

© Коллектив авторов, 2021  
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39

## АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА

А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва,  
Э.Ф. Муслимова, И.В. Максимов

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

**Цель:** изучить ассоциацию показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов ADRB1 (Ser49Gly и Arg389Gly). **Материалы и методы:** в исследование включены 62 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) — 49 мужчин в возрасте 58,0 (47,5; 64,5) лет и 13 женщин в возрасте 76,0 (61,5; 81,0) лет. Всем пациентам в первые 6 часов от начала развития ИМ выполнен анализ бета-адренореактивности мембран эритроцитов с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. В зависимости от величины показателя бета-адренореактивности ( $\beta$ -АРМ) пациенты были разделены на две группы. В первую группу ( $n = 11$ ) вошли пациенты с нормальным уровнем  $\beta$ -АРМ (от 2 до 20 усл.ед.). Вторую группу ( $n = 51$ ) составили пациенты с повышенными значениями показателя  $\beta$ -АРМ (более 20 усл.ед.). Генетический анализ на определение полиморфизмов гена ADRB1 (Ser49Gly и Arg389Gly) проводился путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit) с амплификацией методом ПЦР и дальнейшей электрофоретической детекцией. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ Statistica 10 и демо-версии IBM SPSS Statistics 20.0. **Результаты:** для пациентов с повышенными значениями  $\beta$ -АРМ были характерны более высокие уровни маркеров некроза миокарда в крови (КФК, КФК-МВ и тропонина I) при остром ИМ, чем для пациентов первой группы ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,032$  и  $p = 0,001$  соответственно). Кроме того, вторая группа пациентов отличалась более частым развитием острой левожелудочковой недостаточности (33,3%;  $p = 0,026$ ), а также наличием артериальной гипертензии в анамнезе до развития индексного ИМ (90,2%;  $p = 0,044$ ). В отношении полиморфизма Arg389Gly были обнаружены существенные различия среди пациентов с нормальными и повышенными значениями  $\beta$ -АРМ в остром периоде ИМ. Так, вторую группу пациентов преимущественно составили носители генотипа 1165CC гена ADRB1 ( $n = 29$ ; 56,9%;  $p = 0,043$ ), а носительство аллеля 1165G значительно чаще наблюдалось среди пациентов первой группы (81,8%; ОШ = 5,93; ДИ 1,16 – 30,25;  $p = 0,043$ ). **Заключение:** установлена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 с повышенными значениями показателя  $\beta$ -АРМ при остром ИМ. Обнаруженные ассоциации могут свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС, а также указывать на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов и уровня экспрессии гена ADRB1 у пациентов с высокими индивидуальными величинами  $\beta$ -АРМ, установленными в остром периоде ИМ.

**Ключевые слова:** бета-адренореактивность, инфаркт миокарда, ген бета-1-адренорецепторов, ADRB1, симпатoadrenalовая система.

**Получено:** 30.12.2020. **Принято к печати:** 14.01.2021.

**Для цитирования:** Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Максимов И.В. Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.

**Контактное лицо:** Александренко Виктория Анатольевна, v.a.aleksandrenko@mail.ru.

## ASSOCIATION OF BETA-ADRENERGIC REACTIVITY INDEX OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH GENETIC FEATURES OF THE BETA-ADRENORECEPTOR APPARATUS

A.A. Garganeeva, V.A. Aleksandrenko, E.A. Kuzheleva, S.A. Afanasiev, T.Y. Rebrova,  
E.F. Muslimova, I.V. Maksimov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russian Federation

**Objective:** To study the association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes with polymorphisms of the beta-1-adrenergic receptor gene ADRB1 (Ser49Gly and Arg389Gly). **Material and methods:** the study included

62 patients with myocardial infarction (MI) — 49 men (median age of 58.0 (47.5; 64.5) years) and 13 women (median age of 76.0 (61.5; 81.0) years). All patients underwent analysis of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes using the BETA-ARM AGAT reagent kit within the first 6 hours from the onset of MI. The patients were divided into 2 groups depending on the value of the beta-adrenergic reactivity index ( $\beta$ -ARM). The first group ( $n = 11$ ) included patients with a normal  $\beta$ -ARM level (from 2 to 20 conventional units). The second group ( $n = 51$ ) consisted of patients with increased values of  $\beta$ -ARM (more than 20 standard units). Genetic analysis for the determination of ADRB1 gene polymorphisms (Ser49Gly and Arg389Gly) was carried out by isolating DNA from peripheral blood leukocytes (Wizard Genomic DNA Purification Kit) with PCR amplification and further electrophoretic detection. Statistical processing of the obtained data was carried out using Statistica 10 software and the demo version of IBM SPSS Statistics 20.0. **Results:** patients with elevated  $\beta$ -APM values were characterized by higher levels of myocardial necrosis markers in the blood (CPK, CPK-MB, and troponin I) in acute myocardial infarction than for patients of the first group ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.032$  and  $p = 0.001$ , respectively). In addition, the second group of patients was characterized by a more frequent development of acute left ventricular failure (33.3%,  $p = 0.026$ ), as well as a history of arterial hypertension before the development of index MI (90.2%,  $p = 0.044$ ). With regard to the Arg389Gly polymorphism, significant differences were found among patients with normal and increased  $\beta$ -APM values in the acute period of MI. Thus, the second group of patients consisted mainly of carriers of the 1165CC genotype of the ADRB1 gene ( $n = 29$ , 56.9%,  $p = 0.043$ ). The carriage of the 1165G allele was much more often observed among patients of the first group (81.8%; OR = 5.93; CI 1.16-30.25;  $p = 0.043$ ). **Conclusion:** an association of the 1165CC genotype of the Arg389Gly polymorphism of the ADRB1 gene with increased  $\beta$ -APM values in acute MI was established. The detected associations may indicate a possible genetic predisposition to SAS hyperactivation, and also indicate the need for further study of polymorphisms and the level of expression of the ADRB1 gene in patients with high individual values of  $\beta$ -APM established in the acute period of MI.

**Key words:** beta-adrenergic reactivity, myocardial infarction, beta-1-adrenergic receptor gene, ADRB1, sympathoadrenal system.

**Received:** 30.12.2020. **Accepted:** 14.01.2021.

**For citation:** Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Muslimova E.F., Maksimov I.V. Association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes in myocardial infarction with genetic features of the beta-adrenoreceptor apparatus. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.

**Corresponding author:** Viktoria A. Aleksandrenko, v.a.aleksandrenko@mail.ru.

## Введение

В настоящее время известно, что одной из основных систем, регулирующих деятельность сердца, является симпато-адреналовая система (САС) [1–3], которая посредством своих медиаторов, адреналина и норадреналина, способствует развитию и дальнейшему прогрессированию многих кардиоваскулярных событий, в частности инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Вегетативный дисбаланс, наблюдающийся на начальном этапе ишемических изменений в миокарде, сопровождается повышенным содержанием катехоламинов в крови и сердечной мышце [5]. Считается, что подобного рода изменения могут быть расценены, с одной стороны, как компенсаторная реакция, а с другой — представлять собой дополнительный фактор риска развития некроза миокарда [6]. Но, несмотря на достаточное активное внимание исследователей к проблеме гиперсимпатикотонии, до сих пор остаётся открытым вопрос о влиянии состояния САС на течение заболевания как на ранних сроках развития ИМ, так и на поздних этапах постинфарктного ремоделирования сердца [7].

Для определения активности САС разработано множество методик, прямых и косвенных, но единого подхода на сегодняшний день не суще-

ствует, что диктует необходимость изучения и внедрения в практику наиболее экономически доступных и относительно простых в применении методов [8]. Учитывая тот факт, что прямые методы исследования бета-адренорецепторного аппарата клеток являются достаточно трудоёмкими и дорогими, отдельное внимание заслужили косвенные методики оценки активности САС [9]. Одним из таких методов является экспресс-метод определения адренореактивности, основанный на факте изменения степени гипосмотического гемолиза при связи адреномиметиков и адреноблокаторов с бета-адренорецепторами эритроцитов человека, в ходе которого ингибирование осмозиса эритроцитов зависит от количества функционально активных бета-адренорецепторов на поверхности клеток и указывает на их адренореактивность [9].

Вместе с тем, учитывая, что в настоящее время имеются лишь единичные работы, результатом которых является доказательство наличия связи между состоянием бета-адренореактивности мембран эритроцитов и генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток, в частности геном бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*), исследования в этом направлении являются не только актуальными, но и в целом отражают необходимость установ-

ления подобного рода ассоциаций для увеличения диагностического потенциала и расширения возможностей клинического применения методик определения активности САС.

### Материалы и методы

В исследование включены 62 пациента с ИМ: 49 мужчин в возрасте 58,0 (47,5;64,5) лет и 13 женщин в возрасте 76,0 (61,5;81,0) лет, госпитализированных не позднее 6 часов от начала развития симптомов.

Диагноз ИМ выставляли в соответствии с текущими рекомендациями по диагностике и лечению ИМ [10, 11].

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 8 ноября 2017 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование с последующим забором крови и использованием полученных результатов в рамках исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования были следующие: клиническая картина острого ИМ длительностью более 6 часов к моменту поступления в стационар; онкологические и аутоиммунные заболевания; терминальная почечная, печеночная недостаточность; тиреотоксикоз; острые хронические инфекционные заболевания или обострение хронических инфекционных заболеваний; психические расстройства; декомпенсация сахарного диабета; клапанные пороки сердца.

Всем включённым в исследование пациентам выполнялся генетический анализ на определение полиморфизмов гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1* (Ser49Gly и Arg389Gly). Генетическое исследование проводилось путём выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit) с амплификацией методом ПЦР и дальнейшей электрофоретической детекцией.

Также на момент госпитализации всем пациентам проводился забор крови для анализа бета-адренореактивности по изменению осмотической резистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора (1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанол гидрохлорид). Анализ выполнялся с помощью набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. Данная методика основана на факте торможения гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора. Степень гемолиза определяется по величине оптической плотности надосадочной жидкости, выраженной в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Единицы процентов принимаются за условные единицы (усл.ед.)

показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ). При этом за норму были приняты установленные авторами данного экспресс-метода Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской границы величины показателя β-АРМ в пределах 2-20 усл.ед. Повышенные значения показателя β-АРМ (более 20 усл.ед.) отражали сниженную адренореактивность, или уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов.

Все обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от величины показателя β-АРМ на момент острого ИМ. Первая группа (I группа, n = 11) была представлена пациентами с нормальным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ от 2 до 20 усл.ед.). Вторая группа (II группа, n = 51) включала пациентов с повышенными значениями данного показателя (β-АРМ более 20 усл.ед.).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ STATISTICA 10 и демо-версии SPSS Statistics 20.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Сравнительный анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряжённости было меньше 5. Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Не соответствующие нормальному закону распределения количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me(Q25;75)). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

### Результаты

Группы не имели статистически значимых различий по возрастно-половому составу и основным клиническим характеристикам инфаркта миокарда, были также сопоставимы по наличию ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе. Кроме того, исследуемые группы не различались по наличию фибрилляции предсердий и частоте проведения интервенционной или хирургической коррекции коронарного кровотока в анамнезе, а также по частоте приема бета-адреноблокаторов до развития индексного ИМ (табл. 1). Вместе с тем, для пациентов второй группы было характерно более частое наличие

в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), чем для пациентов первой группы (90,2% и 63,6% случаев соответственно) ( $p = 0,044$ ).

Кроме этого, у каждого третьего пациента в группе с повышенными значениями  $\beta$ -АРМ регистрировалось такое осложнение острого периода ИМ, как острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) (33,3%,  $n = 17$ ), тогда как среди больных с нормальным уровнем  $\beta$ -АРМ случаи ОЛЖН не диагностировались ( $p = 0,026$ ) (табл. 1).

При анализе концентраций биомаркеров некроза в крови было установлено, что для пациентов с повышенными значениями показателя  $\beta$ -АРМ были характерны значительно более вы-

сокие уровни миокардиальных маркеров, чем для пациентов, у которых показатели  $\beta$ -АРМ были в пределах нормы. Так, уровень креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов второй группы существенно превышал значения данного биомаркера в первой группе (1210,0 (425,5;2852,5) ед/л и 498,0 (181,0;1054,0) ед/л соответственно,  $p = 0,009$ ). Аналогичной была картина в отношении креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и высокочувствительного тропонина I. Уровень КФК-МВ во второй группе пациентов был более чем в два раза выше, чем в первой группе (134,0 (61,5;331,5) ед/л и 54,0 (30,0;181,0) ед/л соответственно,  $p = 0,032$ ). В отношении уровня тропонина I наблюдалось более чем 20-кратное

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от уровня показателя  $\beta$ -АРМ**

Показатель	I группа ( $\beta$ -АРМ 2–20 усл.ед.) $n = 11$	II группа ( $\beta$ -АРМ > 20 усл.ед.) $n = 51$	p-value
Мужчины/женщины, $n$ (%)	9 (81,8) / 2 (18,2)	40 (78,4) / 11 (21,6)	0,802
Возраст, Ме (Q25;Q75), годы	54,0 (49,0;61,0)	61,0 (48,0;72,0)	0,337
Клиническая характеристика инфаркта миокарда			
ИМ с подъемом сегмента ST, $n$ (%)	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552
ИМ с зубцом Q, $n$ (%)	8 (72,7)	41 (80,4)	0,685
Передний ИМ, $n$ (%)	5 (45,5)	20 (39,2)	0,702
Нижний ИМ, $n$ (%)	6 (54,5)	32 (62,7)	0,613
Осложнения острого инфаркта миокарда			
Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), $n$ (%)	-	17 (33,3)	0,026
Острая аневризма левого желудочка, $n$ (%)	1 (9,1)	5 (9,8)	0,942
Острые нарушения ритма сердца и проводимости, $n$ (%)	4 (36,4)	28 (54,9)	0,329
Рецидив ИМ, $n$ (%)	-	1 (2,0)	-
Ранняя постинфарктная стенокардия, $n$ (%)	1 (9,1)	1 (2)	0,326
Данные анамнеза			
ИБС до индексного ИМ, $n$ (%)	3 (27,3)	22 (43,1)	0,501
ХСН до индексного ИМ, $n$ (%)	4 (36,4)	27 (52,9)	0,508
Прием БАБ до индексного ИМ, $n$ (%)	4 (36,4)	18 (35,3)	0,999
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	7 (63,6)	46 (90,2)	0,044
Сахарный диабет 2 типа, $n$ (%)	2 (18,2)	7 (13,7)	0,655
Ожирение, $n$ (%)	2 (18,2)	15 (29,4)	0,712
<b>Примечание.</b> $\beta$ -АРМ — показатель бета-адренореактивности, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ме (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.			



превышение нормальных значений данного показателя во второй группе больных (1,3 (0,2;1,8) нг/мл и 24,1 (9,9;68,0) нг/мл соответственно,  $p = 0,001$ ) (табл. 2).

С целью поиска ассоциации гена *ADRB1* с показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов при ИМ у всех включённых в исследование пациентов были исследованы два полиморфизма данного гена (Ser49Gly и Arg389Gly).

Распределение полиморфных вариантов полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* представлено в табл. 3 и 4.

Для выявления ассоциации полиморфизмов гена *ADRB1* с бета-адренореактивностью

мембран эритроцитов был проведён анализ носительства генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя  $\beta$ -АРМ. Проведённый генетический анализ в отношении полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* не выявил статистически значимых различий в носительстве генотипов и аллелей данного полиморфизма в первой и второй группах (табл. 5).

Вместе с тем, были установлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* среди пациентов с нормальными и повышенными

Таблица 2

**Уровни биомаркеров некроза у пациентов исследуемых групп, Ме (Q25; Q75)**

Показатель	I группа ( $\beta$ -АРМ 2-20 усл.ед.) N = 11	II группа ( $\beta$ -АРМ > 20 усл.ед.) N = 51	p-value
КФК в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	498,0 (181,0;1054,0)	1210,0 (425,5;2852,5)	0,009
КФК-МВ в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	54,0 (30,0;181,0)	134,0 (61,5;331,5)	0,032
Тропонин I в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, нг/мл	1,3 (0,2;1,8)	24,1 (9,9;68,0)	0,001
<b>Примечание:</b> $\beta$ -АРМ — показатель бета-адренореактивности, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — миокардиальная фракция креатинфосфокиназы, Ме (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.			

Таблица 3

**Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* у включённых в исследование пациентов**

Полиморфизм	Генотипы / Аллели	Число пациентов, n (%)
Ser49Gly (A145G)	145AA	44 (71%)
	145AG	17 (27,4%)
	145GG	1 (1,6%)
	145A	61 (98,4%)
	145G	18 (29%)

Таблица 4

**Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* у включенных в исследование пациентов**

Полиморфизм	Генотипы / Аллели	Число пациентов, n (%)
Arg389Gly (G1165C)	1165CC	31 (50%)
	1165CG	27 (43,5%)
	1165GG	4 (6,5%)
	1165C	58 (93,5%)
	1165G	31 (50%)

Таблица 5

**Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 по группам в зависимости от уровня показателя  $\beta$ -АРМ, n (%)**

Показатель	Генотип / Аллель	I группа ( $\beta$ -АРМ 2-20 усл.ед.) n = 11	II группа ( $\beta$ -АРМ >20 усл.ед.) n = 51	p-value
Ser49Gly	145AA	7 (63,6)	37 (72,5)	0,715
	145AG	4 (36,4)	13 (25,5)	0,475
	145GG	—	1 (2)	—
	145A	11 (100)	50 (98)	0,999
	145G	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715
<b>Примечание:</b> p-value — достигнутый уровень значимости различий.				

Таблица 6

**Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 по группам в зависимости от уровня показателя  $\beta$ -АРМ, n (%)**

Показатель	Генотип / Аллель	I группа ( $\beta$ -АРМ 2-20 усл.ед.) n = 11	II группа ( $\beta$ -АРМ >20 усл.ед.) n = 51	p-value	ОШ [95% ДИ]
Arg389Gly	1165CC	2 (18,2)	29 (56,9)	0,043	0,17 [0,03;0,86]
	1165CG	8 (72,7)	19 (37,2)	0,045	4,29 [1,06;19,01]
	1165GG	1 (9,1)	3 (5,9)	0,552	1,60 [0,15;17,0]
	1165C	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552	0,63 [0,06;6,64]
	1165G	9 (81,8)	22 (43,1)	0,043	5,93 [1,16;30,25]
<b>Примечание:</b> p-value — достигнутый уровень значимости различий.					

значениями показателя  $\beta$ -АРМ на момент острого ИМ.

Выявлено, что во второй группе пациентов преобладало носительство генотипа CC гена ADRB1 (n = 29; 56,9%; p = 0,043), в то время как в первой группе чаще встречались носители генотипа CG (n = 8; 72,7%) (ОШ = 4,29; 95% ДИ 1,06–19,01; p = 0,045). Вместе с тем, носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди пациентов с нормальными значениями показателя  $\beta$ -АРМ (81,8% и 43,1% соответственно) (ОШ = 5,93; ДИ 1,16–30,25; p = 0,043) (табл. 6). Вместе с тем, были установлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 среди пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя  $\beta$ -АРМ на момент острого ИМ.

Выявлено, что во второй группе пациентов преобладало носительство генотипа CC гена ADRB1 (n = 29; 56,9%; p = 0,043), в то время как в первой группе чаще встречались носители генотипа CG (n = 8; 72,7%) (ОШ = 4,29; 95% ДИ 1,06–19,01; p = 0,045). Вместе с тем, носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди

пациентов с нормальными значениями показателя  $\beta$ -АРМ (81,8% и 43,1% соответственно) (ОШ = 5,93; ДИ 1,16–30,25; p = 0,043) (табл. 6).

**Обсуждение**

Установлено, что пациенты с повышенным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, косвенно отражающем состояние гиперактивации САС, отличаются более неблагоприятными клинико-анамнестическими показателями на момент развития ИМ. Так, для данной группы больных характерны более высокие уровни миокардиальных маркеров некроза, чаще наблюдаются осложнения в острую стадию ИМ в виде ОЛЖН, а также преобладает неблагоприятный анамнестический фон в виде наличия АГ в анамнезе на момент развития ИМ. Данный факт находит свое подтверждение и в других работах, показавших, что высокие индивидуальные величины  $\beta$ -АРМ определяют гиперadrenergический вариант гипертонической болезни, а также характеризуют более тяжелое течение сердечной недостаточности у

пациентов с инфарктом миокарда, отражая тем самым повышенную активность САС [9, 12].

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют убедительные доказательства наличия ассоциации гена бета-1-адренорецепторов с показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, в частности у пациентов с ИМ. В то же время, имеются некоторые данные, указывающие на вероятное наличие такой взаимосвязи. Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа Ser49Ser гена *ADRB1* с высокими значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов [13]. Вместе с тем, в данном исследовании не было обнаружено ассоциации β-АРМ с носительством гомо- или гетерозиготного генотипа полиморфизма Arg389Gly. В нашей работе, напротив, ассоциация с показателями бета-адренореактивности была выявлена для полиморфизма Arg389Gly, что может быть связано с особенностями выборки и включением в исследование пациентов с ИМ.

Исходя из того, что аллельные вариации гена бета-адренорецепторов детерминируют характер рецепторного ответа, в том числе в условиях гиперактивации САС [9,14], полученные ассоциации могут указывать на наличие взаимосвязи между уровнем β-АРМ и состоянием рецепторного аппарата САС сердца, что наводит на мысль о генетической предрасположенности к гиперактивации САС.

Все вышеперечисленное усиливает актуализацию вопроса о необходимости проведения подобного рода исследований, направленных на доказательство наличия взаимосвязей между состоянием адренореактивности и генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток.

### Выводы

Установлена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена бета-1-адренорецепторов с повышенными значениями показателя β-АРМ в остром периоде ИМ, что может свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС при ИМ. Обнаруженные в настоящем исследовании ассоциации указывают на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов, а также уровня экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с высокими индивидуальными величинами показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, выявленными в остром периоде ИМ.

**Финансирование.** Государственное задание № АААА-А17-117052310073-6 от 23.05.2017.

**Financing.** State task

No. АААА-А17- 117052310073-6 от 23.05.2017.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bankenahally R., Krovvidi H. Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *BJA Education*. 2016;16(11):381-387. DOI: 10.1093/bjaed/mkw011.
2. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(10):1189-1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
3. Johnson J.O. Chapter 12: Autonomic Nervous System: Physiology. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)*. 2019:208-217.
4. De Lucia C, Piedepalumbo M., Paolisso G., Koch W.J. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;108:29-33. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.004.
5. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Рыбак О.К., Мухторов В.В., Шамьонов М.Р. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от вегетативной регуляции сердечного ритма. *Скорая медицинская помощь*. 2001;4:47-49. eLIBRARY ID: 36264179
6. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Ревинская Ю.Г. Взаимодействие симпатoadреналовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса. *Успехи физиологических наук*. 2001;32(4):37-73.
7. Олейников В.Э., Душина Е.В., Лукьянова М.В., Барменкова Ю.А., Моисеева И.Я. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):90-97. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003;9(3):81-88. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-3-81-88.
9. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. *Адренореактивность и сердечно-сосудистая система*. М: Медицина. 2003:160 с.
10. *Общество специалистов по неотложной кардиологии. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016:1-13.
11. Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103-158. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
12. Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(2):79-83. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.

13. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Борисова Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):47-52. doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52.

14. Deng A.Y. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007;16 (2):195-202. doi: 10.1093/hmg/ddm126.

## Информация об авторах

**Гарганеева Алла Анатольевна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

**Александренко Виктория Анатольевна**, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6717-5898. E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

**Кужелева Елена Андреевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-8070-2234. E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

**Афанасьев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-6066-3998. E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

**Реброва Татьяна Юрьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-3667-9599. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7361-2161. E-mail: muslimov@yandex.ru.

**Максимов Иван Вадимович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-0367-1654. E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

## Information about the authors

**Garganeeva Alla Anatolevna**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

**Aleksandrenko Victoria Anatolevna**, Junior researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6717-5898. E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

**Kuzheleva Elena Andreevna**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8070-2234. E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

**Afanasiev Sergey Aleksandrovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6066-3998. E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

**Rebrova Tatiana Yurievna**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3667-9599. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

**Muslimova Elvira Faritovna**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7361-2161. E-mail: muslimov@yandex.ru.

**Maksimov Ivan Vadimovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0367-1654. E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.