

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ β -АДРЕНорецепторов МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. К. Стародубцев, Д. Е. Архипова, Д. А. Сычев, М. Л. Максимов, И. А. Мочкин¹

Последнее десятилетие отмечено чрезвычайно важными изменениями в концепции лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанными с применением β -блокаторов. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что применение препаратов этой группы позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных ХСН. Кроме того, β -блокаторы уменьшают риск госпитализации, улучшают систолическую функцию сердца, положительно влияют на процессы ремоделирования миокарда. Активное применение β -блокаторов заставило пересмотреть многие положения, касающиеся роли катехоламинов в патогенезе ХСН, функции и регуляцию β -рецепторов, а также связи между адренергической иннервацией и другими механизмами, влияющими на сократимость миокарда. К сожалению, данные экспериментального изучения β -рецепторов чаще являются предметом обсуждения специалистов по патологической физиологии и фармакологии, и результаты таких исследований остаются в тени для практических врачей. Настоящий обзор посвящен последним исследованиям в области физиологии и регуляции β -адренорецепторов миокарда, а также механизмам, посредством которых реализуются положительные эффекты β -блокаторов при ХСН.

Строение β -адренорецепторов

Связывание молекулы катехоламина с β -адренорецептором на поверхности клетки инициирует каскад внутриклеточных биохимических ответов. Первоначально активированный β -адренорецептор взаимодействует при участии G-белка с аденилатциклазой, что приводит к превращению АТФ в цАМФ [36]. Последующие реакции развиваются в виде каскада, поскольку вторичный мессенджер — цАМФ — активизирует ряд ферментных систем, в первую очередь — группу цАМФ-зависимых протеинкиназ (см. рис. 1). В конечном итоге фосфорилирование факторов транскрипции приводит к изменению экспрессии генов и стимуляции или подавлению некоторых клеточных функций [36, 37]. Стимуляция адренорецепторов в кардиомиоцитах сопровождается положительным инотропным действием благодаря увеличению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} , вызванной фосфорилирова-

нием Ca^{++} -каналов L-типа цАМФ-зависимой протеинкиназой [43].

β -Адренорецептор состоит из внеклеточно расположенной амино-(N)-терминальной области, внутриклеточной карбоксил-(C)-терминальной области, и семи трансмембранных доменов, которые связаны между собой тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными связями (схематически показано на рис. 2). Строение β_1 - и β_2 -адренорецепторов гомологично на 48,9 % [24]. При этом различные аминокислотные остатки ответственны за присоединение к рецептору агонистов и антагонистов [74].

β -Адренорецепторы передают сигнал посредством связи с крупными белковыми молекулами — G-белками. G-белок — тример, состоящий из α -, β - и γ -субъединиц (выделяют несколько групп G-белков, которые отличаются по влиянию на аденилатциклазу). В неактивном состоянии G-белок имеет область для связи с гуанидинтрифосфатом на поверхности α -субъединицы. Гуанозинтрифосфат (ГТФ) связывается с α -субъединицей G-белка, что приводит к диссоциации G-тримера на G- $\beta\gamma$ -субъединицы и комплекс G- α -ГТФ [1].

Диссоциированные G α и G β,γ субъединицы способны положительно или отрицательно регулировать систему исполнительных элементов, приводя к изменениям в содержании внутриклеточных вторичных мессенджеров и/или к изменениям проведения сигнала [5, 56]. В классическом случае стимуляция сократительной функции сердца происходит благодаря каталитическому действию стимулирующего G-белка (G s), который активирует аденилатциклазу и вызывает увеличение внутриклеточного уровня цАМФ [5]. Накопление цАМФ, в свою очередь, активизирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, функция которых заключается в фосфорилировании ряда “целевых” белков, например, белков Ca^{++} каналов. Кроме этого классического пути в сердце могут использоваться другие пути регулирования обмена Ca^{++} благодаря взаимодействию β -адренорецепторов с G q (протеин, активирующий протеинкиназу C) или G i (ингибирующий аденилатциклазу G-белок) [81].

Некоторые из компонентов каскада передачи сигнала рецептора, такие как G-белки, аденилатциклаза и протеинкиназы существуют в виде различных изоформ и подтипов. Так, различные комбинации субъединиц G-белка могут вызывать как стимуляцию, так и

¹ ММА им. И. М. Сеченова, Москва, ул. Б. Пироговская, 2 – 6.

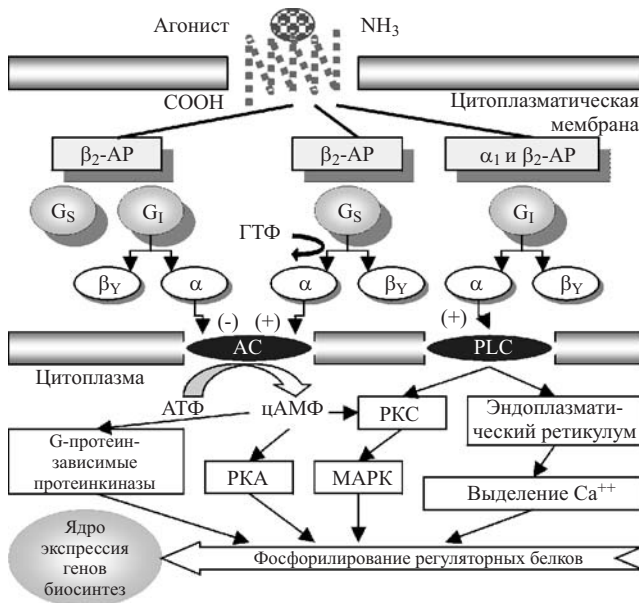


Рис. 1. Основной каскад передачи сигнала от активированного адренорецептора. По Р. J. Barnes, 1998, с модификациями [2].

ингибирование передачи сигналов при взаимодействии с различными типами аденилатциклазы [73].

Имеются данные о роли генетического полиморфизма β -адренорецепторов в патогенезе ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма. Так, показано, что носительство определенных мутаций гена β_1 -адренорецептора может благоприятно сказываться на прогнозе больных ХСН [8]. Авторы в течение 5 лет наблюдали 184 больных ХСН, которые являлись носителями мутации гена β_1 -адренорецептора (данная мутация приводит к замене в аминокислотной последовательности рецептора серина на глицин в 49-м положении - мутация Ser49Gly). В качестве контроля наблюдали группу из 77 больных ХСН, достоверно не отличающуюся от исследуемой по клиническим и гемодинамическим показателям, но не имеющую данной мутации. Анализ за 5-летний период наблюдения показал, что смертность статистически достоверно была ниже в группе носителей мутации Ser49Gly (39 % против 62 %, $p = 0,003$). Механизм протекторного действия мутации β_1 -адренорецептора Ser49Gly не ясен и требует уточнения. Следует отметить (по данным тех же авторов), что частота данной мутации у больных ХСН и здоровых добровольцев из общей популяции достоверно не различается и составляет 13 – 18 % [8].

Регуляция β -адренорецепторов

Количество и функциональная активность адренорецепторов на поверхности клеток непостоянны и регулируются двумя важными процессами: фосфорилированием (см. рис. 2) и интернализацией (оборот адренорецепторов).

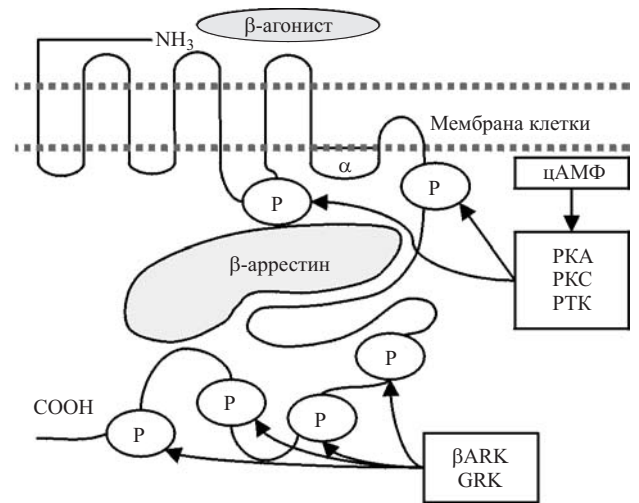


Рис. 2. Фосфорилирование β -адренорецептора. По Р. J. Barnes, 1998, с модификациями [2].

α — α -субъединица G-белка, β ARK — киназа β -адренорецептора, GRK-киназа G-белка, PKA — протеинкиназа A, PKC — протеинкиназа C, PTK — тирозинпротеинкиназа.

Кратковременное снижение чувствительности к агонистам получило название кратковременной десенситизации (тахифилаксии). В 1986 г. J. L. Benovic и соавт. идентифицировали цАМФ-независимую киназу, которая фосфорилирует β -адренорецептор, стимулированный агонистом. Она получила название киназы адренорецептора [3]. Впоследствии, ARK1 стала рассматриваться как один из членов группы G-белок-ассоциированных киназ рецептора. Ферменты этой группы были разделены на три класса согласно их строению и функциональным особенностям.

β -ARK фосфорилирует активированный адренорецептор (см. рис. 2) [32], повышается сродство между СООН-отделом рецептора и крупными белковыми молекулами, получившими название β -аррестинов. Последние, присоединяясь к рецептору, разобщают его с G-белком (разобщение рецептора) и в дальнейшем участвуют в процессе интернализации (секвестрации) рецептора — то есть обеспечивают пространственную транслокацию рецепторов из области плазматической мембраны во внутриклеточную область, где рецепторы разрушаются внутриклеточными ферментными системами [31].

Кроме β -ARK в фосфорилировании рецептора могут принимать участие протеинкиназа А, активность которой повышается в присутствии цАМФ, протеинкиназа С и протеинтирозинкиназы [26]. Эти ферменты участвуют в фосфорилировании как активных (т.е. образовавших комплекс агонист-рецептор), так и свободных рецепторов.

После кратковременной десенситизации может происходить реактивация рецепторов. В этом случае продолжительность снижения чувствительности составляет минуты или несколько часов. Более серьезной проблемой является долговременная десенситизация

ция (толерантность) рецепторов, происходящая также в ответ на повышенное действие агонистов и продолжающаяся в течение многих суток (на β -рецепторах животных моделей до 7 суток) [2]. Понятие долговременной десенситизации включает и общую потерю функционально активных рецепторов, и функциональное повреждение оставшихся рецепторов (т.е. разобщение) и уменьшение синтеза рецепторов. Последнее явление обычно обозначается как “down”-регуляция рецептора [41] — см. рис. 3.

Десенситизация, разобщение и “down”-регуляция рецепторов являются формами адапционного ответа клетки на различные формы стресса. Молекулярные аспекты “down”-регуляции пока недостаточно изучены. До недавнего времени предполагали, что десенситизация рецептора выполняет физиологическую роль механизма обратной связи, ограничивающего чрезмерную стимуляцию каскадов передачи сигнала [72, 77]. В последнее время появилась альтернативная точка зрения, согласно которой десенситизация является независимой физиологической формой передачи сигнала, которая предназначена для того, чтобы фильтровать и интегрировать информационные импульсы в биологически значимый сигнал в клетке [21].

Взаимодействие между различными путями передачи сигнала в системе адренорецепторов

Кардиомиоциты имеют на поверхности не только β_1 -адренорецепторы, но и функционально полноценные β_2 -рецепторы. Хотя большинство β_2 -адренорецепторов взаимодействуют с G_s протеинами и системой цАМФ-зависимых протеинкиназ, этот рецептор также способен передавать сигнал через G_i и G_o белки [81]. Таким образом, β_2 -адренорецепторы выполняют роль “челнока”, объединяющего два различных пути передачи сигнала, являющихся антагонистами друг друга по влиянию на исполнительные элементы, например, на аденилатциклазу. Перекрестная передача сигналов (см. рис. 3) обеспечивает взаимное регулирование β -адренорецепторов в сердце при различных функциональных условиях. Интерес к этому вопросу возник после публикации [21], где авторы предположили, что переключение сигналов β_2 -адренорецептора от G_s -белка (стимуляция аденилатциклазы) на G_i - и G_o -белки (ингибирование аденилатциклазы, стимуляция фосфолипазы C) служит для защиты миокарда при ряде патологических состояний. В настоящее время доказано не только наличие взаимной регуляции различных подтипов β -адренорецепторов, но и их интеграция с другими рецепторными системами сердца — α_1 -адренорецепторами, рецепторами ангиотензина II, мускариновыми и эндотелин-I-рецепторами, рецепторами к тромбину, нуклеотиду аденина, опиоидам. Активизация этих систем позволяет реализовать значительный инотропный потенциал, который может использоваться для поддержания на должном уровне сердечного выброса. У большинства из перечисленных рецепто-

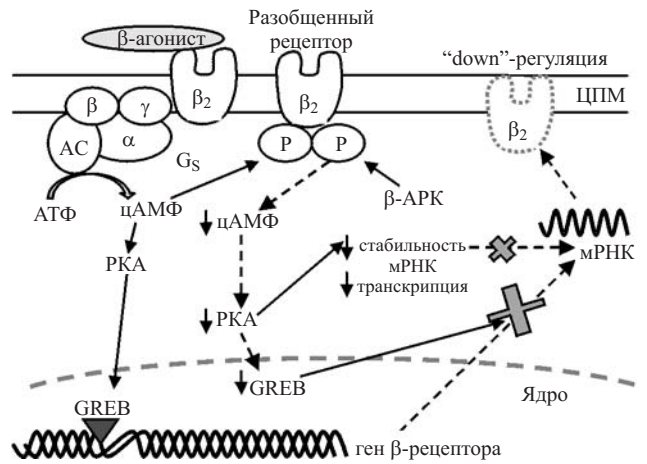


Рис. 3. Процессы разобщения и “down”-регуляции β -адренорецептора. По Р. J. Barnes (1998) с модификациями [2].

AC — аденилатциклаза, G_s — G_s -белок, GREB — регулятор транскрипции.

ров пути передачи сигнала пересекаются на уровне G -белков, вторичных мессенджеров или протеинкиназ, активированных вторичными мессенджерами.

Например, с G_s -белком взаимодействуют не только β_1 - и β_2 -адренорецепторы, но также гистаминовые H_2 -рецепторы и простагландиновые E_2 -рецепторы, что также приводит к стимуляции аденилатциклазы [54]. С другой стороны, ингибируют аденилатциклазу посредством G_i -белка β_2 -адренорецепторы, m_2 -холинорецепторы и аденозиновые A_1 -рецепторы. Интересно, что все эти рецепторы (за исключением β -адренорецепторов) присутствуя в сердце, не оказывают значимого воздействия на его инотропную функцию. Вместе с тем некоторые из них, особенно α_1 -адренорецепторы, изменяются при ХСН [51]. Все перечисленные системы рецепторов связаны через гуанозинтрифосфат-белки с фосфолипазой C, которая отвечает за синтез фосфоиноzitола. Фосфоинозитол вызывает выход ионов Ca^{++} из саркоплазматической сети, в результате чего увеличивается сократимость кардиомиоцитов.

В кардиомиоцитах количество α_1 - и β_1 -рецепторов непостоянно, их экспрессия регулируется РКС или РКА [80]. Стимуляция отдельного подвида рецепторов приводит к его последующей “down”-регуляции, однако благодаря взаимодействию между протеинкиназами, при воздействии α_1 -агонистов изменяется количество не только α_1 -, но и β_1 -рецепторов и наоборот, β_1 -агонисты способны приводить к “down”-регуляции α_1 -рецепторов. Возможно, благодаря этому механизму стимуляция α_1 -адренорецепторов способна вызывать гипертрофию кардиомиоцитов, хотя этот эффект обычно бывает обусловлен β_1 -адренорецепторами [80].

Подтипы β -адренорецепторов

В настоящее время идентифицированы 3 различных подтипа β -адренорецепторов: β_1 , β_2 , β_3 . Существование β_4 -адренорецепторов является предметом дальнейших исследований. Наличие β_1 - и β_2 -адренорецепторов в сердце подтверждено на уровне мРНК посредством полимеразной цепной реакции [10], на белковом (фенотипическом) уровне в экспериментах с меченым лигандом, не говоря о функциональных исследованиях, как *in vitro*, так и в естественных условиях [15].

Стимуляция β_1 -адренорецепторов сердца приводит к увеличению автоматизма, проводимости, возбудимости, и силы сокращений сердечной мышцы [12] — см. табл. 1. В отсутствие ХСН β_1 -адренорецепторы обуславливают ответ на действие большинства неселективных агонистов [16]. Рецепторы β_2 -подтипа сконцентрированы главным образом в миокарде желудочков и предсердий, где отвечают за положительный инотропный ответ на действие агонистов [71].

β_3 -Адренорецепторы способны вызвать положительный инотропный эффект в изолированном предсердии [23], однако, их фактический вклад в сократительную функцию нуждается в уточнении. Последние исследования показали, что фармакология β_3 -адренорецепторов человека значительно отличается от других двух подтипов [46]. В частности, такие соединения как дексаметазон и инсулин, вызывающие “up”-регуляцию β_1 - и β_2 -адренорецепторов, приводят к “down”-регуляции β_3 -адренорецепторов [67]. Высказывалось предположение, что β_3 -адренорецепторы приводят к снижению ответа на действие катехоламинов при ХСН [33]. Роль и фармакология β_4 -адренорецепторов является предметом дискуссии.

Как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы в миокарде взаимодействуют с G_s -белком, который активирует аденилатциклазу и вызывает увеличение уровня цАМФ. Последний из этапов передачи сигнала приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует некоторые из белков сарколеммы клетки, включая L-тип Ca^{++} -каналов и фосфоламбан [46]. Фосфорилирование L-типа Ca^{++} -каналов поддерживает входящий ток ионов Ca^{++} , увеличивая сократимость; фосфорилирование фосфоламбана может приводить к удлинению диастолы, увеличивая накопление Ca^{++} в саркоплазматической сети. Помимо системы

аденилатциклазы для β_2 -адренорецептора описано по крайней мере три других схемы передачи сигнала.

В сердце человека отношение числа адренорецепторов β_1/β_2 составляет приблизительно 60 – 70 %/40 – 30 % в предсердиях и 70 – 80 %/30 – 20 % в желудочках [16]. Удельный вес β -адренорецепторов в синоатриальном узле в 3 раза выше, чем в смежных участках миокарда предсердий [61, 71]. β_2 -Адренорецепторы преобладают в области водителей ритма, где их присутствие важно для контроля за частотой сердцебиений и ритмом. В проводящей системе преобладает β_1 -подтип адренорецепторов, β_3 -адренорецепторы присутствуют главным образом в коронарном сосудистом русле [69].

Несмотря на то, что β_1 -адренорецепторы преобладают в миокарде, не существует больших различий в функциональном ответе на стимуляцию β_1 - или β_2 -адренорецепторов. Это можно объяснить тем, что β_2 -адренорецепторы более эффективно взаимодействуют с аденилатциклазой, что было продемонстрировано в ряде исследований миокарда как правых отделов сердца [35], так и левого желудочка [13, 79].

Эффекты норадреналина проявляются в основном через β_1 -адренорецепторы [16]. Исследования на здоровых добровольцах показали, что инъекция норадреналина или стимуляция высвобождения норадреналина из нервных окончаний (под воздействием тирамина) увеличивает сократимость преимущественно через стимуляцию β_1 -адренорецепторов. У реципиентов после трансплантации сердца (у них защитное парасимпатическое влияние на миокард отсутствовало) инъекции норадреналина вызывают положительные инотропные и хронотропные эффекты также почти исключительно через β_1 -адренорецепторы.

Хотя адреналин увеличивает сократимость изолированных волокон миокарда предсердий *in vitro* благодаря стимуляции β_1 - и β_2 -адренорецепторов в одинаковой степени, тахикардия, вызванная у здоровых добровольцев инъекцией адреналина, объясняется исключительно стимуляцией β_2 -адренорецепторов [50]. Положительное инотропное влияние, опосредованное β_2 -рецепторами, по-видимому, более свойственно пациентам с гипертензией, а также больным, перенесшим трансплантацию сердца [50].

Изменения адренергической иннервации при ХСН

ХСН представляет состояние, при котором сердце оказывается неспособным обеспечивать адекватную циркуляцию. Сердце обладает ограниченным количеством β -адренорецепторов, поэтому для поддержания максимального инотропного эффекта требуется активизировать фактически все имеющиеся резервы [17]. Это становится особенно актуальным при ХСН, когда β_1 -адренорецепторы находятся в состоянии десенситизации [16, 68].

Таблица 1. Биологические эффекты стимуляции адренорецепторов (в миокарде)

Подвиды адренорецепторов	Биологические эффекты
β_1 β_2 β_1	Гипертрофия кардиомиоцитов
β_1 β_2 и β_1 (минимально)	Положительный инотропный эффект
β_1 β_2	Положительный хронотропный эффект
β_1	Апоптоз кардиомиоцитов

ХСН всегда сопровождается повышенной циркуляцией катехоламинов и особенно норадреналина (в системном кровотоке определяется увеличенный отток норадреналина от сердца) [57, 70]. Увеличение тонуса симпатической нервной системы и повышение уровня норадреналина в плазме при ХСН объясняются увеличением выделения норадреналина симпатическими окончаниями в миокарде [27], уменьшением его обратного захвата варикозными утолщениями [22], а также увеличением запасов норадреналина в сердце по сравнению с нормой [1].

Представление о ведущей роли симпатической иннервации в механизме ХСН стимулировало интерес к этой проблеме в конце 1980 г. В ряде исследований у больных с дилатационной кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью при ИБС показана зависимость между тяжестью ХСН, с одной стороны, и плотностью β -адренорецепторов и их сродством к агонистам, с другой (см. табл. 2). Увеличение симпатических стимулирующих влияний на миокард, вероятно, происходит уже на ранних стадиях ХСН.

В отличие от β -адренорецепторов, уменьшение количества которых при ХСН является доказанным фактом [16], число α_1 -адренорецепторов, по видимому, не изменяется.

Изменения в системе β -адренорецепторов миокарда являлись предметом ряда исследований. При ХСН:

значительно уменьшается плотность β_1 -адренорецепторов (за счет снижения синтеза мРНК);

происходит разобщение сердечных β_2 -адренорецепторов (без изменения уровня соответствующей мРНК);

количество и функциональная активность G_s -белка не изменяется;

отмечается “up”-регуляция G_i -белка;

происходит “up”-регуляция уровня мРНК GRK₂;

изменения активности аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы не выявлено [19, 63, 65].

Кроме того, при ХСН обнаружены аутоантитела к β_1 -адренорецепторам [45, 60]. Нет сведений о возможных изменениях β_3 - и β_4 -адренорецепторов. Уменьшение функциональной активности β -адренорецепторов приводит к сокращению инотропной (и хронотропной) функции кардиомиоцитов [78]. В ряде исследований показано, что при ХСН снижается чувствительность не только адренорецепторов, но и других G_s -зависимых рецепторов — гистаминовых и серотониновых [18, 49], что, возможно, объясняется увеличенной активностью G_i -белка, который снижает синтез цАМФ. Это может объяснять, почему при ХСН уменьшается влияние ингибиторов фосфодиэстеразы. Последние исследования *in vivo* [47, 64] показали, что катехоламины могут стимулировать запрограммированную гибель клеток (апоптоз).

Таким образом, хотя повышенная активация симпатической нервной системы может первоначально иметь адаптационное значение и поддерживать адекватную систолическую функцию при начальных стадиях ХСН, в конечном итоге этот процесс приводит к снижению функционального ответа β -адренорецепторов сердца на действие катехоламинов, что вносит вклад в дальнейшее снижения сократимости [16]. Эти процессы особенно очевидны в миокарде желудочков, где происходит селективное (за счет β_1 -, при сохранении постоянного уровня β_2 -) уменьшение плотности адренорецепторов [14, 16]. Уменьшение плотности β_1 -адренорецепторов в миокарде левого желудочка при ХСН сопровождается редукцией уровня соответствующей мРНК в клетках [44] и коррелирует с тяжестью ХСН. Вероятно, уменьшение плотности рецепторов происходит не из-за интронизации, а благодаря физиологической потере рецепторов [59]. Уровень мРНК β_2 -адренорецепторов остается неизменным [16, 38].

Кроме собственно “down”-регуляции β -адренорецепторов описано несколько других дефектов в цепи передачи сигнала, например, увеличения экспрессии G_i -белка или дефекты в синтезе ферментов, участвующих в передаче сигнала. Дисбаланс между количеством G_s - и G_i -белков является альтернативным механизмом десенситизации системы передачи сигнала. С позиций дисфункции G_s/G_i -белков можно объяснить, почему при ХСН уменьшается положительное инотропное влияние всех других систем, действующих через повышение уровня цАМФ [29, 30].

Исследования на изолированных кардиомиоцитах показали, что агонисты β -адренорецепторов увеличивают активность G-протеинзависимой киназы рецептора (GRK₂) [48]. Экспрессия мРНК GRK₂ также зна-

Таблица 2. Нарушения в системе передачи сигнала от адренергических рецепторов при различных формах ХСН [42, 53]

Нарушения в системе передачи сигнала от адренергических рецепторов	ДКМП (правожелудочковая + левожелудочковая ХСН)		Первичная легочная гипертензия (изолированная правожелудочковая ХСН)
	идиопатическая	ишемическая	
“down”-регуляция β_1 -адренорецепторов	++	+	+++
Разобщение β_2 -рецепторов	+	+	+
Разобщение β_1 -рецепторов	–	++	+
“up”-регуляция киназы β -адренорецепторов	++	++	?
Увеличение активности G_i -белка	+	+	–
Уменьшение каталитической активности аденилатциклазы	+	–	++

(только в правом желудочке)

чительно увеличена у биологических моделей застойной сердечной недостаточности [76]. Соответственно увеличение активности GRK₂ призвано обеспечить механизм отрицательной обратной связи, предохраняющий внутриклеточный гомеостаз при повышенной стимуляции катехоламинами. Таким образом, при сердечной недостаточности “down”-регуляция β₁-адренорецепторов, разобщение β₂-адренорецепторов и увеличение уровня GRK₂ оказывают синергическое действие, направленное на уменьшение активности β-адренорецепторов [52].

Интересно, что количество белков с аналогичным GRK действием — аррестинов — при ХСН не изменяется. Уровни β-аррестин-1 и β-аррестин-2 в миокарде не отличаются от нормы [75]. Поэтому при ХСН десенситизация β-адренорецепторов происходит в основном за счет фосфорилирования рецептора G-протеинзависимой киназой.

В работе [64] изучалась плотность подтипов адренорецепторов в разных сегментах миокарда у больных ХСН. Сегменты с жизнеспособным миокардом выявляли с помощью стресс-эхокардиографии с добутамином. Плотность β- и α-адренорецепторов определяли в биоптатах каждого сегмента миокарда иммунофлуоресцентным методом. Оказалось, что в сегментах, где отсутствовал жизнеспособный миокард (отсутствие сократительного резерва) плотность β-адренорецепторов была минимальна, в то время как плотность α-адренорецепторов была высокой. Максимальная плотностью β-адренорецепторов и минимальная плотность α-адренорецепторов были выявлены в нормокинетических сегментах. Сегменты с жизнеспособным миокардом (наличие сократительного резерва) по плотности β- и α-адренорецепторов занимают промежуточное положение. Это наблюдение отражает те процессы, которые происходят на уровне адренорецепторного аппарата: снижение плотности β-адренорецепторов ведет к уменьшению ответа на эндогенную стимуляцию катехоламинами, при этом в симпатических нервных окончаниях компенсаторно возрастает синтез норадреналина для обеспечения адекватного уровня работы сердца [20, 64].

Механизмы положительного влияния β-блокаторов при лечении ХСН

Один из возможных механизмов положительного влияния β-блокаторов при ХСН заключается в регуляции β-рецепторов. Поскольку сердце человека содержит сравнительно небольшое число запасных β-рецепторов [15], их “up”-регуляция была бы полезна для восстановления максимальной сократимости в ответ на стимуляцию β₁-адренорецепторов. Например, доказано, что некоторые β-блокаторы (метопролол) вызывают “up”-регуляцию адренорецепторов миокарда при ХСН [66]. Увеличение количества β-адренорецепторов объяснялось как реакция миоцитов на блокаду функ-

циональных рецепторов. В нескольких исследованиях было показано, что длительное лечение пациентов с применением β₁-селективных блокаторов, таких как метопролол, атенолол или бисопролол повышает чувствительность β₂-адренорецепторов *in vitro* и *in vivo* [39]. Кроме того, отмечено повышение чувствительности гистаминовых H₂ и серотониновых 5-HT₄-рецепторов [62]. Происходят ли эти процессы у больных ХСН и способны ли они оказывать положительную роль при лечении ХСН, в настоящее время является предметом обсуждения. Также не известно, какой механизм лежит в основе взаимоотношений между β₁- и β₂-рецепторами миокарда.

С другой стороны, “up”-регулирование β₁-рецепторов не может являться единственным механизмом, благодаря которому реализуется положительное влияние β-блокаторов при ХСН. Так, например, карведилол (неселективный антагонист β-адренорецепторов с значительными α-антагонистическими свойствами и сосудорасширяющей активностью), который оказался одним из наиболее эффективных β-блокаторов для лечения ХСН [10], не обладает “up”-регулирующим эффектом.

Другой механизм влияния β-блокаторов может заключаться в том, что они вызывают нормализацию активности (и количества) G_i-белков в кардиомиоцитах. Накоплены доказательства того, что увеличение в кардиомиоцитах G_i-белка является следствием длительного воздействия высоких уровней катехоламинов [10, 15]. Одно из исследований у пациентов с ХСН показало, что длительное лечение метопрололом приводит к значительному сокращению количества G_i [66]. Может ли этот эффект оказаться актуальным для клиники, не известно. Однако недавно проведенное исследование [7] показало, что у больных с ХСН применение метопролола в течение 6 мес привело к значительному улучшению инотропной функции при применении цАМФ-зависимого ингибитора фосфодиэстеразы милринона. Поскольку милринон увеличивает работу сердца независимо от активации β-адренорецепторов увеличение инотропного эффекта можно объяснить уменьшением экспрессии G_i-белка. Некоторые β-блокаторы, например, бисопролол, могут вызывать (специфично для миокарда) “down”-регуляцию G_{1α2}-белков, мРНК G_{sa} и GRK₂, что, с одной стороны, увеличивает рецепторзависимую стимуляцию аденилатциклазы, с другой — способно поддерживать на постоянно высоком уровне аффинность β-адренорецепторов [58].

У здоровых субъектов увеличение ЧСС сопровождается увеличением инотропного эффекта, согласно закону Bowditch’a. Этот эффект опосредован стимуляцией β₁-адренорецепторов [4]. У больных ХСН отмечается изменение соотношения между ЧСС и силой сокращений сердца, при этом стимуляция β₁-рецепто-

ров не вызывает увеличение силы сердечных сокращений [4]. β -Блокаторы, уменьшая частоту сердечных сокращений, могут способствовать увеличению их силы [6, 10].

Известно, что при ХСН происходит образование аутоантител к β_1 -адренорецепторам. Антагонисты β_1 -адренорецепторов могут вмешиваться в этот процесс [45] и тем самым оказывать положительное влияние на течение ХСН. Для ХСН типичны увеличение уровня мРНК и активности GRK₂. *In vivo* показано, что лечение бисопрололом приводит к “down”-регуляции GRK₂ [58]. Возможно, часть выгодных эффектов β -блокаторов при лечении ХСН объясняется сокращением активности GRK₂; однако, экспериментальных подтверждений этой гипотезы еще мало.

Наконец, следует упомянуть, что имеются различия в антиадренергических эффектах различных β -блокаторов. Два исследования показали, что у пациентов с ХСН, неселективные β -блокаторы пропранолол [55] и карведилол [34] уменьшают избыток норадреналина в коронарных синусах, а β_1 -селективный препарат метопролол — увеличивает [11]. Очевидно, этот эффект неселективных адреноблокаторов обусловлен блокадой пресинаптических β_2 -адренорецепторов. На этих данных основывается представление о том, что неселективная блокада β -адренорецепторов имеет более благоприятное влияние при лечении ХСН. Так как и β_1 - и β_2 -адренорецепторы обеспечивают передачу адренергических сигналов, неселективная блокада способна уменьшать симпатическое воздействие на сердце в большей степени чем β_1 -селективная блокада. Выбор между селективным или неселективным β -блокаторами опирается на нейрогуморальную концепцию патогенеза ХСН. Блокада β -рецепторов уменьшает излишнюю сократимость миокарда и защищает его от повышенной концентрации норадреналина в плазме, что в конечном итоге замедляет прогрессирование ХСН [11, 25, 28].

При изучении модели хронической сердечной недостаточности, Т. Yoshikawa и соавт. в 1996 г. [82] высказали предположение, согласно которому улучшению сократительной функции сердца должно предшествовать уменьшение уровня нейрогуморального влияния на сердце, что может отчасти объяснять эффективность β -блокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности [19, 40]. Кроме того, длительная блокада β -адренорецепторов может приводить к уменьшению отрицательной регуляции аденилатциклазы благодаря воздействию на G_i-белки [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. F. L. Anderson, J. D. Port, B. B. Reid, et al., *Circulation*, **85**, 46 – 532 (1992).
2. P. J. Barnes, *Eur. Respir. Rev.*, **8**(55), 210 – 215 (1998).
3. J. L. Benovic, R. H. Strasser, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 27797 – 27801 (1986).
4. V. Bhargava, R. Shabetai, R. A. Mathiäsen, et al., *Am. J. Cardiol.*, **81**, 1130 – 1137 (1998).
5. L. Birnbaumer, *Cell*, **71**, 1069 – 1072 (1992).
6. M. A. Bogoyevitch, S. J. Fuller, and P. H., *Am. J. Physiol*, **265**, 1247 – 1257 (1993).
7. M. Bohm, H. J. Deutsch, D. Hartmann, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **30**, 992 – 996 (1997).
8. M. Borjesson, *Eur. Heart. J.*, **21**, 1853 – 1858 (2000).
9. M. M. Borst, R. Marquetant, W. Kubler, et al., *Am. J. Physiol.*, **41**, 1672 – 1679 (1997).
10. M. R. Bristow, *Circulation*, **101**, 558 – 569 (2000).
11. M. R. Bristow, R. Ginsburg, V. Umans, et al., *Circ. Res.*, **59**, 297 – 309 (1997).
12. M. R. Bristow, R. E. Hershberger, J. D. Port, et al., *Circulation*, **82**(Suppl I), 12 – 25 (1990).
13. M. R. Bristow, R. E. Hershberger, J. D. Port, et al., *Mol. Pharmacol.*, **35**, 295 – 303 (1989).
14. M. R. Bristow, A. B. Sandoval, E. M. Gilbert, et al., *Eur. Heart. J.*, **9**(Suppl H), 35 – 40 (1988).
15. O.-E. Brodde and M. C. Michel, *Pharm. Reviews*, **51**(4), 651 – 690 (1999).
16. O.-E. Brodde, *Pharm. Reviews*, **43**, 203 – 242 (1991).
17. O.-E. Brodde, S. Hillemann, K. Kunde, et al., *J. Heart. Lung. Transplant.*, **11**, 164 – 174 (1992).
18. O.-E. Brodde, M. Vogelsang, A. Broede, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31**, 585 – 594 (1998).
19. O.-E. Brodde and M. C. Michel, *Pharm. Reviews*, **51**(4), 651 – 690 (1999).
20. L. Choudhury, S. D. Rosen, D. C. Lefroy, et al., *Eur. Heart J.*, **17**, 1703 – 1709 (1996).
21. Y. Daaka, J. A. Pitcher, M. Richardson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 2180 – 2185 (1997).
22. G. Eisenhofer, P. Friberg, B. Rundqvist, et al., *Circulation*, **93**, 1667 – 1676 (1996).
23. L. J. Emorine, N. Blin, and A. D. Srosberg, *Trends Pharmacol. Sci.*, **15**, 3 – 6 (1994).
24. L. J. Emorine, S. Marullo, M. M. Briend-Sutren, et al., *Science (Wash DC)*, **245**, 1118 – 112 (1989).
25. M. Endoh, T. Hiramoto, A. Ishihata, et al., *Circ. Res.*, **68**, 1179 – 1190 (1991).
26. T. Eschenhagen, U. Mende, M. Nose, et al., *Circ. Res.*, **70**, 688 – 696 (1992).
27. M. Esler, D. Kaye, G. Lambert, et al., *Am. J. Cardiol.*, **80**, 7 – 14 (1997).
28. C. Faure, C. Houhier, S. Z. Longer, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **213**, 935 – 943 (1995).
29. A. M. Feldman, A. E. Cates, M. R. Bristow, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **21**, 359 – 365 (1989).
30. A. M. Feldman, A. E. Cates, W. B. Veazey, et al., *J. Clin. Invest.*, **82**, 189 – 197 (1988).
31. S. S. G. Ferguson, J. Zhang, L. S. Barak, et al., *News Physiol. Sci.*, **12**, 145 – 151 (1997).
32. Z. G. Fredericks, J. A. Pitcher, and R. J. Lefkowitz, *J. Biol. Chem.*, **271**, 13796 – 13803 (1996).
33. C. Gauthier, G. Tavernier, F. Charpentier, et al., *J. Clin. Invest.*, **98**, 556 – 562 (1996).
34. E. M. Gilbert, W. T. Abraham, S. Olsen, et al., *Circulation*, **94**, 2817 – 2825 (1996).
35. E. Gille, H. Lemoine, B. Ehle, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **331**, 60 – 70 (1986).
36. A. G. Gilman, *Raven Press*, 51 – 57 (1990).
37. J. R. Hadcock and C. C. Malbon, *Trends Neurosci.*, **24**, 242 – 247 (1991).
38. K. Hakim, M. Fischer, M. Günicker, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **30**, 811 – 816 (1997).
39. J. A. Hall, M. C. Petch, and M. J. Brown, *Circ. Res.*, **69**, 959 – 964 (1991).

40. H. K. Hammond, D. A. Roth, P. A. Insel, et al., *Circulation*, **85**, 269 – 280 (1992).
41. W. P. Hausdorff, M. G. Caron, and R. J. Lefkowitz, *FASEB J.*, **4**, 2881 – 2889 (1990).
42. J. R. Helper and A. G. Gilman, *Trends Biochem. Sci.*, **17**, 383 – 387 (1992).
43. L. Hove-Madsen, P. F. Méry, J. Jurevicius, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **91**(Suppl), 1 – 8 (1996).
44. R. Ihl-Vahl, T. Eschenhagen, H. Kübler, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **28**, 1 – 10 (1996).
45. R. Jahns, V. Boivin, C. Siegmund, et al., *Circulation*, **99**, 649 – 654 (1999).
46. A. J. Kaumann and P. Molenaar, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **355**, 667 – 681 (1997).
47. W. J. Koch, H. A. Rockman, P. Samama, et al., *Science (Wash DC)*, **268**, 1350 – 1353 (1995).
48. D. H. Korzick, R. P. Xiao, B. D. Ziman, et al., *Am. J. Physiol.*, **41**, 590 – 596 (1997).
49. F. H. H. Leenen, R. A. Davies, and A. Fourny, *Circulation*, **91**, 685 – 690 (1995).
50. F. H. H. Leenen, R. A. Davies, and A. Fourny, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 522 – 535 (1998).
51. K. Li, H. He, C. Li, et al., *Life Sci*, **60**, 1305 – 1318 (1997).
52. M. J. Lohse, S. Engelhardt, S. Danner, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **91**(Suppl), 29 – 34 (1996).
53. B. D. Lowes, M. A. Simon, T. O. Tsvetkova, et al., *Clin. Cardiol.*, **23**(Suppl. III), 11 – 16 (2000).
54. M. C. Michel, B. Kenny, and D. A. Schwmn, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **352**, 1 – 10 (1995).
55. G. R. Newton and J. D. Parker. *Circulation*, **94**, 353 – 358 (1996).
56. J. K. Northup, M. D. Smigel, P. C. Sternweis, et al., *J. Biol. Chem.*, **258**, 11369 – 11376 (1983).
57. M. Packer, W. H. Lee, P. D. Kessler, et al., *Circulation*, **75**, 80 – 92 (1987).
58. P. Ping, R. Gelzer-Bell, D. A. Roth, et al., *J. Clin. Invest.*, **95**, 1271 – 1280 (1995).
59. H. F. Pitschner, A. Droege, M. Mitze, et al., *Basic. Res. Cardiol.*, **88**, 179 – 191 (1993).
60. C. Reithmann, D. Reber, and R. Kozlik-Feldmann, *Eur. J. Pharmacol.*, **330**, 79 – 86 (1997).
61. M. D. Rodefeld, S. L. Beau, R. B. Schuessler, et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **7**, 1039 – 1049 (1997).
62. L. Sanders, J. A. Lynham, and A. J. Kaumann. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **353**, 661 – 670 (1996).
63. P. Schnabel and M. Bohm, *Cell Signal*, **8**, 413 – 423 (1996).
64. K. Shan, R. G. Bick, B. J. Poindexter, et al., *Circulation*, **102**, 2599 – 2606 (2000).
65. Y. Shizukuda, P. M. Buttrick, D. L. Geenen, et al., *Am. J. Physiol.*, **275**, 961 – 968 (1998).
66. M. Sigmund, H. Jakob, H. Becker, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 127 – 132 (1996).
67. M. N. Silence, N. G. Moore, G. G. Pegg, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **109**, 1157 – 1163 (1993).
68. T. Skomedal, K. Borthne, H. Aass, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**, 721 – 729 (1997).
69. A. D. Strosberg, *Obes. Res.*, **3**, 501 – 505 (1995).
70. P. V. Sulakhe, X. T. Vo, and R. R. Mainra, *Mol. Cell Biochem.*, **176**, 75 – 82 (1997).
71. R. J. Summers, P. Moolnaar, F. Russel, et al., *Eur. Heart J.*, **10**(Suppl), 11 – 21 (1989).
72. Terzic, M. Puceat, G. Vassort, et al., *Pharmacol. Rev.*, **45**, 147 – 175 (1993).
73. J. J. Tesmer, R. K. Sunahara, A. G. Gilman, et al., *Science (Wash DC)*, **278**, 1907 – 1916 (1997).
74. M. R. Tota, M. R. Candelore, R. A. F. Dixon, et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **12**, 4 – 6 (1991).
75. M. Ungerer, G. Parruti, M. Bohm, et al., *Circ. Res.*, **74**, 206 – 213 (1994).
76. K. Urasawa, I. Yoshida, C. Takagi, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **219**, 26 – 39 (1996).
77. L. E. Waspe, C. P. Ordahl, and P. C. Simpson, *J. CM. Invest.*, **85**, 1206 – 1214 (1990).
78. M. White, F. Yanowitz, E. M. Gilbert, et al., *Am. J. Cardiol.*, **76**, 1271 – 1276 (1990).
79. R.-P. Xiao and E. G. Lakatta, *Circ. Res.*, **73**, 286 – 300 (1993).
80. T. Yamazaki, I. Komuro, Y. Zou, et al., *Circulation*, **95**, 1260 – 1268 (1993).
81. Y. Y. Zhou, H. Cheng, and K. Y. Bogdanov, *Am. J. Physiol.*, **273**, 1611 – 1618 (1993).
82. Yoshikawa T., Port J. D., Asano K., Brtstow M. R. et. al., *Eur Heart J*, 1996; 17(suppl B):B8 B16.

Поступила 31.05.04.

FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIAL ADRENORECEPTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

A. K. Starodubtsev, D. E. Arkhipova, D. A. Sychev, M. L. Maksimov, and I. A. Mochkin

Sechenov Medical Academy, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2 – 6, Moscow, 119881 Russia