

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>  
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:612.111:576.8.94.7

## Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова,  
Е.И. Солонская, А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, Т.Ю. Реброва,  
Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

### Аннотация

Введение. Для больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) характерна симпатическая гиперактивация, перспективным методом оценки которой является измерение бета-адренореактивности мембран ( $\beta$ -АРМ) эритроцитов. Однако вопросы, касающиеся  $\beta$ -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2, остаются открытыми.

**Цель:** изучить особенности  $\beta$ -АРМ эритроцитов у больных РАГ в сочетании с СД2 во взаимосвязи с клиническими и лабораторно-инструментальными данными.

**Материал и методы.** В одномоментное поперечное исследование включены 38 пациентов с РАГ в сочетании с СД2 (средний возраст – 62,1 ± 7 года; 25 женщин – 65,8%), уровень 24-часового артериального давления (24-АД) (систолическое/диастолическое) (САД/ДАД) составил 160,3 ± 14,2/90,8 ± 10,5 мм рт. ст., гликированный гемоглобин (HbA1c) – 7,2 ± 1,4%). В группу сравнения вошли 24 пациента с РАГ без СД2, не имевшие значимых отличий по полу и возрасту. Всем пациентам проводили общеклинические исследования, измерение офисного и 24-АД,  $\beta$ -АРМ, HbA1c, объема суточной мочи, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) компоненты спектрального анализа).

**Результаты.** Показатели  $\beta$ -АРМ в обеих группах значительно превышали нормальное значение, равное 20 усл. ед. (45,9 ± 21,9 и 41,3 ± 18,9 для больных РАГ с СД2 и без СД2 соответственно,  $p = 0,39$ ). Частота повышения  $\beta$ -АРМ была сопоставимой (82% у больных РАГ с СД2 и 88% у больных РАГ без СД2,  $\chi^2 = 0,38$ ;  $p = 0,537$ ). Значения  $\beta$ -АРМ имели корреляционные связи с длительностью артериальной гипертензии (АГ) ( $R = 0,31$ ), вариабельностью 24-часового САД ( $R = 0,36$ ), значениями LF ( $R = 0,60$ ) и HF ( $R = -0,53$ ), объемом суточной мочи ( $R = -0,32$ ), показателями левого желудочка (фракция выброса ( $R = 0,42$ ), желудочковый эластанс ( $R = 0,36$ ), артериально-желудочковый эластанс ( $R = -0,40$ )), а также с длительностью СД2 ( $R = -0,45$ ) и уровнем HbA1c ( $R = -0,55$ ).

**Выводы.** Для больных РАГ характерна высокая частота повышения  $\beta$ -АРМ, независимо от наличия или отсутствия СД2, несмотря на то, что длительное и тяжелое течение СД2 ассоциируется с более низкими значениями этого показателя.  $\beta$ -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2 имеет количественные взаимосвязи с маркерами симпатической активности по данным инструментальных исследований, коррелирует с длительностью АГ, а также показателями функционального состояния почек и левого желудочка.

<b>Ключевые слова:</b>	$\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, симпатическая активность.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068 и Гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: 122020300183-4 от 03.02.2022 г.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.).

✉ Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

**Для цитирования:**

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>.

## Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

Musheg A. Manukyan, Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Irina V. Zyubanova, Ekaterina I. Solonskaya, Anastasia A. Vtorushina, Simzhit A. Khunkhinova, Tatiana Yu. Rebrova, Elvira F. Muslimova, Sergey A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

**Abstract**

**Introduction.** Patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are characterized by sympathetic hyperactivity. A promising method for the assessment is a measurement of erythrocyte membrane beta-adrenergic reactivity ( $\beta$ -ARM). However, little is known about  $\beta$ -ARM in patients with RHTN and T2DM.

**Purpose.** To investigate the properties of  $\beta$ -ARM of erythrocytes in patients with RHTN and T2DM in relation to clinical, laboratory, and instrumental data.

**Material and Methods.** The cross-sectional study comprised 38 patients with RHTN combined with T2DM with mean age of  $62.1 \pm 7$  years (25 women (65.8%)), 24-hour systolic/diastolic blood pressure (24-BP) (SBP/DBP) of  $160.3 \pm 14.2/90.8 \pm 10.5$  mm Hg, and glycated hemoglobin (HbA1c) of  $7.2 \pm 1.4\%$ . The comparison group comprised 24 patients with RHTN without T2DM, which did not significantly differ in sex and age. General clinical examinations, measurements 24-BP and office blood pressure,  $\beta$ -ARM, HbA1c, 24-hour urine, echocardiography, and 24-hour electrocardiography with the assessment of heart rate variability (HRV) with low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components were performed in all patients.

**Research Results.** In both groups,  $\beta$ -ARM was significantly higher than the normal value corresponding to 20 conventional units (CU):  $45.9 \pm 21.9$  and  $41.3 \pm 18.9$  for patients with RHTN+T2DM and RHTN without T2DM, respectively,  $p = 0.39$ . The incidence of increase in  $\beta$ -ARM was comparable: 82% in RHTN with T2DM patients and 88% in RHTN without T2DM patients,  $\chi^2 = 0.38$ ,  $p = 0.537$ . The  $\beta$ -ARM values correlated with duration of hypertension ( $R = 0.31$ ), SBP-24 variability ( $R = 0.36$ ), LF ( $R = 0.60$ ), and HF ( $R = -0.53$ ) values according to HRV, 24-hour urine volume ( $R = -0.32$ ), left ventricular parameters (ejection fraction ( $R = 0.42$ ), ventricular efficiency ( $R = -0.36$ ), arterioventricular coupling ( $R = -0.40$ )), duration of T2DM ( $R = -0.45$ ), and HbA1c level ( $R = -0.55$ ).

**Conclusions.** RHTN patients were characterized by a high frequency of  $\beta$ -ARM increase, whether or not T2DM was present, although a long and severe course of T2DM was associated with lower values of this indicator. According to the data from instrumental studies,  $\beta$ -ARM in patients with RHTN and T2DM was quantitatively related to the markers of sympathetic activity, which correlated with the duration of hypertension and parameters of renal and left ventricular functional status.

<b>Keywords:</b>	resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, $\beta$ -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, sympathetic activity.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	the reported study was funded by RFBR according to the research project No. 20-315-90068/AAAA-A20-120092290017-7 and at the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; state registration # 122020300183-4 dated 02.03.2022.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 208 from 20.01.2021).

**For citation:**

Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasiev S.A. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>.

**Введение**

Существенное значение симпатической гиперактивации в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) к настоящему времени убедительно подтверждено и не оставляет сомнений [1]. Сочетание АГ и сахарного диабета 2-го типа (СД2) характеризуется наиболее выраженной симпато-адреналовой гиперактивностью [2], что во многом может определять высокую частоту возникновения патологических изменений органов-мишеней. Учитывая ведущую роль возрастания функциональной активности симпато-адреналовой системы в патогенезе этих процессов, существенное значение придается объективному определению степени ее выраженности. К наиболее распространенным подходам в оценке симпатической активности относятся анализ норадреналина в плазме/моче, прямая регистрация эфферентной постганглионарной мышечной симпатической активности малоберцового нерва и метод измерения спилловеров норадреналина с радиоактивной меткой [3]. Первый из них достаточно широко применяется в рутинной клинической практике, но характеризуется меньшей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с другими методиками. Это обусловлено зависимостью кинетики катехоламинов от нейронального и экстранейронального метаболизма, а также эффекта гемодилюции. Наиболее информативными являются метод микронейрографии и измерение спилловеров норадреналина, однако по причине инвазивности и трудоемкости эти методы не нашли широкого клинического применения, и их выполнение пока остается прерогативой специализированных центров. Кроме того, микронейрография не позволяет оценить высвобождение и обратный захват норадреналина, определить реакцию адренорецепторов и клеток-мишеней, а также получить информацию у активно движущихся пациентов. В связи с этим были предприняты попытки найти более простые, но информативные маркеры симпатической активности для использования в клинической практике. В этом отношении наиболее перспективным методом может быть оценка состояния адренорецепторов мембран эритроцитов. Повышение степени симпатической активности сопровождается устойчивой стимуляцией катехоламинами бета-адренорецепторов, что ведет к уменьшению количества этих рецепторов на поверхности клеток или снижению их функциональной активности и увеличению бета-адренореактивности мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) [4, 5]. На основе понимания этих процессов для изучения активности симпатоадреналовой системы (САС) Р.И. Стрюк и И.Г. Длусская разработали метод определения  $\beta$ -АРМ [4], позволяющий количественно измерять степень десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов. В настоящее время накоплены данные об особенностях  $\beta$ -АРМ у больных после инфаркта миокарда [6–8], у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [9], фибрилляцией предсердий [10], а также у больных

резистентной АГ (РАГ) [11]. Следует отметить, что хроническая гипергликемия может существенно изменять структурно-функциональное состояние эритроцитов. Тем не менее определение степени выраженности симпатической гиперактивации на основе  $\beta$ -АРМ в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД2 до настоящего времени остается недостаточно исследованным. Гипотезой исследования стало предположение о том, что у больных РАГ в сочетании с СД2 наблюдается повышение  $\beta$ -АРМ, коррелирующее с другими признаками симпатической гиперактивации, тяжестью АГ и СД2, а также поражением органов-мишеней.

**Цель:** изучить особенности  $\beta$ -АРМ эритроцитов у больных РАГ в сочетании с СД2 во взаимосвязи с клиническими и лабораторно-инструментальными данными.

**Материал и методы**

В одномоментное поперечное исследование были включены 38 пациентов с РАГ в сочетании с СД2. Группу сравнения составили 24 пациента с РАГ без СД2, не имевшие значимых отличий по полу и возрасту. Набор пациентов проходил в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с февраля 2011 г. по апрель 2021 г. В исследование включали лиц обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет после подписания информированного согласия. Диагноз РАГ верифицировался согласно действующим национальным рекомендациям [12].

Из исследования исключали лиц с псевдорезистентностью, вторичными формами АГ, СД 1-го типа, тяжелым течением СД2, уровнем гликированного гемоглобина ( $HbA1c$ ) > 10%, расчетной скоростью клубочковой фильтрации ( $pCKF$ ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), беременностью, перенесенными менее года назад острыми сосудистыми осложнениями, нестабильной стенокардией, хронической сердечной недостаточностью выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациенты группы РАГ в сочетании с СД2 в сравнении с пациентами РАГ без СД2, имели более высокую частоту коронарного атеросклероза и более низкие значения диастолического артериального давления (АД), что соответствует типичному клиническому фенотипу больных с более выраженными макрососудистыми изменениями (табл. 1). По остальным клиническим характеристикам, а также антигипертензивной и сахароснижающей терапии сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 2).

Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно стандартам обследования больных АГ, измерение офисного и среднесуточного АД, оценку  $\beta$ -АРМ, суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (BCP) и эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов,  $M \pm SD$ ,  $n$  (%)Table 1. Clinical characteristics of patients,  $M \pm SD$ ,  $n$  (%)

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM ( $n = 38$ )	РАГ без СД RHTN without T2DM ( $n = 24$ )	$p$
Возраст, лет Age, years	62,1 $\pm$ 7,0	59,3 $\pm$ 4,8	0,093
Пол, женщины Sex, female	25 (65,8)	12 (50,0)	0,167
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	35,3 $\pm$ 5,6	34,2 $\pm$ 4,1	0,412
Продолжительность АГ, лет Hypertension duration, years	22,7 $\pm$ 11,0	24 $\pm$ 11,4	0,643
Продолжительность СД2, лет T2DM duration, years	9,4 $\pm$ 7	–	–
Ишемическая болезнь сердца Coronary artery disease	26 (68,4)	10 (41,67)	0,038
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	8 (21,1)	3 (12,5)	0,308
Инсульт в анамнезе History of stroke	6 (15,8)	2 (8,33)	0,329
Периферический атеросклероз Peripheral atherosclerosis	35 (92,1)	21 (87,5)	0,427
Дислипидемия Dyslipidemia	38 (100)	23(95,8)	0,387
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	35 (92,1)	18 (75,0)	0,069
Изолированная систолическая АГ Isolated systolic HTN	18 (47,4)	4 (16,7)	0,426
ГЛЖ LVH	30 (78,9%)	21 (87,5%)	0,308
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст. Office SBP/DBP, mm Hg	168,8 $\pm$ 21,4/ 84,4 $\pm$ 16,2	166,8 $\pm$ 17/ 94,6 $\pm$ 9,7	0,703/0,008
Офисное ЧСС, уд/мин Office heart rate, bpm	67,4 $\pm$ 10,3	70 $\pm$ 10,3	0,354
САД/ДАД-24, мм рт. ст. 24h mean SBP/DBP, mm Hg	160,3 $\pm$ 14,2/ 79,8 $\pm$ 13,5	156,6 $\pm$ 16,5/ 90,8 $\pm$ 10,5	0,359/0,002
HbA1c, %	7,2 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 0,7	0,019
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/L	8,4 $\pm$ 2,8	6,2 $\pm$ 0,5	0,001
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR (CKD-EPI), mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	69 $\pm$ 19,4	77,5 $\pm$ 15,8	0,100

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, РАГ – резистентная АГ, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, уд/мин – ударов в минуту, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA1c – гликированный гемоглобин. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.

Note: eGFR – estimated glomerular filtration rate, HTN – hypertension, HbA1c – glycated hemoglobin, LVH – left ventricular hypertrophy, RHTN – resistant hypertension, SBP/DBP – systolic/diastolic blood pressure, T2DM – type 2 diabetes mellitus, bpm – beats per minute. Statistically significant changes are highlighted in red.

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной и сахароснижающей терапии,  $M \pm SD$ ,  $n$  (%)Table 2. Characteristics of antihypertensive and antidiabetic therapy,  $M \pm SD$ ,  $n$  (%)

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM ( $n = 38$ )	РАГ без СД RHTN without T2DM ( $n = 24$ )	$p$
Число антигипертензивных препаратов Number of antihypertensive drugs	4,4 $\pm$ 1	4,0 $\pm$ 1	0,145
Бета-адреноблокаторы Beta-blockers	34 (89,5)	18 (75,0)	0,124
Блокаторы РААС RAAS inhibitors	35 (92,1)	24 (100)	0,223
Диуретики Diuretics	38 (100)	22 (91,7)	0,146

Окончание табл. 2  
End of table 2

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM (n = 38)	РАГ без СД RHTN without T2DM (n = 24)	p
Антагонисты кальция Calcium channel blockers	29 (76,3)	17 (70,8)	0,424
Спиронолактон Spironolactone	15 (39,5)	11 (45,8)	0,408
Агонисты имидазолиновых рецепторов I1-imidazoline receptor agonists	11 (29,0)	4 (16,7)	0,215
Альфа-адреноблокаторы Alpha-blockers	6 (15,8)	4 (16,8)	0,596
Сахароснижающая терапия Antidiabetic therapy			
Диета Dietotherapy	1 (2,6)	–	–
ПССТ (монотерапия) Oral antidiabetic therapy (monotherapy)	13 (34,2)	–	–
Комбинированная ПССТ Combined oral antidiabetic therapy	10 (26,3)	–	–
Инсулин Insulin	14 (36,8)	–	–
Статины Statins	38 (100)	23(95,8)	0,387

Примечание: блокаторы РААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия.

Note: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

Определение  $\beta$ -АРМ основано на оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии  $\beta$ -адреноблокатора.  $\beta$ -АРМ оценивали с использованием наборов БЕТА–АРМ АГАТ фирмы «Агат-Мед» (г. Балашиха, Россия) согласно инструкции производителя. Значения  $\beta$ -АРМ выражали в условных единицах (усл. ед.). Диапазоном нормальных значений считали значения от 2 до 20 усл. ед. [4]. В основе метода лежит принцип торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду. Торможение гемолиза обеспечивается добавлением к опытной пробе (цельная кровь + антикоагулянт + физиологический раствор)  $\beta$ -адреноблокатора – 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с  $\beta$ -адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипоосмотическом буфере. После этого определяют величину оптической плотности надосадочного слоя и выражают ее в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Увеличение значения  $\beta$ -АРМ отражает уменьшение количества функционально активных  $\beta$ -адренорецепторов на мембранах эритроцитов на фоне длительной симпатической гиперактивации.

Офисное АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью систем автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), ВРLab (ООО «Петр Телегин», Россия)

ЭхоКГ проводили на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 по стандартному протоколу. Дополнительно осуществляли оценку эффективного артериального (Еа, интегральный показатель артериальной жесткости) и левожелудочкового эластанса (конечно-систолическая эластичность – Ees (endsystolic elastance), показатель жесткости миокарда левого желудочка (ЛЖ) в период систолы), а также левожелудоч-

ково-артериального сопряжения (Еа/Еes) расчетным методом с использованием гемодинамических показателей – САД, конечно-систолический объем и ударный объем. Для расчета Еа и Еes использовали формулы:

$$Ea = САД \times 0,9/УО,$$

где САД – систолическое артериальное давление, (мм рт. ст.), УО – ударный объем (мл);

$$Ees = САД \times 0,9/КСО,$$

где САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КСО – конечный систолический объем левого желудочка.

Для анализа ВСР использовали систему комбинированного СМАД, ЭКГ и физической активности Card(X) plore (Meditech, Венгрия). Расчет ВСР проводили на основе изменения длительности R-R (NN) интервалов между нормальными комплексами. По долговременным записям анализировали спектральную плотность мощности: низкочастотный компонент (LF, low frequency) как маркер симпатической активности и высокочастотный компонент (HF, high frequency) – маркер парасимпатической активности.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA 10.0. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные переменные представляли средним значением и стандартным отклонением –  $M \pm SD$ . Различия количественных показателей в независимых группах выявляли с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные показатели описывали абсолютными и относительными частотами –  $n$  (%). При анализе различий категориальных показателей в независимых группах применяли точный критерий Фишера. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

**Результаты**

По результатам сравнения уровня β-АРМ значимых межгрупповых отличий выявлено не было (рис. 1).

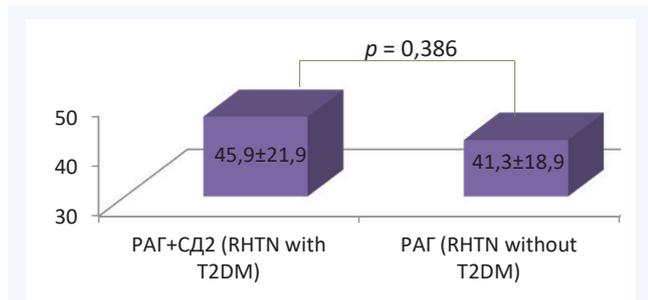


Рис. 1. Сравнение уровня β-АРМ у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета  
Fig. 1. Comparison of β-ARM in patients RHTN, depending on the presence of T2DM

Примечательно, что в обеих группах β-АРМ значимо превышала порог нормальных значений, равный 20 усл. ед., а частота повышения β-АРМ более 20 усл. ед. в обеих группах была сопоставимой (рис. 2,  $\chi^2 = 0,38$ ;  $p = 0,537$ ).

Для выявления факторов, связанных с уровнем β-АРМ, был проведен корреляционный анализ (рис. 3). Было установлено, что факторами, связанными с повышением β-АРМ, были показатели гемодинамической нагрузки (увеличение длительности АГ), косвенные признаки симпатической гиперактивации (повышение вари-

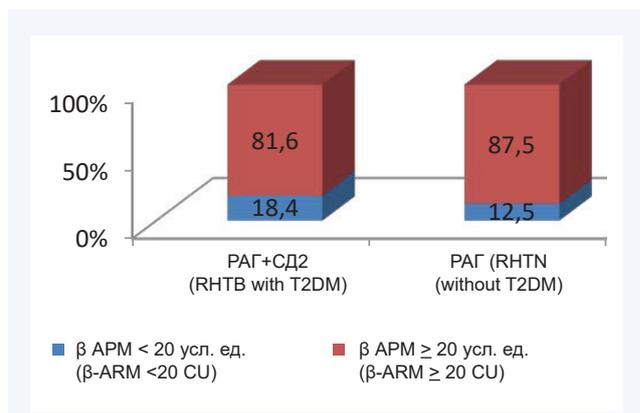


Рис. 2. Частота повышения β-АРМ у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия СД2  
Fig. 2. The frequency of elevated β-ARM in patients with RHTN depending on the presence of T2DM

бельности САД-24, увеличение значений LF и снижение показателей HF по данным спектрального анализа ВСР), показатели функционального состояния почек (снижение суточного диуреза) и левого желудочка (повышение фракции выброса и значений желудочкового эластанса, а также снижение отношения артериально-желудочкового эластанса).

По данным корреляционного анализа также была выявлена ассоциация исходного уровня β-АРМ с продолжительностью СД2 и уровнем HbA1c (рис. 4).

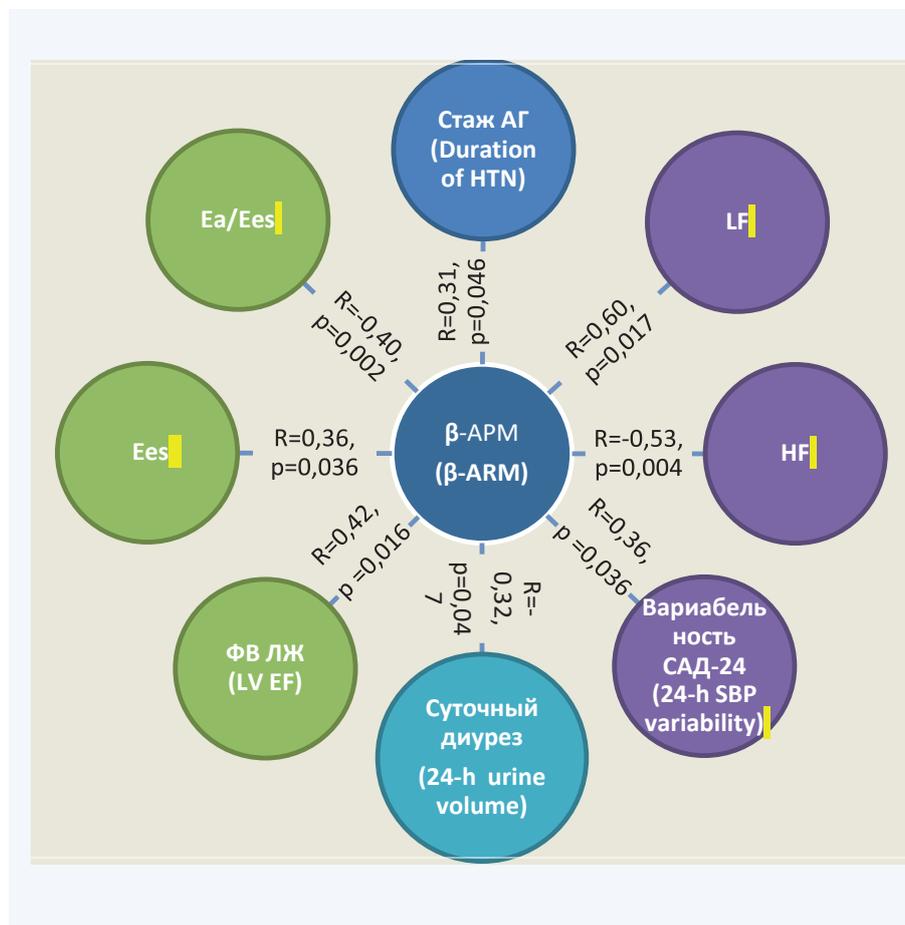


Рис. 3. Корреляционные связи β-АРМ с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с СД2 (зеленым цветом выделены показатели эхокардиографии левого желудочка, фиолетовым – маркеры симпатической активности)  
Примечание: β-АРМ – erythrocyte membrane beta-adrenergic reactivity, АГ – артериальная гипертензия, SBP-24 – 24-часовое систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Ea – артериальный эластанс, Ees – желудочковый эластанс, Ea/Ees – индекс левожелудочно-артериального эластанса, HF – высокочастотный спектральный компонент, LF – низкочастотный спектральный компонент

Figure 3. Correlational relationships of β-ARM with clinical and laboratory-instrumental data in patients with resistant hypertension combined with type 2 diabetes mellitus (green color indicates parameters of left ventricular echocardiography; violet color indicates markers of sympathetic activity)  
Note: β-ARM – бета-адренореактивность мембран эритроцитов, HTN – hypertension, 24-h SBP – 24-hour systolic blood pressure, LV EF – left ventricular ejection fraction, Ea – arterial elastance, Ees – ventricular elastance, Ea/Ees – left ventricular-arterial elastance index, HF – high-frequency spectral component, LF – low-frequency spectral component

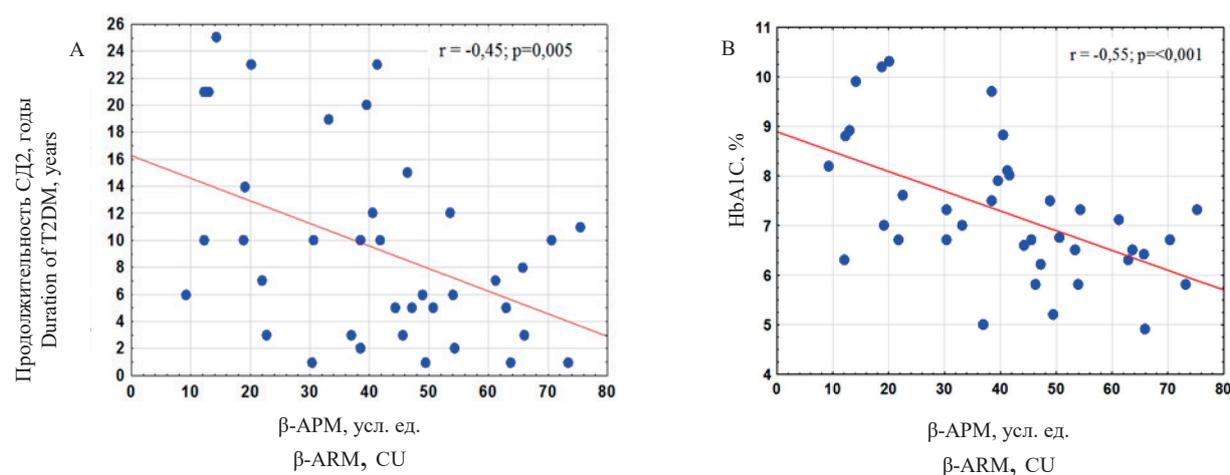


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь исходного уровня  $\beta$ -АРМ с продолжительностью СД2 (А) и уровнем гликированного гемоглобина (В)

Fig. 4. Correlation relationship of baseline  $\beta$ -ARM with T2DM duration (A) and HbA1c level (B)

## Обсуждение

Анализируя полученные данные, следует отметить, что по результатам сравнительной оценки показателей  $\beta$ -АРМ у больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД2 значимых межгрупповых отличий мы не обнаружили. Таким образом, гипотеза нашего исследования о том, что наличие СД2 у больных РАГ ассоциируется с более высокими значениями  $\beta$ -АРМ, не подтвердилась. Полученные результаты оказались несколько неожиданными, поскольку согласно R.J. Huggett и соавт. [2], для больных с сочетанием АГ и СД2 характерна максимальная степень симпатической активности. Вместе с тем следует признать, что в нашем исследовании принимали участие больные с РАГ, наличие которой характеризуется повышением симпатической активности, что может нивелировать возможные отличия у больных с наличием и отсутствием СД2. Документированный нами феномен может быть объяснен особенностями гемолиза эритроцитов у больных СД2. Известно, что методика определения адренореактивности, разработанная отечественными учеными Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской, основана на том, что адреноблокаторы изменяют степень гемолиза эритроцитов, связываясь с адренорецепторами на их поверхности. Результаты исследований, посвященных изучению изменений показателей гемолиза эритроцитов под воздействием различных уровней глюкозы *in vitro*, пока неоднозначны. С одной стороны, высокие концентрации глюкозы усиливают перекисное окисление липидов и снижают активность ферментов эритроцитов (глутатиона S-трансферазы и глутатионредуктазы). Так, в работе T. Marar [13] было описано усиление гемолиза при повышенной концентрации глюкозы. С другой стороны, высокие концентрации глюкозы, которая для лишенных митохондрий эритроцитов служит основным энергетическим субстратом, обеспечивают достаточное энергоснабжение этих клеток и повышение устойчивости к гемолизу [14]. Вместе с тем M. Son и соавт. [15] продемонстрировали, что непрерывное воздействие высоких концентраций глюкозы приводило к снижению жизнеспособности клеток и изменениям в морфологии эритроцитов. Следует

признать, что существенные различия в результатах исследований могут быть обусловлены использованием разных методов и протоколов. Поэтому в настоящее время предлагаются варианты единого протокола для контролируемого гликирования эритроцитов *in vitro* [16]. Данные экспериментальных исследований пока достаточно сложно интерпретировать, тем не менее, очевидно, что проблема существует. Поэтому особенно важно отметить, что в данной работе впервые представлены клинические данные о наличии обратной связи показателей  $\beta$ -АРМ с длительностью СД2 и выраженностью гипергликемии, обусловленной этим заболеванием. Однако для понимания патофизиологической сущности этих взаимосвязей требуются дальнейшие исследования.

Заслуживают внимания документированные нами прямые зависимости  $\beta$ -АРМ со степенью симпатической активности по данным анализа ВСР и вариабельности САД. Эти результаты соответствуют гипотезе исследования и представляются чрезвычайно важными, поскольку повышают доказательную базу для  $\beta$ -АРМ как адекватного инструмента оценки тонуса симпатической нервной системы. Дополнительно к этому, повышение  $\beta$ -АРМ коррелировало с длительностью АГ, показателями кардио-ренальных нарушений в виде уменьшения левожелудочкового эластанса и желудочково-артериального сопряжения, а также снижения суточного диуреза. Возможным объяснением связи повышения  $\beta$ -АРМ с уменьшением суточного диуреза могут быть вазоконстрикция и снижение почечного кровотока, увеличение реабсорбции натрия, а также стимуляция РААС [17]. Обнаруженная нами прямая связь  $\beta$ -АРМ с ФВ ЛЖ может отражать положительный инотропный эффект симпатической стимуляции. Аналогичные результаты были получены в работе Д.А. Воробьевой у больных инфарктом миокарда [6]. Что касается прямой связи  $\beta$ -АРМ с повышением левожелудочкового эластанса, которое характеризует повышение миокардиальной жесткости в период систолы, то оно может отражать участие симпатической нервной системы в процессах ремоделирования миокарда. При этом связь повышения  $\beta$ -АРМ со снижением сопряжения системы

сердце-артерии (артериально-желудочкового эластанса) позволяет судить о нарушении способности сосудистой стенки компенсировать колебания АД и индуцированную симпатической гиперактивацией возросшую работу сердца, что негативно влияет на сосуды и органы.

### Заключение

Таким образом, для больных РАГ характерна высокая частота повышения  $\beta$ -АРМ, независимо от наличия или отсутствия СД2. Факторами, связанными с повышением  $\beta$ -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2, служат косвенные признаки симпатической активности по данным суточного мониторирования АД и оценки вариабельности сердечного ритма, длительность гемодинамической нагрузки, а также показатели функционального состояния почек и ЛЖ, тогда как длительное и тяжелое течение СД2 ассоциируется с более низкими значениями этого показателя. Полученные результаты значительно углубляют наши представления о характере и степени выраженности

изменений показателей функциональной активности САС у пациентов с РАГ в сочетании с СД2 и в перспективе создают основу для проведения таргетной коррекции выявленных нарушений.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование было ограничено небольшим количеством больных. Также большинство пациентов обеих групп принимало бета-адреноблокаторы, что отчасти могло повлиять на результаты исследования.

Перспективной дальнейших исследований должна стать оценка корректности использования  $\beta$ -АРМ у больных СД2 в качестве маркера симпатической активности, учитывая подавление гемолиза высокими концентрациями глюкозы. Кроме того, предметом будущих исследований может стать изучение влияния на  $\beta$ -АРМ симпатолитических вмешательств, а именно ренальной денервации, которая показала свою эффективность в отношении уменьшения симпатической активности и снижения АД у больных РАГ [18–20].

### Литература

- Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):e25–e32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.113.02439.
- Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
- Seravalle G., Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton. Neurosci.* 2022;238:102954. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102954.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003:160.
- Bristow M.R.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–569. DOI: 10.1161/01.cir.101.5.558.
- Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735.
- Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Максимов И.В. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592.
- Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
- Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адрено-реактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(2):79–83. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.
- Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Балалов Р.Е., Попов С.В. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонууса вегетативной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):35–39. DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.
- Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32–39. DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Marar T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E. *Chem. Biol. Interact.* 2011;193(2):149–153. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.06.004.
- Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S., Soszyński M., Bartosz G., Horakova L. et al. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*. *Redox Biol.* 2015;5:381–387. DOI:10.1016/j.redox.2015.06.011.
- Son M., Lee Y.S., Lee M.J., Park Y., Bae H.R., Lee S.Y. et al. Effects of osmolality and solutes on the morphology of red blood cells according to three-dimensional refractive index tomography. *PLoS One*. 2021;16(12):e0262106. DOI: 10.1371/journal.pone.0262106.
- Batista da Silva M.V., Alet A.I., Castellini H.V., Riquelme B.D. Methods: A new protocol for *in vitro* red blood cell glycation. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2022;264:111109. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.111109.
- DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;298(2):R245–R253. DOI: 10.1152/ajpregu.00647.2009.
- Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
- Чепурной А.Г., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Корсунский Д.В. Влияние различных методик радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):428–433. DOI: 10.17116/kardio202114051428.
- Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., Панарина С.А., Зверев Д.А., Авдонина Н.Г. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318–332. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.
- Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
- Seravalle G., Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton. Neurosci.* 2022;238:102954. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102954.
- Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and the cardiovascular sys-

### References

- Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):e25–e32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.113.02439.
- Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F.,

- tem. Moscow: Meditsina; 2003:160. (In Russ.).
- Bristow M.R.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–569. DOI: 10.1161/01.cir.101.5.558.
  - Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Ryabov V.V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3735.
  - Rebrova T.Y., Muslimova E.F., Alexandrenko V.A., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A., Maksimov I.V. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Ter. Arkh*. 2021;93(1):44–48. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592.
  - Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
  - Aleksandrenko V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Association of Adrenoreactivity with the Stage of Chronic Heart Failure in Patients with Previous Myocardial Infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(2):79–83. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.
  - Borisova E.V., Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Popov S.V. A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone. *Ter. Arkh*. 2016;88(1):35–39. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.
  - Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarsky S.E., Lichikaki V.A. et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
  - Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
  - Marar T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E. *Chem. Biol. Interact.* 2011;193(2):149–153. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.06.004.
  - Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S., Soszyński M., Bartosz G., Horakova L. et al. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*. *Redox Biol.* 2015;5:381–387. DOI:10.1016/j.redox.2015.06.011.
  - Son M., Lee Y.S., Lee M.J., Park Y., Bae H.R., Lee S.Y. et al. Effects of osmolality and solutes on the morphology of red blood cells according to three-dimensional refractive index tomography. *PLoS One*. 2021;16(12):e0262106. DOI: 10.1371/journal.pone.0262106.
  - Batista da Silva M.V., Alet A.I., Castellini H.V., Riquelme B.D. Methods: A new protocol for *in vitro* red blood cell glycation. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2022;264:111109. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.111109.
  - DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;298(2):R245–R253. DOI: 10.1152/ajpregu.00647.2009.
  - Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
  - Chepurnoy A.G., Shugushev Z.Kh., Maksimkin D.A., Korsunskiy D.V. Influence of various techniques of radiofrequency sympathetic denervation of the renal arteries on effectiveness of this procedure. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(5):428–433. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114051428.
  - Ionov M.V., Emelyanov I.V., Yudina Yu.S., Panarina S.A., Zverev D.A., Avdonina N.G., Zvartau N.E., Konradi A.O. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318–332. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.

## Информация о вкладе авторов

Манукян М.А. участвовал в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных, написал первую версию рукописи, подготовил ее для публикации.

Фальковская А.Ю. предложила концепцию исследования, организовала проведение исследования; провела проверку критически важного интеллектуального содержания, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи, участвовала интерпретации данных и в подготовке рукописи для публикации.

Мордовин В.Ф. участвовал в создании концепции и дизайна исследования, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунжинова С.А. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф. определяли бета-адренореактивность мембран эритроцитов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Афанасьев С.А. участвовал в создании концепции и дизайна исследования, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

## Сведения об авторах

**Манукян Мушег Айкович**, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: [manukyan.musheg@yandex.ru](mailto:manukyan.musheg@yandex.ru).

**Фальковская Алла Юрьевна**, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт

## Information on author contributions

Manukyan M.A. contributed to the development of the general concept and design of the study; study completion; data generation, analysis, and interpretation; writing the first version of the manuscript; and preparing the manuscript for publication.

Falkovskaya A.Yu. proposed the concept of the study, organized study performance, reviewed critical intellectual content, contributed to the revision of original version of the manuscript, participated in data interpretation, and contributed to preparing the manuscript for publication.

Mordovin V.F. participated in concept development and design of the study and contributed to revising the original version of the manuscript.

Zyubanova I.V., Solonkaya E.I., Vtorushina A.A., and Khunjinova S.A. gathered a sample of patients, organized data collection, and contributed to the revision of the original manuscript template.

Rebrova T.Yu. and Muslimova E.F. determined beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes and contributed to the revision of the original version of the manuscript template.

Afanasyev S.A. participated in concept development and design of the study and contributed to the revision of the manuscript original version.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

## Information about the authors

**Musheg A. Manukyan**, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: [manukyan.musheg@yandex.ru](mailto:manukyan.musheg@yandex.ru).

**Alla Yu. Falkovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research

кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: [alla@cardio-tomsk.ru](mailto:alla@cardio-tomsk.ru).

**Мордовин Виктор Федорович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Зюбанова Ирина Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: [ziv@cardio-tomsk.ru](mailto:ziv@cardio-tomsk.ru).

**Солонская Екатерина Игоревна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: [haksen\\_sgm@mail.ru](mailto:haksen_sgm@mail.ru).

**Вторушина Анастасия Анатольевна**, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: [vaa@cardio-tomsk.ru](mailto:vaa@cardio-tomsk.ru).

**Хунжинова Симжит Андреевна**, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5000-4216.

E-mail: [hsa@cardio-tomsk.ru](mailto:hsa@cardio-tomsk.ru).

**Реброва Татьяна Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: [rebrova@cardio-tomsk.ru](mailto:rebrova@cardio-tomsk.ru).

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7361-2161.

E-mail: [muslimova@cardio-tomsk.ru](mailto:muslimova@cardio-tomsk.ru).

**Афанасьев Сергей Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru).

 **Манукян Мушег Айкович**, e-mail: [manukyan.muscheg@yandex.ru](mailto:manukyan.muscheg@yandex.ru).

[ru](http://ru).

Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: [alla@cardio-tomsk.ru](mailto:alla@cardio-tomsk.ru).

**Victor F. Mordovin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: [mordovin@cardio-tomsk.ru](mailto:mordovin@cardio-tomsk.ru).

**Irina V. Zyubanova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: [ziv@cardio-tomsk.ru](mailto:ziv@cardio-tomsk.ru).

**Ekaterina I. Solonskaya**, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: [haksen\\_sgm@mail.ru](mailto:haksen_sgm@mail.ru).

**Anastasia A. Vtorushina**, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: [vaa@cardio-tomsk.ru](mailto:vaa@cardio-tomsk.ru).

**Simzhit A. Khunkhinova**, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-5000-4216.

E-mail: [hsa@cardio-tomsk.ru](mailto:hsa@cardio-tomsk.ru).

**Tatiana Yu. Rebrova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: [rebrova@cardio-tomsk.ru](mailto:rebrova@cardio-tomsk.ru).

**Elvira F. Muslimova**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7361-2161.

E-mail: [muslimova@cardio-tomsk.ru](mailto:muslimova@cardio-tomsk.ru).

**Sergey A. Afanasiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: [tursky@cardio-tomsk.ru](mailto:tursky@cardio-tomsk.ru).

 **Musheg A. Manukyan**, e-mail: [manukyan.muscheg@yandex.ru](mailto:manukyan.muscheg@yandex.ru).

Received July 24, 2022

Поступила 24.07.2022