

## Ассоциация полиморфных вариантов гена *ADRB1* с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма

Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Борисова Е. В.

**Цель.** У пациентов с нарушениями ритма сердца изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена бета1-адренорецептора *ADRB1* с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и адренореактивностью мембран их эритроцитов.

**Материал и методы.** В исследование включено 47 пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН I-III функциональных классов (ФК) (NYHA). Выполнено стандартное клиническое обследование пациентов, включающее тест шестиминутной ходьбы и эхокардиографическое исследование сердца. Определены полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly), rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена  $\beta$ 1-адренорецептора *ADRB1* и  $\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов (Б-АРМ).

**Результаты.** Получена статистически значимая обратная корреляция Б-АРМ с фракцией выброса левого желудочка ( $r=-0,336$ ,  $p=0,021$ ) и прямая корреляция с конечным систолическим объемом ( $r=0,320$ ,  $p=0,039$ ). В зависимости от ФК сердечной недостаточности отмечалась выраженная тенденция ( $p=0,058$ ) увеличения Б-АРМ. У пациентов I ФК — 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., II ФК — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед., III ФК — 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. Наличие у пациентов диастолической дисфункции сочеталось со снижением адренореактивности организма. Медиана показателя Б-АРМ в группе пациентов с диастолической дисфункцией была достоверно ( $p=0,021$ ) выше (33,04 (16,30; 47,29) усл. ед.), чем в группе без диастолической дисфункции (15,91 (11,10; 26,47) усл. ед.). В исследуемой выборке не установлено статистически значимых различий по частоте диастолической дисфункции у носителей разных генотипов полиморфных вариантов rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* ( $p=1,0$  и  $p=0,058$ , соответственно). Выявлена ассоциация ( $p=0,042$ ) носительства мозаичного генотипа 145AA rs1801252 с высокими показателями Б-АРМ (32,5 (14,6; 47,3) усл. ед.) в сравнении с гетерозиготным генотипом 145AG (16,3 (11,7; 31,5) усл. ед.). В исследуемой выборке не установлена статистически значимая ассоциация Б-АРМ с носительством гомо- и гетерозиготных генотипов варианта rs1801253 гена *ADRB1*.

**Заключение.** Изучаемые варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией  $\beta$ -адренорецепторов мембран эритроцитов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):47–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-47-52>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, адренореактивность, полиморфизм гена *ADRB1*.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

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

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, рук. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Реброва Т. Ю.\* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Муслимова Э. Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Борисова Е. В. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8705-8533.

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

Б-АРМ —  $\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов, ДД — диастолическая дисфункция, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, НРС — нарушения ритма сердца, СНС — симпатическая нервная система, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография сердца,  $\beta$ -АР —  $\beta$ -адренорецепторы, *ADRB1* — ген  $\beta$ 1-АР, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 05.04.2019  
 Рецензия получена 11.04.2019  
 Принята к публикации 18.04.2019



## Association of polymorphic variants of *ADRB1* gene with contractile myocardial dysfunction and erythrocyte adrenoactivity in patients with rhythm disorders

Afanasiev S. A., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Borisova E. V.

**Aim.** To study the association of the rs1801252 (A145G, Ser49Gly) and rs1801253 polymorphic variants (G1165C, Gly389Arg) of the  $\beta$ 1-adrenoreceptor *ADRB1* gene with the clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) and the adrenoactivity of their erythrocyte membranes in patients with cardiac arrhythmias.

**Material and methods.** The study included 47 patients with atrial fibrillation and I-III FC CHF. A standard clinical examination of patients was performed, including a six-minute walk test and an echocardiographic study. The rs1801252 (A145G, Ser49Gly), rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) polymorphic variants of the  $\beta$ 1-adrenoreceptor *ADRB1* gene and  $\beta$ -adrenoactivity of erythrocyte membranes were determined.

**Results.** A statistically significant inverse correlation of  $\beta$ -adrenoactivity of erythrocyte membranes with the left ventricular ejection fraction ( $r=-0,336$ ,  $p=0,021$ ) and a direct correlation with the end-systolic volume ( $r=0,320$ ,  $p=0,039$ ) were defined. Depending on the FC of CHF, there was a pronounced tendency ( $p=0,058$ ) of  $\beta$ -adrenoactivity increasing. In patients with I FC — 25,88 (12,07; 46,37) relative units, II FC — 30,54 (14,50; 43,36) relative units, III FC — 37,74 (33,67; 41,81) relative units. Diastolic

dysfunction in patients was combined with a decrease in the adrenoactivity of the organism. The median of  $\beta$ -adrenoactivity of erythrocyte membranes in the group of patients with diastolic dysfunction was significantly ( $p=0,021$ ) higher (33,04 (16,30; 47,29) relative units) than in the group without diastolic dysfunction (15,91 (11,10; 26,47) relative units). In the studied sample, there were no statistically significant differences in the frequency of diastolic dysfunction in carriers of different genotypes of the rs1801252 and rs1801253 polymorphic variants of the *ADRB1* gene ( $p=1,0$  and  $p=0,058$ , respectively). An association ( $p=0,042$ ) of a carrier of the homozygous 145AA rs1801252 genotype with high  $\beta$ -adrenoactivity of erythrocyte membranes (32,5 (14,6; 47,3) relative units) was detected in comparison with the heterozygous 145AG genotype (16,3 (11,7; 31,5) relative units). In the studied sample, there was no statistically significant association of  $\beta$ -adrenoactivity with the carrier of homozygous and heterozygous genotypes of the rs1801253 variant of the *ADRB1* gene.

**Conclusion.** The studied rs1801252 and rs1801253 variants of the *ADRB1* gene have different associations with impaired diastolic function of the myocardium and desensitization of erythrocyte  $\beta$ -adrenoreceptors.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):47–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-47-52>

**Key words:** atrial fibrillation, heart failure, adrenoactivity, *ADRB1* gene polymorphism.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding:** The work was performed in the framework of fundamental research № AAAA-A15-115123110026-3.

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

Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Borisova E. V. ORCID: 0000-0002-8705-8533.

**Received:** 05.04.2019 **Revision Received:** 11.04.2019 **Accepted:** 18.04.2019

Убедительно показано, что развитие и прогрессирование хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца (НРС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается стойким изменением активности симпатoadrenalовой системы. В условиях длительной гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) реакция органов и тканей утрачивает адаптивно-приспособительный характер и в них начинают развиваться патологические изменения [1, 2]. Это сопровождается уменьшением почти в два раза общей плотности  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) на мембране кардиомиоцитов и нарушением сопряжения остальной части рецепторов с аденилатциклазой [3]. В эксперименте показано, что моделирование сердечной недостаточности сопровождается торможением Gas, аденилатциклазы V и VI, которые являются лимитирующими компонентами системы  $\beta$ -АР [4].

Хорошо известно, что в норме для кардиомиоцитов характерно преобладание  $\beta$ 1-АР.  $\beta$ 1-адренорецепторы напрямую влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку регулируя его инотропную и хронотропную функции. Отмечено, что полиморфные варианты и/или изменение экспрессии гена, кодирующего  $\beta$ 1-АР, может определять функционирование и количество этих рецепторов, а значит, в известной мере влиять на риск развития сердечной недостаточности или нарушений ритма сердца [5].

В настоящее время известно два полиморфизма гена  $\beta$ 1-АР (*ADRB1*), ассоциированных с однонуклеотидными заменами в позиции 145 A  $\rightarrow$  G (Ser49Gly), а также 1165G  $\rightarrow$  C (Arg389Gly) [5]. Показано, что носительство аллеля 145G проявляется более высокой базальной и стимулированной бета-агонистом активностью аденилатциклазы, а также более выраженным снижением экспрессии гена под действием агонистов [5]. Для носительства аллеля 389Gly отмечена ассоциация с более низкой активностью рецепторов при взаимодействии с агонистами [6].

Изменение вегетативной регуляции при хронических патологиях сердечно-сосудистой системы является системным. При этом, показано, что эритроциты, как и другие клетки организма, отвечают на состояние длительной гиперактивации СНС

уменьшением плотности адренорецепторов и снижением адренореактивности эритроцитов [7]. Предполагается, что влияние  $\beta$ -адреноблокатора на осморезистентность эритроцитов отражает адренореактивность организма и может быть использовано в качестве одного из критериев прогноза развития кардиоваскулярных событий [8]. В современной литературе нет данных о сопряженности клинической картины больных с сочетанным течением НРС и ХСН, адренореактивности их эритроцитов с носительством полиморфных вариантов гена  $\beta$ 1-АР (*ADRB1*).

Цель исследования: у пациентов с НРС изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена  $\beta$ 1-АР *ADRB1* с клиническими проявлениями ХСН и адренореактивностью мембран эритроцитов.

### Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. У всех пациентов была верифицирована фибрилляция предсердий (ФП) и ХСН разных функциональных классов (NYHA). Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

Критериями включения были: ФП (пароксизмальная, персистирующая, длительно существующая более 12 месяцев), ХСН. Критерием исключения являлись: выявление злокачественных опухолей в течение последних 5 лет, миокардиты, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, наличие врожденного порока сердца, фракция выброса (ФВ) менее 40%, эндокринологические заболевания.

Всем пациентам был выполнен комплекс клинико-инструментальных методов исследования. Комплекс включал выполнение теста шестиминутной ходьбы [9] для определения функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (I ФК определяли, если пройденное расстояние составляло 426-550 метров, II ФК — при расстоянии 300-425 м,

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика  
обследованных пациентов  
с нарушением ритма и ХСН (n=47)**

Показатели	Значение (Me (Q1; Q3))
Возраст, годы	62,0 (54,5; 68,0)
Мужчины	21 (44,6%)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	30 (63,8%)
Персистирующая фибрилляция предсердий	14 (29,8%)
Постоянная фибрилляция предсердий	3 (6,4%)
Синдром слабости синусового узла	7 (14,9%)
Наличие ишемической болезни сердца	19 (40,4%)
Сердечная недостаточность (НУНА):	
ФК I	27 (57,5%)
ФК II	18 (38,3%)
ФК III	2 (4,2%)
Диастолическая дисфункция:	
есть	17 (36,2%)
нет	26 (55,3%)
не определено	4 (8,5%)
Артериальная гипертензия	42 (89,4%)
Вариант rs1801252 гена <i>ADRB1</i> :	
145AA	28 (59,6%)
145AG	19 (40,4%)
145GG	0
Вариант rs1801253 гена <i>ADRB1</i> :	
1165CC	23 (48,9%)
1165CG	20 (42,6%)
1165GG	4 (8,5%)

III ФК — при расстоянии 150-300 м, IV ФК — при расстоянии менее 150 м), а также эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию сердца (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, определением размеров отделов сердца и ФВ левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона [9].

В лабораторных исследованиях были использованы образцы венозной крови, взятые однократно при включении пациента в исследование. Генетические анализы проводили, используя образцы геномной ДНК, полученные из лейкоцитов периферической крови с помощью набора “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, США). У каждого пациента методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов “SNP-express” (НПФ ЛИТЕХ, Россия) определены полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена  $\beta$ 1-АР *ADRB1*.

Для определения  $\beta$ -адренореактивности мембран эритроцитов (Б-АРМ) использовали коммерческий набор реактивов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО “Агат-Мед”, Россия). Принцип определения  $\beta$ -адренореактивности основан на эффекте повышения устойчивости эритроцитов к гипосмотическому гемолизу

Таблица 2

**Основные показатели ЭхоКГ  
в общей выборке пациентов (n=47)**

Показатель	Значение (Me (Q1; Q3))
ФВ ЛЖ (%)	66,0 (64,0; 70,0)
КДР (мм)	49,0 (46,0; 52,0)
КСР (мм)	30,5 (29,0; 34,0)
КДО (мл)	100,0 (89,0; 117,0)
КСО (мл)	33,0 (28,0; 39,0)
пик_Е (см/с)	68,0 (52,0; 88,5)
пик_А (см/с)	67,0 (61,5; 73,0)
Е/А	0,79 (0,71; 1,20)

**Сокращения:** ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

при блокаде  $\beta$ -АР. Референтные значения показателя находятся в пределах 2-20 усл. ед. [10].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ SPSS версии 13 (IBM, США). Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони или тест Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — 25-й и 75-й перцентили. Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 5). Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%).

**Результаты**

В таблице 1 приведена клинико-демографическая характеристика включённых в исследование пациентов. Видно, что средний возраст включённых в исследование пациентов составил 62,0 (54,5; 68,0) года. Процентное соотношение мужчины/женщины было 44,6%/55,4%. Диагноз пароксизмальной формы ФП поставлен у 30 (63,8%) пациентов, персистирующей ФП — у 14 (29,8%), а постоянной ФП — только у 3 (6,4%) пациентов. В исследуемой выборке имелись пациенты с ХСН I, II и III ФК, составившие 57,5% (n=27), 38,3% (n=18) и 4,2% (n=2), соответственно.

В таблице 2 представлены данные, полученные при ЭхоКГ-исследовании сердца. Видно, что рассматриваемая выборка оказалась достаточно однородной по большинству параметров (ФВ ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР)) Однако анализ показателей пик Е и Е/А1 показал, что в выборке присутствовали пациенты как с низкими (52 см/с; 0,71), так и с высокими (88,5 см/с; 1,20) значениями.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей в зависимости от отсутствия и наличия ДД (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Группы пациентов		p
	С ДД (n=17)	Без ДД (n=26)	
ФВ ЛЖ (%)	68,0 (64,0; 70,5)	66,0 (65,0; 69,0)	0,43
КДР (мм)	49,0 (43,0; 50,0)	49,0 (47,0; 52,0)	0,24
КСР (мм)	31,0 (28,5; 33,0)	30,0 (29,0; 34,0)	0,54
КДО (мл)	100,0 (82,00; 112,0)	103,5 (94,0; 113,0)	0,37
КСО (мл)	32,0 (26,0; 38,0)	34,0 (29,0; 41,0)	0,61
Пик E (см/с)	50,0 (44,0; 50,0)	75,0 (62,0; 90,0)	0,016
Пик A (см/с)	62,0 (61,0; 70,0)	67,0 (49,5; 73,0)	0,078
E/A	0,71 (0,71; 0,79)	1,20 (1,03; 1,38)	0,013

Примечание: p — уровень значимости различий между группами, n — количество пациентов в группе.

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

Известно, что величина показателя пик E является одним из диагностических критериев диастолической дисфункции (ДД) миокарда [9]. С учетом этого исследуемая выборка пациентов была проанализирована на наличие у них ДД. Оказалось, что у 17 пациентов уверенно диагностирована ДД, а у 26 пациентов не выявлено нарушений диастолической функции. В связи с ФП в момент ЭхоКГ-исследования у 4 пациентов не представлялось возможным оценить диастолическую функцию сердца.

Показатели ЭхоКГ-исследования сердца для групп пациентов без и с наличием ДД приведены в таблице 3. Из представленных в таблице значений видно, что статистически значимые различия между группами проявились по таким показателям, как пик E (см/с) и отношения E/A1, для которых значения p составили 0,016 и 0,013, соответственно.

После определения Б-АРМ у пациентов, включённых в исследование, этот показатель был проанализирован с учётом проявления у них ХСН. Оказалось, что при наличии I ФК, величина Б-АРМ составила 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., а при наличии II ФК — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед. Для пациентов с III ФК, значение Б-АРМ оказалось самым высоким и составило 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. Несмотря на очевидную тенденцию, различия между группами пациентов разных ФК по Б-АРМ не достигли статистической значимости (p=0,058). Однако была получена статистически значимая корреляция Б-АРМ с рядом показателей ЭхоКГ исследования сердца. Так, установлена обратная корреляция с ФВ ЛЖ (r=-0,336, p=0,021) и прямая корреляция с конечным систолическим объёмом (КСО) (r=0,320, p=0,039).

Поскольку рассматриваемая нами выборка пациентов, по результатам ЭхоКГ сердца, была разделена на группы не имеющих и имеющих ДД сердца, мы проанализировали эти группы по показателю Б-АРМ. Оказалось, что медиана этого показателя в группе пациентов без ДД соответствовала 33,04 (16,30; 47,29)

усл. ед., а в группе пациентов с ДД, она оказалась в два раза меньше и составляла только 15,91 (11,10; 26,47) усл. ед. Таким образом, в нашей выборке по показателю Б-АРМ подгруппы пациентов без и с наличием ДД различались более чем в 2 раза и это различие было статистически значимо (p=0,021).

По результатам генетического исследования в исследуемой выборке были определены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена *ADRB1*. Полученные результаты представлены в таблице 1. Для обоих рассматриваемых полиморфизмов гена *ADRB1*, распределение аллелей соответствовало распределению Харди-Вайнберга (p>0,05). При этом для варианта rs1801252 среди обследованных лиц отсутствовали носители гомозиготного генотипа 145GG, а частота аллеля 145G составила 20%. Для варианта rs1801253 носительство гомозиготного генотипа 1165GG выявлено только у 4 пациентов, а частота аллеля 1165G составила 30%.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с наличием у пациентов ДД миокарда. Для варианта rs1801252 развитие ДД зафиксировано как среди носителей гомозиготного генотипа 145AA, так и у носителей гетерозиготного генотипа 145AG, соответственно, в 40,0% (n=25) и в 38,9% (n=18) случаев. Для варианта rs1801253 развитие ДД среди носителей гомозиготного генотипа 1165CC наблюдалось в 26,1% (n=23) случаях, в то время как у носителей гетерозиготного генотипа 1165CG это было обнаружено более чем в половине 57,9% (n=19) случаев. Оценка диастолической функции миокарда выполнена только у одного носителя генотипа 1165GG, и у данного пациента отсутствовала ДД. При статистической оценке полученных результатов оказалось, что для вариантов rs1801252 и rs1801253 отсутствуют статистически значимые различия по частоте ДД у носителей разных генотипов, поскольку значи-

мость различий составила  $p=1,0$  и  $p=0,058$ , соответственно.

Иное соотношение получено при анализе ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с показателем Б-АРМ. Так, для варианта rs1801252 значения Б-АРМ оказались значительно выше при носительстве гомозиготного генотипа 145AA — 32,5 (14,6; 47,3) усл. ед., чем при носительстве гетерозиготного генотипа 145AG — 16,3 (11,7; 31,5) усл. ед. Носители генотипа 145 GG в выборке отсутствовали. Выявленное для варианта rs1801252 различие оказалось статистически значимым ( $p=0,042$ ). Напротив, для варианта rs1801253 у носителей гомозиготных генотипов (1165 CC и 1165GG) и гетерозиготного генотипа (1165CG) значения показателя Б-АРМ составили 31,98 (14,5; 47,3); 36,69 (32,48; 40,89) и 18,99 (11,5; 41,2) усл. ед., соответственно. Несмотря на различие между медианами показателя Б-АРМ в группах, в исследуемой выборке отсутствовала его статистически значимая ассоциация с носительством конкретного генотипа варианта rs1801253 гена *ADRB1* ( $p=0,182$ ).

### Обсуждение

Проведенный анализ данных, представленных в таблице 1 показал, что рассматриваемая нами выборка пациентов достаточно однородна. Причем все они имели нарушение ритма и ХМН ишемического генеза. Однако в выборке присутствовали пациенты как без диастолической дисфункции, так и с её наличием. Оказалось, что наличие ДД статистически значимо сопряжено с низкими значениями Б-АРМ. Известно, что Б-АРМ является обратным показателем активности  $\beta$ -АР мембран [8]. С учетом этого, есть основания считать, что развитие ДД, а значит и нарушений процессов расслабления кардиомиоцитов, было характерно именно для пациентов с высоким уровнем влияния симпатического компонента вегетативной нервной системы. Это заключение вполне согласуется с существующим представлением о том, что хроническая ишемическая болезнь сердца характеризуется гиперсимпатикотонией [1, 3]. Однако в нашем исследовании присутствовала и достаточно представительная группа пациентов с отсутствием ДД миокарда, что сочеталось с выраженной десенситизацией  $\beta$ -АР. Можно предположить, что это является проявлением реализации компенсаторных механизмов организма пациентов в ответ на изменение их вегетативной регуляции. Действительно, показано, что уменьшение плотности  $\beta$ -АР обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца

и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией [3]. Вероятно, этому же способствует изменение соотношения количества  $\beta 1$  и  $\beta 2$ -АР. Показано, что в миокарде больных с ХСН ишемического генеза, содержание  $\beta 1$ -АР уменьшается, в то время как число  $\beta 2$ -АР не меняется [11].

С другой стороны, выявленные различия могли быть обусловлены особенностями генотипа пациентов. Для оценки состоятельности этого предположения нами рассмотрены два полиморфных варианта гена *ADRB1* (rs1801252 и rs1801253). Анализ результатов показал, что рассмотренные варианты гена имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией  $\beta$ -АР мембран эритроцитов. Так, носительство гетерозиготного генотипа CG (варианта rs1801253), статистически значимо чаще сочетается с нарушением расслабления миокарда. Напротив, вариант rs1801252, а именно, носительство гомозиготного генотипа AA статистически значимо ассоциировано с десенситизацией  $\beta$ -АР эритроцитарных мембран. Такой результат согласуется с представлением о том, что варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную локализацию своего проявления. При этом тот факт, что в рассматриваемой выборке пациентов, имеющих в анамнезе ФП и ХСН, отсутствовала статистически значимая трехсторонняя взаимосвязь между носительством одного из полиморфных вариантов гена *ADRB1*, показателем Б-АРМ и клиническим проявлением заболевания, свидетельствует о том, что в процессе развития патологии активируются и другие гуморальные системы организма. Именно взаимодействие между собой всего комплекса гуморальных факторов определяет соответствующую клиническую картину хронической патологии, и оказывает воздействие на состояние компонентов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [1, 3].

### Заключение

Исследуемые варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией  $\beta$ -АР мембран эритроцитов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

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

## Литература/References

1. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ J Cardiol.* 2017;22(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22 (9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
2. Tan AY, Verrier RL. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:135-45. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00012-2.
3. Najafi A, Sequeira V, Kuster DW et al.  $\beta$ -adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart. *J Clin Invest.* 2016;46(4):362-74. doi:10.1111/eci.12598.
4. Guellich A, Mehel H, Fischmeister R. Cyclic AMP synthesis and hydrolysis in the normal and failing heart. *Pflugers Arch.* 2014;466(6):1163-75. doi:10.1007/s00424-014-1515-1. Epub 2014 Apr 24.
5. Rudik YuS. CHF and genetic polymorphism: the role of  $\beta$ -adrenoreceptors. *Serdceva nedostatnist.* 2009;2:20-7. (In Russ.) Рудык Ю. С. ХСН и генетический полиморфизм: роль  $\beta$ -адренорецепторов. *Сердцева недостатність.* 2009;2:20-7.
6. OMIM, MIM 109630, <https://www.omim.org/entry/109630?search=adrb1&highlight=adrb1> (18 Mar 2019)
7. Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 311. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. с. 311.
8. Malkova MI, Bulashova EV, Khazova EV. Specification of adrenoactivity of an organism with adrenoception of cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical medicine.* 2013;3(71):20-3. (In Russ.) Малкова М. И., Булашова О. В., Хазова Е. В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина.* 2013;3(71):20-3.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija.* 2018;58,S6:8-158. (In Russ) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58,S6:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoactivity and cardiovascular system. M., 2003. p.160. (In Russ.) Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. с.160. ISBN. 5-225-04337-2.
11. Baker AJ. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflugers Arch.* 2014;466(6):1139-50. doi:10.1007/s00424-014-1491-5.