

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА β 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

© 2024 г. В. О. Попова¹, *, Э. Ф. Муслимова¹, Т. Ю. Реброва¹, Е. А. Арчаков¹, Р. Е. Баталов¹, С. А. Афанасьев¹

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

*e-mail: popovalerie@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.12.2023 г.

После доработки 29.01.2024 г.

Принята к публикации 30.01.2024 г.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца и приводит к сердечной недостаточности. Избыточная симпатическая активность усугубляет аритмогенные процессы на клеточном и тканевом уровнях. Гиперсимпатикотония приводит к десенситизации β 1-адренорецепторов (β 1-АР), развивается негативная регуляция вплоть до прекращения синтеза новых рецепторов. Процессы десенситизации могут косвенно отражаться в повышении или снижении экспрессии гена *ADRB1*, кодирующего β 1-АР. Проведен анализ уровня относительной экспрессии гена β 1-АР *ADRB1* в лейкоцитах 52 пациентов с разными формами ФП в динамике: до лечения, через трое суток, 3 и 12 месяцев после аблации. До аблации экспрессия оказалась сниженной у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с группами с другими формами ФП ($p = 0.026$). При исследовании динамики выявлено значимое снижение уровня экспрессии у пациентов с пароксизмальной ФП на точке трое суток по сравнению с уровнем до аблации ($p = 0.003$) с дальнейшим повышением значений до исходного уровня на точке 12 месяцев ($p = 0.021$) относительно точки “трое суток”. У пациентов с персистирующей ФП уровень экспрессии значимо повышался через три месяца после аблации ($p = 0.046$) по сравнению с уровнем до операции. Пациенты с длительно персистирующей ФП после аблации отличались тенденцией к снижению экспрессии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная аблация, β 1-адренорецепторы, ген *ADRB1*, экспрессия.

DOI: 10.31857/S0016675824070067 **EDN:** BIERNQ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в европейской части РФ составляет 2.04%, однако она увеличивается при наличии у пациентов хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): 12.3% у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 9.4% при наличии стабильной стенокардии, 8.2% у пациентов с сахарным диабетом и 4.2% у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Также частота ФП увеличивается с возрастом: от 0.1% в возрасте 20–29 лет до 9.6% в возрастной группе 80–89 лет [1]. Для пациентов с ФП характерно явное уменьшение толерантности к физическим нагрузкам, а также возникновение и прогрессирование дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности [2].

Показано, что на мембранах кардиомиоцитов преобладают β 1-адренорецепторы (β 1-АР), их активизация сопровождается повышением проводимости, сократимости, возбудимости и автоматизма сердечной мышцы [3, 4]. Стимуляция β 1-АР запускает каскад реакций: аденилатциклаза образует комплекс с G-протеином, повышается содержание циклического аденозин-3,5-монофосфата, активируется протеинкиназа А, которая фосфорилирует фосфоламбан, кальциевые каналы L-типа, тропонин I и калиевые каналы [5, 6]. Фосфорилирование кальциевых каналов L-типа и фосфоламбана, регулирующего работу Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, увеличивает присутствие свободных ионов кальция в миоплазме, что усиливает инотропию. Фосфорилирование тропонина I облегчает распад актин-миозиновых мостиков

и диссоциацию комплекса кальций-тропонина С, что ускоряет расслабление мышц [7].

Гиперсимпатикотония, характерная для многих хронических ССЗ, сопровождается разобщением $\beta 1$ -АР с аденилатциклазой, что может привести к дальнейшему повышению симпатической активности и десенситизации по принципу “обратной связи” [8]. Избыточная симпатическая активность провоцирует усиление тока ионов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , что увеличивает склонность к аритмогенным ранним и отсроченным постдеполяризациям. Высвобождение норадреналина в локализованной области сердца усугубляет аритмогенные процессы на клеточном и тканевом уровнях [9].

Известно, что $\beta 1$ -АР кодируются геном *ADRB1*, локализованным на 10 хромосоме (10q25.3) [10]. Вследствие повышения или снижения экспрессии гена *ADRB1* может изменяться и представленность $\beta 1$ -АР на мембранах клеток, в том числе кардиомиоцитов, что играет значимую роль в формировании сердечно-сосудистой патологии. В свою очередь, развитие ССЗ приводит к изменению экспрессии и гена *ADRB1* [11], и рецептора. При десенситизации развивается негативная регуляция, и синтез новых рецепторов прекращается [12]. Есть данные о том, что уровень экспрессии гена *ADRB1* в мононуклеарах периферической крови коррелирует с уровнем артериального давления у пациентов с гипертонией, а также с экспрессией этого гена в миокарде [13]. Следовательно, изменение экспрессии гена *ADRB1* в клетках периферической крови может отражать особенности течения ССЗ.

Цель нашего исследования — оценка динамики относительной экспрессии гена *ADRB1* в лейкоцитах пациентов с фибрилляцией предсердий до и в разные сроки после аблации и в зависимости от тяжести заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую выборку включено 52 пациента с ФП. Из них 36 (69.2%) мужчин и 16 (30.8%) женщин. Возраст в выборке составил 50.7 (26.0; 77.0) лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Наличие ФП определяли по результатам суточного мониторинга ЭКГ [14]. Для оценки степени выраженности клинических проявлений ФП была использована классификация European Heart Rhythm Association (EHRA), согласно которой: EHRA I — ФП не вызывает симптомов; EHRA II (IIa/IIb) — легкие/средневыраженные симптомы ФП, не нарушающие нормальную повседневную активность пациента; EHRA III — выраженные симптомы ФП, нарушающие нормальную повседневную активность пациента; EHRA IV — инвалидизирующие симптомы ФП, приводящие

к невозможности нормальной повседневной активности пациента [2]. Для лечения ФП всем пациентам выполняли радиочастотную или криобаллонную аблацию. Объем вмешательства включал в себя антральную изоляцию устьев легочных вен под контролем циркулярного электрода до полного блока электрического проведения от вены в предсердие и наоборот.

На момент поступления в отделение с целью катетерного лечения ФП у всех пациентов был собран фармакологический анамнез. Коррекция терапии согласно современным клиническим рекомендациям производилась во время текущей госпитализации. У 23 пациентов (44.3%) была диагностирована ХСН. В процессе обследования был проведен тест 6-минутной ходьбы для определения функционального класса (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [15].

В качестве материала для исследования использовали цельную венозную кровь. Образцы крови забирали в вакутейнеры с $\text{K}_3\text{ЭДТА}$ в условиях процедурного кабинета до аблации, через трое суток после аблации, через 3 и 12 месяцев после аблации. Образцы крови до аблации получены у 52 (100%) пациентов, в точке “3 суток” после аблации у 41 (78.8%) пациента, в точке “3 месяца” после аблации у 19 (36.5%) пациентов, в точке “12 месяцев” после аблации у 14 (26.9%) пациентов. Уменьшение количества пациентов в последующих точках связано с более ранней выпиской из отделения и отказом пациента прибыть на повторное обследование через 3 и 12 месяцев.

Выделение РНК из лейкоцитов венозной крови проводили с помощью набора реагентов InnuPREP Blood RNA Kit (Analytik Jena, Германия). Качество образцов РНК оценивали спектрофотометрическим методом по отношению $\text{A}_{260}/\text{A}_{280}$ (NanoVue, Healthcare Bio-Science, Швеция), которое варьировало в пределах от 1.93 до 2.3. Для синтеза кДНК использовали реактивы RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Образцы РНК до дальнейшего исследования хранили при -80°C в низкотемпературном морозильнике HAIER DW-86L728 (Haier BioMedical, Китай) Центра коллективного пользования “Медицинская геномика” (<https://www.tnimc.ru/ckp/>).

У всех пациентов оценен относительный уровень экспрессии гена *ADRB1* (ENSG0000043591) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Использовались следующие праймеры и TaqMan зонды: hADRB1-F = CAGGTGAAGCTCGAAGCCC; hADRB1-R = CTCCCATCCCTTCCCAA; hADRB1-probe = FAM-AAAGCCACGGACCGTTGCAC-BHQ1 (ООО “ДНК-Синтез”, Россия). В качестве референсных были использованы ген

глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы *GAPDH* (ENSG00000111640) и ген бета-актина *ACTB* (ENSG00000075624) [16]. Смесь праймеров и зондов для одномоментной амплификации двух генов в одной пробирке предоставлены фирмой ООО “ДНК-Синтез” (Россия). 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 проходили проверку в системе BLAST. Постановку реакции проводили в триплетах, в одном планшете параллельно проводили реакции для целевого и референсных генов. Для мастер-микса использованы 10' DreamTaq Buffer (Thermo Scientific, США), DreamTaq DNA Polymerase (Thermo Scientific, США), Invitrogen dNTP Set 100 mM (Thermo Scientific, США). Объем реакционной смеси в лунке составлял 25 мкл (из них 1 мкл кДНК). Программа для проведения ПЦР: 1 цикл 95 °C 180 с, 45 циклов 95 °C 15 с и 60 °C 60 с (измерение флуоресценции). В качестве калибратора постановок и для стандартных проб (для расчета эффективности реакции) использована кДНК, синтезированная на базе тотальной РНК человека (Human XpressRef Universal Total RNA, Qiagen, Германия). Расчет уровня экспрессии проводили с применением стандартной кривой, с поправкой на эффективность реакции и калибратор постановок по методу Pfaffl [17]. Эксперименты по экспрессии генов проводили в соответствии с Руководством MIQE [18].

Количественные данные были предварительно проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Дальнейший анализ количественных параметров проводили с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Анализ зависимых данных проводили с помощью критерия Уилкоксона. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Уровень значимости различий принимали $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень относительной экспрессии гена *ADRB1* до абляции ($n = 52$) составил 0.24 (0.09; 0.49), в точке “3 суток” после абляции ($n = 41$) – 0.16 (0.10; 0.26), в точке “3 месяца” после абляции ($n = 19$) – 0.22 (0.13; 0.39), в точке “12 месяцев” после абляции ($n = 14$) – 0.23 (0.20; 0.41). Значимые различия между точками отсутствовали (рис. 1). Уровень экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с разными формами ФП представлен в табл. 2. Оказалось, что до абляции пациенты с разным типом ФП имели значимые различия в экспрессии гена. Наиболее низким этот показатель был у пациентов с персистирующей ФП ($p = 0.026$). Последующие наблюдения тоже показали различия между рассматриваемыми группами пациентов.

Так, на точке “3 суток” после абляции медиана экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с персистирующей ФП характеризовалась более чем в три раза увеличением своего значения. Напротив, у пациентов групп с пароксизмальной и длительно персистирующей ФП наблюдалось снижение этого

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий

Параметр	Значение, n (%)
Пароксизмальная/персистирующая/длительно персистирующая фибрилляция предсердий	31 (59.6)/12 (23.1)/9 (17.3)
EHRAI/II/III	9 (17.3)/42 (80.8)/1 (1.9)
Радиочастотная абляция/криоабляция	42 (80.8)/10 (19.2)
ХСНФКI/II/III	13 (25.0)/7 (13.5)/3 (5.8)
Ишемическая болезнь сердца	9 (17.3)
Гипертоническая болезнь	32 (61.5)
Фракция выброса левого желудочка	65.0 (56.3; 69.0)
Ингибиторы АПФ	23 (44.2)
Бета-адреноблокаторы	24 (46.2)
Гиполипидемические препараты	18 (34.6)
Антикоагулянты	52 (100)
Антиаритмические препараты	43 (82.7)
Амиодарон/соталол/пропафенон/лаппаконитина гидробромид	17 (32.7)/13 (25.0)/8 (15.4)/5 (9.6)

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

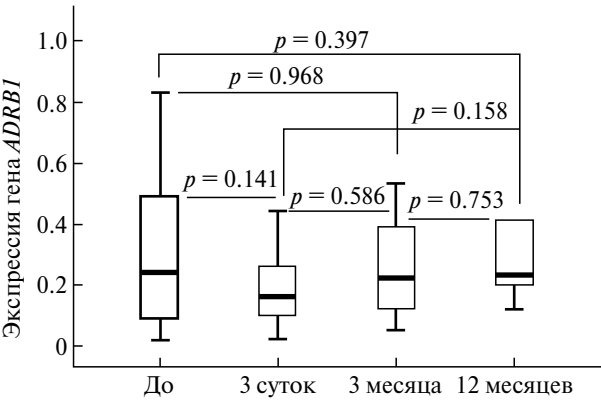


Рис. 1. Относительная экспрессия гена *ADRB1* до и на разных сроках после абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий.

показателя более чем в два раза. Изменение экспрессии гена *ADRB1* между точкой до абляции и “3 суток” после у пациентов с пароксизмальной ФП оказалось наиболее выраженным ($p = 0.003$). Однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p = 0.067$).

Пациенты с разными формами ФП на сроках в 3 месяца и 12 месяцев также не показали статистически значимых отличий по уровню экспрессии. Но при этом сохранили различие в направленности изменений. Так, через 3 месяца после абляции для группы с персистирующей ФП характерно

дальнейшее увеличение экспрессии гена в 1.6 раз, что превысило значения до абляции в пять раз ($p = 0.046$). Умеренное увеличение экспрессии отмечено и в группе с пароксизмальной ФП. Напротив, в группе с длительно персистирующей ФП продолжалось снижение этого показателя.

На точке “12 месяцев” в группе пациентов, имевших пароксизмальную ФП, было отмечено продолжение увеличения экспрессии. Медиана показателя от падения на третьи сутки после абляции увеличилась уже в три раза ($p = 0.021$), достигнув дооперационного уровня ($p = 0.477$). В группе пациентов, имевших персистирующую ФП, медиана экспрессии снизилась до уровня, наблюдавшегося на третьи сутки после абляции ($p = 0.285$), но оставалась значительно выше своих исходных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что около 85% случаев ФП являются вторичными по отношению к другим ССЗ. При этом среди факторов риска возникновения ФП выделяют, прежде всего, ИБС, АГ и сердечную недостаточность. У больных ФП сердечные сокращения становятся неэффективными, прогрессирует дисфункция левого желудочка с развитием сердечной недостаточности [2]. Наджелудочковые аритмии в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшают показатели гемодинамики и увеличивают риск тромбоэмболических осложнений.

Таблица 2. Экспрессия гена *ADRB1* (Ме (Q1; Q3)) у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий в динамике наблюдений

Форма ФП Срок	Пароксизмальная	Персистирующая	Длительно персистирующая	p
До абляции	0.32 (0.19; 0.73) <i>n</i> = 31	0.09 (0.05; 0.33) <i>n</i> = 12	0.52 (0.21; 0.61) <i>n</i> = 9	0.026
3 сут после	0.13 (0.06; 0.25) <i>n</i> = 22	0.28 (0.12; 1.19) <i>n</i> = 12	0.24 (0.16; 0.53) <i>n</i> = 7	0.067
3 мес. после	0.21 (0.12; 0.40) <i>n</i> = 10	0.47 (0.27; 1.44) <i>n</i> = 6	0.18 (0.05; 1.01) <i>n</i> = 3	0.288
12 мес. после	0.41 (0.23; 1.29) <i>n</i> = 11	0.20 (0.19; 0.81) <i>n</i> = 3	—	0.243
<i>p_x</i> (динамика изменения экспрессии)	<i>p</i> ₁ = 0.003 <i>p</i> ₂ = 0.139 <i>p</i> ₃ = 0.477 <i>p</i> ₄ = 0.327 <i>p</i> ₅ = 0.021 <i>p</i> ₆ = 0.465	<i>p</i> ₁ = 0.099 <i>p</i> ₂ = 0.046 <i>p</i> ₃ = 0.593 <i>p</i> ₄ = 0.753 <i>p</i> ₅ = 0.285 <i>p</i> ₆ = 0.180	<i>p</i> ₁ = 0.237 <i>p</i> ₂ = 1.000 <i>p</i> ₃ = — <i>p</i> ₄ = 1.000 <i>p</i> ₅ = — <i>p</i> ₆ = —	

Примечание: *p*₁ – уровень значимости различий в экспрессии до и 3 сут после операции; *p*₂ – до и 3 мес. после операции; *p*₃ – до и 12 мес. после операции; *p*₄ – через 3 сут и через 3 мес. после операции; *p*₅ – через 3 сут и через 12 мес. после операции; *p*₆ – через 3 мес. и 12 мес. после операции.

Определение уровней нейрогуморальных факторов может стать решающим при определении стратегии лечения пациентов с ФП [19].

Циркулирующие катехоламины стимулируют β 1-АР кардиомиоцитов, что приводит к активации аденилатциклазы, увеличению содержания внутриклеточного цАМФ и активации протеинкиназы А. Гиперфосфорилирование рианодиновых рецепторов является одним из механизмов, приводящих к утечке Ca^{2+} из СПР, в результате чего создаются условия для развития систолической и диастолической дисфункций, повышается риск возникновения аритмии [20]. Гиперактивация симпатoadrenalовой системы приводит и к патологическому ремоделированию β -АР. Происходит разобщение рецептора с G-белками, а затем и снижение плотности рецепторов на клеточной мембране вплоть до прекращения синтеза рецепторов [9, 21]. β 1-АР, кодируемые геном *ADRB1*, опосредуют широкий спектр физиологических реакций сердечно-сосудистой системы и представляют большой интерес для исследователей в качестве терапевтической мишени, в том числе при нарушениях ритма сердца. Высказывается мнение, что особенности β -адренорецепторного аппарата могут быть фактором, определяющим характер патологии сердца у конкретного пациента, и его ответом на проводимое лечение [22].

Сообщается, что изменение экспрессии гена *ADRB1* может влиять на функциональные возможности миокарда при ССЗ. Так, у пациентов с ХСН одновременно наблюдались повышение экспрессии гена *ADRB1* и увеличение сократительного резерва миокарда после сердечной ресинхронизирующей терапии [23]. Показано, что при ХСН применение метопролола тартрата повышало экспрессию β 1-АР [24]. По мнению авторов этой работы, такой результат указывал на восстановление прохождения сигнала с улучшением функции миокарда. Однако есть исследования и с противоположным результатом. Их авторы отмечают, что агонисты β -АР и избыточная экспрессия β 1-АР вызывали гипертрофию сердца и фиброз *in vivo* [25]. Именно с этим авторы связывают развитие сердечной недостаточности и потенциально летальных аритмий. Сообщается, что среди больных ХСН ишемического генеза пациенты с гипертрофией левого желудочка отличались сниженным по сравнению с лицами без гипертрофии уровнем экспрессии гена *ADRB1* в миокарде [11].

В настоящем исследовании нами был оценен уровень относительной экспрессии гена β 1-АР *ADRB1* в лейкоцитах периферической крови пациентов с диагнозом ФП. В сформированной выборке до операции пациенты с персистирующей ФП характеризовались низким уровнем экспрессии гена *ADRB1* относительно пациентов с другими формами ФП. Это может указывать на значительное

изменение адренореактивности их организма и не противоречит представлениям о том, что в условиях патологии экспрессия *ADRB1* может влиять на состояние миокарда. В нашем исследовании независимо от типа ФП проведение процедуры аблации уже через трое суток ознаменовалось выраженным изменением экспрессии *ADRB1*. Такой результат может быть следствием действия одного и того же фактора. Скорее всего, это обусловлено стрессовым воздействием на организм пациентов при процедуре аблации. С другой стороны, быстрота и выраженность выявленных изменений указывают на то, что независимо от рассматриваемых форм ФП рецепторный аппарат сохраняет достаточные реактивные возможности. Это предположение хорошо согласуется и с последующей динамикой изменений экспрессии *ADRB1*. Для каждого типа ФП нами были зафиксированы выраженные изменения этого показателя.

Можно предположить, что при персистирующей ФП проведенное катетерное лечение способствовало уменьшению патологического влияния на β 1-адренорецепторный аппарат клеток и восстановлению экспрессии гена до уровня пароксизмальной ФП. У пациентов с длительно персистирующей ФП наблюдалась тенденция к снижению экспрессии гена *ADRB1*. Однако выявленные различия не были статистически значимыми в связи с малым количеством пациентов с этой формой ФП на поздних этапах наблюдения.

Ранее в той же выборке пациентов мы оценивали уровень β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) [26]. Этот показатель оказался сопоставим в группах с разными формами ФП как до, так и после хирургического лечения. При этом отсутствовали существенные изменения и в динамике β -АРМ в каждой из групп. Таким образом, несмотря на значимые изменения уровня экспрессии гена *ADRB1* в лейкоцитах, изменения адренореактивности организма у пациентов с ФП выявлено не было.

Ограничением нашего исследования можно считать относительно небольшую выборку и выход пациентов из исследования на длительных сроках наблюдения. Кроме этого, для более полной оценки влияния аблации на β 1-адренорецепторный аппарат клеток и адренореактивность организма в дальнейшем необходимо изучить уровень экспрессии самих рецепторов на мембранах лейкоцитов. Совпадение динамик экспрессии гена *ADRB1* и самих рецепторов у пациентов с разными формами ФП позволит выявить фундаментальные механизмы постоперационного течения разных нозологических форм. В свою очередь, полученные результаты могут быть учтены при прогнозе исхода или состояния пациента в отдаленном периоде после аблации.

Таким образом, пациенты с персистирующей ФП, в отличие от пациентов с пароксизмальной или длительно персистирующей ФП, характеризовались сниженным уровнем экспрессии гена $\beta 1$ -адренорецептора *ADRB1*. Уровень экспрессии гена *ADRB1* после процедуры абляции зависел от формы ФП у этих пациентов. При этом для пациентов с пароксизмальной ФП характерно снижение экспрессии на третьи сутки после абляции с дальнейшим возвращением этого показателя к исходному уровню. У пациентов с персистирующей ФП экспрессия, наоборот, характеризовалась выраженным превышением дооперационных значений. Пациенты с длительно персистирующей ФП после абляции отличались прогрессирующей тенденцией к снижению экспрессии гена *ADRB1*.

Работа выполнена в рамках темы ФНИ № 122020300183-4.

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ кардиологии ТНИМЦ, протокол № 208 от 20.01.2021 года. 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. Все обследованные – совершеннолетние.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации // Кардиология. 2022. Т. 62. № 4. С. 12–19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of a trial fibrillation developed in collaboration with the EACTS: The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC // Europ. Heart J. 2020. V. 42. № 5. P. 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
3. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Борисова Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена *ADRB1* с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма // Росс. Кардиол. журнал. 2019. Т. 24. № 7. С. 47–52. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-47-52>
4. Афанасьев С.А., Лишманов Ю.Б., Кондратьев Б.Ю. и др. Фармакологические доказательства нарушения адренореактивности миокарда в условиях хронической коронарной ишемии // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 5. С. 58–62.
5. Barnes P.J. $\beta 2$ -Agonists, anticholinergics, and other nonsteroid drugs // Clinical Respiratory Medicine. 2008. P. 471–482. <https://doi.org/10.1016/B978-032304825-5.10036-4>
6. Kume H., Takai A., Tokuno H., Tomita T. Regulation of Ca^{2+} dependent K^{+} -channel activity in tracheal myocytes by phosphorylation // Nature. 1989. V. 341. P. 152–154. <https://doi.org/10.1038/341152a0>
7. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling // Nature. 2002. V. 415. P. 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
8. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с.
9. Grandi E., Ripplinger C.M. Antiarrhythmic mechanisms of beta-blocker therapy // Pharmacol. Res. 2019. V. 146. P. 104274. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104274>
10. 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>
11. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. и др. Экспрессия гена $\beta 1$ -адренорецептора (*ADRB1*) в миокарде больных хронической сердечной недостаточностью // Генетика. 2021. Т. 57. № 11. С. 1297–1305. <https://doi.org/10.1134/S1022795421110089>
12. Леванов А.Н., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией // Саратовский научно-мед. журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 41–44.
13. Sun X., Zhou M., Wen G. et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking *GRK2* and *ADRB1* interaction in hypertension // J. Am. Heart Association. 2021. V. 10. № 1. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016364>
14. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Росс. Кардиол. журнал. 2021. Т. 26. № 7. С. 190–260. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
15. 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. 8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

16. *Molina C.E., Jacquet E., Ponien P. et al.* Identification of optimal reference genes for transcriptomic analyses in normal and diseased human heart // *Cardiovascular Research*. 2018. V. 114. № 2. P. 247–258. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx182>
17. *Pfaffl M.W.* Quantification strategies in real-time PCR // *A–Z of Quantitative PCR*. CA, USA: IUL, 2004. P. 87–112.
18. *Bustin S., Benes V., Garson J. et al.* The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments // *Clinical Chemistry*. 2009. V. 55. № 4. P. 611–622. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797>
19. *Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Павлюкова Е.Н. и др.* Дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий: клинко-лабораторные параллели // *Сиб. журнал клин. и эксперим. медицины*. 2021. Т. 36. № 1. С. 123–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-123-128>
20. *Dridi H., Kushnir A., Zalk R. et al.* Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: A unifying mechanism and therapeutic target // *Nature Reviews. Cardiology*. 2020. V. 17. № 11. P. 732–747. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0394-8>
21. *Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: монография. М: Мед. информ. агентство, 1998. 643 с.
22. *Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M. et al.* The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: A systematic review of genome wide and candidate gene studies // *Citation: Translational Psychiatry*. 2017. V. 7. № 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.261>
23. *Vanderheyden M., Mullens W., Delrue L. et al.* Endomyocardial upregulation of beta1 adrenoreceptor gene expression and myocardial contractile reserve following cardiac resynchronization therapy // *J. of Cardiac Failure*. 2008. V. 14. № 2. P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.10.016>
24. *Белоусов Ю.Б.* Место метопролола в лечении хронической сердечной недостаточности // *Фарматека*. 2002. № 4. С. 33–43.
25. *Engelhardt S., Hein L., Wiesmann F., Lohse M.J.* Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice // *PNAS of the USA*. 1999. V. 96. № 12. P. 7059–7054. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.12.7059>
26. *Муслимова Э.Ф., Попова В.О., Реброва Т.Ю. и др.* В-адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов с дилатацией левого или правого предсердий на фоне фибрилляции предсердий // *Бюл. сибирской медицины*. 2023. Т. 22. № 3. С. 61–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-61-6>

Expression of the $\beta 1$ -Adrenoreceptor Gene In Patients With Atrial Fibrillation Before And After Surgical Treatment

V. O. Popova¹*, E. F. Muslimova¹, T. Yu. Rebrova¹,
E. A. Archakov¹, R. E. Batalov¹, S. A. Afanasiev¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, 634045 Russia

*e-mail: popovalerie@yandex.ru

Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent cardiac arrhythmias and leads to heart failure. Excessive sympathetic activity aggravates arrhythmogenic processes at the cellular and tissue levels. Hypersympathicotonia leads to desensitization of $\beta 1$ -adrenoreceptors ($\beta 1$ -AR), negative regulation develops until the synthesis of new receptors stops. Desensitization processes may be indirectly reflected in an increase or decrease in the expression of the *ADRB1* gene encoding $\beta 1$ -AR. The level of relative expression of the $\beta 1$ -AP *ADRB1* gene in leukocytes of 52 patients with different forms of AF was analyzed in dynamics: before treatment, 3 days, 3 and 12 months after ablation. Before ablation, expression was reduced in patients with persistent AF compared to groups with other forms of AF ($p = 0.026$). The study of dynamics revealed a significant decrease in the level of expression in patients with paroxysmal AF at the point of 3 days compared with the level before ablation ($p = 0.003$), with a further increase in values to the baseline at the point of 12 months ($p = 0.021$) relative to the point of 3 days. In patients with persistent AF, the expression level significantly increased 3 months after ablation ($p = 0.046$) compared to the level before surgery. Patients with long-term persistent AF after ablation had a tendency to decrease expression.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, $\beta 1$ -adrenergic receptors, *ADRB1* gene, expression.