



УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28

## АССОЦИАЦИЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ С ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Э.Л. Сондуев, В.О. Попова, Б.Н. Козлов, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

### Основные положения

- Бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) является косвенным показателем активности симпатoadреналовой системы и может выступать маркером тяжести сердечной недостаточности. У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца более высокие значения бета-АРМ связаны с более низкой фракцией выброса левого желудочка. Бета-АРМ повышена у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда.

ORIGINAL STUDIES

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель               | Исследовать связь бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) и уровня катехоламинов в крови с функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Материалы и методы | В исследование включены 116 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) отмечен у 56,9% больных. К I функциональному классу (ФК) ХСН отнесены 10,3% пациентов, к II ФК – 56,0%, к III ФК – 33,6%. На основании данных эхокардиографии у 78,4% пациентов выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ( $\geq 50\%$ ), у 7,8% – с низкой ФВ ЛЖ ( $< 40\%$ ), у 13,8% – с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%). Уровни адреналина и норадреналина в плазме крови определены с помощью иммуноферментного анализа. Проведена оценка бета-АРМ с использованием набора «Бета-АРМ-Агат» в соответствии с протоколом производителя.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Результаты         | В исследуемой выборке определена обратная зависимость бета-АРМ с ФВ ЛЖ ( $r = -0,318$ , $p = 0,001$ ), а также прямая корреляция с индексом сферичности ЛЖ ( $r = 0,331$ , $p = 0,001$ ). Обратная линейная зависимость установлена между ФВ ЛЖ и уровнем адреналина ( $r = -0,287$ , $p = 0,010$ ) и норадреналина ( $r = -0,418$ , $p < 0,001$ ). При ПИКС по сравнению с лицами без него зарегистрированы более высокие значения бета-АРМ (29,7 (19,2; 39,1) против 21,4 (14,8; 26,7) % соответственно, $p = 0,004$ ) и норадреналина (30,5 (24,3; 41,8) против 26,9 (19,6; 30,1) % соответственно, $p = 0,042$ ). Лица с разными ФК ХСН имели сопоставимые уровни катехоламинов, но различались уровнем бета-АРМ ( $p = 0,029$ ): 22,8 (19,5; 29,2) % при I ФК, 21,4 (14,8; 28,4) % при II ФК и 30,1 (19,4; 40,1) % при III ФК. У пациентов с ХСН с разной ФВ ЛЖ наблюдалась лишь тенденция к различиям по бета-АРМ ( $p = 0,053$ ). |
| Заключение         | У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца выявлена ассоциация бета-АРМ и уровня норадреналина с систолической дисфункцией миокарда. Более высокие значения бета-АРМ и норадреналина коррелировали с более низкой ФВ ЛЖ и свидетельствовали о неблагоприятном течении сердечной недостаточности.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ключевые слова     | Бета-адренореактивность • Катехоламины • Сердечная недостаточность • Ишемическая болезнь сердца                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Поступила в редакцию: 27.10.2024; поступила после доработки: 31.11.2024; принята к печати: 22.12.2024

Для корреспонденции: Эльвира Фаритовна Муслимова, muslimovef@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Elvira F. Muslimova, muslimovef@yandex.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

**ASSOCIATION OF BETA-ADRENOREACTIVITY OF ERYTHROCYTE  
MEMBRANES WITH THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE IN  
PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

**E.F. Muslimova, T.Yu. Rebrova, E.L. Sonduev, V.O. Popova, B.N. Kozlov, S.A. Afanasyev**

*Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

**Highlights**

- Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes (beta-ARM) is an indirect indicator of the activity of the sympathoadrenal system and can act as a marker of the severity of heart failure. In patients with chronic coronary artery disease, higher beta-ARM values are associated with a lower left ventricular ejection fraction. Beta-ARM is elevated in people who have suffered a prior myocardial infarction.

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aim</b>        | To assess the relationship between erythrocyte membrane beta-adrenoreactivity (beta-ARM) and the level of catecholamines in the blood with the functional state of the myocardium in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Methods</b>    | The study included 116 patients with chronic ischemic heart disease, of which 56.9% of patients had postinfarction cardiosclerosis (PICS). In the sample, functional class (FC) I CHF was present in 10.3% of patients, FC II in 56.0% of patients, and FC III in 33.6% of patients. Based on echocardiography data, CHF with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF $\geq 50\%$ ) was detected in 78.4% of patients, in 7.8% of patients with reduced LVEF $< 40\%$ , and in 13.8% of patients with mid-range LVEF 40–49%. The levels of adrenaline and norepinephrine in the blood plasma were determined using the ELISA kits. Beta-ARM was assessed using the Beta-ARM-Agate kit in accordance with the manufacturer's protocol.                                                                                                                                                                      |
| <b>Results</b>    | The study sample revealed an inverse relationship between beta-ARM and LVEF ( $r = -0.318$ , $p = 0.001$ ), as well as a direct correlation with the LV sphericity index ( $r = 0.331$ , $p = 0.001$ ). An inverse linear relationship was found between the LVEF and the level of adrenaline ( $r = -0.287$ , $p = 0.010$ ) and norepinephrine ( $r = -0.418$ , $p < 0.001$ ). Patients with PICS had higher values of beta-ARM (29.7% (19.2; 39.1) vs 21.4% (14.8; 26.7), $p = 0.004$ ) and norepinephrine (30.5% (24.3; 41.8) vs 26.9% (19.6; 30.1), $p = 0.042$ ) compared with patients without PICS. Groups with different CHF FCs had comparable levels of catecholamines, but differed in beta-ARM ( $p = 0.029$ ): 22.8% (19.5; 29.2) with FC I, 21.4% (14.8; 28.4) with FC II, 30.1% (19.4; 40.1) with FC III. There was a tendency towards differences in beta-ARM between groups in LVEF ( $p = 0.053$ ). |
| <b>Conclusion</b> | Thus, the results of the study revealed an association between beta-ARM and norepinephrine levels with systolic myocardial dysfunction. Higher values of beta-ARM and norepinephrine correlate with lower LVEF and indicate an unfavorable course of heart failure.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Keywords</b>   | Beta-adrenergic reactivity • Catecholamines • Heart failure • Ischemic heart disease                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

*Received: 27.10.2024; received in revised form: 31.11.2024; accepted: 22.12.2024*

**Список сокращений**

|          |                                               |     |                                         |
|----------|-----------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|
| бета-АР  | – бета-адренорецепторы                        | ФВ  | – фракция выброса                       |
| бета-АРМ | – бета-адренореактивность мембран эритроцитов | ФК  | – функциональный класс                  |
| ЛЖ       | – левый желудочек                             | ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| САС      | – симпатoadреналовая система                  |     |                                         |

**Введение**

Формирование и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождается длительным и устойчивым повышением

активности симпатoadреналовой системы (САС) [1]. Одним из ее важнейших звеньев являются бета-адренорецепторы (бета-АР), локализованные на мембранах эффекторных клеток. При взаимодействии с этими рецепторами катехоламины меняют

внутриклеточные регуляторные каскады. Бета-АР играют решающую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Рецепторы представлены с одинаковой плотностью в тканях предсердий и желудочков [2]. В сердце здорового человека соотношение бета1-АР и бета2-АР составляет примерно 4:1 с минимальной экспрессией бета3-АР [3]. Бета1-АР напрямую регулируют ино- и хронотропную функции миокарда, тем самым определяют внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку [4, 5].

Выраженность клеточного ответа на адренергический стимул – бета-адренореактивность – отражает и локальное, и генерализованное функциональное состояние САС. Адренореактивность определяется не только концентрацией катехоламинов, но и плотностью распределения адренорецепторов на мембранах клеток и степенью их сродства с катехоламинами плазмы. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами бета-АР происходит перераспределение бета1-АР и бета2-АР, постепенное уменьшение их плотности, десенситизация [6, 7]. Предполагается, что этот механизм направлен на поддержание резерва сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у лиц с заболеваниями сердца [8].

Одним из проявлений системных реакций организма в ответ на изменения активности САС является бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ). Бета-АРМ отражает реакцию САС организма человека на высокие физические нагрузки и патологические состояния [9].

В настоящее время существует метод оценки бета-АРМ, основанный на определении степени торможения осмотического гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора [9]. Данный способ оказался эффективным при диагностике гиперadrenergического состояния и оценки индивидуальной чувствительности к адреноблокаторам у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [8]. На его основе разработан метод прогнозирования риска развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца [10]. Установлено, что значения бета-АРМ выше 49,5% ассоциированы с более чем пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [11]. Следовательно, бета-АРМ может выступить показателем не только напряженности САС, но и тяжести ХСН.

**Цель работы** состояла в исследовании связи бета-АРМ и уровня катехоламинов в крови с функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

## Материалы и методы

Все процедуры, выполненные с участием паци-

ентов, соответствовали этическим стандартам локального комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также Хельсинкской декларации ВМА (пересмотра 2013 г.). От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

В исследование включены 116 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: 94 (81,0%) мужчины и 22 (19,0%) женщины. Возраст составил 64 (60; 69) года. Постинфарктный кардиосклероз выявлен у 66 (56,9%) больных. Критериями исключения были острый инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, ХСН IV функционального класса, клинически значимая сопутствующая патология (почечная, печеночная недостаточность, инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, миокардиты, онкологические и аутоиммунные заболевания), отказ пациента от проведения исследования.

Функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) определен с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пройденное расстояние в 426–550 м соответствовало I ФК, 301–425 м – II ФК, расстояние в 151–300 м – III ФК [12]. В исследование были включены пациенты с I–III ФК ХСН.

Внутрисердечную гемодинамику оценивали по результатам эхокардиографического исследования сердца на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с определением размеров отделов сердца и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. ФВ ЛЖ во всей выборке составила 61,5 (52,5; 65,5) %. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ соответствовал показатель  $\geq 50\%$ , ХСН со сниженной ФВ ЛЖ – менее 40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ – 40–49% [12].

На момент поступления в стационар лекарственную терапию в виде ингибиторов АПФ принимали 86 (74,1%) пациентов, бета-адреноблокаторов – 91 (78,5%) пациент.

При обследовании в отделении у больных забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА. Уровень адреналина и норадреналина оценивали в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа. Измерения проводили на планшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, США), использовали автоматический промыватель Wellwash 4 MK2 (Thermo Scientific, США), наборы Adrenalin ELISA (RE59251) и Noradrenalin ELISA (RE59261) (IBL International, Германия).

Всем пациентам проведена оценка бета-АРМ с использованием коммерческого набора «Бета-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с протоколом производителя (<https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>). Метод основан на факте торможения гемолиза эритро-

цитов, помещенных в гипосмотическую среду, в присутствии бета-адреноблокатора. На каждый анализируемый образец крови готовили по две контрольные (без бета-адреноблокатора, вместо него добавляли дистиллированную воду) и две опытные (с добавлением бета-адреноблокатора) пробы. Величину бета-АРМ рассчитывали по формуле:  $(Eo1 + Eo2)/(Ek1 + Ek2) \times 100\%$ , где бета-АРМ – величина показателя адренореактивности; Eo1 и Eo2 – оптические плотности двух опытных проб; Ek1 и Ek2 – оптические плотности двух контрольных проб.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS, версия 13 (SPSS Inc., США). Количественные данные анализировали с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q1; Q3). Оценивали силу линейной взаимосвязи количественных показателей с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости различий принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех обследованных пациентов уровень адреналина в плазме крови составил 2,21 (0,81; 3,23) нг/мл, уровень норадреналина – 28,1 (21,5; 40,8) нг/мл. Бета-АРМ составила 24,7 (16,1; 33,4) %. Между бета-АРМ и уровнем катехоламинов отсутствовала линейная корреляция. Однако выявлена линейная прямая корреляция бета-АРМ с конечным систолическим ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,011$ ) и конечным диастолическим объемами ЛЖ ( $r = 0,236$ ,  $p = 0,020$ ) и, соответственно, обратная зависимость между бета-АРМ и ФВ ЛЖ ( $r = -0,318$ ,  $p = 0,001$ ). Для бета-АРМ показана прямая корреляция с индексом сферичности ЛЖ ( $r = 0,331$ ,  $p = 0,001$ ).

Обратная линейная зависимость установлена между уровнем адреналина ( $r = -0,287$ ,  $p = 0,010$ ), норадреналина ( $r = -0,418$ ,  $p < 0,001$ ) и ФВ ЛЖ. Кроме того, определена прямая корреляция между уровнем адреналина ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,001$ ), норадреналина ( $r = 0,398$ ,  $p < 0,001$ ) и конечным систолическим объемом, а также между адреналином ( $r = 0,278$ ,  $p = 0,013$ ), норадреналином ( $r = 0,310$ ,  $p = 0,006$ ) и конечным диастолическим объемом.

В общей выборке отсутствовала ассоциация изучаемых показателей с терапией бета-адреноблокаторами на момент поступления в стационар ( $p = 0,617$  для бета-АРМ,  $p = 0,420$  для уровня адреналина,  $p = 0,202$  для уровня норадреналина). Также не зарегистрировано статистически значимых различий по изучаемым показателям между пациентами, принимавшими и не принимавшими ингибиторы АПФ ( $p = 0,744$  для бета-АРМ,  $p = 0,725$  для адреналина,  $p = 0,266$  для норадреналина).

У 12 (10,3%) пациентов диагностирована ХСН I ФК, у 65 (56,0%) – ХСН II ФК, у 39 (33,6%) – ХСН III ФК. Группы больных ХСН I, II, III ФК не различались между собой по приему ингибиторов АПФ на момент поступления в стационар: 6 (50,0%) пациентов с I ФК, 51 (78,5%) с II ФК, 29 (74,4%) с III ФК ( $p = 0,118$ ). Принимали бета-адреноблокаторы 9 (75,0%), 51 (78,5%) и 31 (79,5%) пациент соответственно ( $p = 0,946$ ).

В табл. 1 представлены данные уровня катехоламинов и бета-АРМ при разных ФК ХСН. У пациентов с разными ФК ХСН выявлены сопоставимые уровни адреналина и норадреналина. Однако в группах пациентов с I, II, III ФК ХСН различалась бета-АРМ ( $p = 0,029$ ). При этом группа III ФК ХСН отличалась повышенной бета-АРМ по сравнению с группой II ФК ХСН ( $p = 0,011$ ). В то же время различия бета-АРМ между группами I и II ФК ХСН ( $p = 0,206$ ), а также I и III ФК ХСН ( $p = 0,306$ ) не достигли статистической значимости.

В исследуемой выборке ХСН с сохраненной ФВ диагностирована у 91 (78,4%) пациента, ХСН с низкой ФВ – у 9 (7,8%), ХСН с промежуточной ФВ – у 16 (13,8%). Указанные группы на момент поступления в стационар значимо не различались по приему бета-адреноблокаторов: 72 (79,1%), 13 (81,3%) и 6 (66,7%) пациентов соответственно ( $p = 0,658$ ). Ингибиторы АПФ принимали 67 (73,6%) больных ХСН с сохраненной ФВ, 12 (75,0%) пациентов с ХСН с промежуточной ФВ и 7 (77,8%) с ХСН с низкой ФВ ( $p = 0,960$ ).

Проведено сравнение уровней катехоламинов и бета-АРМ в группах пациентов с разной ФВ ЛЖ (табл. 2). Наблюдалась тенденция различий между группами по бета-АРМ ( $p = 0,053$ ). При попарном сравнении групп наибольшие различия установлены

**Таблица 1.** Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с разной тяжестью ХСН  
**Table 1.** Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with different severity of CHF

| Показатель / Parameter                     | I ФК ХСН / HF FC I | II ФК ХСН / HF FC II | III ФК ХСН / HF FC III | p            |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| ФВ ЛЖ / LV EF, %                           | 65,0 (64,0; 66,0)  | 63,0 (55,0; 67,0)    | 58,0 (43,0; 63,0)      | <b>0,001</b> |
| Бета-АРМ / Beta-ARM, %                     | 22,8 (19,5; 29,2)  | 21,4 (14,8; 28,4)    | 30,1 (19,4; 40,1)      | <b>0,029</b> |
| Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL       | 0,8 (0,7; 3,5)     | 2,1 (0,8; 3,0)       | 2,4 (1,0; 3,4)         | 0,472        |
| Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL | 28,1 (21,3; 31,6)  | 27,7 (21,8; 37,1)    | 27,4 (18,4; 41,8)      | 0,790        |

**Примечание:** бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

**Note:** beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; FC – functional class; HF – chronic heart failure; LV EF – left ventricular ejection fraction.

между лицами с ХСН с сохраненной и низкой ФВ ( $p = 0,045$ ). Между пациентами с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,075$ ), а между больными ХСН с промежуточной и низкой ФВ различия отсутствовали ( $p = 0,705$ ). У лиц с ХСН с низкой ФВ уровень норадреналина в плазме превышал значения, полученные в других группах, однако различия не достигли статистической значимости (возможно, из-за ограниченного количества пациентов с ХСН с низкой ФВ в рассматриваемой выборке).

У 77 (66,4%) пациентов диагностировано наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Среди лиц с диастолической дисфункцией и без нее оказались сопоставимыми бета-АРМ (24,1 (15,9; 31,5) и 24,4 (16,4; 33,0) %,  $p = 0,638$ ), уровень адреналина (2,4 (0,9; 3,5) и 1,5 (0,6; 2,7) нг/мл,  $p = 0,153$ ), а также уровень норадреналина (28,5 (20,4; 45,0) и 27,8 (24,6; 34,0) нг/мл соответственно,  $p = 0,741$ ).

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выявлены более высокие значения бета-АРМ и норадреналина по сравнению с лицами без инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 3). При этом уровень адреналина в рассматриваемых группах оказался сопоставимым.

Обсуждение

Известно, что активация САС на начальном этапе формирования ХСН оказывает положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако продолжительная гиперсимпатикотония способствует прогрессированию

ХСН вследствие повышенной потребности миокарда в кислороде, прямого кардиотоксического действия избыточного количества катехоламинов, возрастающей нагрузки на миокард и уменьшения плотности бета-АР в цитоплазматической мембране клетки [13].

Процесс десенситизации бета-АР состоит из нескольких стадий. Сначала разобщаются рецептор и комплекс G-белок-аденилатциклазы без уменьшения количества рецепторов на поверхности мембраны. При продолжении действия избыточного количества катехоламинов возможно удаление бета-АР с поверхности мембраны и прекращение синтеза рецепторов [14].

Оценить степень функциональной состоятельности бета-АР при длительном или регулярном воздействии высоких концентраций катехоламинов можно по величине бета-АРМ. При этом показано, что величина бета-АРМ у 93% практически здоровых лиц находится в диапазоне от 2,0 до 20,0% и отражает повышение осморезистентности эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с бета-АР. Более высокие величины бета-АРМ указывают на меньшую степень связывания адреноблокатора с бета-АР или снижение чувствительности рецептора, т. е. десенситизацию [9].

В обследованной выборке пациентов с ХСН выявлена корреляция между повышенными показателями бета-АРМ и ухудшением сократительной функции миокарда. Кроме того, показана обратная зависимость между уровнем катехоламинов и ФВ ЛЖ, при этом уровень катехоламинов и бета-АРМ не показали линейной взаимосвязи.

Таблица 2. Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка  
Table 2. Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with CHF with different left ventricular ejection fraction

| Показатель / Parameter                     | ХСНсФВ / HFpEF    | ХСНнрФВ / HFmrEF  | ХСНнФВ / HFrEF    | p       |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| ФВ ЛЖ / LV EF, %                           | 64 (59; 67)       | 44,5 (43,5; 47,0) | 35 (27,5; 37,5)   | < 0,001 |
| Бета-АРМ / Beta-ARM, %                     | 21,8 (15,7; 30,1) | 31,5 (23,4; 39,1) | 29,7 (20,7; 45,6) | 0,053   |
| Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL       | 2,2 (0,8; 3,1)    | 2,4 (0,7; 4,1)    | 1,7 (1,1; 2,3)    | 0,797   |
| Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL | 27,7 (20,4; 35,5) | 27,7 (25,7; 42,0) | 61,7 (61,0; 62,0) | 0,060   |

Примечание: бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСНнФВ – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; ХСНнрФВ – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ; ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.  
Note: beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; HFmrEF – HF with mid-range LV EF; HFpEF – HF with preserved LV EF; HFrEF – HF with reduced LVEF; LV EF – left ventricular ejection fraction.

Таблица 3. Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе  
Table 3. Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with postinfarction cardiosclerosis and without a history of myocardial infarction

| Показатель / Parameter                     | Нет ИМ в прошлом / No MI | ПИКС / PICS       | p       |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------|
| ФВ ЛЖ / LV EF, %                           | 65 (61; 67)              | 57 (46; 64)       | < 0,001 |
| Бета-АРМ / Beta-ARM, %                     | 21,4 (14,8; 26,7)        | 29,7 (19,2; 39,1) | 0,004   |
| Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL       | 2,0 (0,8; 3,4)           | 2,2 (0,7; 3,1)    | 0,984   |
| Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL | 26,9 (19,6; 30,1)        | 30,5 (24,3; 41,8) | 0,042   |

Примечание: бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ИМ – инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.  
Note: beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; LV EF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; PICS – postinfarction cardiosclerosis.

Известно, что при декомпенсации ХСН наблюдаются уменьшение бета-АР в миокарде на 50–70% и одновременное снижение чувствительности бета-АР к агонистам [15]. Однако в нашем исследовании уровень катехоламинов оказался сопоставимым при разных ФК ХСН и у пациентов с разной ФВ ЛЖ. Тем не менее лица с ХСН с сохраненной ФВ показали меньшие значения бета-АРМ по сравнению с ХСН с низкой ФВ ( $p = 0,045$ ), при этом при сравнении всех трех групп различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,053$ ). Кроме того, определены различия бета-АРМ между пациентами с разным ФК ХСН. Наиболее высокой бета-АРМ оказалась у пациентов с III ФК ХСН, однако статистически значимая разница установлена только при сравнении с группой II ФК ХСН ( $p = 0,011$ ), а не с I ФК ХСН.

Полученные результаты согласуются с тем, что при утяжелении ХСН снижается реактивность бета-адренорецепторного аппарата в качестве адаптивно-приспособительного ответа для уменьшения чрезмерной стимуляции и нагрузки на миокард. Однако при прогрессировании патологии нарушается синтез новых бета-АР, что приводит к истощению компенсаторных реакций САС и увеличивает риск неблагоприятного течения ХСН [6, 11]. Так, в исследовании О.В. Булашовой и соавт. (2011) на определенном этапе развития ХСН прекращалось увеличение бета-АРМ в ответ на ухудшение систолической функции миокарда; у всех лиц с IV ФК ХСН наблюдалось снижение бета-АРМ [16].

Напряженность САС при ХСН зависит и от этиологии сократительной дисфункции миокарда. Так, показано, что средняя величина бета-АРМ у больных ХСН ишемического генеза в два раза выше, чем у пациентов с другими вариантами развития ХСН [16]. Снижение насосной способности сердца вследствие некроза кардиомиоцитов приводит к компенсаторной активации САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17]. Результаты представленного нами исследования демонстрируют, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом зарегистриро-

ван более высокий уровень норадреналина. Однако также была повышена и бета-АРМ, что указывает на адаптивное снижение реактивности бета-АР.

Ранее в небольшой группе из 57 человек, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, мы также наблюдали повышение бета-АРМ, т. е. снижение количества или чувствительности  $\beta$ -АР. Однако если среди пациентов без инфаркта миокарда установлена обратная корреляция между бета-АРМ и фракцией выброса ЛЖ, то среди лиц с инфарктом миокарда такая зависимость отсутствовала [18]. Известно, что процессы ремоделирования ЛЖ, вызванные повышенной активностью нейрогуморальных систем, продолжаются и после прямого повреждающего воздействия на миокард ишемического фактора. Однако из-за истощения запасов норадреналина в нервных окончаниях и уменьшения плотности бета-АР в миокарде компенсаторная роль САС снижается [15, 17].

## Заключение

У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца выявлена ассоциация бета-АРМ и уровня норадреналина с систолической дисфункцией миокарда. Более высокие значения бета-АРМ и норадреналина коррелировали с более низкой фракцией выброса левого желудочка и свидетельствовали о неблагоприятном течении хронической сердечной недостаточности.

## Конфликт интересов

Э.Ф. Муслимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Реброва заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Л. Сондуев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.О. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Н. Козлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование выполнено в рамках ФНИ № 122020300183-4.

## Информация об авторах

*Муслимова Эльвира Фаритовна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7361-2161

*Реброва Татьяна Юрьевна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

## Author Information Form

*Muslimova Elvira F.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7361-2161

*Rebrova Tatiana Yu.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

*Сондуев Эрдэни Леонидович*, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0835-022X

*Попова Валерия Олеговна*, студент 6-го курса Сибирского государственного медицинского университета, выполняет научную работу на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

*Козлов Борис Николаевич*, доктор медицинских наук – ведущий отделением сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

*Афанасьев Сергей Александрович*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

*Sonduev Erdani L.*, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0835-022X

*Popova Valeriya O.*, 6th-year Student, Siberian State Medical University, performed research work at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation

*Kozlov Boris N.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

*Afanasyev Sergey A.*, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

#### Вклад авторов в статью

*МЭФ* – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*РТЮ* – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*СЭЛ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КБН* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ПВО* – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*АСА* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*MEF* – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*RTYu* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SEL* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KBN* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*PVO* – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ASA* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017; 9: 83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
- Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev. 1999; 51: 651-690.
- Myagmar B.E., Flynn J.M., Cowley P.M., Swigart P.M., Montgomery M.D., Thai K., Nair D., Gupta R., Deng D.X., Hosoda C., Melov S., Baker A.J., Simpson P.C. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: the beta-1 and alpha-1b are in all cells, the alpha-1a is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. Circ. Res. 2017; 120: 1103-1115. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310520
- Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H.-H., Pei D., Hsiung C.A., Chiang F., Chen Y.D., Pratt R., Olshen R.A., Curb D., Cox D.R., Botstein D., Risch N. A Polymorphism in the  $\beta 1$  Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. Am J Hum Genet. 2002; 70 (4): 935-942. doi:10.1086/339621
- Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P.  $\beta$ -adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. Curr. Top. Membr. 2011; 67: 191-204. doi:10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4
- Ungerer M., Böhm M., Elce J.S., Erdmann E., Lohse M.J. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993; 87 (2): 454-463. doi:10.1161/01.cir.87.2.454
- Афанасьев С.А., Лишманов Ю.Б., Кондратьев Б.Ю., Чернявский А.М., Карпов П.С. Фармакологические доказательства на-

рушения адренореактивности миокарда в условиях хронической коронарной ишемии. Физиология человека. 1997; 23 (5): 58-62.

8. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Цымбалюк Е.В. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. Терапевтический архив. 2016; 88 (8): 14-18. doi:10.17116/terarkh201688814-18

9. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003.

10. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S., Afanasiev S.A., Popov S.V. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes  $\beta$ -adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022; 45 (4): 452-460. doi:10.1111/pace.14479

11. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (1): 20-25. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

13. de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. Front. Pharmacol. 2018; 9: 904. doi:10.3389/fphar.2018.00904

14. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D., Martínez-Dolz L., D'Ocon P., Rueda J., Salvador A. 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

15. Doughty R.N., MacMahon S., Sharpe N. Beta-blockers in heart failure: Promising or proved? J. Amer. Coll. Cardiology. 1994; 23 (3): 814-21. doi: 10.1016/0735-1097(94)90773-0.

16. Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В., Кирилова Ю.А. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2011; 52 (4): 72-74.

17. Hartup J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14 (1): 30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163

18. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B., Afanasiev S. Expression of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and  $\beta$ -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. Gene. 2022; 844: 146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820

## REFERENCES

1. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2017; 9: 83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92 (In Russian)

2. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev. 1999; 51: 651-690.

3. Myagmar B.E., Flynn J.M., Cowley P.M., Swigart P.M., Montgomery M.D., Thai K., Nair D., Gupta R., Deng D.X., Hosoda C., Melov S., Baker A.J., Simpson P.C. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: the beta-1 and alpha-1b are in all cells, the alpha-1a is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. Circ. Res. 2017; 120: 1103-1115. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310520

4. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H.-H., Pei D., Hsiung C.A., Chiang F., Chen Y.D., Pratt R., Olshen R.A., Curb D., Cox D.R., Botstein D., Risch N. A Polymorphism in the  $\beta$ 1 Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. Am J Hum Genet. 2002; 70 (4): 935-942. doi:10.1086/339621

5. Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P.  $\beta$ -adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. Curr. Top. Membr. 2011; 67: 191-204. doi:10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4

6. Ungerer M., Böhm M., Elce J.S., Erdmann E., Lohse M.J. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993; 87 (2): 454-463. doi:10.1161/01.cir.87.2.454

7. Afanasiev S.A., Lishmanov Ju.B., Kondratiev B.Ju., Chernjavskij A.M., Karpov R.S. Farmakologicheskie dokazatel'stva narusheniya adrenoreaktivnosti miokarda v usloviyah hronicheskoy koronarnoy ishemii. Fiziologiya cheloveka. 1997; 23 (5): 58-62. (In Russian)

8. Ripp T.M., Rebrova T.Y., Mordovin V.F., Afanasiev S.A., Pekarsky S.E., Semke G.V., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Tsymbalyuk E.V. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. Terapevticheskiy arkhiv. 2016; 88 (8): 14-18. doi:10.17116/terarkh201688814-18 (In Russian)

9. Strjuk R.I., Dlusskaja I.G. Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema. Moscow: Medicina; 2003. (In Russian)

10. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S., Afanasiev S.A., Popov S.V. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes  $\beta$ -adrenoreactivity in

patients with implanted cardioverter-defibrillator. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022; 45 (4): 452-460. doi:10.1111/pace.14479

11. Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (1): 20-25. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407 (In Russian)

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

13. de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. Front. Pharmacol. 2018; 9: 904. doi:10.3389/fphar.2018.00904

14. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D., Martínez-Dolz L., D'Ocon P., Rueda J., Salvador A. 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

15. Doughty R.N., MacMahon S., Sharpe N. Beta-blockers in heart failure: Promising or proved? J. Amer. Coll. Cardiology. 1994; 23 (3): 814-21. doi: 10.1016/0735-1097(94)90773-0.

16. Bulashova O.V., Osloпов V.N., Khazova E.V., Kirilova Y.A. Adrenoreactivity in patients with chronic heart failure. Practical medicine. 2011; 52 (4): 72-74. (In Russian)

17. Hartup J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14 (1): 30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163

18. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B., Afanasiev S. Expression of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and  $\beta$ -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. Gene. 2022; 844: 146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820

**Для цитирования:** Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сондеев Э.Л., Попова В.О., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. Ассоциация бета-адренореактивности мембран эритроцитов с тяжестью хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 21-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28

**To cite:** Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Sonduev E.L., Popova V.O., Kozlov B.N., Afanasyev S.A. Association of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes with the severity of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 21-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28