



УДК 616.12 - 008.46 - 053.9 - 078.73

В. Ю. Жаринова, В. А. Табакович-Вацеба

## Диагностическое значение аутоантител к $\beta$ 1-адренорецепторам у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

**Ключевые слова:** аутоантитела, хроническая сердечная недостаточность, рецепторы адренергические, ишемическая болезнь сердца.

С целью изучения диагностического значения аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам в сравнении с аутоантителами к другим структурам миокарда у больных ишемической болезнью сердца с различной систолической функцией левого желудочка обследовали 98 пациентов (65 человек с диагнозом ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, сердечная недостаточность IIА–IIБ ст. и 33 пациента без хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%)). Регистрировали поздние потенциалы желудочков, ЭхоКГ, а также изучали уровень кардиотропных аутоантител иммуноферментным методом. Определяли уровни аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам, Com-02, Cos-05, L-myosin. Результаты показали, что в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам имел место у 68,5% пациентов, а в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2%. Представленные данные свидетельствуют, что ухудшение сократительной способности миокарда при ишемической болезни сердца сопровождается повышением титра аутоантител к различным структурам миокарда, в первую очередь, к  $\beta$ 1-адренорецепторам.

### Діагностичне значення ААт до $\beta$ 1-адренорецепторів у пацієнтів похилого віку із хронічною серцевою недостатністю

В. Ю. Жаринова, В. А. Табакович-Вацеба

З метою вивчення діагностичного значення аутоантител до  $\beta$ 1-адренорецепторів у порівнянні з аутоантителами до інших структур міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця з різною систолічною функцією лівого шлуночка обстежили 98 пацієнтів (65 осіб із діагнозом ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II–III ФК, серцева недостатність IIА–IIБ ст. і 33 пацієнти без хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%)). Реєстрували пізні потенціали шлуночків, ЕхоКГ, а також вивчали рівень кардіотропних аутоантител імуноферментним методом. Визначали рівні аутоантител до  $\beta$ 1-адренорецепторів, Com-02, Cos-05, L-myosin. Результати показали, що в групі з систолічною дисфункцією міокарда підвищений титр аутоантител до  $\beta$ 1-адренорецепторів виявляли у 68,5% пацієнтів, а в групі з нормальною фракцією викиду лівого шлуночка – тільки у 34,2%. Наведені дані засвідчують, що погіршення скорочувальної здатності міокарда при ішемічній хворобі серця супроводжується підвищенням титру аутоантител до різних структур міокарда, в першу чергу, до  $\beta$ 1-адренорецепторів.

**Ключові слова:** аутоантитела, хронічна серцева недостатність, рецептори адренергічні, ішемічна хвороба серця.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 18–23

### Diagnostic value of AATs to $\beta$ 1-AR in elderly patients with chronic heart failure

V. Yu. Zharynova, V. A. Tabakovych-Vatseba

Aim. To study the deterioration of myocardial contractility in ischemic heart diseases.

Methods and results. We have examined 98 patients aged 69.5±7.9 years, including 65 people with coronary heart disease: stable tension angina EFII-III, CH IIA-IIB degree and 33 patients without heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (EF> 45%). At the initial stage all patients underwent VLP registration, echocardiography, and also testing the level of cardiotropic AABs using ELISA immunoassay. The levels of AABs to  $\beta$ 1-AR, Com-02, Cos-05, L-myosin. Thus, in the group with elevated systolic myocardial dysfunction a high AAB titer to  $\beta$ 1-AR was detected in 68.5% of patients, while in the group with normal left ventricular ejection fraction, only in 34.2%. Conclusions. Thus, the obtained data suggest that the deterioration of myocardial contractility in ischemic heart diseases is associated with an increased titer of  $\beta$ 1-AR.

**Key words:** Autoantibodies, Chronic Heart Failure, Adrenergic Receptor, Chronic Heart Disease.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 18–23

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений, возникающих вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. ХСН – прогрессирующий синдром, и пациенты, имеющие бессимптомную ХСН, в течение 1–5 лет могут перейти в группу самых тяжелых больных, плохо поддающихся лечению. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и, следовательно, раннее начало лечения таких больных, – залог успеха в профилактике смертности от сердечной недостаточности.

К наиболее актуальным вопросам диагностики ХСН

относят установление ранних маркеров деструктивных изменений в миокарде. Один из путей поиска в этом направлении – изучение диагностической значимости аутоантител, тропных к различным структурам сердечной мышцы [8,6].

Отметим, что в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности в крови пациентов отмечен повышенный титр аутоантител, направленных к различным аутоантигенам организма, в том числе и к повреждающимся структурам сердечной мышцы. Характер их повышения, частота встречаемости, способы воздействия на организм активно изучают. Хотя основными иницирующими моментами в развитии поврежденной миокарда считают генетическую



Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика больных пожилого возраста

Клинические характеристики	Основная группа (n=88)		Группа контроля (n=10)	
	Абс. значения	%	Абс. значения	%
Возраст (M±m)	66,4±4,2		64±3,6	
Женщины	25	28,40	4	40
Мужчины	63	71,59	6	60
Курение	17	19,31	-	
ФВ>45%	33	37,5	10	100
ФВ<45%	55	62,5	-	
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,4±4,6		121,7±5,3	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71,4±5,7		64,3±4,8	
ЧСС, в 1 мин	71,5±7,2		62,8±5,0	
Сахарный диабет 2 типа (легкое течение)	9	10,22	0	0
Лечение:				
ингибиторы АПФ	85	96,59	0	0
β-блокаторы	86	97,72	0	0
диуретики	16	18,18	0	0
антитромбоцитарные препараты	84	95,45	0	0
статины	85	96,59	0	0

предрасположенность, экологические и эпигенетические модуляторы и целый ряд других не до конца изученных механизмов, аутоантитела, которые образуются к изменяющимся структурам сердечной мышцы, являются маркерами и дальнейшими участниками процесса развития сердечной недостаточности [10].

Наибольшее количество исследований по данному вопросу посвящено аутоантителам к β1-адреноблокаторам (β1-АР). Одним из первых наличие повышенного титра аутоантител к β1-АР показал Лимас и соавт., Magnusson и др. при сравнении сывороток пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) или ишемической болезнью сердца (ИБС) с контрольными сыворотками на содержание аутоантител к антигенным детерминантам β1- и β2-АР показали наличие повышенного титра аутоантител у 31% пациентов с заболеваниями миокарда и только 12% здоровых людей. В дальнейших исследованиях показана связь повышенного титра аутоантител к β1-АР с частотой сердечных сокращений новорожденных мышцей и количество β1-АР в миокарде [13]. Повышение титра аутоантител β1-АР приводило к уменьшению плотности соответствующих адренорецепторов и повышению экспрессии ингибиторного G-белка, в результате чего снижался уровень внутриклеточного цАМФ. Через 6 месяцев у мышцей отмечали признаки систолической дисфункции миокарда.

Установлен высокий титр аутоантител (ААт) к β1-адренорецепторам у 35% больных с ДКМП [7]. Также отмечено, что содержание ААт, взаимодействующих с функциональными эпитропами β-адренорецепторов у больных с ДКМП, осложненной желудочковыми аритмиями и нарушением проводимости, устанавливаются значительно чаще, чем с ДКМП без этих осложнений.

Доказано, что повышенный титр β1-АР аутоантител связан с высоким риском прогрессирования и распространенности сердечной недостаточности, однако последовательная информация об их распространенности, частоте появления, становления и кинетики в крови человека по-прежнему отсутствует.

#### Цель работы

Изучение диагностического значения ААт к β1-АР в сравнении с аутоантителами к другим структурам миокарда у больных ИБС с различной систолической функцией левого желудочка.

#### Пациенты и методы исследования

Обследовали 98 больных в возрасте 69,5±7,9 года, из них 65 человек с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, сердечная недостаточность ПА–ПБ ст., 33 пациента без ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ, ФВ>45%). В качестве контроля обследовали 10 здоровых людей в возрасте 67,8±6,7 года (табл. 1). Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии со стандартами ИБС и СН (рекомендации Украинской ассоциации кардиологов диагностики и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Киев, 2012 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На начальном этапе у всех пациентов регистрировали поздние потенциалы желудочков (ППЖ), ЭхоКГ, а также изучали уровень кардиотропных ААт иммуноферментным методом. Параметры центральной гемодинамики, систолической и диастолической функции, структурно-функциональных особенностей левого желудочка оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии, проводили доплерографические исследования на аппарате «XarioSSA-660A» (Toshiba, Япония) по стандартной методике с использованием датчика PST-30 ВТ 3,0 МГц. ППЖ регистрировали при проведении ЭКГ высокого разрешения на аппарате «Мегакарт» (Siemens, ФРГ) по методике М.В. Simson; положение пациента – лежа на спине, в трех ортогональных отведениях по Франку X, Y, Z. Также у всех обследованных изучили уровень кардиотропных ААт иммуноферментным методом на ИФА-анализаторе StatFax 2100 (США). Определяли уровни ААт к β1-АР, Com-02 (анионный компонент мембран клеток миокарда), Cos-05 (анионный компонент цитоплазмы клеток миокарда), L-myosin (органоспецифическая изоформа миозина, кардиомиозин) [2,14,18].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ ANOVA, парный t-тест Стьюдента для независимых и зависимых совокупностей.



При анализе выборок, не отвечающих законам нормального распределения, использовали непараметрические методы: для связанных совокупностей – парный критерий Вилкоксона, для независимых – U-критерий Манна – Уитни. Достоверными отличия считали при  $p < 0,05$ . При оценке связей качественных признаков, признаков с распределением, отличающимся от нормального, или признаков с непостоянным распределением применяли корреляционный анализ Спирмена. Проверку на независимость выполняли с использованием критерия  $\chi^2$  с поправками Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера.

**Результаты и их обсуждение**

Результаты исследования показали наличие существенных различий частоты встречаемости повышенного титра ААт к  $\beta 1$ -АР в группах пациентов с наличием систолической дисфункции миокарда и без нее. Так, в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр ААт к  $\beta 1$ -АР имел место у 68,5% пациентов, а в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2 % (рис. 3)

Средние значения титра аутоантител к  $\beta 1$ -АР в группе со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 2 раза превышали аналогичный показатель по сравнению с пациентами с сохраненной систолической функцией (табл. 2).

Таблица 2

**Медиана и перцентили кардиотропных аутоантител у лиц пожилого возраста с ИБС в зависимости от фракции выброса левого желудочка**

Показатель, ед. измерения	Основная группа, n=88						Достоверность
	ФВ>45%, n=33			ФВ<45%, n=55			
	медиана	перцентиль		медиана	перцентиль		
		25	75		25	75	
$\beta 1$ -АР, усл. ед.	9	3	19	18	8	39	$p < 0,05$
Com-02, усл. ед.	12	4	27	19,5	9,15	34,5	$p < 0,05$
Cos-05, усл. ед.	8	3	15	16,5	4,5	16,5	$p < 0,05$
L-myosin, усл. ед.	9	6	17	20	6	29	$p < 0,05$
Coll, усл. ед.	14	4	20	16	6,5	30,25	$p < 0,05$

Примечания: Coll – коллаген, Com-02 – анионный компонент мембран клеток миокарда, Cos-05 – анионный компонент цитоплазмы клеток миокарда, L-myosin – органоспецифическая изоформа миозина, кардиомиозин.

Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверной корреляционной связи титра ААт к  $\beta 1$ -АР с фракцией выброса левого желудочка: коэффициент корреляции  $-r = -0,63$ ,  $p < 0,005$  (рис. 1).

Установлены также различия вероятности распределения пациентов в группы с различной систолической функцией в зависимости от уровня ААт к  $\beta 1$ -АР (рис. 2). Согласно представленным данным, вероятность попадания пациента в группу с систолической дисфункцией левого желудочка при повышении титра ААт к  $\beta 1$ -АР превышает вероятность попадания в группу с сохраненной систолической функцией более чем в 2 раза.

Представленные данные согласуются с результатами клинических исследований, согласно которым наличие повышенного титра ААт к  $\beta 1$ -АР ассоциируется с наличием патологии миокарда (в первую очередь, ДКМП и ИБС) и доказано связано с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности [5,7,10].

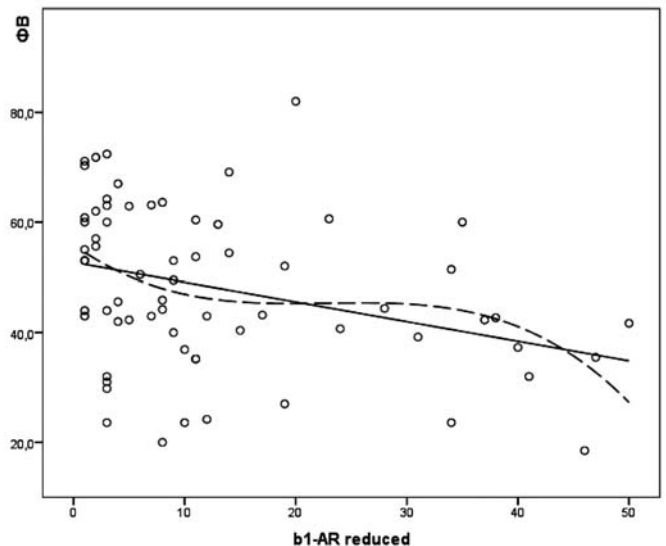


Рис. 1. Корреляционная зависимость фракции выброса левого желудочка и уровня ААт к  $\beta 1$ -АР у лиц пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

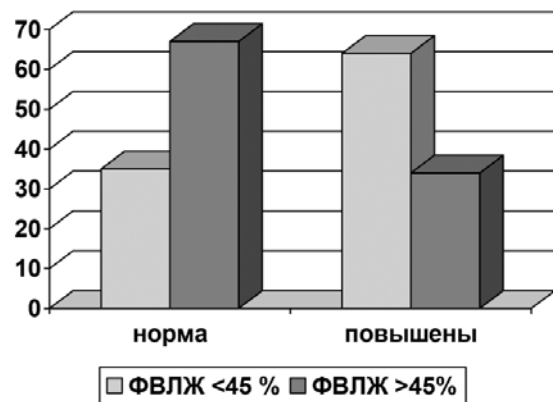


Рис. 2. Вероятность распределения в группы с различной ФВЛЖ в зависимости от титра ААт к  $\beta 1$ -АР.

Следует отметить, что механизм повышения титра ААт к  $\beta 1$ -АР при сердечно-сосудистой патологии достаточно сложен [13]. В зависимости от этиологии и патогенеза основного заболевания он может быть проявлением воспалительного, аутоиммунного процесса, генетической предрасположенности, возрастных изменений [9,14,15,20]. Одним из признанных и универсальных механизмов повреждающего воздействия на  $\beta 1$ -АР, приводящего к их деструктуризации и образованию ААт к их структурам, является длительное избыточное воздействие катехоламинов как проявление системной активации симпатoadrenalовой системы – основного патогенетического механизма прогрессирования ИБС, гипертонической болезни и других состояний, приводящих к развитию сердечной недостаточности [6,10,11].

Одновременно с увеличением частоты встречаемости повышенного уровня ААт к  $\beta 1$ -АР нарушение сократительной способности миокарда ассоциировалось с повышением титра кардиотропных ААт, характеризующих состояние других миокардиальных структур: Com-02 (мембран кардиомиоцитов), Cos-05 (цитоплазмы кардиомиоцитов),



L-myosin (кардиомиозина); повышение характерно как каждого показателя в отдельности, так и для их комбинаций (рис. 3, 4). Это может быть расценено как подтверждение нарушения морфофункционального состояния указанных структур, в результате чего они приобретали антигенные свойства [3,4,16].

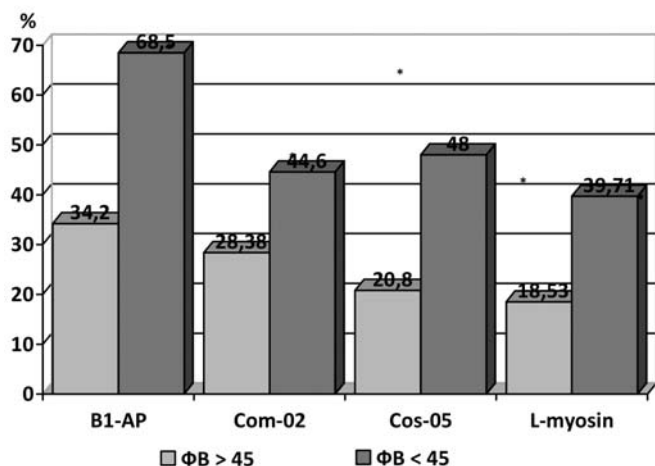


Рис. 3. Частота встречаемости повышенного титра кардиотропных ААт к β1-АР, Com-02, Cos-05, L-myosin у больных ИБС пожилого возраста с различной сократительной способностью миокарда.

Примечание: \*p<0,05 в группах сравнения.

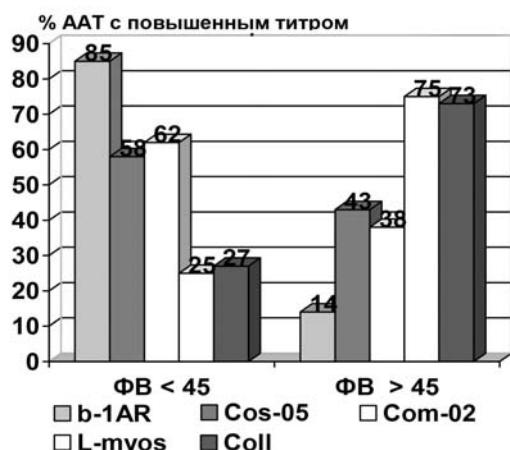


Рис. 4. Частота встречаемости сочетанного повышения титра ААт к различным структурным компонентам миокарда в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Однако диагностическое значение динамики титра аутоантител к структурам кардиомиоцитов и кардиомиозину еще предстоит изучить, поскольку данные современной специализированной литературы крайне немногочисленны и касаются преимущественно L-кардиомиозина [12,17]. Показано, что повышение титра аутоантител к L-кардиомиозину также ассоциируется с развитием сердечной недостаточности, однако в многие авторы подчеркивают не самостоятельную диагностическую ценность данного показателя, а его способность к взаимной «мимикрии» с аутоантителами к β1-АР [19]. Отсутствуют данные относительно прогностической значимости аутоантител к кардиомиоцитам.

Согласно нашим результатам, клиническая значимость повышения титра отдельных ААт различна, несмотря на однонаправленные изменения. В частности, показано самостоятельное значение титра ААт к β1-АР как маркера распределения пациента в группы с нормальной и сниженной ФВЛЖ: отношение шансов развития ХСН у пациентов с повышенным уровнем ААт к β1-АР составляет OR= 4,20 по сравнению с группой с нормальным показателем [10,16].

Увеличение титра других ААт при наличии повышенных ААт к β1-АР дополнительной информационной нагрузки не несет и может считаться незначимым. Этот вывод следует из данных, представленных на рис. 5, согласно которым распределение комбинаций ААт с повышенным титром у пациентов, имеющих патологический уровень ААт к β1-АР, с различной сократительной способностью миокарда (ФВЛЖ < и >45%) статистических различий не имеет.

При нормальном уровне ААт к β1-АР прогрессирование сердечной недостаточности статистически значимо ассоциируется с повышенным титром аутоантител к Com-02, Cos-05, L-myosin – чем больше видов указанных антител имеют повышенный титр, тем выше вероятность прогресса заболевания (рис. 6).

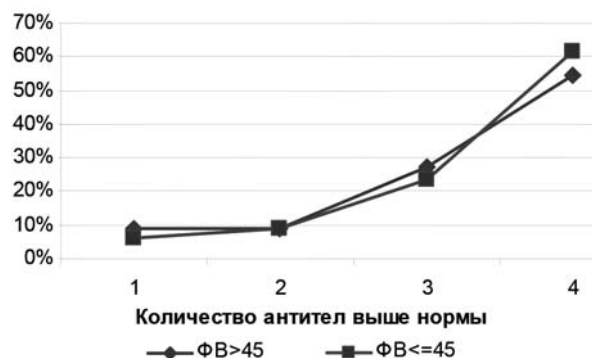


Рис. 5. Распределение количества повышенных антител в группах сравнения.

Примечания: количество ААт с одновременным повышенным титром к 1 – β1-АР; 2 – к β1-АР и Cos-05; 3 – β1-АР, Cos-05, Com-02; 4 – β1-АР, Cos-05, Com-02, L-myosin.

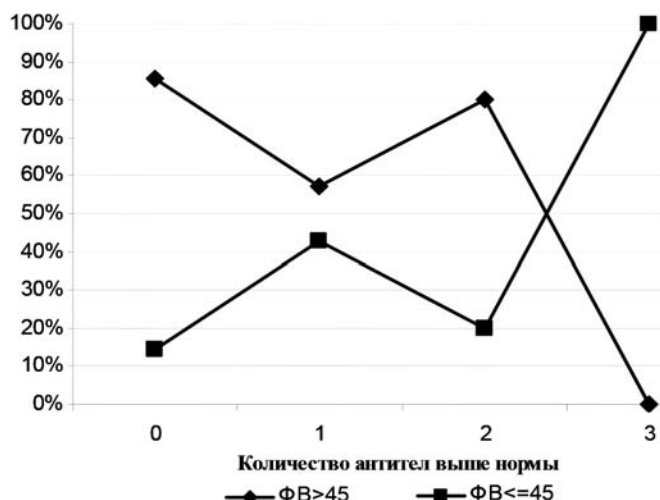


Рис. 6. Вероятность распределения в группы сравнения в зависимости от титра ААт (ААт к β1-АР в норме).

Примечания: 0 – ААт к β1-АР в норме; 1 – повышение титра ААт к Cos-05; 2 – повышенное количество титра ААт к Cos-05, Com-02; 3 – повышение титра к Com-02, Cos-05, L-myosin.



Представленные данные свидетельствуют, что ухудшение сократительной способности миокарда при ИБС сопровождается повышением титра ААт к различным структурам миокарда, в первую очередь к  $\beta$ 1-АР.

Несмотря на однонаправленные изменения, повышение уровня отдельных ААт имеет различное диагностическое значение и зависит от титра ААт к  $\beta$ 1-АР: при патологическом повышении последних относительный риск развития систолической дисфункции миокарда увеличивается в 4,2 (ДИ= 2,6–6,4;  $p < 0,005$ ), состояние других исследуемых маркеров значения не имеет. При нормальном уровне ААт к  $\beta$ 1-АР одновременное повышение уровня ААт к Com-02, Cos-05, L-myosin ассоциируется с низкой фракцией выброса левого желудочка.

#### Выводы

1. Установлено наличие существенных различий частоты встречаемости повышенного титра ААт к  $\beta$ 1-АР в группах пациентов с наличием систолической дисфункции миокарда и без нее. Так, в группе с систолической дисфункцией миокарда повышенный титр ААт к  $\beta$ 1-АР имел место у 68,5% пациентов, тогда как в группе с нормальной фракцией выброса левого желудочка – только у 34,2 %.

2. Результаты корреляционного анализа показали наличие

достоверной корреляционной связи титра ААт к  $\beta$ 1-АР с фракцией выброса левого желудочка: коэффициент корреляции  $-r = -0,53$ ,  $p < 0,005$ .

3. Вероятность попадания пациента в группу с систолической дисфункцией левого желудочка при повышении титра ААт к  $\beta$ 1-АР превышает вероятность попадания в группу с сохраненной систолической функцией более чем в 2 раза.

4. Несмотря на однонаправленные изменения, повышение уровня отдельных ААт имеет различное диагностическое значение и зависит от титра ААт к  $\beta$ 1-АР: при патологическом повышении последних относительный риск развития систолической дисфункции миокарда увеличивается в 4,2 (ДИ=2,6–6,4;  $p < 0,005$ ), состояние других исследуемых маркеров значения не имеет. При нормальном уровне ААт к  $\beta$ 1-АР одновременное повышение уровня ААт к Com-02, Cos-05, L-myosin ассоциируется с низкой фракцией выброса левого желудочка.

*Ограничения исследования.* Представлены данные по ограниченной выборке пациентов ( $n=98$ ). Описаны результаты единовременного обследования. Требуется дальнейший набор материала для уточнения полученных результатов и долговременное наблюдение за пациентами с целью оценки прогностической значимости изучаемых показателей.

#### Список литературы

1. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев и др. // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 51–56.
2. Полетаев Ф.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / Ф.Б. Полетаев. – М.: МИКЛОШ, 2010. – С. 218.
3. Полетаев А.Б. Иммунофизиология, иммунопатология (избранные главы) / А.Б. Полетаев. – М.: Мед. инф. агентство 2008. – С. 207.
4. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом / В.В. Смирнов, Е.Е. Петрайкина, В.Г. Макушева, А.Б. Полетаев // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 15–17.
5. Разработка аналитического метода на основании иммуноферментного анализа для определения аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам в сыворотке крови больных с дилатационной кардиомиопатией / В.И. Шумаков, Н.Ю. Рулева, Н.В. Коробов, Э.Н. Казаков и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 1999. – № 4. – С. 34–41.
6. Bristow M.R. What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? / M.R. Bristow // Circulation. – 2000. – № 102(5). – P. 484–486.
7. Caforio A.L.P. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy / A.L.P. Caforio, F. Tona, S. Bottaro // Autoimmunity. – 2008. – № 41(1). – P. 35–45.
8. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives / A.L.P. Caforio, N.G. Manton, M.K. Baig, et al. // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 76–83.
9. Ceconi C. Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system / C. Ceconi, S. Curello, R. Ferrari // Eur.Heart. J. – 1998. – №19. – P. 26.
10. Fredman N.J. Anti- $\beta$ 1-adrenergic receptors antibodies and heart failure: causation, not just correlation / N.J. Fredman, R.J. Lefkowitz // J. Clin. Invest. – 2004. – № 113. – P. 1379–1382.
11. Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, L. Hein, et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – № 113. – P. 1419–1429.
12. Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy / A. Kallwellis-Opara, A. Dorner, W.C. Poller et al. // Clin Res Cardiol. – 2007. – № 96(7). – P. 469–480.
13. Lohse M.J. What is the role of  $\beta$ -adrenergic signaling in heart failure? / M.J. Lohse, S. Engelhardt, T. Eschenhagen // Circ Res. – 2003. – № 93. – P. 896–906.
14. Meroni P.L. Future trends / P.L. Meroni, V. De Angeles, F. Tedesco // Autoantibodies / Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – P. 823–826.
15. Moss A. Noninvasive electrocardiology / A. Moss, S. Stern // Clinical aspects of Holter monitoring. – Cambridge: University Press, 1997. – P. 529.
16. Notkins A.L. New predictors of disease / A.L. Notkins // J. Scientific American. – 2007. – Vol. 296. – P. 54–62.
17. HLA-DQB1\* polymorphism and associations with dilated cardiomyopathy inflammatory dilated cardiomyopathy and myocarditis / I. Portig, A. Sandomoeller, S. Kreiling, B. Maisch // Autoimmunity. – 2009. – № 42(1). – P. 33–40.
18. Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and type I diabetes mellitus: a bioinformatics approach to immune complexity / F.J. Quintana, G. Getz, G. Hed, et al. // J Autoimmun. – 2003. – № 21(1). – P. 65–75.
19. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy / A. Staudt, M. Bohm, F. Knebel et al. // Circulation. – 2002. – № 106(19). – P. 2448–2453.
20. Essential hypertension and  $\beta$ 2-adrenergic receptors gene / M. Tomaszewski, N. Brain, F.J. Charchar, W.Y. Wang, et al. // Hypertension. – 2002. – № 40. – P. 286–291.

#### References

1. Belenkov, Yu. N., Ageev, F. T., et al. (1999). Epidemiology and prognosis of chronic heart failure [Epidemiology and prognosis of chronic heart failure]. *Russian medical journal*, 2, 51–56. [in Russian].
2. Poletaev, F. B. (2010). *Physiological immunology (natural autoantibodies and nanomedicine problems)* [Physiological



- immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine)*. Moscow: Miklosh. [in Russian].
3. Poletaev, F. B. (2008). *Immunofiziologiya, immunopatologiya (izbrannye glavy) [Immunopathology (select heads)]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].
  4. Smyrnov, V. V., Petryaikina, E. E., Makusheva, V. G., & Poletaev, A. B. (2006) Soderzhanie estestvennykh autoantitel razlichnoj specifichnosti u detej, bol'nykh sakharnym diabetom [Table of contents of natural autoantibodies of different specificity for children patient with a diabetes mellitus]. *Pediatrija*, 4, 15–17. [in Russian].
  5. Shumakov, V. I., Rulevaya, N. Yu., Korobov, N. V., Kazakov, E. N., Kormer, A. Ya., Nazarenko, P. V., et al. (1999). Razrabotka analiticheskogo metoda na osnovanii immunofermentnogo analiza dlya opredeleniya autoantitel k  $\beta$ 1-adrenoreceptoram v syrovatke krovi bol'nykh s dilyatsionnoy kardiomiopatiej [Developing an analytical method based on enzyme immunoassay for determining autoantibodies against  $\beta$ 1-adrenoreceptors in blood serum of patients with dilation cardiomyopathy]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 4, 34–44. [in Russian].
  6. Bristow, M. R. (2000). What type of beta-blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation*, 102(5), 484–486. doi: 10.1161/01.CIR.102.5.484.
  7. Caforio, A. L. P., Tona, F., & Bottaro, S. (2008). Clinical implications of anti – heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*, 41(1), 35–45. doi: 10.1080/08916930701619235.
  8. Caforio, A. L. P., Manton, N. G., Baig, M. K., et al. (2007). Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*, 115, 76–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472.
  9. Ceconi, C., Curello, S., & Ferrari, R. (1998). Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system. *Eur.Heart. J.*, 19, 26.
  10. Fredman, N. J., & Lefkowitz, R. J. (2004). Anti- $\beta$ 1-adrenergic receptors antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J. Clin. Invest.*, 113, 1379–1382. doi: 10.1172/JCI200421748.
  11. Jahns, R., Boivin, V., Hein, L., Triebel, S., Angermann, C. E., Ertl, G., et al. (2004). Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 113(10), 1419–1429. doi: 10.1172/JCI200420149.
  12. Kallwellis-Opara, A., Dorner, A., Poller, W. C., et al. (2007). Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*, 96(7), 469–480.
  13. Lohse, M. J., Engelhardt, S., & Eschenhagen, T. (2003). What is the role of  $\beta$ -adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res*, 93, 896–906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA.
  14. Meroni, P. L., De Angeles, V., & Tedesco, F. (2007) Future trends. *Autoantibodies* Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni (Eds). Amsterdam: Elsevier, (p. 823–826).
  15. Moss, A., & Stern, S. (1997) Noninvasive electrocardiology. *Clinical aspects of Holter monitoring*. Cambridge: University Press.
  16. Notkins, A. L. (2007). New predictors of disease. *J. Scientific American*, 296, 54–62.
  17. Portig, I., Sandomoeller, A., Kreilinger, S., & Maisch, B. (2009). HLA-DQB1\* polymorphism and associations with dilated cardiomyopathy inflammatory dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Autoimmunity*, 42(1), 33–40. doi: 10.1080/08916930802258651.
  18. Quintana, F. J., Getz, G., Hed, G., et al. (2003) Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and type I diabetes mellitus: a bio-informatics approach to immune complexity. *J Autoimmun*, 21(1), 65–75. doi: 10.1016/S0896-8411(03)00064-7.
  19. Staudt, A., Bohm, M., Knebel, F. et al. (2009). Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 106(19), 2448–2453.
  20. Tomaszewski, M., Brain, N., Charchar, F. J., Wang, W. Y., Laska, B., Padmanabhan, S., et al. (2002). Essential hypertension and  $\beta$ 2-adrenergic receptors gene. *Hypertension*, 40, 286–291. doi: 10.1161/01.HYP.0000029105.21202.FE.

#### Сведения об авторах:

Жаринова В.Ю., д. мед. н., профессор, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

Табакович-Вацеба В.А., аспирант, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», E-mail: kivi\_83\_83@mail.ru.

Поступила в редакцию 28.05.2014 г.