Ijichi H. Effect of decreased dopamine synthesis on the development of hypertension induced by salt loading in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987; 9 (7): 1141–1157. DOI: 10.3109/10641968709160039.

47. *Tumlin J.A., Dunbar L.M., Oparil S., Buckalew V., Ram C.V., Mathur V., Ellis D., McGuire D., Fellmann J., Luther R.R.* Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med.* 2000; 7 (6): 653–662. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02039.x.
48. *Haney M., Ward A.S., Foltin R.W., Fischman M.W.* Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 155 (4): 330–337. DOI: 10.1007/s002130100725.
49. *Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X., Cowley A.J., Ardia A., Block P., Cortina A., Cserhalmi L., Follath F., Jensen G., Kayanakis J., Lie K.I., Mancina G., Skene A.M.* Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet.* 1997; 349 (9057): 971–977. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)10488-8.
50. *Tisdale J.E., Patel R., Webb C.R., Borzak S., Zarowitz B.J.* Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38 (2): 167–180. DOI: 10.1016/s0033-0620(05)80005-2.
51. *Abe M., Iwaoka M., Nakamura T., Kitta Y., Takano H., Kodama Y., Kawabata K., Obata J.E., Mende A., Kobayashi T., Fujioka D., Saito Y., Hasebe H., Kugiyama K.* Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71 (5): 688–692. DOI: 10.1253/circj.71.688.

Поступила в редакцию 10.09.2024; принята 07.11.2024.

Авторский коллектив

Нигматуллина Рафина Рамазановна – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Садыкова Динара Ильгизаровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: sadykovadi@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>.

Салахова Карина Равилевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: karina.salakh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>.

Сластникова Евгения Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; врач детский кардиолог, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. 420012, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 140; e-mail: e.slastnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>.

Хуснутдинова Лилия Ринатовна – старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>.

Образец цитирования

Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Сластникова Е.С., Хуснутдинова Л.Р. Роль дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 25–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38.

ROLE OF DOPAMINE IN THE REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

R.R. Nigmatullina¹, D.I. Sadykova¹, K.R. Salakhova¹,
E.S. Slastnikova^{1,2}, L.R. Khusnutdinova¹

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Dopamine is an endogenous catecholamine and its effects are not limited to the central nervous system. Thus, dopamine affects the gastrointestinal motility, hormone release, and sodium balance. Recently, the role of peripheral dopamine in regulating cardiac functions has been studied by various scientists. The aim of the review is to summarize the currently available data on the role of dopamine in cardiac regulation.

Materials and Methods. Papers from PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.RU were analyzed for the literature review.

Results. Dopamine, being an agonist of cardiac α - and β -adrenergic receptors, has positive chronotropic and inotropic cardiac effects. In proximal arteries, catecholamine causes dose-dependent contraction, whereas in distal arteries, low dopamine concentration leads to dilation, while high concentration causes contraction. Due to the wide variety of receptors, dopamine has a cardioprotective effect, reducing cardiac hypertrophy and fibrosis. Experimental studies with laboratory animals have shown that catecholamine suppresses inflammation mediated by NLRP3 inflammasome activation in cardiomyocytes, and reduces IL-6 and endothelin-1 release. Dopamine plays an important role in the pathogenesis of hypertension by regulating epithelial sodium transport and interacting with vasoactive hormones/humoral factors such as aldosterone, angiotensin, renin, and vasopressin. Dopamine may also have a negative cardiac effect. Use of a dopamine-adrenergic receptor agonist increases mortality risk among patients with advanced heart failure. High level of free catecholamine is an independent risk factor for future coronary events in patients with coronary heart disease.

Conclusion. Dopamine plays a special role in cardiac regulation. However, further studies are desirable, as it is necessary to examine the changes in the catecholamine concentration in various cardiac pathologies. In the future, it will contribute to the development of effective diagnostic, preventive and therapeutic measures.

Key words: dopamine, catecholamine, dopamine receptors, cardiovascular system, hypertension, heart.

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00417 (Available at: <https://rscf.ru/project/23-15-00417/>).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Nigmatullina R.R., Sadykova D.I.

Literature search: Salakhova K.R., Slastnikova E.S., Khusnutdinova L.R.

Text writing and editing: Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Salakhova K.R., Slastnikova E.S.

References

1. Mackie P., Lebowitz J., Saadatpour L., Nikoloff E., Gaskill P., Khoshbouei H. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 21–35. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.020.
2. Channer B., Matt S.M., Nikoloff-Bybel E.A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023; 75 (1): 62–158. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000618.

3. Arreola R., Alvarez-Herrera S., Pérez-Sánchez G., Becerril-Villanueva E., Cruz-Fuentes C., Flores-Gutierrez E.O., Garcés-Alvarez M.E., de la Cruz-Aguilera D.L., Medina-Rivero E., Hurtado-Alvarado G., Quintero-Fabián S., Pavón L. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 3160486. DOI: 10.1155/2016/3160486.
4. Matt S.M., Gaskill P.J. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15 (1): 114–164. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4.
5. Mezey E., Eisenhofer G., Hansson S., Hunyady B., Hoffman B.J. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology.* 1998; 67 (5): 336–348. DOI: 10.1159/000054332.
6. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Kopin I.J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (3): 800–811. DOI: 10.1124/jpet.103.049270.
7. Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Jourjikiya R.K., Mukhamedyarov M.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Palotás A. Disrupted serotonergic and sympathoadrenal systems in patients with chronic heart failure may serve as new therapeutic targets and novel biomarkers to assess severity, progression and response to treatment. *Cardiology.* 2009; 113 (4): 277–286. DOI: 10.1159/000205962.
8. Moore S.C., Vaz de Castro P., Yaqub D., Jose P.A., Armando I. Anti-Inflammatory Effects of Peripheral Dopamine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13816. DOI: 10.3390/ijms241813816.
9. Miyajima K., Kawamoto C., Hara S., Mori-Kojima M., Ohye T., Sumi-Ichinose C., Saito N., Sasaoka T., Metzger D., Ichinose H. Tyrosine hydroxylase conditional KO mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100544. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100544.
10. Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Dopamine, vesicular transporters and dopamine receptor expression and localization in rat thymus and spleen. *J Neuroimmunol.* 2009; 206: 5–13. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.09.018.
11. Wolfovitz E., Grossman E., Folio C.J., Keiser H.R., Kopin I.J., Goldstein D.S. Derivation of urinary dopamine from plasma dihydroxyphenylalanine in humans. *Clin Sci (Lond).* 1993; 84 (5): 549–557. DOI: 10.1042/cs0840549.
12. Uutela P., Karhu L., Piepponen P., Käenmäki M., Ketola R.A., Kostianen R. Discovery of dopamine glucuronide in rat and mouse brain microdialysis samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2009; 81 (1): 427–434. DOI: 10.1021/ac801846w.
13. Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P., Hooper D., Fändriks L., Lonroth H., Hunyady B., Mezey E. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (11): 3864–3871. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
14. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998; 78 (1): 189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
15. Goldberg L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev.* 1972; 24 (1): 1–29.
16. Neumann J., Hofmann B., Dhein S., Gergs U. Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 5042. DOI: 10.3390/ijms24055042.
17. Regitz V., Bossaller C., Strasser R., Schüler S., Hetzer R., Fleck E. Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation.* 1990; 82 (2): 620–623. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.620.
18. Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C., Botkin S.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M. Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart. *Hypertension.* 1996; 27: 693–703. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.693.
19. Tonnarini G., Parlapiano C., Cavallotti D., Tego A., Curione M., Giancaspro G., Vincentelli G.M., Leone S., Cavallotti C. Dopamine receptor subtypes in the human coronary vessels of healthy subjects. *J Recept Signal Transduct Res.* 2011; 31 (1): 33–38. DOI: 10.3109/10799893.2010.506878.
20. Mohanty P.K., Sowers J.R., Thames M.D., Beck F.W., Kawaguchi A., Lower R.R. Myocardial norepinephrine, epinephrine and dopamine concentrations after cardiac autotransplantation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7 (2): 419–424. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80515-0.
21. Toda N., Okunishi H., Okamura T. Responses to dopamine of isolated human gastroepiploic arteries. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 297: 86–97.

22. Endoh M. Effects of dopamine on sinus rate and ventricular contractile force of the dog heart in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1975; 55 (4): 475–486. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1975.tb07422.x.
23. Brodde O.E., Vogelsang M., Broede A., Michel-Reher M., Beisenbusch-Schäfer E., Hakim K., Zerkowski H.R. Diminished responsiveness of Gs-coupled receptors in severely failing human hearts: no difference in dilated versus ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31 (4): 585–594. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00018.
24. Wagner J., Schümann H.J., Knorr A., Rohm N., Reidemeister J.C. Stimulation by adrenaline and dopamine but not by noradrenaline of myocardial alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects in human atrial preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1980; 312 (1): 99–102. DOI: 10.1007/BF00502581.
25. Abella L.R., Jacob H., Hesse C., Hofmann B., Schneider S., Schindler L., Keller M., Buchwalow I.B., Jin C., Panula P., Dhein S., Klimas J., Hadova K., Gergs U., Neumann J. Initial characterization of a transgenic mouse with overexpression of the human D1-dopamine receptor in the heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024; 397 (7): 4939–4959. DOI: 10.1007/s00210-023-02901-y.
26. Matsumoto T., Ozono R., Sasaki N., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Carey R.M., Kambe M. Type 1A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 673–677. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00270-8.
27. Ding G., Wiegerinck R.F., Shen M., Cojoc A., Zeidenweber C.M., Wagner M.B. Dopamine increases L-type calcium current more in newborn than adult rabbit cardiomyocytes via D1 and beta2 receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294 (5): 2327–2335. DOI: 10.1152/ajpheart.00993.2007.
28. Cavallotti C., Mancone M., Bruzzone P., Sabbatini M., Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart Vessels*. 2010; 25 (5): 432–437. DOI: 10.1007/s00380-009-1224-4.
29. Liu J., Jin Y., Wang B., Wang Y., Zuo S., Zhang J. Dopamine D1 receptor alleviates doxorubicin-induced cardiac injury by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 561: 7–13. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.098.
30. Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Samoylova Yu.O., Sirotina M.A., Malysheva D.A., Maslov L.N. NLRP3 inflammasoma v patogeneze ostrogo infarkta miokarda: vzglyad kardiologa [NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2024; 29 (4): 5649. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649> (in Russian).
31. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16 (7): 389–406. DOI: 10.1038/s41569-019-0169-2.
32. Li H., Shi S., Sun Y.H., Zhao Y.J., Li Q.F., Li H.Z., Wang R., Xu C.Q. Dopamine D2 receptor stimulation inhibits angiotensin II-induced hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36 (3): 312–318. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.05064.x.
33. Li H.Z., Guo J., Gao J., Han L.P., Jiang C.M., Li H.X., Bai S.Z., Zhang W.H., Li G.W., Wang L.N., Li H., Zhao Y.J., Lin Y., Tian Y., Yang G.D., Wang R., Wu L.Y., Yang B.F., Xu C.Q. Role of dopamine D2 receptors in ischemia/reperfusion induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Biomed Sci*. 2011; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/1423-0127-18-18.
34. Aguayo-Cerón K.A., Calzada-Mendoza C.C., Méndez-Bolaina E., Romero-Nava R., Ocharan-Hernández M.E. The regulatory effect of bromocriptine on cardiac hypertrophy by prolactin and D2 receptor modulation. *Clin Exp Hypertens*. 2020; 42 (7): 675–679. DOI: 10.1080/10641963.2020.1772814.
35. Gaweda G., Iyer R.P., Shaver P.R., Grilo G.A., Dinkins M.L., Stoffel H.J., Clemens S., de Castro Brás L.E. Dopamine receptor D3 agonist (Pramipexole) reduces morphine-induced cardiac fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529 (4): 1080–1085. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.137.
36. Liu X.S., Zeng J., Yang Y.X., Qi C.L., Xiong T., Wu G.Z., Zeng C.Y., Wang D.X. DRD4 Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Association With PI3K/AKT Mediated Glucose Metabolism. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 619426. DOI: 10.3389/fphar.2020.619426.
37. Niewiarowska-Sendo A., Kozik A., Guevara-Lora I. Influence of bradykinin B2 receptor and dopamine D2 receptor on the oxidative stress, inflammatory response, and apoptotic process in human endothelial cells. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206443. DOI: 10.1371/journal.pone.0206443.
38. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J.W., Carvey P.M. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Exp Neurol*. 1998; 149 (2): 411–423. DOI: 10.1006/exnr.1998.6715.

39. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1 β in the Treatment of Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 589654. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589654.
40. Zarei S., Frieden M., Rubi B., Villemin P., Gauthier B.R., Maechler P., Vischer U.M. Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2-D4 receptors. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (7): 1588–1595. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01998.x.
41. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., Evans A., Ducimetiere P., Juhan-Vague I., PRIME Study Group. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004; 109 (11): 1343–1348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120705.55512.EC.
42. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332 (10): 635–641. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003.
43. Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (2): 551–569. DOI: 10.1152/ajpheart.01036.2007.
44. Olsen N.V., Olsen M.H., Bonde J., Kanstrup I.L., Plum I., Strandgaard S., Leyssac P.P. Dopamine natriuresis in salt-repleted, water-loaded humans: a dose-response study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 43 (5): 509–520. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00589.x.
45. Banday A.A., Lokhandwala M.F. Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10 (4): 268–275. DOI: 10.1007/s11906-008-0051-9.
46. Yoshimura M., Kambara S., Okabayashi H., Takahashi H., Ijichi H. Effect of decreased dopamine synthesis on the development of hypertension induced by salt loading in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987; 9 (7): 1141–1157. DOI: 10.3109/10641968709160039.
47. Tumlin J.A., Dunbar L.M., Oparil S., Buckalew V., Ram C.V., Mathur V., Ellis D., McGuire D., Fellmann J., Luther R.R. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med.* 2000; 7 (6): 653–662. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02039.x.
48. Haney M., Ward A.S., Foltin R.W., Fischman M.W. Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 155 (4): 330–337. DOI: 10.1007/s002130100725.
49. Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X., Cowley A.J., Ardia A., Block P., Cortina A., Cserhalmi L., Follath F., Jensen G., Kayanakis J., Lie K.I., Mancina G., Skene A.M. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet.* 1997; 349 (9057): 971–977. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)10488-8.
50. Tisdale J.E., Patel R., Webb C.R., Borzak S., Zarowitz B.J. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38 (2): 167–180. DOI: 10.1016/s0033-0620(05)80005-2.
51. Abe M., Iwaoka M., Nakamura T., Kitta Y., Takano H., Kodama Y., Kawabata K., Obata J.E., Mende A., Kobayashi T., Fujioka D., Saito Y., Hasebe H., Kugiyama K. Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71 (5): 688–692. DOI: 10.1253/circj.71.688.

Received September 10, 2024; accepted November 07, 2024.

Information about the authors

Nigmatullina Razina Ramazanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Sadykova Dinara Il'gizarovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: sadykovadi@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>.

Salakhova Karina Ravilevna, Postgraduate Student, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: karina.salakh@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>.

Slastnikova Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; Pediatric Cardiologist, Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 420012, Russia, Kazan, Orenburgskiy Tract St., 140; e-mail: e.slastnikova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>.

Khusnutdinova Liliya Rinatovna, Senior Assistant, Chair of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>.

For citation

Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Salakhova K.R., Slastnikova E.S., Khusnutdinova L.R. Rol' dofamina v regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy [Role of dopamine in the regulation of cardiovascular system]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. 2024; 4: 25–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-25-38 (in Russian).