

УДК 616.127;577.21

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА $\beta$ 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА (*ADRB1*) В МИОКАРДЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© 2021 г. Э. Ф. Муслимова<sup>1</sup>, \*, Т. Ю. Реброва<sup>1</sup>, Д. С. Кондратьева<sup>1</sup>,  
Э. Л. Сондуев<sup>1</sup>, Б. Н. Козлов<sup>1</sup>, С. А. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

\*e-mail: muslimovef@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.

После доработки 06.04.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

Проведен анализ уровня относительной экспрессии гена  $\beta$ 1-адренорецептора *ADRB1* в миокарде 78 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сочетанного развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Выявлено значимое снижение уровня экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с гипертрофией левого желудочка. В рассматриваемой когорте уровень экспрессии гена *ADRB1* не зависел от функционального класса сердечной недостаточности. Экспрессия *ADRB1* оказалась более высокой у пациентов, принимавших препараты ацетилсалициловой кислоты, но не показала значимой связи с приемом  $\beta$ -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адренорецепторы, *ADRB1*, экспрессия генов, сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка.

**DOI:** 10.31857/S0016675821110084

Одним из важнейших звеньев нейрогуморальной регуляции хроно-инотропных возможностей миокарда являются  $\beta$ 1-адренорецепторы ( $\beta$ 1-АР), локализованные на мембранах кардиомиоцитов.  $\beta$ 1-АР напрямую влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку. Кратковременная активация  $\beta$ 1-АР приводит к развитию мощного положительного инотропного эффекта за счет увеличения внутриклеточного содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [1, 2]. При стимуляции  $\beta$ 1-АР повышается уровень цАМФ, что приводит к фосфорилированию фосфоламбана. Это убирает ингибирующее действие фосфоламбана на активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2a и способствует ускорению релаксации миокарда [3]. Таким образом,  $\beta$ 1-АР играют важную роль в работе белков  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, нарушение которой может привести к развитию сердечной недостаточности [4].

Однако под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами, например при хронической сердечной недостаточности (ХСН), изменяется количество и функциональное состояние  $\beta$ 1-АР на мембране кардиомиоцитов [5]. Более того, стимуляция  $\beta$ 1-АР может привести к кардиотоксическому эффекту – инициации апоптоза кардиомиоцитов, в основе которого лежит перегрузка клеток  $\text{Ca}^{2+}$  [6].

Преобладающие на кардиомиоцитах  $\beta$ 1-АР кодируются геном *ADRB1* (MIM 109630), локализованным на 10-й хромосоме (10q25.3) [7, 8]. В настоящее время много внимания уделяется роли полиморфных вариантов гена *ADRB1* в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10]. Менее интенсивно исследуется связь между сократительной функцией миокарда и уровнем экспрессии гена *ADRB1*. Однако отмечено, что у больных ХСН экспрессия гена *ADRB1* повышалась совместно с увеличением сократительного резерва миокарда после сердечной ресинхронизирующей терапии [11]. Количественная оценка мРНК  $\beta$ 1-АР, анализ изменения их уровня является важным инструментом в изучении патологической регуляции этих рецепторов.

Целью нашего исследования была оценка уровня экспрессии гена  $\beta$ 1-адренорецептора *ADRB1* в миокарде в зависимости от клинических параметров у больных хронической сердечной недостаточностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 78 пациентов с ХСН, развившейся на фоне сочетанного течения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Возраст пациентов составил 64 (59; 69) года. Выборка включала 63 (80.8%) мужчины

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Параметр	Значение
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	52 (66.7)
Возраст первого инфаркта миокарда, годы	62 (53; 67)
Сердечная недостаточность, ФК I/II/III, <i>n</i> (%)	4 (5.1)/46 (59.0)/28 (35.9)
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (53; 65)
Конечный систолический объем, мл	45 (36; 59)
Конечный диастолический объем, мл	118 (101; 127)
Конечный систолический размер, мм	34 (31; 37)
Конечный диастолический размер, мм	51 (48; 54)
Индекс сферичности	0.56 (0.53; 0.59)
Пик E, см/с	71 (61; 83)
Пик A, см/с	85 (64; 96)
Отношение E/A	0.87 (0.69; 1.11)
Гипертрофия левого желудочка, <i>n</i> (%)	18 (23.1)
Дилатация левого желудочка, <i>n</i> (%)	7 (9.0)
Дилатация левого предсердия, <i>n</i> (%)	28 (35.9)
Диастолическая дисфункция, <i>n</i> (%)	53 (67.9)*
Митральная недостаточность I/II степени, <i>n</i> (%)	25 (32.1)/7 (9.0)
Трикуспидальная недостаточность I степени, <i>n</i> (%)	11 (14.1)
Нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	8 (10.3)/27 (34.6)
Ожирение, <i>n</i> (%)	24 (30.8)
Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, <i>n</i> (%)	61 (78.2)
β-адреноблокаторы, <i>n</i> (%)	63 (80.8)
Гиполипидемические препараты, <i>n</i> (%)	66 (84.6)
Ацетилсалициловая кислота 75–100 мг, <i>n</i> (%)	48 (61.5)**

Примечание. \* У пяти пациентов не установлен диагноз; \*\* у семи пациентов не удалось выяснить информацию о приеме препаратов.

и 15 (19.2%) женщин. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Принимаемые лекарственные препараты указаны на момент поступления.

Функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) был определен с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пройденное расстояние в 426–550 и 301–425 м соответствует I и II ФК, а расстояние в 151–300 м соответствует III ФК [12].

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. Также диагностировалось наличие гипертрофии ЛЖ при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м<sup>2</sup> у женщин [12].

Для генетического исследования использовали интраоперационные биоптаты сердца – ушко

правого предсердия, иссекаемые при подключении аппарата искусственного кровообращения во время плановой операции коронарного шунтирования. Сразу после иссечения биоптаты помещали в ледяной раствор Кребса–Хензеляйта следующего состава в мМ: NaCl – 120, KCl – 4.8; CaCl<sub>2</sub> – 2.0, MgSO<sub>4</sub> – 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1.2, NaHCO<sub>3</sub> – 20.0, глюкоза – 10.0. Данный раствор позволяет поддерживать жизнеспособность кардиомиоцитов с сохранением их сократительной функции [13]. В условиях стерильного бокса биоптаты освобождали от соединительной ткани и забирали образцы 20–25 мг. При невозможности немедленного выделения РНК образцы помещали в RNAlater RNA Stabilization Reagent (Кат. № 76104 QIAGEN, Германия) и хранили при –80°C. Образцы миокарда разрушали на гомогенизаторе TissueLyser LT (QIAGEN), и из гомогената выделяли тотальную РНК с помощью коммерческого набора RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit (Кат. № 74704, QIAGEN). Качество образцов РНК оценивали спектрофотометрическим методом по отношению A260/A280

(NanoVue, Healthcare Bio-Science, Швеция), которое варьировало в пределах от 1.93 до 2.03. Для синтеза кДНК использовали реактивы RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Кат. № K1622, Thermo Scientific, США).

Полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени проводили на амплификаторе LightCycler 96 (Roche) с использованием праймеров, разработанных и синтезированных ООО “ДНК-Синтез” (Россия): hADRB1-F = CAGGTGAACCTCGAAGCCC; hADRB1-R = CTCCCATC-CCTTCCCAA; hADRB1-probe = FAM-AAAGC-CACGGACCGTTGCAC-BHQ1. Подбор праймеров осуществлялся так, чтобы была исключена возможность амплификации геномной ДНК за счет расположения праймеров/зонда в разных экзонах. Для повышения эффективности реакции подбирались праймеры/зонд, не содержащие димеры и шпильки. Все праймеры/зонды проходят проверку в системе BLAST. В качестве референсного был использован ген глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы *GAPDH* (TaqMan® Gene Expression Assays, Hs03929097\_g1 (VIC), Thermo Scientific), рекомендованный в качестве гена “домашнего хозяйства” при исследовании разных отделов и патологий сердца [14, 15].

Постановку реакции проводили в триплетах, в одном планшете параллельно проводили реакции для целевого гена и гена “домашнего хозяйства”. Для мастер-микса использованы  $10\times$  DreamTaq Buffer (Кат. № B65, Thermo Scientific), DreamTaq DNA Polymerase (Кат. № EP0701, Thermo Scientific), Invitrogen dNTP Set 100 mM (Кат. № 10297117, Thermo Scientific). Расчет уровня экспрессии проводили с помощью программного обеспечения LightCycler 96 (Roche) с применением стандартной кривой, поправкой на эффективность реакции и калибратор постановок по методу Pfaffl [16]:  $\text{Ratio} = (E_{\text{target}})^{\Delta Ct, \text{target(calibrator - test)}} / (E_{\text{ref}})^{\Delta Ct, \text{ref(calibrator - test)}}$ , где  $E$  – эффективность реакции;  $Ct$  – пороговый цикл генов мишеней (target) и референсного гена (ref);  $\Delta Ct, \text{target(calibrator - test)}$  –  $Ct$  гена мишени в калибраторе минус  $Ct$  гена мишени в опытном образце;  $\Delta Ct, \text{ref(calibrator - test)}$  –  $Ct$  референсного гена в калибраторе минус  $Ct$  референсного гена в опытном образце.

Статистический анализ проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS версии 13 (IBM, США). Количественные данные были предварительно проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как большая часть исследуемых параметров, включая уровень экспрессии гена *ADRB1*, не соответствовала нормальному закону распределения, то дальнейший анализ проводили с помощью критерия Манна–Уитни или теста Краскела–Уоллиса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха.

Также оценивали силу линейной взаимосвязи между количественными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Связь между качественными данными определяли с помощью  $\chi^2$  Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали  $p < 0.05$ .

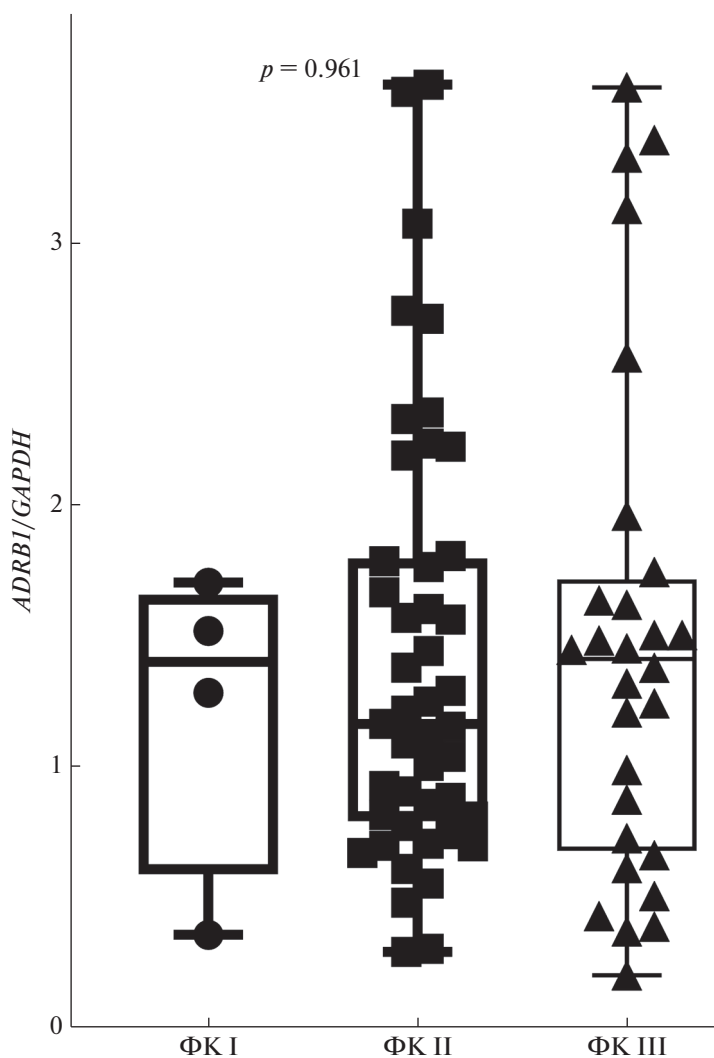
## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ПЦР в режиме реального времени эффективность реакции для гена *ADRB1* в среднем составляла  $1.94 \pm 0.12$  (94%), коэффициент детерминации  $R^2 = 0.98 \pm 0.01$ ; для гена *GAPDH* эффективность реакции составила  $1.93 \pm 0.1$  (93%), коэффициент  $R^2 = 0.98 \pm 0.02$ .

В исследуемой выборке относительная экспрессия гена *ADRB1* была сопоставима ( $p = 0.526$ ) у мужчин и женщин – 1.2 (0.7; 1.7) и 1.3 (0.8; 1.7) – и линейно не связана с возрастом пациентов ( $r = 0.154$ ,  $p = 0.191$ ). Отсутствовали различия в уровне экспрессии гена в миокарде пациентов с ХСН ФК I, II, III, что показано на рис. 1.

Наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе также не влияло на экспрессию *ADRB1* ( $p = 0.556$ ). Экспрессия гена составила у пациентов без ИМ 1.3 (0.8; 1.7) и у больных с ИМ в анамнезе 1.2 (0.7; 1.7). В исследуемой выборке наблюдалась тенденция к более высокой экспрессии гена *ADRB1* при сахарном диабете 2-го типа – 1.5 (0.9; 2.1) против 1.2 (0.7; 1.6) у пациентов без гипергликемии, но различия не достигли статистической значимости ( $p = 0.069$ ). У пациентов с ожирением и без него уровень экспрессии оказался одинаков ( $p = 0.956$ ) – 1.2 (0.7; 1.7) и 1.2 (0.8; 1.7). Статистически значимых различий не выявлено у лиц с дилатацией левого предсердия (1.5 (0.9; 1.7) против 1.1 (0.7; 1.7),  $p = 0.110$ ) или левого желудочка (1.2 (0.7; 2.2) против 1.2 (0.8; 1.7),  $p = 0.984$ ) по сравнению с пациентами без изменений отделов сердца. Экспрессия гена *ADRB1* у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ составила 1.2 (0.7; 1.6), без нее – 1.3 (0.8; 1.7) ( $p = 0.369$ ). Коэффициент корреляции между уровнем экспрессии гена *ADRB1* и фракцией выброса левого желудочка составил  $r = -0.202$  ( $p = 0.085$ ). Имела место слабая прямая линейная взаимосвязь ( $r = 0.248$ ,  $p = 0.039$ ) между уровнем экспрессии и скоростью пика А, но корреляция с другими показателями ЭхоКГ, в том числе скоростью пика Е и отношением Е/А, отсутствовала.

Тем не менее выявлено значимое ( $p = 0.022$ ) снижение экспрессии *ADRB1* на 21–35% в миокарде пациентов с гипертрофией ЛЖ. Результаты представлены на рис. 2. Хорошо известно, что к развитию гипертрофии ЛЖ приводит митральная недостаточность. Аналогичная зависимость получена и для нашей выборки (Fisher’s Exact Test = 16.621,



**Рис. 1.** Уровень экспрессии гена *ADRB1* относительно *GAPDH* у пациентов с ХСН ФК I (1.4 (0.8; 1.6)), ФК II (1.2 (0.8; 1.8)), ФК III (1.3 (0.7; 1.6)). При сравнении использован тест Краскела–Уоллиса.

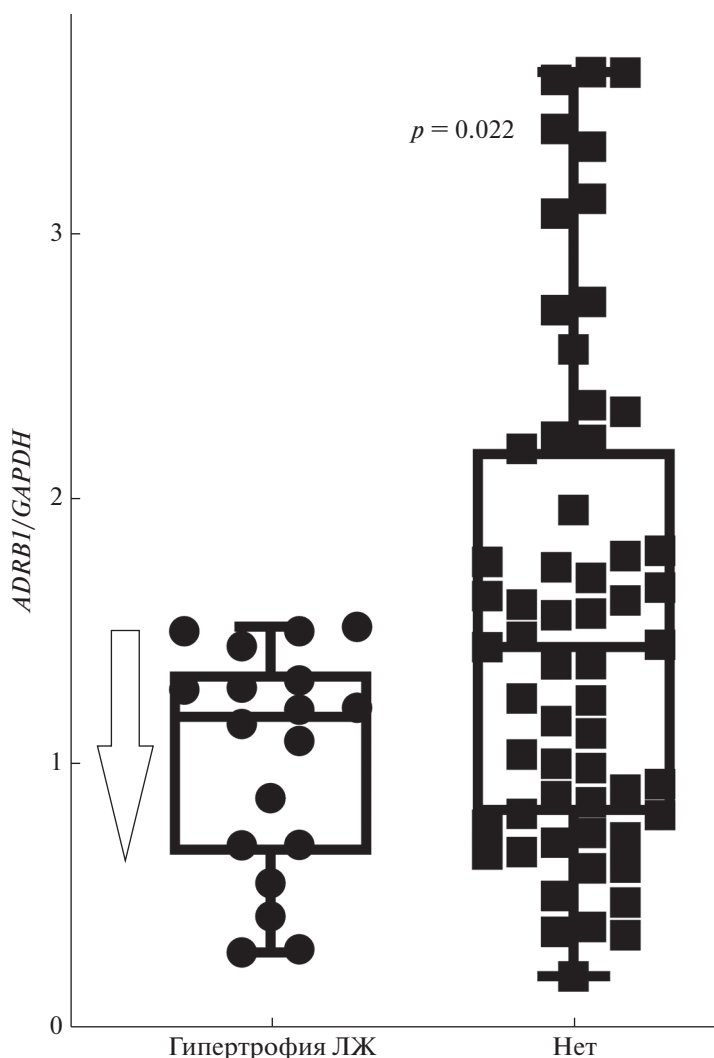
$p < 0.001$ , рис. 3,а). Но при этом уровень экспрессии *ADRB1* между лицами с митральной недостаточностью I, II степени и без нее оказался сопоставимым (рис. 3,б), как и при наличии и отсутствии трикуспидальной недостаточности (1.2 (0.9; 1.6) и 1.3 (0.7; 1.7) соответственно,  $p = 0.818$ ).

Выполнен анализ уровня экспрессии гена *ADRB1* в зависимости от приема лекарственных препаратов на момент поступления пациента в стационар. В нашей выборке ни  $\beta$ -адреноблокаторы (1.2 (0.7; 1.7) у принимавших и 1.2 (0.9; 1.6) у не принимавших,  $p = 0.353$ ), ни гиполипидемические препараты (1.2 (0.7; 1.6) против 1.3 (0.6; 1.8),  $p = 0.868$ ), ни ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (1.2 (0.7; 1.6) против 1.4 (0.9; 2.0),  $p = 0.115$ ) не показали значимого влияния на значения *ADRB1/GAPDH*. В то же время пациенты, принимавшие препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), отличались значимо бо-

лее высокой экспрессией *ADRB1* ( $p = 0.048$ ), что показано на рис. 4. При этом в группе лиц, принимавших препараты АСК, частота случаев гипертрофии ЛЖ (6 (12.5%) из 48 пациентов) была значимо ( $p = 0.006$ ) ниже, чем среди пациентов, по каким-либо причинам не принимавших АСК (10 (43.5%) из 23 пациентов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Классический путь внутриклеточной трансляции сигналов  $\beta_1$ -АР хорошо изучен — это активация комплекса аденилатциклаза–Gs-белки, приводящая к повышению уровня цАМФ. Первичной мишенью для цАМФ является протеинкиназа А. Она фосфорилирует белки ( $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа, фосфоламбан, тропонин I, риадиноновые рецепторы и др.), которые влияют на сократимость кардиомиоцитов за счет увеличения притока  $\text{Ca}^{2+}$ , об-



**Рис. 2.** Уровень экспрессии гена *ADRB1* относительно *GAPDH* у пациентов с гипертрофией ЛЖ (1.1 (0.6; 1.3)) и без нее (1.4 (0.8; 2.0)). При сравнении использован критерий Манна–Уитни.

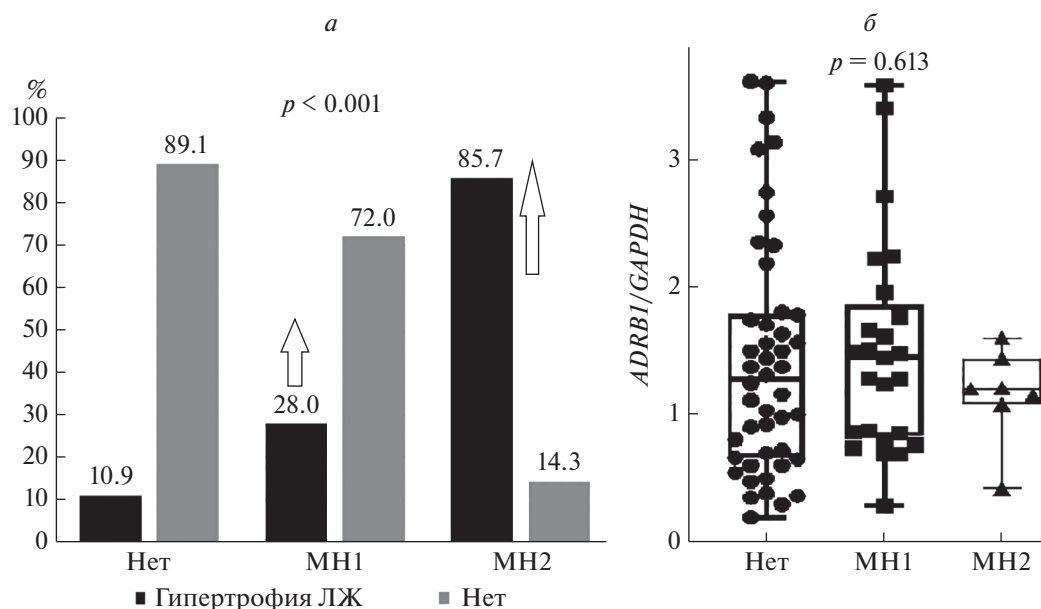
ратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум или за счет модулирования чувствительности миофиламентов к этим ионам [17].

Известно, что при ХСН из-за повышенной концентрации катехоламинов имеет место хроническая гиперсимпатикотония, характеризующаяся длительной активацией  $\beta 1$ -АР. Это приводит к десенситизации, т.е. угнетению рецепторного ответа с течением времени в условиях наличия постоянного стимула высокой интенсивности, снижается экспрессия  $\beta 1$ -АР на кардиомиоцитах. Как следствие, у пациентов с ХСН наблюдается уменьшение инотропного резерва миокарда и насосной функции сердца [2, 18].

Оценка экспрессии гена  $\beta 1$ -АР *ADRB1* является одним из способов изучить влияние различных клинических параметров на состояние симпатoadrenalной системы при ХСН. Мы определяли

относительный уровень экспрессии *ADRB1/GAPDH* в миокарде пациентов с ХСН ФК I, ФК II и ФК III, но не обнаружили статистически значимых различий. Отсутствовала линейная корреляция с фракцией выброса ЛЖ. Также не было различий по уровню экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ и без нее. И хотя в исследуемой выборке была выявлена слабая прямая зависимость между уровнем экспрессии и скоростью кровотока в период предсердной систолы (пик А), мы не обнаружили связи между экспрессией и скоростью кровотока через митральный клапан в раннюю фазу диастолы (пик Е) и отношением Е/А, характеризующим трансмитральный кровоток.

Известно, что на скорость пика А оказывает влияние податливость ЛЖ и сократимость ЛП. Несмотря на отсутствие явной зависимости уровня экспрессии гена от тяжести ФК ХСН и корре-



**Рис. 3.** Частота гипертрофии левого желудочка (а) и уровень экспрессии гена *ADRB1* относительно *GAPDH* (б) у пациентов с митральной недостаточностью (МН). Экспрессия гена при отсутствии МН – 1.3 (0.7; 1.7), при МН 1-й степени – 1.5 (0.8; 1.9), при МН 2-й степени – 1.2 (1.1; 1.3). При сравнении частот использован  $\chi^2$  Пирсона, при сравнении уровней экспрессии – тест Краскела–Уоллиса.

ляции с параметрами ЭхоКГ, экспрессия *ADRB1* оказалась значительно снижена в миокарде пациентов с гипертрофией ЛЖ. Более того, ранее в той же выборке пациентов мы оценили уровень экспрессии гена *ATP2A2*, кодирующего SERCA2a, и гена рианодинных рецепторов *RYR2*. Относительная экспрессия генов *ATP2A2* и *RYR2* также была снижена у пациентов с гипертрофией ЛЖ, показатель *ATP2A2/GAPDH* коррелировал со скоростью пика А и *RYR2/GAPDH* [13]. При исследовании экспрессии гена *ADRB1* была обнаружена прямая линейная связь между изучаемым фактором и экспрессией гена *ATP2A2* ( $r = 0.293$ ,  $p = 0.030$ ). Однако отсутствовала статистически значимая линейная зависимость между уровнями экспрессии гена *ADRB1* и гена *RYR2* ( $r = 0.165$ ,  $p = 0.223$ ).

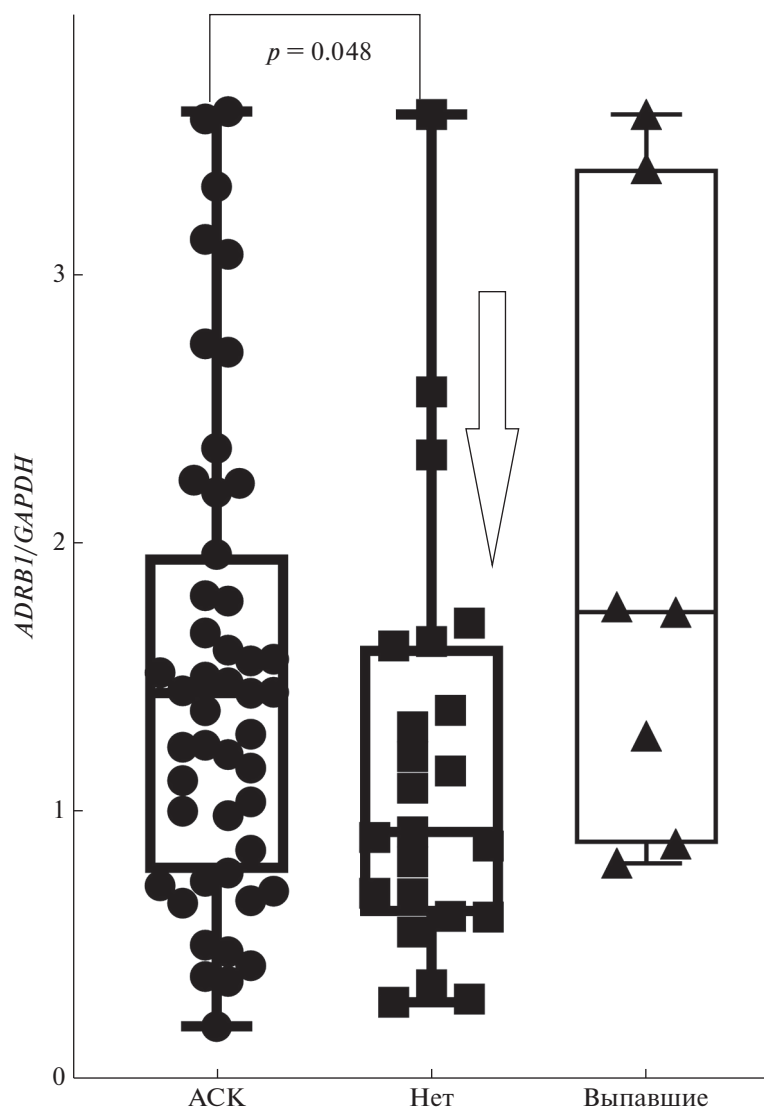
Стимуляция  $\beta 1$ -АР через цАМФ приводит к фосфорилированию одного из ключевых белков  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов – фосфоламбана. Дефосфорилированный фосфоламбан является ингибитором активности SERCA2a, осуществляющей обратный захват ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из цитозоля в депо. Фосфорилирование снимает это торможение, соответственно стимуляция  $\beta 1$ -АР ведет к увеличению активности SERCA2a [3]. Известно, что снижение активности или содержания SERCA2a приводит к ухудшению обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум, что может провоцировать развитие сердечной недостаточности [19]. Следовательно, меньший уровень экспрессии генов *ADRB1* и *ATP2A2* в миокарде

пациентов с гипертрофией ЛЖ может свидетельствовать о неблагоприятных процессах, способствующих прогрессированию сократительной дисфункции миокарда.

С другой стороны, сниженная экспрессия гена *ADRB1* может быть компенсаторным ответом на повышенный уровень катехоламинов крови, характерный для пациентов с ХСН и коррелирующий со степенью тяжести дисфункции ЛЖ [2, 20]. Однако в исследуемой выборке почти 81% пациентов принимали  $\beta$ -адреноблокаторы. Такая терапия позволяет устранить избыточное влияние катехоламинов на  $\beta$ -адренергические рецепторы и уменьшить степень ремоделирования сердца, что улучшает клинический прогноз [12]. Оказалось, что по уровню экспрессии гена *ADRB1* группы пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы и не принимавших их, не различались.

При анализе влияния лекарственной терапии на уровень экспрессии гена *ADRB1* зависимость обнаружена только в отношении приема препаратов АСК. Пациенты, принимавшие АСК, имели значимо более высокую экспрессию гена *ADRB1*. Среди пациентов, принимавших препараты АСК, также реже встречалась гипертрофия ЛЖ. Однако препараты АСК применяются у больных ХСН при строгих показаниях, например после инфаркта миокарда или в случаях ангиопластики с применением стентов с лекарственным покрытием в рамках двойной антитромботической терапии [12].

Важным фактором развития гипертрофии ЛЖ является митральная недостаточность. Митральная



**Рис. 4.** Уровень экспрессии гена *ADRB1* относительно *GAPDH* у пациентов, принимавших препараты АСК (1.4 (0.8; 2.0)) и не принимавших АСК (0.9 (0.6; 1.4)). Группа “Выпавшие” – лица, у которых не удалось выяснить информацию о приеме препаратов АСК на момент поступления. При сравнении групп, принимавших и не принимавших препараты АСК, использован критерий Манна–Уитни.

недостаточность I степени характеризуется незначительной митральной регургитацией (МР), II степени – умеренной, III степени – выраженной, а IV степени – тяжелой митральной регургитацией. Пациенты с незначительной или умеренной МР могут длительное время оставаться бессимптомными на фоне небольших гемодинамических компенсаторных изменений. Известно, что МР приводит к компенсаторной гипертрофии ЛЖ и увеличению конечного диастолического объема, что позволяет восстановить эффективный сердечный выброс [21]. Исследуемая нами выборка не является исключением, пациенты с митральной недостаточностью чаще имели гипертрофию ЛЖ. Однако уровень экспрессии гена *ADRB1* оказался со-

поставим между лицами с незначительной, умеренной МР и без МР.

Одним из ограничений нашего исследования является то, что мы не определили уровень катехоламинов у пациентов, адренореактивность организма и количество рецепторов на мембранах кардиомиоцитов, что затрудняет оценку связи между относительным уровнем экспрессии гена *ADRB1* и адренореактивностью организма больных ХСН.

Таким образом, в выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, выявлено значимое снижение уровня экспрессии гена  $\beta 1$ -адренорецептора *ADRB1* в миокарде пациентов с гипертрофией левого же-

лудочка. В то же время пациенты с разным функциональным классом сердечной недостаточности имели сопоставимый уровень экспрессии гена *ADRB1*. Относительная экспрессия *ADRB1* оказалась более высокой у пациентов, принимавших препараты ацетилсалициловой кислоты, но не показала значимой связи с приемом  $\beta$ -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 20-75-00003: “Оценка ассоциации экспрессии генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза”.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H.-H. et al.* A polymorphism in the  $\beta_1$  adrenergic receptor is associated with resting heart rate // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. № 4. P. 935–942. <https://doi.org/10.1086/339621>
2. *Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А. и др.* Роль аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Кардиология.* 2016. Т. 56. № 12. С. 82–91. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.12.82-91>
3. *Luo W., Grupp I.L., Harrer J. et al.* Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of  $\beta$ -agonist stimulation // *Circ. Res.* 1994. V. 75. № 3. P. 401–409. <https://doi.org/10.1161/01.RES.75.3.401>
4. *Zhihao L., Jingyu N., Lan L. et al.* SERCA2a: A key protein in the  $\text{Ca}^{2+}$  cycle of the heart failure // *Heart Failure Rev.* 2020. V. 25. P. 523–535. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09873-3>
5. *Najafi A., Sequeira V., Kuster D.W.D., Velden J. van der.*  $\beta$ -Adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart // *Eur. J. Clin. Invest.* 2016. V. 46. № 4. P. 362–374. <https://doi.org/10.1111/eci.12598>
6. *Zhu W.Z., Wang S.Q., Chakir K. et al.* Linkage of  $\beta_1$ -adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin kinase II // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 5. P. 617–625. <https://doi.org/10.1172/JCI16326>
7. *Frielle T., Collins S., Daniel K.W. et al.* Cloning of the cDNA for the human  $\beta_1$ -adrenergic receptor // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. № 22. P. 7920–7924. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.22.7920>
8. *Yang-Feng T.L., Xue F.Y., Zhong W.W. et al.* Chromosomal organization of adrenergic receptor genes // *PNAS.* 1990. V. 87. № 4. P. 1516–1520. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1516>
9. *Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др.* Роль полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии // *РМЖ. Мед. обозрение.* 2020. Т. 4. № 7. С. 394–398. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398>
10. *Якушин С.С., Солодун М.В.* Полиморфизм гена  $\beta_1$ -адренорецептора, постинфарктное ремоделирование миокарда и сердечно-сосудистый риск: есть ли взаимосвязь? // *Мед. Совет.* 2018. № 5. С. 42–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-42-46>
11. *Vanderheyden M., Mullens W., Delrue L. et al.* Endomyocardial upregulation of  $\beta_1$  adrenoceptor gene expression and myocardial contractile reserve following cardiac resynchronization therapy // *J. Card. Fail.* 2008. V. 14. № 2. P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.10.016>
12. *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. Т. 58. S6. С. 3–164. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
13. *Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. и др.* Экспрессия гена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы SERCA2A (*ATP2A2*) и гена рианодинных рецепторов (*RYR2*) у больных хронической сердечной недостаточностью // *Генетика.* 2020. Т. 56. № 7. С. 819–825. <https://doi.org/10.31857/S0016675820070103>
14. *Li M., Rao M., Chen K. et al.* Selection of reference genes for gene expression studies in heart failure for left and right ventricles // *Gene.* 2017. V. 620. P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.006>
15. *Molina C.E., Jacquet E., Ponien P. et al.* Identification of optimal reference genes for transcriptomic analyses in normal and diseased human heart // *Cardiovascular Res.* 2018. V. 114. № 2. P. 247–258. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx182>
16. *Pfaffl M.W.* Quantification strategies in real-time PCR // *A-Z of Quantitative PCR.* La Jolla, CA, USA: IUL, 2004. P. 87–112.
17. *Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T.* What is the role of  $\beta$ -adrenergic signaling in heart failure? // *Circ. Res.* 2003. V. 93. № 10. P. 896–906. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA>
18. *Brodde O.-E.*  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases // *Fundam. & Clin. Pharmacology.* 2008. V. 22. № 2. P. 107–125. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x>
19. *Greenberg B., Yaroshinsky A., Zsebo K.M. et al.* Design of a phase 2b trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure: The CUPID 2 Trial (calcium up-regulation by per-



- cutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b) // *JACC: Heart Failure*. 2014. V. 2. № 1. P. 84–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.09.008>
20. *Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1984. V. 311. P. 819–823.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>
21. Митральная регургитация. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2016. 25 с. <https://racvs.ru/clinic/files/2016/mitral-regurg.pdf>

## Expression of the $\beta$ 1-Adrenoreceptor Gene (*ADRB1*) in the Myocardium of Patients with Chronic Heart Failure

E. F. Muslimova<sup>a, \*</sup>, T. Yu. Rebrova<sup>a</sup>, D. S. Kondratieva<sup>a</sup>,  
E. L. Sonduev<sup>a</sup>, B. N. Kozlov<sup>a</sup>, and S. A. Afanasiev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634012 Russia*

\**e-mail: muslimovef@yandex.ru*

The analysis of the level of relative expression of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor *ADRB1* gene in the myocardium of 78 patients with chronic heart failure on the background of the combined development of ischemic heart disease and arterial hypertension was carried out. A significant decrease in the level of *ADRB1* gene expression was revealed in patients with left ventricular hypertrophy. In the considered cohort, the expression level of the *ADRB1* gene did not depend on the functional class of heart failure. The *ADRB1* relative expression was higher in patients taking acetylsalicylic acid preparations, but did not show a significant association with the use of  $\beta$ -blockers or ACE inhibitors.

**Keywords:**  $\beta$ -adrenergic receptors, *ADRB1*, gene expression, heart failure, left ventricular hypertrophy.