



Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка

**Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, В.А. Корепанов, Ш.Д. Ахмедов,
С.А. Афанасьев**

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

Аннотация

Введение. Все больше исследований демонстрируют значимость определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) для прогнозирования тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Но под вопросом остается наличие общих закономерностей между изменением бета-АРМ и экспрессией бета1-адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Цель: оценить бета-АРМ и экспрессию бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ($\geq 50\%$) и сниженной ($< 50\%$) ФВ ЛЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с ХСН ишемического генеза. Сформированы группы из 79 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и 21 пациента с ФВ ЛЖ $< 50\%$. С помощью иммуноферментного анализа у них оценили уровни адреналина и норадреналина в плазме крови и экспрессию бета1-адренорецепторов в образцах миокарда. Бета-АРМ определена в цельной крови методом оценки торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии селективного бета-адреноблокатора.

Результаты. В группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ бета-АРМ оказалась повышенной ($p = 0,037$), составив 31,9% (23,2; 40,1), по сравнению с группой с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, где бета-АРМ была 21,4% (15,0; 31,7). Вместе с тем у пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ экспрессия бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов оказалась значимо ниже, чем в другой группе ($p = 0,037$): 2,7 (2,1; 3,0) нг/мг и 3,1 (2,4; 3,9) нг/мг общ. белка соответственно. Однако уровни адреналина и норадреналина в плазме крови оказались сопоставимыми в исследуемых группах.

Вывод. Пациенты с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $< 50\%$ отличались повышенной бета-АРМ и сниженной экспрессией бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов по сравнению с группой с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ при сопоставимых уровнях циркулирующих катехоламинов.

Ключевые слова:	адренореактивность, бета-адренорецепторы, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российской научного фонда (проект № 23-25-00060).
Соответствие принципам этики:	проведенное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20 января 2021 г.). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.
Для цитирования:	Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):44–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-561 .

✉ Муслимова Эльвира Фаритовна, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction

Elvira F. Muslimova, Tatiana Yu. Rebrova, Vyacheslav A. Korepanov, Shamil D. Akhmedov, Sergey A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk (NRMC) of the Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. More and more studies demonstrate the importance of determining the beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (beta-ARM) for predicting the severity of cardiovascular diseases, including chronic heart failure. But the presence of general patterns between the change in beta-ARM and the expression of beta1-adrenergic receptors on the membranes of cardiomyocytes, depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) remains questionable.

Aim: To evaluate beta-ARM and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in groups of patients with heart failure with preserved ($\geq 50\%$) and reduced ($< 50\%$) LV EF.

Materials and methods. The study included 100 patients with chronic heart failure of ischemic origin. Groups of 79 patients with LVEF $\geq 50\%$ and 21 patients with LVEF $< 50\%$ were formed. The levels of epinephrine and norepinephrine in blood plasma and the expression of beta1-adrenergic receptors in myocardial samples were assessed using enzyme immunoassay. Beta-ARM was determined in whole blood by assessing the inhibition of hemolysis of erythrocytes placed in a hypoosmotic medium in the presence of a selective beta-blocker.

Results. In the group with LV EF $< 50\%$, beta-ARM was increased ($p = 0.037$), amounting to 31.9% (23.2; 40.1), compared with the group with LVEF $\geq 50\%$, where beta-ARM was 21.4% (15.0; 31.7). At the same time, in patients with LV EF $< 50\%$, the expression of beta1-AR on cardiomyocyte membranes was significantly lower than in the other group ($p = 0.037$): 2.7 (2.1; 3.0) ng/mg and 3.1 (2.4; 3.9) ng/mg total protein, respectively. However, plasma levels of epinephrine and noradrenaline were comparable in the study groups.

Conclusion. Patients with heart failure with LVEF $< 50\%$ were characterized by increased beta-ARM and reduced expression of beta1-AR on cardiomyocyte membranes compared with the group with LVEF $\geq 50\%$ with comparable levels of circulating catecholamines.

Keywords: adrenoreactivity, beta-adrenergic receptors, heart failure, left ventricular ejection fraction.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 23-25-00060).

Adherence to ethical standards: the study was approved by the local committee on biomedical ethics of the Cardiology Research Institute of the Tomsk Institute of Cardiology (protocol No 208 of January 20, 2021). Informed consent was obtained from each participant in the study.

For citation: Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Korepanov V.A., Akhmedov Sh.D., Afanasiev S.A. Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):44–49. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-561>.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одними из наиболее частых причин ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия. Высокая частота ХСН требует углубленного изучения ее патогенетических механизмов с целью замедления разви-

тия, снижения клинических проявлений этого синдрома, а также поиска мишней для дальнейшей разработки эффективных способов предупреждения и коррекции [1, 2].

Известно, что для ХСН характерна повышенная активность симпатoadреналовой системы [3]. Как ранний защитный механизм от чрезмерной стимуляции циркулирующими катехоламинами развивается десенситизация бета-адренорецепторов (бета-АР), членов суперсемейства рецепторов, связанных с G-белком. Сначала

идет разобщение бета-АР и комплекса G-белок-аденилатциклазы без уменьшения количества рецепторов на поверхности мембранны. При продолжении действия избыточного количества катехоламинов возможно удаление бета-АР с поверхности мембранны и прекращение синтеза рецепторов [4]. Так как на кардиомиоцитах человека преобладают бета1-АР, которые напрямую влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку, результатом десенситизации становится уменьшение насосной функции сердца [5].

В качестве одного из показателей выраженности гиперсимпатикотонии и десенситизации бета-АР можно рассматривать бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) [6]. Все больше исследований демонстрируют значимость определения бета-АРМ для прогнозирования тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [7], в том числе ХСН. Но под вопросом остается наличие общих закономерностей между изменением бета-АРМ и экспрессией бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), лежащей в основе классификации ХСН [8].

Цель: оценить бета-АРМ и экспрессию бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ($\geq 50\%$) и сниженной ($< 50\%$) ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Проведенное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20 января 2021 г.). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

В исследование включены 100 пациентов с ХСН I–III функционального класса (ФК), из них 82 мужчины и 18 женщин, возраст пациентов – 64 (59; 69) года. Все пациенты имели ИБС в виде стенокардии напряжения I–III класса или инфаркта миокарда давностью не менее 6 мес., а также гипертоническую болезнь. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 57 человек. Критериями исключения были отсутствие ИБС, наличие острого инфаркта миокарда, прогрессирующей стенокардии, острой сердечной недостаточности и ХСН ФК IV, миокардитов, кла-панных недостаточности III и IV степени, сахарного диабета, инфекционных заболеваний в период обострения, онкологических заболеваний.

Постановка диагноза ХСН осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2020 г. [9]. ФК ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) был определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: пройденное расстояние в 426–550 м и 301–425 м соответствует I и II ФК, а расстояние в 151–300 м – III ФК. ХСН I ФК диагностирована у 6%, II ФК – у 56%, III ФК – у 38% пациентов.

Эхокардиография выполнена на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Сформированы две группы пациентов – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 79$, 63% (59; 66)) и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $< 50\%$ ($n = 21$, 43% (37; 46)). Пациенты с ХСН, имеющие ФВ ЛЖ 40–49%, были включены в группу со сниженной ФВ.

При постановке диагноза ХСН с сохраненной ФВ учитывались анамнестические данные, результаты физикальных обследований и инструментальных методов исследования, в том числе оценки диастолической функции ЛЖ [9].

На момент поступления ингибиторы АПФ и бетаадреноблокаторы принимали 80% пациентов, статины – 91%, антиагрегантной терапии придерживались 82% пациентов. Все пациенты были направлены на плановую операцию коронарного шунтирования. При выписке обследованным лицам была назначена оптимальная лекарственная терапия в соответствии с рекомендациями.

Во время предоперационного обследования у пациентов были взяты образцы венозной крови в вакуэтайнер с ЭДТА для определения бета-АРМ, циркулирующих катехоламинов адреналина и норадреналина, а также маркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида BNP. Уровень BNP оценили в плазме крови 50 человек с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 11 человек с ФВ $< 50\%$ с помощью набора Biomedica BNP Fragment (BI-20852, Австрия). Уровни адреналина и норадреналина определены в плазме крови у 45 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 12 пациентов с ФВ $< 50\%$ с помощью наборов Adrenalin ELISA (RE59251) и Noradrenalin ELISA (RE59261) (IBL International, Германия).

У всех пациентов оценка бета-АРМ выполнена в цельной крови с использованием набора реактивов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО «АгатМед», Россия) в соответствии с протоколом производителя (https://www.agat.ru/documents/instructions/Beta_arm_Agat/beta_arm_160209_print.pdf) на сканирующем спектрофотометре «Biowave II» (Biochrom Ltd., Великобритания). Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии селективного бета-адреноблокатора 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталинил-окси)-2-пропанола гидрохлорида.

Во время плановой операции коронарного шунтирования получены образцы ушка правого предсердия. Биоптаты были помещены в ледяной раствор Кребса – Хензеляйта (120 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 2,0 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 1,2 mM KH₂PO₄, 20,0 mM NaHCO₃, 10,0 mM глюкозы [10]). Далее образцы освобождались от соединительной ткани. В миокарде (10–16 мг) определено количество бета1-АР с помощью набора Numan Beta-1 adrenergic receptor ELISA Kit (MBS2801671, MyBioSource, США). Количество бета1-АР рассчитано относительно общего белка. Содержание общего белка в гомогенатах миокарда определяли методом микро-Лоури в модификации S.T. Ohnishi [11].

Статистический анализ проводили с помощью Statistical Package for the Social Sciences ver. 13.0 (IBM Corporation, США). Количественные показатели описывались медианами (Me) и интерквартильными интервалами (Q₁; Q₃). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Манна – Уитни, для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовали χ²-критерий Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Оценена линейная связь между количественными параметрами с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Во всей исследуемой выборке уровень BNP составил 255,5 (55,9; 577,7) пмоль/л. Уровень адреналина был 2,4 (0,9; 3,3) нг/мл, норадреналина – 31,6 (26,7; 42,6) нг/мл. Среди всех пациентов бета-АРМ составила 24,1% (16,0; 35,2), медиана бета1-АР – 3,0 (2,3; 3,8) нг/мг общего белка. Выявлена обратная корреляция между ФВ ЛЖ и бета-АРМ ($r = -0,355$; $p = 0,002$), уровнем норадреналина ($r = -0,299$; $p = 0,024$), уровнем BNP ($r = -0,236$; $p = 0,050$). Адреналин и норадреналин показали прямую взаимосвязь ($r = 0,510$; $p < 0,001$), отсутствовала линейная корреляция экспрессии бета1-АР кардиомиоцитов с другими исследуемыми параметрами.

Результаты сравнения групп с разной ФВ ЛЖ по клиническим параметрам представлены в таблице. Пациенты с разной ФВ ЛЖ оказались сопоставимы по лекарственной терапии на момент поступления в стационар с целью проведения хирургического вмешательства.

Как и ожидалось, большинство пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$, в отличие от группы с сохраненной ФВ, имели в анамнезе инфаркт миокарда и дилатацию левого предсердия или желудочка ($p < 0,001$). Также в группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ было больше пациентов с III ФК ХСН, чем в группе с сохраненной ФВ ЛЖ, все пациенты с I ФК ХСН имели сохраненную ФВ ЛЖ ($p = 0,029$). Кроме того, на момент предоперационного обследования пациенты с ФВ ЛЖ $< 50\%$ отличались более высоким уровнем BNP по сравнению с группой с сохраненной ФВ ($p = 0,043$): 370,6 (277,3; 886,3) пмоль/л против 161,8 (27,6; 554,3) пмоль/л.

Также в группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ оказалась повышенной и бета-АРМ ($p = 0,037$; рис. 1), которая составила 31,9% (23,2; 40,1). При сохраненной ФВ ЛЖ бета-АРМ была 21,4% (15,0; 31,7). Однако в отличие от группы пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ в выборке лиц с ФВ ЛЖ $< 50\%$ нарушалась линейная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ: $r = -0,146$ ($p = 0,550$) при ФВ ЛЖ $< 50\%$ и $r = -0,286$ ($p = 0,046$) при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$.

Вместе с тем экспрессия бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов у пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ оказалось зна-

чимо ниже, чем у пациентов с сохраненной ФВ ($p = 0,037$; рис. 2). Так, при сохраненной ФВ медиана составила 3,1 (2,4; 3,9) нг/мг общ. белка, при сниженной ФВ – 2,7 (2,1; 3,0) нг/мг общ. белка.

Однако уровни адреналина и норадреналина в плазме крови оказались сопоставимыми в исследуемых группах ($p = 0,710$ и $p = 0,984$ соответственно). При сохраненной ФВ уровни адреналина и норадреналина в плазме крови составили соответственно 2,5 (0,9; 3,3) и 32,7 (24,7; 42,2) нг/мл; при сниженной ФВ – 1,9 (0,6; 3,6) и 28,9 (27,1; 57,2) нг/мл.

Таблица. Клинико-анамнестические параметры групп с разной фракцией выброса левого желудочка

Table. Clinical and anamnestic parameters of groups with different left ventricular ejection fraction

Параметры Parameters	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ LV EF $\geq 50\%$	ФВ ЛЖ $< 50\%$ LV EF $< 50\%$	<i>p</i>
Мужчины/женщины, % Men/Women, %	79,7 / 20,3	90,5 / 9,5	0,255
Инфаркт миокарда, % Myocardial infarction, %	48,1	90,5	< 0,001
ХСН, ФК I/II/III, % Heart failure, class I/II/III, III, %	7,6 / 60,8 / 31,6	0 / 38,1 / 61,9	0,029
Гипертрофия ЛЖ, % LV hypertrophy, %	30,4	47,6	0,138
Дилатация ЛП, % LA dilatation, %	24,1	66,7	< 0,001
Дилатация ЛЖ, % LV dilatation, %	5,1	57,1	< 0,001
Ожирение, % Obesity, %	45,6	47,6	0,867

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: EF –ejection fraction, LA – left atrium, LV – left ventricular.

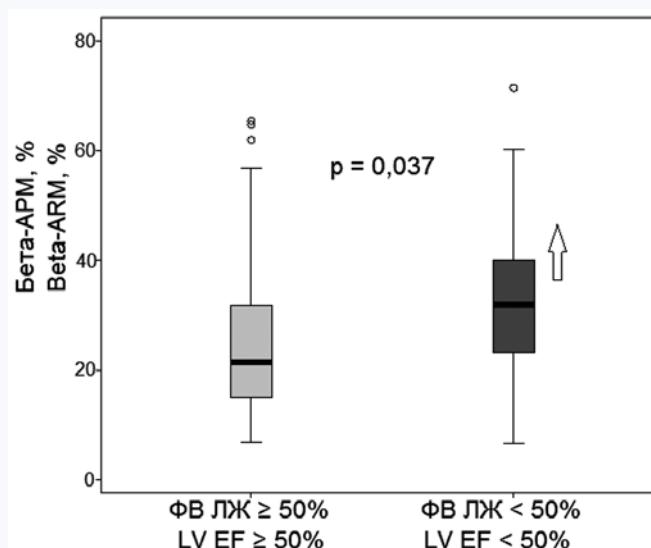


Рис. 1. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов в группах пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, бета-АРМ – бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Fig. 1. Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, beta-ARM – beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.

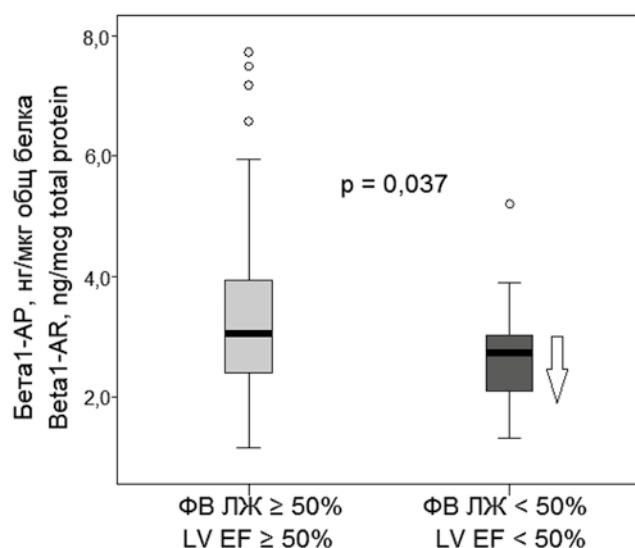


Рис. 2. Экспрессия бета1-адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов в группах пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, бета 1-АР – бета1-адренорецептор.

Fig. 2. Expression of beta1-adrenergic receptors on cardiomyocyte membranes in groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, beta 1-AR – beta1-adrenergic receptors.

Обсуждение

В данном исследовании мы оценили уровень бета-АРМ и экспрессию бета1-АР кардиомиоцитов у больных ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией миокарда.

Р.И. Стрюк и И.Г. Длусская (2003) предложили рассматривать бета-АРМ в качестве показателя состоятельности бета-адренорецепторного аппарата, так как, согласно методике определения, величина бета-АРМ более 20% отражает меньшую степень связывания адrenomоблокатора за счет меньшего количества рецепторов на мембранах клеток [6]. В настоящее время этот метод применяют для диагностики гиперадренергического состояния у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [12], а при ХСН без инфаркта миокарда в анамнезе выявлена обратная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ [10].

В данном исследовании мы также выявили связь бета-АРМ с ФВ в выборке пациентов с ХСН. В группе с ФВ ЛЖ < 50% медиана бета-АРМ оказалась в 1,5 раза выше, чем при сохраненной ФВ ЛЖ. Кроме того, даже получавшие ранее лекарственную терапию пациенты со сниженной ФВ ЛЖ отличались более высоким уровнем BNP по сравнению с группой с сохраненной ФВ. В то же время в

группе с ФВ ЛЖ < 50% количество бета1-АР на мембранных кардиомиоцитов, наоборот, было ниже, чем у пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 50%. Это демонстрирует наличие общих закономерностей в изменении бета-АРМ и бета1-АР клеток при прогрессировании систолической дисфункции миокарда. При этом в выборке лиц с ФВ ЛЖ < 50%, характеризующихся преобладанием пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, нарушалась линейная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ.

Полученные результаты указывают на развитие десенсилизации рецепторного звена на мембранных эритроцитов и кардиомиоцитов при снижении ФВ ЛЖ ниже 50%. Анализ концентрации адреналина и норадреналина в плазме не показал значимых различий между исследуемыми группами, что свидетельствует о сохранении высокого напряжения медиаторного звена симпатической системы в процессе утяжеления ХСН. При этом в общей выборке пациентов выявлена обратная зависимость между уровнем норадреналина и ФВ ЛЖ, что также подчеркивает негативный вклад гиперсимпатикотонии в развитие сократительной дисфункции миокарда.

Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ имеет ключевое значение в разработке эффективных диагностических алгоритмов и методов терапии. Разделение пациентов на фенотипические группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ обосновано различием в сопутствующих заболеваниях, клинических проявлениях, основной патологии, прогнозом и исходом заболевания, а также терапией. Если ранее рассматривали только ХСН с низкой ФВ и сохраненной ФВ, то в настоящее время выделяют группу с промежуточной ФВ ЛЖ [13]. Однако и ряд эхокардиографических параметров, и профиль биомаркеров пациентов с ХСН с промежуточной ФВ схож с параметрами у пациентов с низкой ФВ [8]. Это подчеркивает значимость изучения патогенетических и патофизиологических аспектов систолической дисфункции миокарда.

В проведенном исследовании в выборках пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ получены результаты, позволяющие более уверенно говорить о том, что бета-АРМ не только отражает адренореактивность организма, но и может использоваться для оценки функции миокарда при патологических состояниях. Очевидным развитием данной работы рассматривается изучение бета-адренореактивности организма в отдельных выборках пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% и ФВ ЛЖ < 40%.

Выводы

Пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ < 50% отличались повышенной бета-АРМ. Кроме того, в этой группе оказалась сниженной экспрессия бета1-АР на мембранных кардиомиоцитов по сравнению с группой с сохраненной ФВ ЛЖ. В исследуемых группах уровни циркулирующих катехоламинов были сопоставимыми.

Литература / References

1. Файзуллоев А.И., Шукрова С.М., Рашидов И.М., Раджабова Г.М. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2021;(2):93–100.
Fayzulloev A.I., Shukurova S.M., Rashidov I.M., Radjabova G.M. Chronic heart failure: current problems and the way to solve it. *Herald of institute of postgraduate education in health sphere*. 2021;(2):93–100. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47456873> (20.04.2023).
2. Кольцов А.В., Тыренко В.В., Сарана А.М., Язенок А.В., Коган Е.В., Ченцов Д.В. Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса. *Кардиология*. 2022;62(12):50–56.
Koltsov A.V., Tyrenko V.V., Sarana A.M., Yazenok A.V., Kogan E.I., Chentsov D.V. Prevalence of heart failure in a megalopolis. *Kardiologija*. 2022;62(12):50–56. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2294.
3. Hartuvee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(1):30–38. DOI: 10.1038/nrccardio.2016.163.
4. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D. et al. Myocardial G protein receptor-coupled kinase expression

- correlates with functional parameters and clinical severity in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2012;18(1):53–61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.10.008.
5. Wei W., Smrcka A.V. Subcellular β-adrenergic receptor signaling in cardiac physiology and disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;80(3):334–341. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001324.
 6. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003:160.
Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and the cardiovascular system. M: Medicine; 2003:160.
 7. Хазова Е.В., Булашова О.В. Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина.* 2021;19(6):20–25.
Khazova E.V., Bulashova O.V. Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure. *Practical medicine.* 2021;19(6):20–25. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-20-25.
 8. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Венжега В.В. Место пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(2):111–121.
Vatutin N.T., Shevelok A.N., Venzheha V.V. Position of patients with mid-range ejection fraction in the general chronic heart failure population. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(2):111–121. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121.
 9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Министерство здравоохранения РФ; 2020:183.
Chronic heart failure. Clinical guidelines. Russian Society of Cardiology. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:183. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю. разработали концепцию, дизайн исследования, обеспечили получение данных, анализ и интерпретацию данных, подготовили черновик рукописи.

Корепанов В.А., Ахмедов Ш.Д. внесли существенный вклад в получение данных.

Афанасьев С.А. принял участие в разработке концепции исследования, переработке черновика статьи, а также одобрил версию рукописи, подаваемую в журнал.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Ахмедов Шамиль Джаманович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0791-7466>.

E-mail: shamil@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Муслимова Эльвира Фаритовна, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (27.02.2023).

10. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduve E., Kozlov B. et al. Expression of the β1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β-adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene.* 2022;844:146820. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146820.
11. Ohnishi S.T., Barr J.K. A simplified method of quantitating protein using the biuret and phenol reagents. *Anal. Biochem.* 1978;86(1):193–200. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90334-2.
12. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Манукян М.А., Цой Е.И. и др. Способ прогнозирования отдаленной антигипертензивной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Патент на изобретение 2767134 C1, 16.03.2022. Заявка № 2021119016 от 30.06.2021.
Ziubanova I.V., Falkovskaya A.I., Mordovin V.F., Pekarskii S.E., Manukian M.A., Tsoi E.I. et al. Method for predicting the long-term antihypertensive efficacy of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Patent for invention 2767134 C1, 03.16.2022. Application № 2021119016, 30.06.2021.
13. Шляхтина Н.В., Антоненок Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(3):45–50.
Shlyakhchina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(3):45–50. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50.

Information on author contributions

Muslimova E.F., Rebrova T.Yu. developed the concept, design of the study, provided data acquisition, analysis and interpretation of the data, prepared a draft of the manuscript.

Korepanov V.A. and Ahmedov Sh.D. made a significant contribution to obtaining data.

Afanasiev S.A. took part in the development of the concept of the study, the revision of the draft of the article, and also approved the version of the manuscript submitted to the journal.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), PhD, Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), PhD, Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Vyacheslav A. Korepanov, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Shamil D. Akhmedov, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0791-7466>.

E-mail: shamil@cardio-tomsk.ru.

Sergey A. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Elvira F. Muslimova, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

Поступила 7.03.2023

Received March 7, 2023