



## Бета-адренореактивность миокарда пациентов при хронической ишемической болезни сердца с сохранённой и низкой фракцией выброса левого желудочка, их потребность в инотропной поддержке после операции коронарного шунтирования

Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Затолокин В.В., Андреев С.Л.

**Цель.** Оценить инотропный резерв миокарда с хронической ишемической болезнью сердца с сохранённой и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) при стимуляции  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов (АР), потребность пациентов в инотропной поддержке после хирургического лечения коронарной недостаточности.

**Материал и методы.** Исследовали инотропные реакции изолированных trabекул миокарда 16 пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ и 17 пациентов с низкой ФВ ЛЖ на стимуляцию  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР. Инотропный ответ trabекул оценивали в изометрическом режиме. Для воздействия на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР использовали агонисты на фоне предварительной блокады  $\alpha$ -АР. Всем пациентам выполняли операцию коронарного шунтирования. Рассчитывали индекс потребности пациентов в инотропных и вазопрессорных препаратах (ВИИ) в послеоперационном периоде.

**Результаты.** Показано, что адренореактивность trabekul пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ обеспечивается  $\beta_1$ -АР, а с низкой ФВ —  $\beta_2$ -АР, что составляет 150 (138; 163)% и 139 (120; 193)% соответственно. При этом общая  $\beta$ -адренореактивность trabekul при низкой ФВ ЛЖ оказывается ниже, чем при сохранённой ФВ ЛЖ ( $p=0,034$ ). Показатель ВИИ при низкой ФВ ЛЖ превышал пороговые значения и был в 3 раза больше, чем при сохранённой ФВ ЛЖ ( $p=0,007$ ).

**Заключение.** При хронической ишемической болезни сердца миокард сохраняет выраженную  $\beta$ -адренореактивность. При сохранённой ФВ ЛЖ основной вклад в  $\beta$ -адренореактивность миокарда вносят  $\beta_1$ -АР. При низкой ФВ ЛЖ  $\beta$ -адренореактивность определяется  $\beta_2$ -АР, но это не обеспечивает полной компенсации инотропных эффектов. Этот факт, вероятно, может быть одной из причин большей потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде именно у пациентов с низкой ФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** миокард человека, сократительная активность,  $\beta$ -адренорецепторы,  $\beta$ -адренореактивность миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инотропная поддержка.

**Отношения и деятельности:** нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Афанасьев С.А.\* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Кондратьева Д.С. — д.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Муслимова Э.Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Корепанов В.А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-2818-1419, Затолокин В.В. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3952-9983, Андреев С.Л. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4049-8715.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
turksy@cardio-tomsk.ru

ВИИ — индекс потребности пациентов в инотропных и вазопрессорных препаратах, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса,  $\beta$ -АР —  $\beta$ -адренорецептор, цАМФ — циклический аденоциммонофосфат.

**Рукопись получена** 27.02.2025

**Рецензия получена** 26.03.2025

**Принята к публикации** 02.04.2025



**Для цитирования:** Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Муслимова Э.Ф., Корепанов В.А., Затолокин В.В., Андреев С.Л. Бета-адренореактивность миокарда пациентов при хронической ишемической болезни сердца с сохранённой и низкой фракцией выброса левого желудочка, их потребность в инотропной поддержке после операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(11):6304. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6304. EDN: XWDRCS

## Assessment of the myocardial beta-adrenergic activity in patients with chronic coronary artery disease with preserved and reduced left ventricular ejection fraction and the need for inotropic support after coronary artery bypass grafting

Afanasyev S.A., Kondratieva D.S., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Zatolokin V.V., Andreev S.L.

**Aim.** To assess the myocardium inotropic reserve in patients with chronic coronary artery disease (CAD) with preserved and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) in  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoreceptor (AR) stimulation, and the need for inotropic support after surgical treatment of CAD.

**Material and methods.** Inotropic responses of isolated myocardial trabeculae to  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -AR stimulation were studied in 16 patients with preserved LVEF and 17 patients with reduced LVEF. The inotropic response of trabeculae was assessed in isometric mode. Agonists were used to effect  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -AR against the background of preliminary  $\alpha$ -AR block. All patients underwent coronary artery bypass grafting. Vasoactive inotropic score (VIS) in the postoperative period was calculated.

**Results.** Adrenergic activity of trabeculae in patients with preserved LVEF is provided by  $\beta_1$ -AR, and in patients with reduced LVEF — by  $\beta_2$ -AR, which is 150 (138; 163)% and 139 (120; 193)%, respectively. In this case, the total  $\beta$ -adrenergic reactivity of the trabeculae with reduced LVEF is lower than with preserved LVEF ( $p=0,034$ ). VIS in reduced LVEF exceeded the threshold values and was three times higher than with preserved LVEF ( $p=0,007$ ).

**Conclusion.** In chronic CAD, the myocardium retains pronounced  $\beta$ -adrenergic reactivity. With preserved LVEF, the main contribution to myocardial  $\beta$ -adrenergic reactivity is made by  $\beta_1$ -AR. With reduced LVEF,  $\beta$ -adrenergic reactivity is determined by  $\beta_2$ -AR, but this does not completely compensate inotropic effects. This fact may probably be one of the reasons for greater need for postoperative inotropic support in patients with reduced LVEF.

**Keywords:** human myocardium, contractility,  $\beta$ -adrenergic receptors, myocardial  $\beta$ -adrenergic reactivity, coronary artery disease, heart failure, inotropic support.

**Relationships and Activities:** none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Afanasyev S.A.\* ORCID: 0000-0001-6066-3998, Kondratieva D.S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Muslimova E.F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Korepanov V.A.

ORCID: 0000-0002-2818-1419, Zatolokin V.V. ORCID: 0000-0003-3952-9983, Andreev S.L. ORCID: 0000-0003-4049-8715.

\*Corresponding author: tursky@cardio-tomsk.ru

Received: 27.02.2025 Revision Received: 26.03.2025 Accepted: 02.04.2025

**For citation:** Afanasyev S.A., Kondratieva D.S., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Zatolokin V.V., Andreev S.L. Assessment of the myocardial beta-adrenergic activity in patients with chronic coronary artery disease with preserved and reduced left ventricular ejection fraction and the need for inotropic support after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11):6304. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6304. EDN: XWDRCS

### Ключевые моменты

- $\beta$ -адренореактивность миокарда является значимым фактором в развитии сердечной недостаточности.
- Ремоделирование сердечной мышцы в условиях хронической ишемической болезни сердца сопровождается изменением рецепторного аппарата кардиомиоцитов. При низкой фракции выброса левого желудочка  $\beta$ -адренореактивность реализуется за счёт активности 2 подтипа  $\beta$ -адренорецепторов.
- Смещение акцента  $\beta$ -адренореактивности в сторону 2 подтипа  $\beta$ -адренорецепторов не обеспечивает полной компенсации инотропных эффектов, характерных для миокарда пациентов с сохранённой фракцией выброса левого желудочка.

### Key messages

- Myocardial  $\beta$ -adrenergic reactivity is a significant factor in the development of heart failure.
- Cardiac remodeling in chronic coronary artery disease is accompanied by changes in cardiomyocyte receptors. With a reduced left ventricular ejection fraction,  $\beta$ -adrenergic reactivity is realized due to the activity of  $\beta$ 2-adrenergic receptors.
- Shifting  $\beta$ -adrenergic reactivity towards  $\beta$ 2-adrenergic receptors does not provide complete inotropic compensation characteristic of patients with preserved left ventricular ejection fraction.

Совершенствование техники хирургического вмешательства и медикаментозного обеспечения позволили снять много ограничений к хирургическому лечению коронарной недостаточности при ишемической болезни сердца (ИБС). Так, низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) уже не является жестким противопоказанием к проведению таких операций. Это существенно расширяет категорию пациентов, которым может быть оказано такое лечение, в т.ч. и старшей возрастной группы. Однако актуальным остается не столько сложность выполнения самого хирургического вмешательства, сколько эффективное послеоперационное восстановления пациентов. Предупреждение развития синдрома низкого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде является важным фактором, определяющим общий результат проводимого лечения. Это особенно актуально из-за того, что инотропную поддержку нужно проводить на фоне гиперактивации симпатического отдела вегетативной нервной системы [1-3].

Хорошо известно, что наиболее выраженный положительный инотропный эффект оказывают агонисты  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР). В миокарде эти рецепторы в основном представлены  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 подтипами. Показано, что в норме кардиомиоциты человека экспрессируют  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР в соотношении 4:1 [4]. Первый подтип  $\beta$ -АР активирует сигнальный каскад Gs-аденилилциклизаза-циклический аденоzinмоно-

фосфат (цАМФ)-протеинкиназа А и вызывает положительный инотропный и хронотропный эффекты [5]. В условиях хронической патологии сердечно-сосудистой системы рецепторный аппарат кардиомиоцитов значительно изменяется. Это связывают с развитием процесса их сенсибилизации из-за развития стойкой гиперсимпатикотонии. При этом отмечено, что снижение присутствия  $\beta$ -АР происходит за счёт  $\beta$ 1 подтипа, тогда как содержание  $\beta$ 2 не меняется [6]. Есть мнение, что сохраняющееся или даже увеличивающееся присутствие  $\beta$ 2-АР позволяет компенсировать потерю  $\beta$ 1-АР [7]. Вероятно, такие изменения, в определённой мере, позволяют сохранить возможность  $\beta$ -адренергической регуляции контракtilной функции сердца.

Цель: исследовать инотропный потенциал стимуляции  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР в миокарде пациентов при хронической ИБС с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ, и их потребность в инотропной поддержке после хирургического лечения коронарной недостаточности.

### Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое обсервационное исследование, в которое включено 33 пациента. Пациенты госпитализированы в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом хроническая ИБС в виде перенесенного в прошлом (давностью не менее 6 мес.) инфаркта миокарда, для планового проведения хирургического лечения коронарной недостаточности. Критериями невключения были ФВ ЛЖ 40-49%, острый инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, хроническая сердечная недостаточность функционального класса IV, фибрил-

ляция предсердий, хроническая болезнь почек стадии 3А и выше, гепатиты В и С, сахарный диабет, инфекционные, аутоиммунные миокардиты, онкологические и аутоиммунные заболевания, отказ пациента от проведения исследования. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали информированное согласие, а протокол исследования составлен в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021).

На этапе включения в исследование у пациентов измеряли рост, вес, окружность талии и рассчитывали индекс массы тела. Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводили эхокардиографическое исследование в М и 2D режимах в стандартных позициях на аппарате En Visor CHD Philips (Нидерланды). По результатам эхокардиографии оценивали ФВ ЛЖ, конечный систолический объем, конечный диастолический объем ЛЖ, индекс сферичности ЛЖ, выраженность гипертрофии и дилатации камер сердца, а также скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ. В общеклинической лаборатории у пациентов определяли уровень глюкозы и параметры липидного спектра крови.

Пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ были выделены в одну группу, а пациентов с низкой ФВ ЛЖ в другую. Операцию коронарного шунтирования выполняли с использованием искусственного кровообращения (ИК). Подключение аппарата ИК позволяет иссечь фрагмент ушка правого предсердия. Этот материал является признанным объектом для исследования миокарда человека в условиях *ex vivo* [8, 9]. В нашем исследовании иссечённый фрагмент использован для выделения мышечных трабекул (диаметром 0,5-0,7 мм и длиной 5-6 мм) и исследования их сократительной активности. Эти исследования проводили на установке для изучения возбудимых тканей (Scientific Instruments GmbH, Германия). Изолированные трабекулы фиксировали в термостабилизированную (36 °C) камеру объемом 1 мл, суперфузию трабекул осуществляли оксигенированным (O<sub>2</sub> — 95%, CO<sub>2</sub> — 5%) раствором Кребса-Хензеляйта следующего состава (мМ): NaCl (120); KCl (4,8); CaCl<sub>2</sub> (2,0); Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,2); KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,2); NaHCO<sub>3</sub> (20,0); глюкоза (10,0) [10]. Сократительную активность мышц регистрировали в изометрическом режиме при постоянной электрической стимуляции с частотой 0,5 Гц прямоугольными импульсами длительностью 5 мс. Оценивали развиваемое трабекулой напряжение в пересчете на её диаметр (мН/мм). Исследования начинали после 60 мин адаптации трабекул к режиму суперфузии и стимуляции [10].

Для воздействия на β1- и β2-АР изолированных трабекул использовали норадреналин и адреналин. Выбор этих катехоламинов определён тем, что их дей-

ствие на изолированный миокард предсердия человека хорошо изучено. Инотропный эффект норадреналина в низких концентрациях реализуется только через активацию β1-АР [11]. Напротив, эффект адреналина в основном реализуется через стимуляцию β2-АР [9]. Как и в ранее опубликованной работе [12], норадреналин и адреналин использовали в концентрации 10<sup>-7</sup> М. Для предупреждения возможного влияния на инотропную реакцию трабекул α-АР, исследования проводили на фоне блокады этих рецепторов фентоламином в концентрации 10<sup>-6</sup> М. Все фармакологические агенты добавляли в раствор Кребса-Хензеляйта, используемый для суперфузии трабекул. Исследования инотропной реакции изолированных трабекул выполняли по следующему протоколу: 1) После регистрации исходного сокращения трабекулы, из камеры быстро удаляли раствор Кребса-Хензеляйта, и заполняли её раствором Кребса-Хензеляйта с фентоламином (в таком растворе трабекула находилась в течение 20 мин); 2) Раствор в камере быстро заменяли на раствор Кребса-Хензеляйта с фентоламином и норадреналином (в таком растворе трабекула находилась в течение 20 мин); 3) Раствор в камере быстро меняли на раствор Кребса-Хензеляйта с фентоламином и адреналином. Таким образом, мышца перфузировалась последовательно, сначала норадреналином (вместе с фентоламином) 20 мин, затем адреналином (вместе с фентоламином, без норадреналина) 20 мин. Регистрации инотропного ответа трабекул на фармакологические агенты проводили непрерывно в ходе всего исследования. В анализ включали инотропный ответ трабекул, развиваемый к 20 мин действия фармакологического агента. Оценивали инотропную реакцию трабекул после стимуляции β1-АР норадреналином (в % относительно инотропной реакции на фоне блокады α-АР) и их общую β-адренореактивность как инотропную реакцию после стимуляции β1- и β2-АР адреналином (в % относительно инотропной реакции на фоне блокады α-АР). Вклад β2-АР в инотропный ответ трабекул рассчитывали как разницу между общей β-адренореактивностью трабекул и эффектом стимуляции β1-АР.

Для объективной количественной оценки степени инотропной поддержки после выполнения операции коронарного шунтирования и отлучения от аппарата ИК проводился подсчет индекса потребности пациентов в инотропных и вазопрессорных препаратах (ВИИ). В настоящее время показатель ВИИ используется для стратификации риска послеоперационных осложнений и смертности пациентов после операции на открытом сердце [13]. С этой целью у каждого пациента регистрировали дозы кардиотонических препаратов, используемых при инотропной и вазопрессорной поддержке сразу после завершения операции и перед переводом в отделение анестезиологии и реанимации. Значение ВИИ рассчитывали по формуле:

Таблица 1

## Клинико-анамнестические характеристики пациентов

Показатель	Группы пациентов		р
	Сохранённая ФВ (n=16)	Низкая ФВ (n=17)	
Возраст, годы	66 (59; 70)	61 (58; 71)	0,718
Мужчины, %	12	13	1,0
Количество вторичных ИМ, %	3	3	1,0
ХСН I/II/III ФК по NYHA, %	4/9/3	0/7/10	0,017
Длительность ИК, мин	90,7 (101; 81)	94,2 (193; 85)	0,58
Длительность ишемии пережатия аорты, мин	38,9 (45; 28)	43,7 (48; 32)	0,21
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,3 (24,8; 32,8)	30,2 (26,9; 31,8)	0,627
Параметры сердца рассматриваемых групп пациентов по результатам эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %	61 (57; 66)	33 (29,0; 37,0)	<0,001
Гипертрофия ЛЖ, %	31,3	70,6	0,038
Дилатация ЛП, %	12,5	76,5	<0,001
Дилатация ЛЖ, %	6,3	100	<0,001
Диастолическая дисфункция, %	81,3	100	0,228
Индекс сферичности ЛЖ	0,55 (0,53; 0,60)	0,57 (0,52; 0,60)	0,726
Пик E, см/с	60 (51; 73)	66 (43; 91)	0,867
Пик A, см/с	80 (73; 85)	82 (52; 87)	0,626
E/A	0,71 (0,64; 0,83)	0,70 (0,51; 1,79)	0,626
Биохимические показатели			
Общий холестерол, ммоль/л	3,5 (3,3; 4,2)	3,4 (2,7; 4,2)	0,525
Триацилглицерол, ммоль/л	1,65 (1,06; 2,09)	1,43 (1,11; 1,79)	0,608
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,6 (5,2; 5,8)	5,4 (5,2; 5,9)	0,845
Сопутствующая терапия			
Ингибиторы АПФ/БРА, %	75,0	88,2	0,398
Бета-блокаторы, %	87,5	94,1	0,601
Статины, %	93,8	94,1	1,0
Клопидогрел, %	56,2	41,2	0,493
Препараты АСК, %	68,8	52,9	0,481
Антикоагулянты, %	25,0	70,6	0,015
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов, %	56,3	17,6	0,032

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

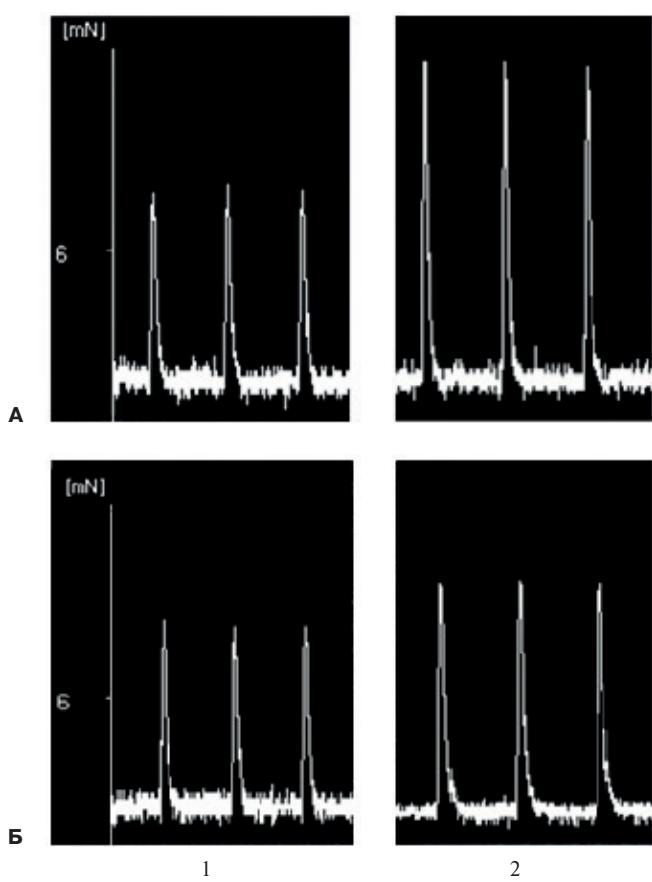
доза дофамина (мкг) + доза добутамина (мкг) × 100 + доза адреналина (мкг) × 100 + доза норэпинефрина (мкг) × 10000 + доза вазопрессина (Ед) × 10 + доза милринона (мкг), — где все дозировки в соответствующих единицах на 1 кг массы тела в минуту [14]. Расчёт ВИИ проводили один раз перед переводом пациента в отделение анестезиологии и реанимации.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1; Q3). Статистическую значимость различий оценивали при помощи критерия Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде относительных частот — %. Данные анализировали с помощью  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем значимости при статистическом анализе считали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Краткая клиническая характеристика пациентов сформированных групп представлена в таблице 1. Согласно приведённым данным, основной контингент групп с сохранённой и с низкой ФВ ЛЖ был представлен мужчинами, 12 и 13 пациентов, соответственно. Группы, ожидаемо, различались не только по ФВ ЛЖ, но и по выраженности ремоделирования левых отделов сердца. В группе с низкой ФВ ЛЖ больше половины пациентов (10 человек) имели III ФК по NYHA, напротив, при сохранённой ФВ ЛЖ таких пациентов было только 3 человека. В то же время эти группы не различались по объёму хирургического вмешательства, длительности ИК и ишемии.

При исследовании изолированных мышечных трабекул миокарда пациентов рассматриваемых групп было отмечено, что их инотропный ответ существенно различался при стимуляции  $\beta$ -АР. На рисунке 1



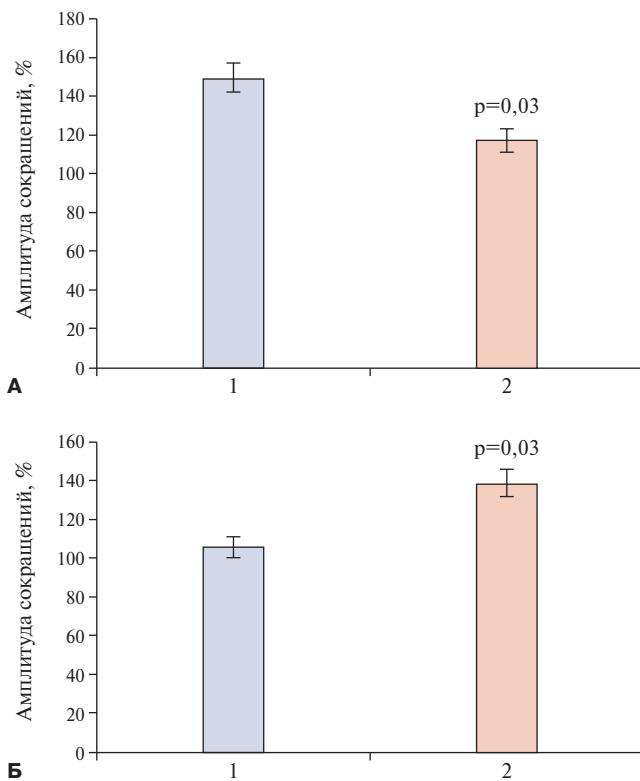
**Рис. 1.** Механограммы инотропного ответа мышечных трабекул миокарда человека при стимуляции  $\beta$ -АР.

**Примечание:** **А** — трабекула пациента с сохранённой ФВ ЛЖ; **Б** — трабекула пациента с низкой ФВ ЛЖ; **1** — инотропный ответ на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов; **2** — инотропный ответ при стимуляции  $\beta$ -АР.

представлены типичные механограммы, отражающие инотропный ответ мышечных трабекул на стимуляцию  $\beta$ -АР.

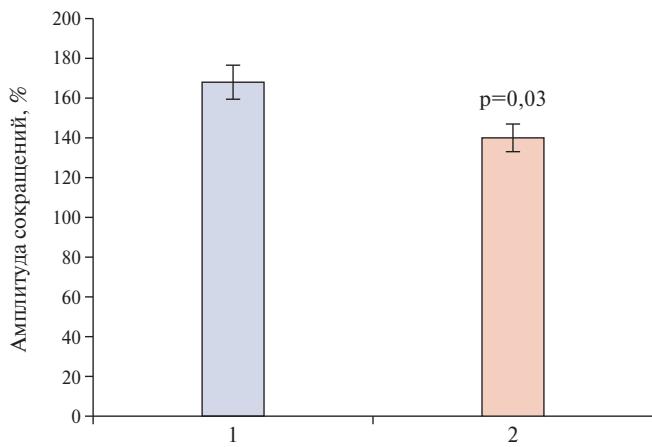
После статистической обработки результатов этих исследований оказалось, что при использовании норадреналина (рис. 2 А), приводящего к активации  $\beta$ 1-АР, прирост амплитуды сокращения трабекул пациентов группы с сохранённой ФВ ЛЖ, статистически значимо в 1,3 раза превышал значения, полученные для группы, имевшей низкую ФВ ЛЖ.

При воздействии адреналина (рис. 2 Б), приводящего к дополнительной стимуляции  $\beta$ 2-АР, соотношение инотропных эффектов оказалось обратным. В нашем исследовании для трабекул пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ прирост амплитуды сокращения не превышал 10%. Напротив, для трабекул пациентов, имевших низкую ФВ ЛЖ, этот прирост был статистически значимо больше и превышал 30%. Однако это не позволило обеспечить паритет в общей  $\beta$ -адренореактивности миокарда рассматриваемых групп пациентов (рис. 3). В нашей выборке для мышечных трабекул пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ общая  $\beta$ -адренореактивность (отражающая сум-



**Рис. 2.** Инотропный ответ мышечных трабекул миокарда пациентов с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ при стимуляции  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР.

**Примечание:** **А** — стимуляция  $\beta$ 1-АР; **Б** — стимуляция  $\beta$ 2-АР; **1** — миокард пациентов с сохранённой ФВ, **2** — миокард пациентов с низкой ФВ.

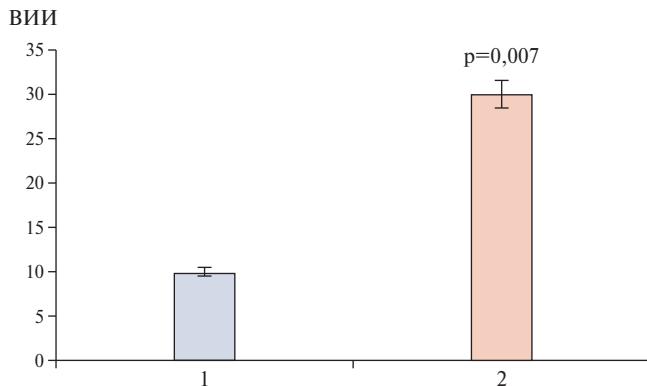


**Рис. 3.** Общая  $\beta$ -адренореактивность мышечных трабекул миокарда пациентов с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ при стимуляции  $\beta$ -АР.

**Примечание:** **1** — миокард пациентов с сохранённой ФВ, **2** — миокард пациентов с низкой ФВ

марный эффект стимуляции  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР) была статистически значимо ( $p=0,03$ ) выше, чем в группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ (рис. 3), составляя 169 (148; 216)% vs 141 (119; 173)%, соответственно.

Результаты статистической обработки данных, полученных при расчёте показателя ВИИ, представлены на рисунке 4. Оказалось, что медиана значения этого



**Рис. 4.** Потребность пациентов в инотропных и вазопрессорных препаратах после операции коронарного шунтирования.

**Примечание:** 1 — миокард пациентов с сохранённой ФВ, 2 — миокард пациентов с низкой ФВ.

**Сокращение:** ВИИ — индекс потребности пациентов в инотропных и вазопрессорных препаратах.

показателя в группе пациентов, имеющих сохранённую ФВ ЛЖ, составляла 10 (7,5; 25,0), тогда как для пациентов с низкой ФВ ЛЖ её значения были в 3 раза больше. Обнаруженное различие между группами было статистически значимо ( $p=0,007$ ).

### Обсуждение

В своём исследовании мы оценили вовлечённость  $\beta 1$  и  $\beta 2$  подтипов АР в реализацию инотропной активности миокарда человека в условиях хронической ИБС при ухудшающейся функциональной состоятельности сердца. Проведено сравнительное исследование двух групп пациентов с сохранённой и с низкой ФВ ЛЖ.

На основании результатов исследования изолированных трабекул миокарда пациентов этих групп можно говорить, что в условиях хронической ИБС сохраняется способность для реализации  $\beta$ -адренореактивности. При этом для сохранения инотропной реакции миокарда на стимуляцию  $\beta 1$ -АР значимым оказалось не отсутствие хронического заболевания сердца, в нашем случае это ИБС, а сохранение на достаточном уровне ФВ ЛЖ. У трабекул пациентов с низкой ФВ ЛЖ инотропный ответ при стимуляции этих рецепторов оказался статистически значимо ниже, чем при сохранённой ФВ ЛЖ. Однако в нашем исследовании именно трабекулы пациентов с низкой ФВ ЛЖ показали выраженное увеличение инотропного ответа при дополнительной стимуляции  $\beta 2$ -АР. Эти результаты хорошо согласуются с литературными данными. Так, сообщается, что с развитием сердечной недостаточности присутствие подтипа  $\beta 1$ -АР снижается, а присутствие  $\beta 2$ -АР сохраняется [6, 7]. При этом отмечается, что такое изменение в представительстве  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -АР позволяет обеспечить поддержание  $\beta$ -адренергической регуляции сердца.

Результаты нашего исследования показали, что даже при значимом увеличении инотропного ответа мышечных трабекул пациентов с низкой ФВ ЛЖ, при стимуляции  $\beta 2$ -АР, их общая  $\beta$ -адренореактивность всё же не достигает значений, полученных для трабекул пациентов, имеющих сохранённую ФВ ЛЖ. Известно, что в сердце человека инотропный эффект и  $\beta 1$ -АР, и  $\beta 2$ -АР реализуется за счёт цАМФ [15]. Однако показано, что выраженность эффекта цАМФ при активации  $\beta 2$ -АР отличается от того, что наблюдается при стимуляции  $\beta 1$ -АР [16]. Для  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -АР показаны качественные и количественные различия в способности влиять на образование цАМФ, активацию протеинкиназы А и фосфорилирование белков [16, 17]. При этом отмечается, что выраженность этих различий может иметь видовую специфичность, а большинство данных об этих рецепторах и их эффектах получены на биологических моделях. Выявленные нами различия в  $\beta$ -адренореактивности миокарда, реализуемой при стимуляции  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -АР, у пациентов с сохранённой и сниженной ФВ ЛЖ, вполне вероятно, должны иметь и клиническое проявление. Это предположение хорошо согласуется с тем, что в нашем исследовании в группе пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ медиана показателя ВИИ не выходила за пределы порога его высоких значений, составляющих диапазон от 10 до 15 [18]. Напротив, у пациентов с низкой ФВ ЛЖ медиана показателя ВИИ значительно превышала этот пороговый диапазон. Меньшая выраженность  $\beta$ -адренореактивности изолированных трабекул миокарда пациентов с низкой ФВ ЛЖ и более высокие значения показателя ВИИ в послеоперационном периоде может быть связана и с изменением функционального состояния саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Ранее нами было показано, что развитие сердечной недостаточности ишемического генеза сопровождается изменением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [19]. Таким образом, у пациентов с низкой ФВ ЛЖ изменение рецепторного аппарата может осложняться изменением в работе  $\text{Ca}^{+2}$ -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов.

**Ограничения исследования.** Ограничением исследования является то, что не определяли количество  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -АР. Это не позволяет дифференцировать, чем обусловлены различия  $\beta$ -адренореактивности плотностью  $\beta$ -АР или их дисфункцией.

### Заключение

На основании полученных результатов можно заключить, что при хронической ИБС, миокард пациентов сохраняет достаточно выраженную  $\beta$ -адренореактивность. У пациентов с ИБС при сохранённой ФВ ЛЖ основной вклад в  $\beta$ -адренореак-

тивность миокарда вносят  $\beta$ 1-АР. При низкой ФВ ЛЖ  $\beta$ -адренореактивность реализуется за счёт активности  $\beta$ 2-АР. Смещение акцента в сторону  $\beta$ 2-АР при низкой ФВ ЛЖ не обеспечивает полной компенсации инотропных эффектов, характерных для миокарда пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ. Этот факт, вероятно, может быть одной из при-

чин большей потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде именно у пациентов с низкой ФВ ЛЖ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Vilkov VG, Shalnova SA, Konradi AO, et al. Cardiovascular risk factors in hypothyroidism in the populations of the Russian federation and the USA. Russian journal of preventive medicine and public health. 2016;19(3):19-23. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнева С.А., Конради А. О. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипотиреозе в популяциях Российской Федерации и США. Профилактическая медицина. 2016;19(3):19-23. doi:10.17116/profmed201619319-23.
2. Afanasiev SA, Pavliukova EN, Kuzmichkina MA, et al. Nonpharmacological correction of hypersympatheticotonia in patients with chronic coronary insufficiency and severe left ventricular dysfunction. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2016;21(6):548-56. doi:10.1111/anec.12349.
3. Ali DC, Naveed M, Gordon A, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor, an essential target in cardiovascular diseases. Heart Failure Reviews volume. 2020;2(2):343-54. doi:10.1007/s10741-019-09825-x.
4. Woo AY, Song Y, Xiao RP, Zhu W. Beta1 and Beta2 adrenergic receptors in heart failure human Biased  $\beta$ 2-adrenoceptor signalling in heart failure: pathophysiology and drug discovery. Br J Pharmacol. 2015;172(23):5444-56. doi:10.1111/bph.12965.
5. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. Ann. Endocrinol. 2021;82:193-7. doi:10.1016/j.ando.2020.03.012.
6. Baker AJ. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. Pflugers Arch. 2014;466(6):1139-50. doi:10.1007/s00424-014-1491-5.
7. Khamssi M, Brodde OE. The role of cardiac beta1- and beta2-adrenoceptor stimulation in heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16(5):133-7.
8. Pecha S, Geelhoed B, Kempe R, et al. No impact of sex and age on beta-adrenoceptor-mediated inotropy in human right atrial trabeculae. Acta Physiol (Oxf). 2021;231(3):e13564. doi:10.1111/apha.13564.
9. Lemoine H, Schonell H, Kaumann AJ. Contribution of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors of human atrium and ventricle to the effects of noradrenaline and adrenaline as assessed with (-)-atenolol. Br J Pharmacol. 1988;95:55-66.
10. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Egorova MV, et al. Features the interaction of functional and metabolic remodeling of myocardium in comorbid course of ischemic heart disease and 2 type diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2019;22(1):25-34. (In Russ.) Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В. и др. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2019;22(1):25-34. doi:10.14341/DM9735.
11. Motomura S, Reinhard-Zerkowski H, Daul A, Brodde OE. On the physiologic role of beta-2 adrenoceptors in the human heart: in vitro and in vivo studies. Am Heart J. 1990;119(3 Pt 1):608-19. doi:10.1016/s0002-8703(05)80284-4.
12. Afanasiev SA, Lishmanov YuB, Kondratiev BYu, et al. Pharmacological evidence of impaired myocardial adrenoreactivity in conditions of chronic coronary ischemia. Human Physiology. 1997;23(5):58-62. (In Russ.) Афанасьев С.А. Лишманов Ю.Б., Кондратьев Б.Ю. и др. Фармакологические доказательства нарушения адренореактивности миокарда в условиях хронической коронарной ишемии. Физиология человека. 1997;23(5):58-62.
13. Baysal PK, Güzelmeriç F, Kahraman E, et al. Is vasoactive-inotropic score a predictor for mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery? Brazilian J Cardiovasc Surg. 2021;36:802-6. doi:10.21470/1678-9741-2020-0219.
14. Franzotti SADS, Sloboda DA, Silva JR, et al. Performance of severity indices to Estimate Postoperative Complications of myocardial revascularization. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2020;115(3):452-9. doi:10.36660/abc.20190120.
15. Iskakov NG, Anikina TA, Sittikov FG, Zefirov TL. Mechanisms of Modulation of Adrenergic Regulation of Spontaneous Activity Rate and Atrial Myocardial Contractility in Early Postnatal Ontogeny in Rats. Bull Exp Biol Med. 2023;174(3):295-8. doi:10.1007/s10517-023-05694-5.
16. Papa A, Kushner J, Marx SO. Adrenergic regulation of calcium channels in the heart. Annu Rev Physiol. 2022;84:285-306. doi:10.1146/annurev-physiol-060121-041653.
17. Liu Y, Chen J, Fontes SK, et al. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. Cardiovasc Res. 2022;118(2):386-98. doi:10.1093/cvr/cvab008.
18. Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(10):3067-77. doi:10.1053/j.jvca.2020.09.117.
19. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Kanev AF, et al. Differences in Force- Interval Relationship of Isolated Human Myocardium with Chronic Coronary Artery Disease with and without Type 2 Diabetes Mellitus and the Role of Sarcoplasmic Reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase. Human Physiology. 2017;43(1):65-71. (In Russ.) Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Канев А.Ф. и др. Различие в динамике зависимости "интервал-сила" изолированного миокарда человека с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа, роль  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума. Физиология человека. 2017;43(1):65-71. doi:10.7868/S0131164616060023.