

Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение

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

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

Резюме

Цель. Изучить изменение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) у пациентов в течение 1-го года после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов с ОИМ, подписавшие информированное согласие об участии в исследовании. Определение показателя β -АРМ проводили в образцах венозной крови при поступлении в палату интенсивной терапии, через 1 сут после поступления, через 6 и 12 мес после перенесенного индексного ИМ, с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия).

Результаты. По результатам оценки динамики показателя β -АРМ в течение 1-х суток пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n=14$) включены пациенты, у которых в 1-е сутки отмечено увеличение показателя β -АРМ, во 2-ю группу ($n=21$) – пациенты, у которых β -АРМ либо не изменялась, либо снижалась. На момент поступления в стационар в сформированных группах не выявлено различий по показателю β -АРМ и клинико-anamnestическим характеристикам. Спустя 1 сут после госпитализации значение β -АРМ в 1-й группе достоверно превышало аналогичный показатель во 2-й группе ($p=0,02$). На сроках 6 и 12 мес показатели β -АРМ в группах не различались. Во 2-й группе пациентов достоверно чаще отмечалось прогрессирование хронической сердечной недостаточности на один и более функциональный класс (NYHA) в сравнении с 1-й группой.

Заключение. Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки у пациентов с ОИМ возможно как увеличение, так и снижение активности симпатoadrenalной системы с дальнейшим нивелированием этих различий в течение следующего года. Для группы пациентов со сниженной в 1-е сутки активностью симпатoadrenalной системы характерно более неблагоприятное течение хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: β -адренореактивность мембран эритроцитов, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А. и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592

Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation

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

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

Aim. To study the change in the β -adrenergic reactivity of red blood cell membranes in patients during the first year after acute myocardial infarction.

Materials and methods. The study included 25 patients with acute myocardial infarction (AMI) who signed informed consent to participate in the study. The erythrocyte membrane β -adrenergic reactivity index (β -ARM) was determined in venous blood samples upon admission to the intensive care unit, one day after admission, 6 and 12 months after the index MI was transferred using the BETA-ARM-AGAT reagent kit (Agat-Med, Russia).

Results. According to the results of dynamics assessment of β -APM during the first day, patients included in the study were divided into 2 groups. Group 1 ($n=14$) included patients who had an increase in β -APM in the first day, and group 2 ($n=21$) included patients in whom β -APM either did not change or decreased. At the time of admission to the hospital in the formed groups, there were no differences in the β -APM index and clinical and anamnestic characteristics. A day after hospitalization, the value of β -APM in group 1 significantly exceeded the same indicator in group 2 ($p=0.02$). At the periods of 6 and 12 months, the β -APM indices in the groups did not differ. In the 2nd group of patients, the progression of chronic heart failure to one or more functional classes (NYHA) was significantly more often compared with the 1st group.

Conclusion. The study showed that on the first day in patients with AMI, both an increase and a decrease in the activity of the sympathoadrenal system are possible with a further leveling of these differences over the next year. For a group of patients with decreased activity of sympathoadrenal system on the first day, a more unfavorable course of heart failure in the post-infarction period is characteristic.

Keywords: β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, acute myocardial infarction, chronic heart failure

For citation: Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Aleksandrenko V.A., et al. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592

ИМ – инфаркт миокарда
ОИМ – острый инфаркт миокарда
САС – симпатoadrenalная система

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 β -АРМ – β -адренореактивность мембран эритроцитов
Me – медиана

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности населения Российской Федерации. По современным дан-

ным, их вклад в общую структуру смертности достигает 46,6% [1, 2]. Одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца с ее наиболее неблагоприятным осложнением – инфарктом миокарда (ИМ), доля которого среди других причин смертности от

Таблица 1. Показатели β -АРМ у пациентов с ОИМ в динамике наблюдения Ме (Q25; 75)

Сроки наблюдения	Поступление в палату интенсивной терапии	Тип изменения показателя β -АРМ		
		1-е сутки после ОИМ	6 мес после ОИМ	12 мес после ОИМ
1-й тип динамики β -АРМ ($n=14$)	33,94 (23,57; 39,94)	43,31 (32,53; 50,74) p поступл–1 сут=0,001	47,73 (30,15; 65,91) p поступл–6 мес=0,043 p 1 сут–6 мес=0,136	50,39 (41,91; 64,22) p поступл–12 мес=0,046 p 1 сут–12 мес=0,116 p 6 мес–12 мес=1,000
2-й тип динамики β -АРМ ($n=21$)	35,80 (26,15; 48,81)	30,78 (19,10; 38,76) p поступл–1 сут=0,0001	56,42 (42,99; 77,64) p поступл–6 мес=0,015 p 1 сут–6 мес=0,005	49,95 (27,49; 67,48) p поступл–12 мес=0,101 p 1 сут–12 мес=0,011 p 6 мес–12 мес=0,203
Достоверность на сроке наблюдения между группами с разной динамикой β -АРМ	p 1-й тип–2-й тип=0,44	p 1-й тип–2-й тип=0,02	p 1-й тип–2-й тип=0,61	p 1-й тип–2-й тип=0,89

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между показателями β -АРМ на сроках наблюдения в группе и при межгрупповом сравнении, n – число пациентов.

ишемической болезни сердца неуклонно растет [3, 4]. Серьезным фактором повреждения миокарда и развития фатальных осложнений острого ИМ (ОИМ) является гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС). Степень и длительность ее активации у пациентов с ИМ носит индивидуальный характер.

Масштабное повреждение сердечной мышцы сопровождается формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). На начальном этапе формирования ХСН активация САС оказывает определенное положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Продолжающаяся затем в течение длительного времени гиперсимпатикотония приобретает отрицательный эффект, способствуя прогрессированию основного заболевания из-за повышенной потребности миокарда в кислороде, непосредственного кардиотоксического эффекта избытка катехоламинов и возрастающей нагрузки на миокард, а также уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране клетки. Адренорецепторы являются гликопротеидами клеточных мембран, при взаимодействии которых с катехоламинами происходят изменение уровня внутриклеточных мессенджеров и активация путей сигнальной трансдукции. Возбуждение β_1 -адренорецепторов модулируется адреналином и проявляется повышением тонуса миокарда, учащением ритма сердца и вазодилатацией.

В клинической практике оценка активности САС сопровождается определенными трудностями. До настоящего вре-

мени нет идеального метода анализа состояния вегетативной нервной системы [5, 6]. В качестве показателя, позволяющего судить об активности САС, предложена β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ) [7]. Метод определения этого показателя основан на оценке степени десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов.

Цель исследования – изучить изменение показателя (β -АРМ) у пациентов в течение 1-го года после перенесенного ОИМ.

Материалы и методы

В исследование включены 35 пациентов, поступивших в экстренном порядке в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии в первые 6 ч от начала развития симптомов ОИМ. По данным электрокардиографического исследования сердца ОИМ с зубцом Q диагностирован у 77% пациентов, с подъемом сегмента ST – в 89% случаев. В исследование не включали пациентов с наличием фоновой и сопутствующей патологии, способной самостоятельно оказывать влияние на исход заболевания: тиреотоксикоз, онкологические заболевания, психические расстройства, аутоиммунные заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность, острые или в стадии обострения хронические инфекционные заболевания, декомпенсация сахарного диабета, клапанные пороки сердца.

Определение показателя β -АРМ у включенных в исследование пациентов проводилось при поступлении в палату интенсивной терапии, через 1 сут после поступления, 6 и 12 мес после перенесенного индексного ОИМ. Определение β -АРМ проводили с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Принцип метода основан на факте торможения гипосмотического

Сведения об авторах:

Муслимова Эльвира Фаритовна – науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-7361-2161

Александренко Виктория Анатольевна – аспирант отд-ния патологии миокарда. ORCID: 0000-0002-6717-5898

Афанасьев Сергей Александрович – д.м.н., проф., рук. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-6066-3998

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., проф., рук. отд-ния патологии миокарда. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Максимов Иван Вадимович – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии. ORCID: 0000-0003-0367-1654

Контактная информация:

Реброва Татьяна Юрьевна – науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. Тел.: +7(903)954-20-31; e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от типа динамики β -АРМ в 1-е сутки ИМ

Показатель	1-й тип динамики β -АРМ (n=14)	2-й тип динамики β -АРМ (n=21)	p-value
Мужчины/женщины, n (%)	11 (78,6)/3 (21,4)	14 (66,7)/7 (33,3)	0,704
Возраст, Me (Q25; Q75), лет	58,5 (41,0; 68,0)	65,0 (59,0; 77,0)	0,126
Клиническая характеристика ИМ, n (%)			
ИМ с подъемом сегмента ST	12 (85,7)	19 (90,5)	0,999
ИМ с зубцом Q	11 (78,6)	16 (76,2)	0,999
Передний/нижний ИМ	7 (50,0)/7 (50,0)	8 (38,1)/14 (66,7)	0,486/0,483
Осложнения острого ИМ, n (%)			
Острая левожелудочковая недостаточность	5 (35,7)	6 (28,6)	0,656
Острая аневризма левого желудочка	3 (21,4)	2 (9,5)	0,369
Острые нарушения ритма сердца и проводимости	7 (50,0)	11 (52,4)	0,890
Желудочковая экстрасистолия/желудочковая тахикардия	4 (28,6)	5 (23,8)	0,999
Фибрилляция желудочков	–	2 (9,5)	0,506
Рецидив ИМ	–	1 (4,8)	0,999
Данные эхокардиографического исследования сердца на момент госпитализации с ИМ			
Фракция выброса ЛЖ, Me (Q25; Q75)	51,0 (46,0; 60,5)	50,0 (44,5; 57,0)	0,670
КСО, Me (Q25; Q75), мм	50,0 (37,5; 76,0)	55,0 (42,5; 60,0)	0,859
КДО, Me (Q25; Q75), мм	105,0 (93,5; 151,0)	110,0 (86,5; 121,5)	0,696
Пик E/A, Me (Q25; Q75), усл. ед.	0,79 (0,61; 1,25)	0,72 (0,63; 0,85)	0,392
Характеристика коронарного русла по данным коронароангиографии, n (%)			
Многососудистое поражение КА (атеросклероз двух и более КА)	13 (92,9)	16 (76,2)	0,366
Чрескожное вмешательство	11 (78,6)	18 (85,7)	0,664
Проводимое лечение, n (%)			
Тромболитическая терапия	7 (50,0)	5 (23,8)	0,110
β -Адреноблокаторы	14 (100)	19 (90,5)	0,506
Антиагреганты	14 (100)	21 (100)	–
Двойная антиагрегантная терапия	12 (85,7)	20 (95,2)	0,551
ИАПФ	11 (78,6)	19 (90,5)	0,369
БРА	1 (7,1)	1 (4,8)	0,999
Статины	12 (85,7)	21 (100)	0,153
Диуретики	6 (42,9)	9 (42,9)	0,999

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КА – коронарная артерия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Здесь и далее в табл. 3: n – число пациентов, p-value – достигнутый уровень значимости.

гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. При проведении анализа в контрольной пробирке, содержащей 2,5 мл гипоосмотического буфера, эритроциты подвергаются гемолизу, степень которого определяется по величине оптической плотности надсадочной жидкости. В опытную пробирку наряду с гипоосмотическим буфером помещают раствор β -адреноблокатора [1-(Изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида], который связывается с β -рецепторами эритроцитов и способствует повышению их осморезистентности, тем самым снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надсадочной жидкости опытной пробы выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы и принимают за условные единицы (усл. ед.) показателя β -АРМ. Согласно методическим рекомендациям к набору, диапазон нормальных значений показателя β -АРМ находится в диапазоне 2–20 усл. ед.

Протокол проведения исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS Statistica 20.0. Качественные данные представлены в таблицах в виде абсолютных и относительных величин – n (%). Анализ категориальных показателей выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера. Количественные данные, не соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; 75). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Таблица 3. Осложнения в постинфарктном периоде в группах пациентов с разным типом динамики показателя β -АРМ

Показатель	1-й тип динамики β -АРМ (n=14)	2-й тип динамики β -АРМ (n=21)	p-value
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 1 года после индексного ИМ, n (%)	4 (28,6)	11 (52,4)	0,296
Рецидив стенокардии, n (%)	3 (21,4)	4 (19,0)	0,999
Повторная реваскуляризация миокарда			
Эндоваскулярная (стентирование КА), n (%)	1 (7,1)	1 (4,8)	0,999
Хирургическая (АКШ/МКШ), n (%)	2 (14,3)	1 (4,8)	0,551
Прогрессирование ХСН (на 1 ФК и более по данным ТШХ), n (%)	-	7 (33,3)	0,027
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций, n (%)	2 (14,3)	-	0,153

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, МКШ – маммакоронарное шунтирование, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс.

Результаты

При анализе значений показателя β -АРМ всей выборки исследуемых пациентов оказалось, что на момент госпитализации медиана показателя составила 34,71 (24,62; 46,85) усл. ед., что в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы. Значения β -АРМ, полученные при определении, проведенном на следующее утро после госпитализации, составили 32,53 (19,15; 43,42) усл. ед.

Оценка динамики показателя β -АРМ в течение 1-х суток позволила разделить пациентов на 2 группы. В 1-ю группу (n=14) включены пациенты, у которых в 1-е сутки произошло увеличение β -АРМ, а 2-ю группу (n=21) составили пациенты, у которых β -АРМ либо не изменялась, либо снижалась.

Сформированные группы проанализировали по клинико-демографическим показателям. Пациенты, составившие 1 и 2-ю группы (табл. 2), сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, наличию сопутствующих заболеваний. Группы статистически значимо не различались по частоте приема и виду β -адреноблокаторов на момент развития индексного ОИМ. Не выявлено статистически значимых различий по клиническим характеристикам, наличию осложнений ОИМ (частоте возникновения острой левожелудочковой недостаточности, острых нарушений ритма сердца) и основным эхокардиографическим параметрам.

В табл. 1 представлены результаты, отражающие динамику значений показателя β -АРМ в сформированных группах. Видно, что значения β -АРМ у пациентов 1 и 2-й группы на момент поступления в стационар практически не различались и составляли 33,94 (23,57; 39,94) и 35,80 (26,15; 48,81) усл. ед. соответственно. Через 1 сут в 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение β -АРМ до 43,31 (32,53; 50,74) усл. ед. ($p=0,001$), а во 2-й группе, напротив, снижение этого показателя до 30,78 (19,10; 38,76) усл. ед. ($p=0,0001$). Межгрупповое сравнение значений β -АРМ через 1 сут после госпитализации пациентов с ОИМ показало, что β -АРМ во 2-й группе статистически значимо меньше исследуемого показателя в 1-й группе ($p=0,02$).

Сопоставление результатов определения β -АРМ через 6 мес после перенесенного ИМ позволяет сказать, что изменения этого показателя и в 1-й, и во 2-й группах оказались однонаправленными и характеризовались увеличением данного показателя. Однако если в 1-й группе прирост составил в среднем 10% и не был статистически значим относительно показателя в 1-е сутки, то во 2-й группе, напротив, увеличение β -АРМ было статистически значимым ($p=0,005$) и со-

ставляло уже 83%. Выявленные изменения показателя β -АРМ свидетельствует о том, что к 6 мес после перенесенного ИМ активность симпатического звена вегетативной системы у пациентов обеих групп стабилизируется на одном уровне, позволяющем поддерживать функционирование сердечно-сосудистой системы. Правомерность такого предположения подтверждает и тот факт, что значения показателя β -АРМ в 1 и 2-й группах, полученные через 12 мес, остались практически без изменения относительно полугодичного срока наблюдения (см. табл. 1). В то же время полученные результаты дают основание сделать вывод о том, что на данных сроках формирования постинфарктного кардиосклероза состояние САС можно охарактеризовать как стабильно высокое.

Статистическая обработка показателей, характеризующих клиническое состояние пациентов в выделенных группах в течение 1 года после индексного ИМ, представлена в табл. 3. Видно, что между исследуемыми группами не отмечено достоверно значимых различий по числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, рецидивов стенокардии и эндоваскулярной и хирургической повторной реваскуляризации миокарда. В то же время установлено, что в группе пациентов со 2-м типом динамики β -АРМ достоверно чаще отмечалось прогрессирование ХСН на один и более функциональный класс (NYHA).

Обсуждение

Высокие значения показателя β -АРМ на момент поступления пациентов с ОИМ в стационар могут свидетельствовать об активации САС при ОИМ, а также о процессе десенситизации адренорецепторов в ответ на активацию симпатического звена вегетативной нервной системы. Выявление двух разнонаправленных, достоверно значимых типов изменения показателя β -АРМ в течение 1-х суток позволило сформировать для дальнейшего анализа 2 группы. Увеличение значений β -АРМ в 1-й группе в течение 1 сут свидетельствует об уменьшении защитного эффекта блокатора β -рецепторов эритроцитов в условиях гипоосмотического гемолита. Во 2-й группе, напротив, отмечено усиление защиты эритроцитов β -адреноблокатором. Такой результат возможен либо за счет увеличения числа β -рецепторов, либо за счет усиления их функциональной активности. Увеличение либо снижение количества рецепторов на поверхности эритроцитов может происходить за счет маскировки белковой молекулы, поскольку зрелый эритроцит является безъядерной структурой и несет на себе рецепторы, синтезированные в ядросодержащих предшественниках. Вероятнее

всего, изменения выраженности проявления защитного эффекта блокады β -рецепторов зависит от скорости процессов передачи от молекулы β -рецепторов на вторичные мессенджеры, на что могут повлиять изменения свойств окружающего липидного бислоя и структуры самих белков. Известно, что ишемия и последующая реперфузия при ОИМ сопровождается активацией свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот в клетках организма. Возможно, что различия в активности ферментативных и неферментативных антиоксидантов могут отражаться на активности β -рецепторов и внутриклеточных посредников за счет окислительной модификации как белковой молекулы, так и его липидного окружения.

Проведенное нами исследование β -АРМ показало, что у 40% пациентов с ИМ, составивших 1-ю группу, уже в течение 1-х суток начинается компенсаторная десенситизация рецепторного звена САС, в то время как во 2-й группе отмечено усиление защитного эффекта блокады β -рецепторов. Согласно результатам, опубликованным в работе [8], уменьшение плотности адренорецепторов обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией. На основании этого возможно сделать предположение, что миокард пациентов

1-й группы обладает большим функциональным резервом в сравнении с миокардом пациентов 2-й группы. Это предположение подтверждается результатами оценки показателей клинического состояния в отдаленные сроки после индексного ОИМ. В группе пациентов со 2-м типом реакции САС в 33% случаев в течение 1 года отмечалось прогрессирование ХСН.

Заключение

Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки у пациентов с ОИМ возможно два типа реакции рецепторного звена САС, выражающиеся как в уменьшении, так и в увеличении проявления защитного эффекта блокады β -рецепторов эритроцитов в условиях гипосмотического гемолиза. В течение следующего за индексным ОИМ года происходит нивелирование отмеченных различий в реакции САС. Для пациентов со 2-м типом реакции β -АРМ характерно более неблагоприятное течение ХСН в постинфарктном периоде. Пациенты, у которых в 1-е сутки ОИМ отмечается снижение показателя β -АРМ, требуют дальнейшего более детального обследования в постгоспитальном периоде с целью своевременной коррекции медикаментозной терапии ХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-8 [Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and areas of prevention. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2018;5:12-8 (In Russ.)].
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4-12 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions in terms of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(4):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20182144
3. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения Тюменской области. *Рос. кардиологический журн.* 2015;6:25-9 [Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS, et al. Influence of planned percutaneous coronary interventions on mortality rates in the Tyumen region. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;6:25-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-06-25-29
4. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2016;56(9):60-6 [Nikulina NN, Yakushin SS. Modern aspects of the formulation of the diagnosis and statistical accounting of myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2016;56(9):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.9.60-66
5. Шляхто В.Е., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 [Shlyakhto VE, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. Saint Petersburg: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008 (In Russ.)].
6. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Рос. кардиологический журн.* 2013;4:52-63 [Konradi AO. The autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: a modern understanding of the pathophysiological role and new approaches to treatment. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;4:52-63 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003 [Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoreactivity and the cardiovascular system. Moscow: Meditsina, 2003 (In Russ.)].
8. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):891-6. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00786-5

Поступила 11.02.2020