

УДК 616.127-005.4:615.217.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-5-10>

Гетерогенность инотропной реакции сердечной мышцы человека на стимуляцию β_1 -адренорецепторов и их экспрессия при хронической ишемической болезни сердца

Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Сорокина А.И., Андреев С.Л.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследовать выраженность и сопряженность инотропной реакции миокарда пациентов, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС), на стимуляцию β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) с экспрессией этих рецепторов в кардиомиоцитах.

Материалы и методы. Изолированный миокард (фрагмент ушка правого предсердия) 46 пациентов с хронической ИБС получали при операции коронарного шунтирования. Инотропный ответ мышечных полосок оценивали в изометрическом режиме. Для воздействия на β_1 -АР использовали норадреналин (10^{-7} М) на фоне предварительной блокады α -АР. Экспрессию β_1 -АР определяли в тех же образцах миокарда методом вестерн-блоттинга.

Результаты. Установлено, что миокард рассматриваемой выборки больных ИБС характеризовался значительной гетерогенностью как инотропного ответа на стимуляцию β_1 -АР, так и выраженностью экспрессии этих рецепторов. При этом показано наличие значимой ($r = 0,72$; $p < 0,001$) прямой корреляционной зависимости между инотропным ответом мышечных полосок и экспрессией β_1 -АР в миокарде этих пациентов.

Заключение. Полученные данные подтверждают, что при формировании хронической ИБС выраженность инотропной реакции миокарда на активацию β_1 -АР значимо зависит от количества β_1 -АР. Выявленная зависимость отражает степень ремоделирования сердца в условиях рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: β_1 -адренорецепторы, миокард человека, хроническая ишемическая болезнь сердца

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 122020300183-4.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021).

Для цитирования: Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Сорокина А.И., Андреев С.Л. Гетерогенность инотропной реакции сердечной мышцы человека на стимуляцию β_1 -адренорецепторов и их экспрессия при хронической ишемической болезни сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(3):5–10. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-5-10>.

Heterogeneity of Human Cardiac Muscle Inotropic Response to Stimulation of β_1 -adrenergic Receptors and Their Expression in Chronic Coronary Heart Disease

Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Sorokina A.I., Andreev S.L.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the intensity and correlation between the inotropic responses of myocardium in patients with chronic coronary heart disease (CHD) upon stimulation of β_1 -adrenergic receptors (β_1 -AR) and the expression levels of these receptors in cardiomyocytes.

Materials and methods. Isolated myocardium (fragment of the right atrial appendage) from 46 patients with chronic CHD was obtained during coronary artery bypass grafting. The inotropic response of muscle strips was evaluated in an isometric condition. To affect β_1 -adrenergic receptors (β_1 -ARs), norepinephrine (10^{-7} M) was used under pre-blockade of α -adrenergic receptors (α -AR). The expression of β_1 -ARs was determined by Western blotting in the same myocardial samples.

Results. It has been established that the myocardium of this cohort of CHD patients demonstrated significant heterogeneity both in terms of the inotropic response to stimulation of β_1 -adrenergic receptors and the degree of their receptor expression. A significant positive correlation ($r = 0.72$; $p < 0.001$) was observed between the inotropic response of muscle strips and the expression level of β_1 -ARs in these patients' myocardium.

Conclusion. These findings confirm that the extent of the inotropic response of the myocardium to activation of β_1 -ARs significantly depends on the number of β_1 -ARs present when chronic CHD develops. This dependency reflects the degree of cardiac remodeling occurring in this pathology.

Keywords: β_1 -adrenergic receptors, human myocardium, chronic coronary heart disease

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out as part of the state assignment No. 122020300183-4.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (Minutes No. 208 dated January 20, 2021).

For citation: Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Sorokina A.I., Andreev S.L. Heterogeneity of Human Cardiac Muscle Inotropic Response to Stimulation of β_1 -adrenergic Receptors and Their Expression in Chronic Coronary Heart Disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(3):5–10. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-3-5-10>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что для хронических патологий сердца характерно развитие выраженной гиперсимпатикотонии, которая ведет к нарушению нейрогуморальной регуляции сердца [1, 2]. Показано, что длительное воздействие катехоламинов способно негативно влиять на состояние β -адренорецепторов (β -АР), расположенных в структуре мембран кардиомиоцитов [3, 4]. Ранее нами было показано, что моделирование сердечной недостаточности (СН) приводит к изменению параметров микровязкости мембран кардиомиоцитов [5]. Можно ожидать, что модификация мембранных структур клетки имеет

системный характер. Так, нами было показано изменение состава липидного бислоя мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза [6].

Модификация мембран, вероятно, является дополнительным фактором, способным влиять на количество рецепторов. Степень изменения числа β_1 -АР кардиомиоцитов может быть значимым фактором, определяющим реализацию насосной функции сердца [7]. При том, что для кардиомиоцитов описано наличие трех подтипов β -АР, подтип β_1 -АР составляет более 80% [8]. Рецепторы этого подтипа остаются преобладающими и в патологически измененном миокарде [9].

Цель – исследовать выраженность и сопряженность инотропной реакции миокарда пациентов, имеющих хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС), на стимуляцию β 1-АР с экспрессией этих рецепторов в кардиомиоцитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 46 пациентов с диагнозом хронической ИБС, стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК) по NYHA. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021).

Все пациенты имели в анамнезе инфаркт миокарда, и им было показано хирургическое лечение (операция аортокоронарного шунтирования). Перед включением в исследование пациентам проводили стандартное лабораторно-инструментальное обследование.

Хирургические вмешательства были выполнены с применением аппарата искусственного кровообращения, что предполагает иссечение фрагмента (биоптата) ушка правого предсердия при его подключении. Такой материал используется для лабораторных исследований миокарда человека [10, 11].

Используя бинокулярную лупу, из биоптата препарировали полоски с параллельным ходом мышечных волокон. Подробное описание выделения мышечных полосок и исследования их сократительной активности изложено ранее [12, 13]. Оставшуюся часть биоптата замораживали в жидком азоте для последующего исследования экспрессии белков β 1-АР.

Для воздействия на β 1-АР в раствор Кребса – Хензеляйта, используемый для суперфузии мышечных полосок, добавляли норадреналин (10^{-7} М) [14]. Для блокирования способности норадреналина активировать α -АР использовали фентоламин в концентрации 10^{-6} М [13, 15, 16]. Оценивали β 1-адренореактивность миокарда как инотропную реакцию мышечных полосок на стимуляцию β 1-АР. Регистрацию инотропной реакции мышечных полосок проводили в следующей последовательности: 1) при блокаде α -АР (фентоламин, 10^{-6} М), 2) при стимуляции β 1-АР (норадреналин, 10^{-7} М) на фоне блокады α -АР (фентоламин, 10^{-6} М). Наиболее выраженный инотропный эффект норадреналина развивался в течение 1,5 мин. Механограммы инотропной реакции записывали и обрабатывали, используя оригинальную программу MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Для оценки экспрессии белка β 1-АР использовали метод вестерн-блоттинга (иммуноблоттин-

га). Методика выполнялась аналогично описанию, приведенному в [12]. В настоящем исследовании для инкубирования мембран использовали первичные моноклональные антитела (ADRB1 Antibody, кат. № DF2709, Affinity Biosciences), специфичные к белку β 1-АР (1 : 500), а экспрессию белка β 1-АР оценивали относительно общего белка.

При статистической обработке результатов использовали программы StatSoft Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения выборки применяли критерий Шапиро – Уилка. Значения показателей приведены в виде их медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. При оценке статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена применен при оценке линейной связи количественных параметров. При $p < 0,05$ различие величин считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены типичные формы механограмм, регистрируемые в нашем исследовании. Видно, что при блокаде α -АР неселективным антагонистом фентоламином во всех случаях наблюдалось незначительное увеличение инотропного ответа мышечных полосок. Принципиально иной эффект наблюдался при воздействии на β 1-АР. Инотропный ответ на стимуляцию этих рецепторов характеризовался выраженной гетерогенностью. Мышечные полоски миокарда одних пациентов на включение в физиологический раствор норадреналина отвечали выраженным положительным инотропным ответом (рис. 1, а). Однако были пациенты, миокард которых показывал отрицательную инотропную реакцию на стимуляцию β 1-АР (рис. 1, б).

Миокард пациентов был проанализирован на выраженность экспрессии белка β 1-АР. На рис. 2 представлен типичный вид мембраны после выделения этих белков иммуноблоттингом. Видно, что и по этому показателю рассматриваемая выборка пациентов оказалась неоднородна. Между образцами миокарда некоторых пациентов наблюдалась более чем десятикратная разница.

Полученные результаты позволили предположить, что уровень экспрессии белков β 1-АР может вносить свой вклад в проявление функциональной активности миокарда конкретных пациентов. Для проверки этого предположения мы оценили наличие корреляционной зависимости между экспрессией белков β 1-АР и инотропным ответом мышечных полосок при воздействии на них норадреналином. Полученный результат представлен на рис. 3.

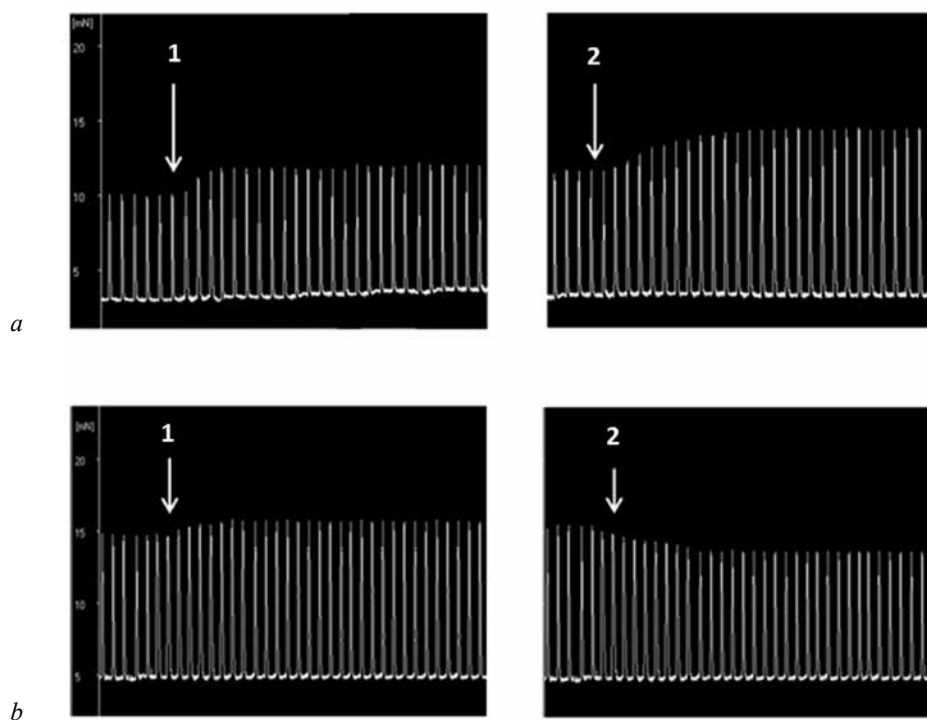


Рис. 1. Инотропная реакция мышечных трабекул на стимуляцию $\beta 1$ -АР с положительной (а) и отрицательной (б) динамикой. Добавлен в перфузионный раствор: 1 – фентоламин, 2 – норадреналин

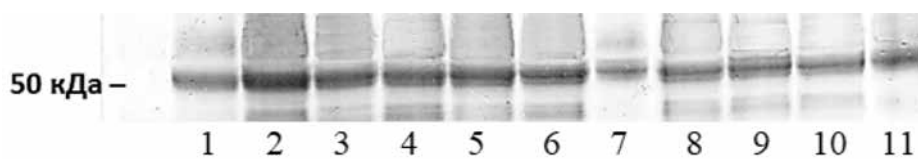


Рис. 2. Нитроцеллюлозная мембрана после иммуноблоттинга белков $\beta 1$ -АР из миокарда разных пациентов рассматриваемой выборки. 1–11 – исследуемые образцы миокарда пациентов; 50 кДа – определяемый размер белка

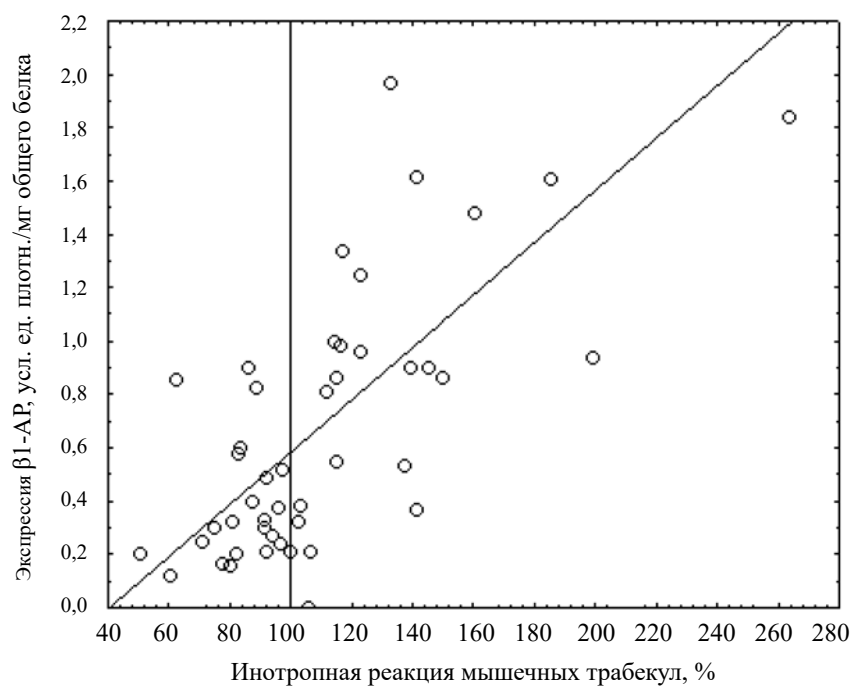


Рис. 3. Зависимость инотропной реакции мышечных трабекул при стимуляции $\beta 1$ -АР от уровня экспрессии белков $\beta 1$ -АР

Видно, что между этими показателями существует прямая корреляционная зависимость. Так, у пациентов, миокард которых характеризовался высоким уровнем экспрессии белков $\beta 1$ -АР, инотропный ответ изолированных мышечных полосок при воздействии на них норадреналином был выше ($r = 0,72$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с представлением о том, что высокий уровень активности симпатической нервной системы при ИБС является патогенетическим фактором, ведущим к хронической СН [17, 18]. При этом повышенный уровень катехоламинов может приводить к компенсаторному снижению плотности $\beta 1$ -АР на мембранах кардиомиоцитов или их десенситилизации, что позволяет снизить токсическое действие катехоламинов [19, 20].

Такие изменения в рецепторном аппарате АР кардиомиоцитов способствуют нарушению реакции миокарда на стимуляцию агонистами $\beta 1$ -АР (адренореактивность миокарда) и характеризуются дисрегуляцией процессов сокращения и расслабления [21]. Нарушение физиологических реакций миокарда вследствие реорганизации рецепторного аппарата $\beta 1$ -АР может приводить к ограничению возможностей инотропной поддержки пациентов при операции коронарного шунтирования, а также к значимому прогрессированию СН.

Считается, что ремоделирование кардиомиоцитов пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса сопровождается снижением инотропного эффекта β -АР по сравнению с тем, который наблюдается в нормальных кардиомиоцитах [22]. Механизмы таких изменений связаны с нарушением трансдукции внутриклеточного сигнала через аденилатциклазу и протеинкиназу А, которые влияют на транспорт ионов кальция и фосфорилирование кальций-транспортирующих белков [19]. Десенситилизация рецепторов при СН может быть обусловлена разобщением рецептора с G-белком в кардиомиоцитах, что нарушает регуляторный сигналинг симпатической нервной системы [23].

В нашем исследовании при формировании СН на фоне хронической ишемии миокарда нарушение регуляции симпатической нервной системой инотропной функции миокарда в большей степени определяется снижением количества $\beta 1$ -АР, а не их дисфункцией. Результаты исследования показали, что чем сильнее инотропная реакция миокарда пациентов, тем выше уровень экспрессии $\beta 1$ -АР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение регуляции инотропной функции миокарда при формировании хронической ИБС во многом определяется функциональным состоянием $\beta 1$ -АР миокарда. При этом для физиологического проявления активации $\beta 1$ -АР большее значение имеет изменение количества этих рецепторов, чем их десенситилизация. Выявленная зависимость отражает степень ремоделирования сердца в условиях рассматриваемой патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):180–188. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188.
2. Плотнокова И.В., Афанасьев С.А., Перевозникова Ю.Е., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Джаффарова О.Ю. Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):23–29. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29.
3. Du X. Sympatho-adrenergic mechanisms in heart failure: new insights into pathophysiology. *Medical Review*. 2021;21(1):47–77. DOI: 10.1515/mr-2021-0007.
4. Mahmood A., Ahmed K., Zhang Y. β -Adrenergic receptor desensitization/down-regulation in heart failure: a friend or foe? *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;1(9):925692. DOI: 10.3389/fcvm.2022.925692.
5. Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Горбунов А.С., Афанасьев С.А. Дыхание митохондрий и микровязкость их мембран в кардиомиоцитах крыс разного возраста при сердечной недостаточности. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S):146–152. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-146-152.
6. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза. *Биомедицинская химия*. 2007;53(5):541–546. DOI: 10.1134/S1990750808020066.
7. Liu T., Wu J., Shi S., Cui B., Xiong F., Yang S. et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling and dysfunction in rats with β -adrenergic receptor overactivation through restoring calcium handling and suppressing cardiomyocyte apoptosis. *Diabet. Vasc. Disease Research*. 2023;20(4):14791641231197106. DOI: 10.1177/14791641231197106.
8. Moniotte S., Kobzik L., Feron O., Trochu J.N., Gauthier C., Balligand J.L. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*. 2001;103(12):1649–1655. DOI: 10.1161/01.cir.103.12.1649.
9. Baker A.J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflugers Archiv: Eur. J. Physiol*. 2014;466(6):1139–1150. DOI: 10.1007/s00424-014-1491-5.

10. Pecha S., Geelhoed B., Kempe R., Berk E., Engel A., Gir-
dauskas E. et al. No impact of sex and age on beta-adrenocep-
tor-mediated inotropy in human right atrial trabeculae. *Acta*
Physiologica (Oxford, England). 2021;231(3):e13564. DOI:
10.1111/apha.13564.
11. Lemoine H., Schonell H., Kaumann A.J. Contribution of
 β 1- and β 2-adrenoceptors of human atrium and ventricle to
the effects of noradrenaline and adrenaline as assessed with
(-)-atenolol. *Brit. J. Pharmacol.* 1988;95(1):55–66. DOI:
10.1111/j.1476-5381.1988.tb16548.x.
12. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., Ах-
медов Ш.Д., Будникова О.В., Попов С.В. Особенности
сопряжения функционального и метаболического ремо-
делирования миокарда при коморбидном течении ишеми-
ческой болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. *Сахар-
ный диабет*. 2019;22(1):25–34. DOI: 10.14341/DM9735.
13. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Муслимова Э.Ф., Ко-
репанов В.А., Затолокин В.В., Ахмедов Ш.Д. Адreno-
реактивность β 1-адренорецепторов миокарда человека
при ИБС с сохраненной и низкой фракцией выброса ле-
вого желудочка и ее взаимосвязь со структурно-функци-
ональными параметрами сердца. *Физиология человека*.
2024;50(5):41–53. DOI: 10.31857/S0131164624050055.
14. Kaumann A.J., Hall J.A., Murray K.J., Wells F.C., Brown M.J.
A comparison of the effects of adrenaline and noradrenaline
on human heart: the role of beta 1- and beta 2-adrenoceptors
in the stimulation of adenylate cyclase and contractile force.
European Heart Journal. 1989;10(Suppl. B):29–37. DOI:
10.1093/eurheartj/10.suppl_b.29.
15. Osnes J.B., Aass H., Skomedal T. Adrenoceptors in myocar-
dial regulation: concomitant contribution from both alpha-
and beta-adrenoceptor stimulation to the inotropic response.
Basic Res. Cardiol. 1989;84(Suppl. 1):9–17. DOI: 10.1007/
BF02650342.
16. Афанасьев С.А., Лишманов Ю.Б., Кондратьев Б.Ю., Чер-
нявский А.М., Карпов Р.С. Фармакологические дока-
зательства нарушения адренореактивности миокарда в
условиях хронической коронарной ишемии. *Физиология
человека*. 1997;23(5):58–62.
17. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Недогода С.В.,
Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю. и др. Воздействие на ав-
тономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как
стратегическое направление лечения артериальной гипер-
тензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности.
Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):92–104.
DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5195.
18. Lymperopoulos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic ner-
vous system in heart failure: pathophysiology and therapy.
Circ. Res. 2013;113(6):739–753. DOI: 10.1161/CIRCRESA-
HA.113.300308.
19. Mora M.T., Gong J.Q.X., Sobie E.A., Trenor B. The role of
 β -adrenergic system remodeling in human heart failure: A
mechanistic investigation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2021;153:14–
25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.12.004.
20. Maaliki D., Jaffa A.A., Nasser S., Sahebkar A., Eid A.H. Ad-
renoceptor desensitization: current understanding of mecha-
nisms. *Pharmacol. Rev.* 2024;76(3):358–387. DOI: 10.1124/
pharmrev.123.000831.
21. De Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New insights in cardiac
 β -adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front.*
Pharmacol. 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904.
22. Seidel T., Navankasattusas S., Ahmad A., Diakos N.A.,
Xu W.D., Tristani-Firouzi M. et al. Sheet-like remodeling of
the transverse tubular system in human heart failure impairs
excitation-contraction coupling and functional recovery by
mechanical unloading. *Circulation*. 2017;135(17):1632–1645.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024470.
23. Rengo G., Perrone-Filardi P., Femminella G.D., Liccardo D.,
Zincarelli C., de Lucia C. et al. Targeting the β -adrenergic
receptor system through G-protein-coupled receptor kinase
2: a new paradigm for therapy and prognostic evaluation in
heart failure: from bench to bedside. *Circulation. Heart Fail-
ure*. 2012;5(3):385–391. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAIL-
URE.112.966895.

Информация об авторах

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и гено-
диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tursky@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Кондратьева Дина Степановна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и ге-
нодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, dina@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4004-2497>

Сорокина Анастасия Игоревна – лаборант-исследователь, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кар-
диологии, Томский НИМЦ, г. Томск, sorokina.anastasia.igorevna@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0870-5659>

Андреев Сергей Леонидович – канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ст. науч. сотрудник, отделение сердеч-
но-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, cardiolog@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>

(✉) **Афанасьев Сергей Александрович**, tursky@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025;
одобрена после рецензирования 24.02.2026;
принята к публикации 19.03.2026