

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность β -адреноблокаторов

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

✉anti23@mail.ru

Аннотация

Представлен научный обзор данных клинико-генетических исследований о роли полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшее значение в генетическом полиморфизме β_2 -адренорецепторов имеют три локуса – Arg16Gly, Gln27Glu и Thr164Ile. Вариантные аллели Gly16 и Glu27 изменяют степень подавления (down-регуляция) экспрессии рецептора на фоне стимуляции агонистом, что влияет на ответ применения β -адреноблокаторов. Вариантный аллель Ile164 встречается крайне редко и приводит к снижению функциональной активности рецептора. Сосудистые эффекты у носителей аллелей Arg16 и Gln27 проявляются более низким исходным кровотоком и значительно ослабленной агонист-стимулированной вазодилатацией в сравнении с носителями вариантных аллелей Gly16 и Glu27. Однако их роль в развитии артериальной гипертензии не получила подтверждения. Полиморфизм β_2 -адренорецепторов показал наибольшую значимость по влиянию на сердечную функцию, развитие неблагоприятных исходов и выживаемость при хронической сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, β_2 -адренорецепторы, β -адреноблокаторы, сердечно-сосудистые исходы, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонова М.В. Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность β -адреноблокаторов. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 92–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200107

Review

β_2 -Adrenergic receptors genetic polymorphism, cardiovascular disorders and influence of β -blockers' effectiveness

Marina V. Leonova✉

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

✉anti23@mail.ru

Abstract

A scientific review of clinical and genetic research data on the role of β_2 -adrenergic receptor polymorphism in the development and outcomes of cardiovascular diseases is presented. Of the greatest importance in the genetic polymorphism of β_2 -adrenergic receptors are three loci – Arg16Gly, Gln27Glu and Thr164Ile. Variant alleles Gly16 and Glu27 alter the degree of suppression (down-regulation) of receptor expression against the background of agonist stimulation, which also affects the response of β -blockers. The variant allele Ile164 is extremely rare and leads to a decrease in the functional activity of the receptor. Vascular effects in carriers of the Arg16 and Gln27 alleles are manifested by lower initial blood flow and significantly weakened agonist-stimulated vasodilation compared to carriers of variant alleles Gly16 and Glu27. However, their role in the development of arterial hypertension has not been confirmed. Polymorphism of β_2 -adrenergic receptors showed the greatest significance in terms of its effect on cardiac function, the development of adverse outcomes and survival in chronic heart failure, acute coronary syndrome and other cardiovascular diseases.

Key words: genetic polymorphism, β_2 -adrenergic receptors, β -blockers, cardiovascular outcomes, arterial hypertension, heart failure.

For citation: Leonova M.V. β_2 -Adrenergic receptors genetic polymorphism, cardiovascular disorders and influence of β -blockers' effectiveness. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 92–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200107

β_1 - и β_2 -Адренорецепторы играют ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. В гладкомышечных клетках сосудистой стенки β_2 -адренорецепторы опосредуют вазодилатацию в ответ на эндогенные и экзогенные адренергические агонисты, а в клетках миокарда β_2 -адренорецепторы опосредуют хронотропные и инотропные ответы на адренергические агонисты.

Оба подтипа β -адренорецепторов характеризуются генетическим полиморфизмом. Так, существует два основных однонуклеотидных полиморфизма в гене β_1 -адренорецептора: Arg389Gly и Ser49Gly. В исследованиях *in vitro* на рекомбинантных клеточных системах была изучена функциональная роль вариантных аллелей β_1 -адренорецептора и показано, что вариантный аллель Arg389 в 3–4 раза более реагирует на агониствызванную стимуляцию, чем Gly389; наоборот, вариантный аллель Gly49 гораздо более восприимчив к агонистиндуцированной down-регуляции рецептора, чем Ser49 [1, 2].

В гене, кодирующем β_2 -адренорецептор, существует три основных однонуклеотидных полиморфизма: Arg16Gly, Gln27Glu и Thr164Ile (последний редко встречается у людей только в гетерозиготной форме); табл. 1 [3–6]. Наиболее изучены полиморфизмы локуса Arg16Gly (G>A, rs1042713) и

локуса Gln27Glu (C>G, rs1042714), оба из которых находятся во внеклеточной части и не влияют на способность рецепторов к связыванию с G-белком и активации аденилатциклазы. Полиморфизмы состоят из замены вариантным аллелем Gly (глицин) для дикого аллеля Arg (аргинин) в аминокислоте 16 (Arg16 → Gly) и вариантным аллелем Glu (глутамат) для дикого аллеля Gln (глутамин) в аминокислоте 27 (Gln27 → Glu) и комбинации обеих замен. Эти мутации значительно изменяют степень подавления экспрессии адренорецептора на фоне стимуляции агонистом (down-регуляция). В исследованиях *in vitro* на рекомбинантных клеточных системах Gly16 β_2 -адренорецептор гораздо более восприимчив к агонистиндуцированной down-регуляции (подавлению), в то время как Glu27 довольно устойчив к агонистиндуцированной down-регуляции, но только в сочетании с Arg16. Установлено, что полиморфизмы Gly16Arg и Gln27Glu находятся в сильном неравновесном сцеплении. Например, гомозиготы Glu27 являются почти гомозиготными по Gly16, а гомозиготы Arg16 – почти однородными гомозиготами Gln27, и эти гаплотипы встречаются достаточно часто среди европейцев и достигают 38 и 37% соответственно [5].

Полиморфизм локуса Thr164Ile (C>T, rs1800888) встречается крайне редко (1–3%). Функционально дикий аллель

Таблица 1. Характеристика полиморфизма β_2 -адренорецептора [4–6]

Локализация аминокислоты	Дикий аллель	Полиморфный аллель	Частота полиморфного аллеля, %	Полиморфный фенотип
Локус 16 (rs1042713)	Arg (A-аллель)	Gly (G-аллель)	Европейцы – 38–46 Афроамериканцы – 49–51 Азиаты – 54–59	↑ down-регуляции
Локус 27 (rs1042714)	Gln (C-аллель)	Glu (G-аллель)	Европейцы – 35–46 Афроамериканцы – 20–27 Азиаты – 7–9	↓ down-регуляции
Локус 164 (rs1800888)	Thr (C-аллель)	Ile (T-аллель)	Европейцы – 1–2 Афроамериканцы – 2–4 Азиаты – 0–1	↓ активности рецептора

Thr164 (треонин) в 3–4 раза более реагирует на агонистиндуцированную стимуляцию, чем полиморфный аллель Ile164 (изолейцин) [4, 7].

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и сосудистая функция

Известно, что основным эффектом β_2 -адренорецепторов в сосудистой системе является выраженная вазодилатация. В течение многих лет активация циклического аденозинмонофосфата через β_2 -адренорецепторы в клетках гладкой мускулатуры сосудов считалась основным механизмом релаксации. Совсем недавно было показано, что β_2 -адренорецепторы могут вызывать высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия сосудов, и этот механизм способствует на 30–50% ответным реакциям вазодилатации на введение β_2 -агонистов. Несколько исследований с использованием локальных инфузий β -агонистов в плечевую артерию продемонстрировали различия в сосудистом ответе в зависимости от генотипа β_2 -адренорецептора. В исследованиях J. Cockcroft и соавт. у нормотензивных пациентов носители аллеля Gln27 имели более низкий исходный кровоток и значительно ослабленную вазодилатацию в ответ на локальное введение в плечевую артерию β_2 -агониста (изопротеренола) в сравнении с гомозиготными носителями Glu27 [8]. Таким образом, аллель Gln27 обеспечивает потерю функции рецептора из-за хронического подавления и более короткой продолжительности стимуляции агонистами, а вариантный аллель Glu27 можно рассматривать как мутацию с усилением функции из-за большей продолжительности стимуляции [9]. Для другого полиморфизма Arg16Gly гомозиготные носители Arg16 имели значительно более низкий базальный кровоток и ослабленную вазодилатацию в предплечье при стимуляции по сравнению с вариантными гомозиготами Gly16 [8].

Однако эти исследования не получили подтверждение при системной стимуляции агонистами, что, возможно, связано с участием контррегуляторных механизмов сосудистых реакций (например, барорефлекса) на системном уровне.

В многочисленных исследованиях у различных этнических групп изучали возможные связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов Arg16Gly и Gln27Glu и артериальной гипертензией, однако результаты были очень противоречивы и по данным систематических обзоров в большинстве случаев полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu не показали ассоциации с развитием артериальной гипертензии [10–12]. Хотя в крупных проспективных когортных исследованиях среди европейской и азиатской популяции была выявлена большая частота вариантного аллеля Gln27 для категории пациентов с артериальной гипертензией [13–15].

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и сердечная функция

Известно, что соотношение между β_1 - и β_2 -рецепторами в сердце у здоровых лиц составляет 80:20. Однако при хронической сердечной недостаточности (ХСН) это соотношение меняется и составляет 60:40, что предполагает возможную роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии

или прогрессировании заболевания. В нескольких исследованиях было установлено влияние полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов и сократительной функции желудочков. Так, у гомозиготных носителей вариантного аллеля Gly16 имеется больший сердечный выброс, ударный объем и сократимость по сравнению с гомозиготами Arg16, что связано со сниженной функцией и плотностью β_2 -адренорецепторов при генотипе с Arg16 [16, 17]. Кроме того, у пациентов с ХСН, имеющих гомозиготный генотип Arg16, отмечены более высокие уровни норэпинефрина и предсердного натрийуретического пептида в плазме, большее диастолическое давление в левом предсердии, более высокая пиковая скорость E/A позднего диастолического расслабления и пониженная толерантность к физической нагрузке по сравнению с гомозиготами Gly16 [18].

Однако в фармакогенетических исследованиях не было выявлено ассоциации между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и риском развития ХСН [2, 19].

Вместе с тем получены данные по влиянию полиморфизма β_2 -адренорецепторов на фармакологический ответ и эффективность β -адреноблокаторов (β -АБ) и прогноз ХСН.

В исследованиях у пациентов с ХСН проверялась гипотеза, что полиморфизмы, связанные с устойчивостью к десенситизации β_2 -адренорецепторов, будут менее способны к подавлению в присутствии симпатической активности и, следовательно, будут более эффективны для ответа на β -АБ.

Изучение влияния полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu на клиническую эффективность неселективного β -АБ карведилола у пациентов с ХСН проводилось в нескольких исследованиях. В исследовании D. Кауе и соавт. у 80 пациентов с застойной ХСН, которые получали карведилол в дозе 12,5 мг/сут в среднем 7,5 мес, было обнаружено, что гомозиготные носители вариантного аллеля Glu27 имели значительно большую долю респондеров (по увеличению фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ на 10%), чем носители аллеля Gln27 (86% против 55%, $p=0,003$) [20]. Полиморфизм Arg16Gly не оказывал значительного влияния на долю респондеров к терапии карведилолом: доли респондеров у носителей аллеля Gly16 и гомозиготных носителей вариантного аллеля Arg16 достоверно не различались и составили 44 и 38% соответственно.

Аналогичные результаты были получены в исследовании M. Metra и соавт. при оценке эффективности карведилола у 183 пациентов с ХСН, вызванной ишемической или неишемической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, ранее не получавших β -АБ [21]. Через 1 год лечения у гомозиготных носителей аллеля Glu27 было получено большее увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с другими генотипами (+13,0% против +7,1% в гомозиготах Gln27Gln и 8,3% в гетерозиготах Gln27Glu; $p=0,022$), а также более выраженное уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ (-17 мл против -5 и +3 мл соответственно; $p=0,027$). Различий в эффективности карведилола для другого полиморфизма Arg16Gly не было выявлено.

В исследовании R. Troncoso и соавт. также изучали клинический ответ у 33 пациентов с ХСН с полиморфизмом Gln27Glu на терапию карведилолом в поддерживающей

дозе 50 мг/сут в течение 6 мес [22]. После 6-месячного лечения карведилолом у пациентов с аллелем Glu27 наблюдался улучшенный клинический ответ по большому приросту ФВ ЛЖ с $23,6 \pm 7,5$ до $30,6 \pm 11,0\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с носителями аллеля Glu27 (с $21,9 \pm 9,7$ до $27,0 \pm 12,0\%$, $p = 0,052$), а также по более выраженной степени снижения частоты сердечных сокращений с $83,5 \pm 18,0$ до $65,6 \pm 9,8$ уд/мин ($p < 0,001$) против носителей Glu27 (с $71,7 \pm 13,0$ до $62,7 \pm 9,2$ уд/мин, $p = 0,092$). Это сопровождалось достоверным приростом результата 6-минутного теста ходьбы у носителей Glu27 с 503 ± 70 до 525 ± 83 м ($p < 0,035$), тогда как у носителей Glu27 достоверного прироста не наблюдалось (от 475 ± 116 до 498 ± 115 м, $p = 0,394$). Не только клинический, но и антиоксидантный эффект карведилола зависел от полиморфизма Glu27Glu: у носителей аллеля Glu27 наблюдалось достоверное снижение концентрации малонового диальдегида в плазме (с $2,0 \pm 0,8$ до $1,0 \pm 0,6$ мкмоль, $p < 0,001$ против $1,9 \pm 1,0$ до $1,4 \pm 0,5$ мкмоль у носителей Glu27, $p = 0,171$).

В нескольких исследованиях проводилось изучение связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и выживаемостью пациентов с ХСН.

В первом когортном исследовании S. Liggett и соавт. при изучении 3 полиморфизмов β_2 -адренорецепторов у 265 пациентов с ХСН было выявлено наличие ассоциации между вариантным аллелем Ile164 и смертностью: выживаемость в течение 1 года составила 42% против 76% у носителей дикого аллеля Thr164 ($p = 0,019$), относительный риск (ОР) 3,69 ($p = 0,002$) и скорректированный риск по клиническим характеристикам – ОР 4,81 ($p < 0,001$). Ассоциации двух других полиморфных генотипов Arg16Gly и Glu27Glu со смертностью пациентов с ХСН не было выявлено: ОР смертности у носителей диких аллелей Gly16 и Glu27 составил 0,965 и 1,16 соответственно [23]. Такие результаты могли быть связаны с низкой частотой (20%) применения β -АБ у пациентов.

В проспективном когортном исследовании P. De Groote и соавт. наблюдали 444 пациента европейской популяции с ХСН в течение 4 лет для оценки связи исходов с полиморфизмом Arg16Gly и Glu27Glu [24]. Включались пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ и стабильной формой ХСН с ФВ $\leq 45\%$ (в среднем $32 \pm 12\%$), средний возраст составил 56,6 года; 95% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и 91% – β -АБ. За период наблюдения было зарегистрировано 110 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 5 экстренных трансплантаций сердца. Анализ предикторов выживаемости пациентов не выявил роли однонуклеотидного генетического полиморфизма β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Вместе с тем генетический анализ гаплотипов β_2 -адренорецепторов, учитывая их сцепленность, показал наименьшую выживаемость пациентов – носителей гомозиготных диких генотипов Gly16Glu27: выживаемость за 1 год составила 73% для гаплотипа Gly16Glu27 и 91% для гаплотипов с гомозиготными вариантными аллелями Gly16Glu27 и Arg16Glu27 ($p = 0,05$); рис. 1 [24].

В когортном исследовании J. Shin и соавт. при наблюдении 227 пациентов с ХСН, леченных в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ХСН, 81% получали β -АБ [25]. Включенные пациенты были среднего возраста 54,9 года, имели средний показатель ФВ ЛЖ 25%, длительность наблюдения составила не более 4 лет (в среднем 1043 дня). За период наблюдения было 78 неблагоприятных исходов (41 смерть и 37 трансплантаций сердца). Клинико-генетический анализ выявил достоверную связь гомозиготного гаплотипа Arg16Glu27 и повышенного риска неблагоприятного исхода ХСН (смерть или трансплантация сердца) и смерти – ОР 1,91 ($p = 0,024$) и ОР 2,35 ($p = 0,04$) соответственно (рис. 2) [25]. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с этим вариантным гаплотипом, не получавших β -АБ, ОР неблагоприятного исхода был 3,52 ($p = 0,03$), тогда как у получавших β -АБ ОР снижался вдвое (ОР 1,55, $p = 0,20$).

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера выживаемости в разных гаплотипах полиморфизма β_2 -адренорецепторов у пациентов с ХСН [24].

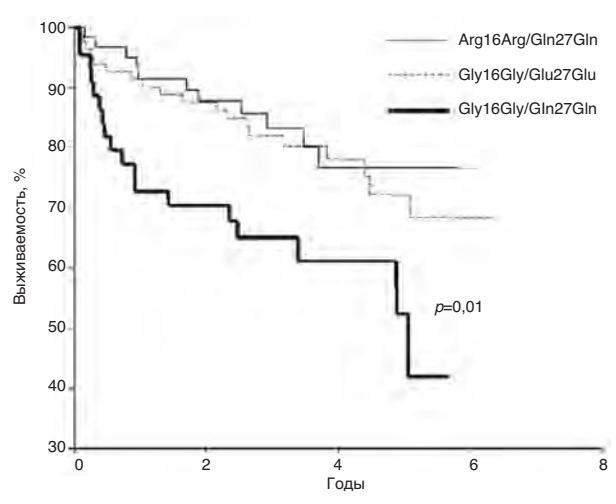
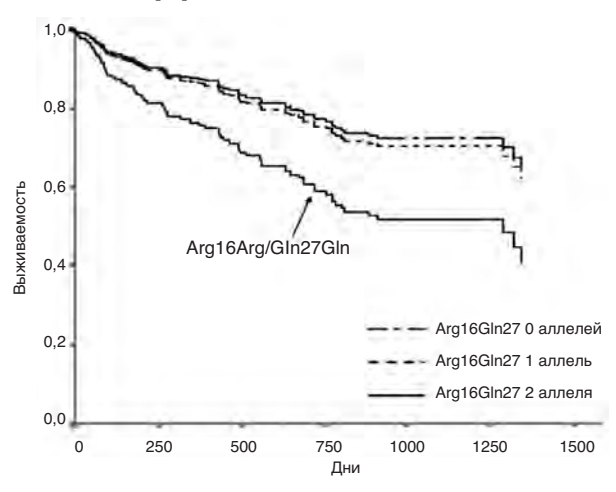


Рис. 2. Регрессионная зависимость выживаемости без исходов в разных гаплотипах полиморфизма β_2 -адренорецепторов у пациентов с ХСН [25].

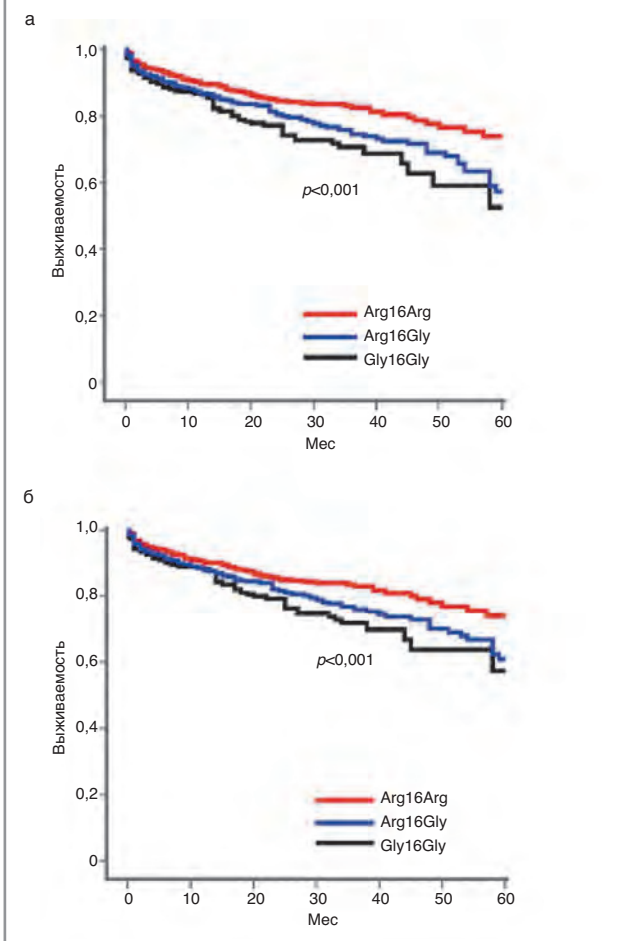


Таким образом, сделан вывод, что гомозиготный гаплотип Arg16Glu27 является достоверным предиктором неблагоприятного исхода ХСН.

В другом когортном исследовании A. Mansur и соавт. при изучении связи между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов и выживаемостью у 501 пациента с ХСН не было выявлено ассоциации с полиморфизмом Arg16Gly, но по другому полиморфному генотипу Glu27Glu получены противоположные данные [26]. Так, среди включенных пациентов (средний показатель ФВ ЛЖ 45%) после наблюдения в течение 12,6 мес была установлена достоверная связь вариантного аллеля Glu27 со смертностью от сердечной недостаточности ($p = 0,002$), особенно в группе пациентов старше 65 лет. Хотя необходимо учитывать, что полиморфизм Glu27Glu может модулировать ответ на лечение β -АБ, а частота их применения в данном исследовании была низкая (20%), что может объяснять такие противоречивые результаты.

В одном из последних крупных когортных исследований проводилось изучение связи полиморфизма Arg16Gly с исходом у пациентов с ХСН, и впервые были получены новые данные [27]. Среди включенных 2403 госпитализированных пациентов (средний возраст 59,3 года) показатель ФВ ЛЖ составил 47%, распределение по тяжести в соответствии с NYHA – 43,4% имели II функциональный класс, 33,8% – III функциональный класс, 22,8% – IV функциональный класс; 57,2% получали терапию β -АБ. За период наблюдения 20,3 мес (максимально 60 мес) сердечно-сосудистая смерть

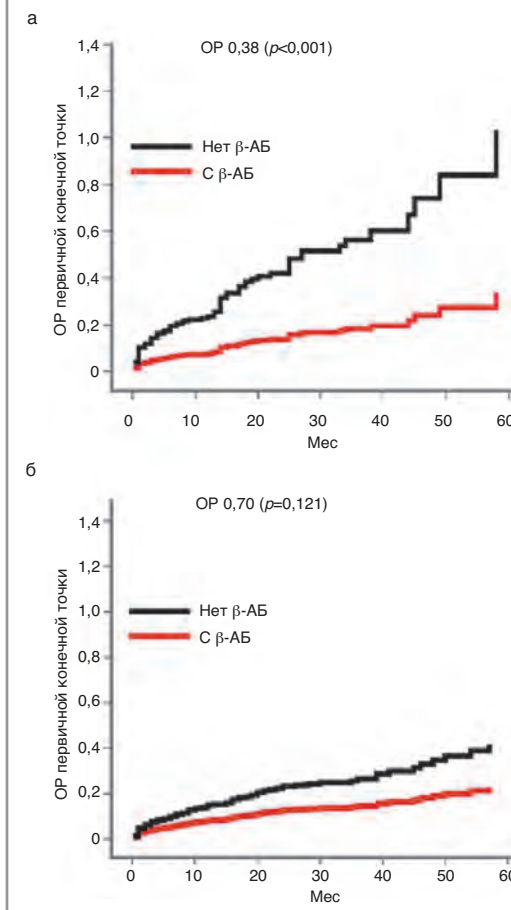
Рис. 3. Кривые Каплана–Майера первичной конечной точки и в когорте пациентов с ХСН в зависимости от генетического полиморфизма Arg16Gly β₂-адренорецепторов: а – сердечно-сосудистая смерть и трансплантация сердца; б – сердечно-сосудистая смерть [27].



или трансплантация сердца (первичная конечная точка) произошла у 419 (17,6%) пациентов, из них 391 (16,4%) умер от сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам клинико-генетического анализа первичная конечная точка произошла у 14,0% пациентов с генотипом Arg16Arg по сравнению с 18,8% с генотипом Arg16Gly (ОР 1,42, $p=0,002$) и 22,8% с генотипом Gly16Gly (ОР 1,71, $p<0,001$). Таким образом, у пациентов, несущих аллель Gly16, риск сердечно-сосудистой смерти или трансплантации сердца был снижен на 50% против носителей Arg16Arg (ОР 1,49, $p<0,001$); рис. 3 [27]. У гомозиготных или гетерозиготных носителей аллеля Gly16 отмечен повышенный риск развития и других вторичных исходов, связанных с госпитализациями и обострением ХСН, в сравнении с генотипом Arg16Arg (табл. 2) [27].

Кроме того, при проведении многофакторного регрессионного анализа было подтверждено, что эффективность лечения β-АБ различается для разных генотипов Arg16Gly.

Рис. 4. Кумулятивный риск наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или трансплантация сердца) при использовании β-АБ у пациентов с ХСН в зависимости от генетического полиморфизма Arg16Gly β₂-адренорецепторов: а – для носителей генотипа Gly16Gly; б – для носителей генотипа Arg16Arg [27].



Терапия β-АБ улучшала выживаемость пациентов с генотипами Gly16Gly и Arg16Gly (ОР 0,38, $p<0,001$ и ОР 0,64, $p=0,03$) против отсутствия терапии, тогда как у пациентов с генотипом Arg16Arg не наблюдалось значительного эффекта терапии β-АБ (рис. 4) [27]. После объединения гомозиготных или гетерозиготных носителей вариантного аллеля Gly16 в одну группу риск сердечно-сосудистой смерти или трансплантации сердца при использовании β-АБ снижался почти на 50% (ОР 0,51, $p<0,001$).

В данном исследовании анализировались эффекты влияния и другого полиморфизма Gln27Glu и была показана эффективность терапии β-АБ в разных генотипах: ОР 0,66 для генотипа Gln27Gln ($p=0,003$), ОР 0,36 для генотипа Gln27Glu ($p=0,003$), ОР 0,25 для генотипа Glu27Glu ($p<0,001$). Также проводилась оценка для гаплотипов: у носителей малоактивных аллелей Gly16Glu27 наблюдалось достоверное снижение риска наступления первичной конечной точки (ОР 0,33, $p=0,001$).

Таблица 2. Сравнение частоты наступления неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от полиморфизма Arg16Gly [27]

Первичные и вторичные исходы	ОР: генотипы Gly16 против Arg16Arg	Достоверность, p
Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть и трансплантация сердца)	1,49	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	1,44	0,001
Смерть от любых причин	1,50	<0,001
Госпитализация по сердечно-сосудистым заболеваниям	1,26	0,003
Госпитализация по любым причинам	1,20	<0,001
Обострение ХСН	1,15	0,086

Таблица 3. Полиморфизм β_2 -адренорецепторов и прогноз у пациентов с ХСН			
КИ (страна, год)	Число больных	Изучаемые полиморфизмы	Основной результат
Когортное исследование (США, 1998) [23]	265	Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile	Вариантный аллель Ile164 снижает выживаемость при ХСН
Когортное исследование (Франция, 2005) [24]	444	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Гаплотип Gly16Gln27 снижает выживаемость при ХСН
Когортное исследование (США, 2007) [25]	227	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Гаплотип Arg16Gln27 увеличивает риск неблагоприятного исхода при ХСН
Когортное исследование (Бразилия, 2009) [26]	501	Arg16Gly, Gln27Glu	Вариантный аллель Glu27 увеличивает смертность от ХСН
Когортное исследование (Китай, 2018) [27]	2403	Arg16Gly, Gln27Glu, гаплотипы	Аллель Gly16 увеличивает риск неблагоприятного исхода при ХСН; гаплотип Gly16Gln27 снижает риск неблагоприятного исхода при ХСН

Таким образом, к настоящему времени получены достаточно противоречивые данные о роли полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu для прогноза и выживаемости пациентов с ХСН (табл. 3). Отсутствие согласованности, вероятно, связано, с одной стороны, с различиями в этнических популяциях пациентов (европейцы, азиаты, китайцы), участвовавших в исследованиях, в которых частота встречаемости разных аллельных вариантов неодинакова, а с другой – с небольшой численностью выборок пациентов, снижающей мощность исследований, и неоднородностью по терапии β -АБ. Вместе с тем имеются подтверждения наличия тесной связи полиморфизма β_2 -адренорецепторов и клинических исходов ХСН, а также определяют гетерогенность эффекта при терапии β -АБ.

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и другие сердечно-сосудистые заболевания

Острый коронарный синдром (ОКС) является сердечно-сосудистым заболеванием, для которого β -АБ входят в состав базисной терапии для повышения выживаемости и качества жизни пациентов. Вместе с тем эффективность терапии β -АБ при ОКС вариабельна по влиянию на исходы, что сопряжено и с генетическими факторами.

В когортном исследовании D. Lanfear и соавт. у 735 пациентов, из которых 597 получали β -АБ (в основном метопролол) после ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), изучалась выживаемость в течение 3 лет в связи с полиморфизмом β_2 -адренорецепторов [28]. Была выявлена значимая связь между генотипами Arg16Gly и Gln27Glu и 3-летней смертностью именно среди пациентов, которым назначена терапия β -АБ, тогда как у пациентов, не получавших β -АБ, различий в смертности в зависимости от генотипа β_2 -адренорецепторов не было. Для полиморфизма Gln27Glu смертность составила 16, 11 и 6% для генотипов Gln27Gln, Gln27Glu и Glu27Glu соответственно ($p=0,03$); ОР для гомозиготных носителей вариантного аллеля Glu27 составил 0,24 в сравнении с гомозиготами Gln27 ($p=0,004$). Для полиморфизма Arg16Gly смертность составила 10% для носителей вариантного аллеля Gly16 и 20% для гомозиготного генотипа Arg16 ($p=0,005$), что соответствовало достоверному снижению ОР смертности для носителей аллеля Gly16 (ОР 0,44, $p=0,02$). Таким образом, присутствие аллелей Arg16 и Gln27 ассоциировалось с повышенным риском смертности у пациентов с ОКС на фоне терапии β -АБ. Клинико-генетический анализ гаплотипов подтвердил, что сочетанное носительство Arg16 и Gln27 сопровождалось 20% смертностью в сравнении с гаплотипом Gly16 Gln27 с 6% смертностью Gln27 ($p=0,003$).

В данном исследовании показано, что полиморфизм β_2 -адренорецепторов является предиктором выживаемости пациентов с ОКС, тогда как никакой ассоциации полиморфизма β_1 -адренорецепторов и выживаемости не было выявлено. Десенситизация β_2 -адренорецепторов у носителей аллелей Arg16 и Gln27, опосредованная симпатической ак-

тивацией, может представлять собой «физиологическую блокаду» и снижает благоприятные эффекты β -АБ.

Дальнейшие наблюдения большей когорты из 2673 пациентов с ОКС (2072 европейца, 601 афроамериканец) подтвердили значимые влияния полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu на выживаемость [29]. В когорте пациентов после ОКС 87% получали терапию β -АБ (преимущественно метопролол). В этнической группе афроамериканцев, у которых частота диких аллелей была вдвое выше в сравнении с европейской группой (Arg16 – 27% против 14%; Gln27 – 67% против 34%), носители гомозиготных аллелей Arg16 и Gln27 имели более высокую 2-летнюю смертность (ОР 2,65 и 4,76 соответственно), а для носителей гаплотипа Arg16Gln27 риск смерти повышался в 6 раз (ОР 6,21, $p<0,05$).

В рамках крупного наблюдательного когортного исследования Cardiovascular Health Study у 5888 пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями проводилось изучение связи полиморфизма β_2 -адренорецепторов с сердечно-сосудистыми исходами и смертностью в течение 11-летнего периода [30, 31]. В исследование включались разные этнические группы: 4441 европеец и 808 афроамериканцев; частота вариантных аллелей была выше среди европейцев: Gly16 – 62% против 50%; Glu27 – 43% против 19%. В первом анализе оценивали частоту сердечно-сосудистых исходов – инфаркт миокарда, инсульт, впервые возникшая стенокардия, реваскуляризация, транзиторная ишемическая атака, госпитализации, кардиоваскулярная смертность [30]. Было зарегистрировано 702 случая коронарных осложнений, 438 ишемических инсультов и 1136 сочетанных сердечно-сосудистых событий. Клинико-генетический анализ показал, что у носителей вариантного аллеля Glu27 риск развития коронарных осложнений был достоверно меньший, чем у гомозигот Gln27 (ОР 0,82); для инсульта и сочетанных исходов различия не были значимыми (ОР 0,94 и 0,93 соответственно). Причем снижение риска коронарных событий у носителей аллеля Glu27 среди пациентов, не имевших исходного клинического сердечно-сосудистого заболевания, было еще более значимым (ОР 0,72). Сделано предположение о снижении риска коронарных событий среди носителей Gly16 по сравнению с гомозиготами Arg16 (ОР 0,88).

Во втором анализе проводили оценку частоты внезапной сердечной смерти в зависимости от полиморфизма β_2 -адренорецепторов [31]. Было показано, что гомозиготные носители дикого аллеля Gln27 имели повышенный риск внезапной сердечной смерти по сравнению с носителями вариантного аллеля Glu27 (ОР 1,56, $p=0,003$), особенно среди европейцев (ОР 1,62). Полиморфизм Arg16Gly не был связан с развитием внезапной сердечной смерти в этом исследовании. Однако из-за сцепления между локусами 16 и 27 часть пациентов с повышенным риском внезапной сердечной смерти, вероятно, имеют гаплотип Arg16Gln27, в то время как у пациентов с гаплотипом Gly16Glu27 был низкий риск внезапной сердечной смерти.

Таким образом, в этом крупном когортном исследовании подтверждена роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов и аллеля Gln27 в развитии неблагоприятных коронарных исходов и коронарной смертности. Результаты позволяют предположить, что генетические маркеры могут помочь выявить пациентов с повышенным риском развития коронарных осложнений и смертности в общей популяции, улучшить стратификацию риска и целенаправленно применять профилактические мероприятия.

Заключение

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов модулирует down-регуляцию и десенситизацию рецепторов при симпатической активации. Нарушение сосудистой реактивности, опосредованной β_2 -адренорецепторами, вовлечено в патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает участие генетических факторов. Вместе с тем результаты клинико-генетических исследований в изучении ассоциации полиморфизма β_2 -адренорецепторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или исходами достаточно многочисленны, но неоднозначны и не подвергались проведению метаанализов.

Роль полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии артериальной гипертензии в настоящее время не получила доказательства в клинико-генетических исследованиях, что, возможно, связано с неоднородностью гипертензии. Не было установлено значимости полиморфизма β_2 -адренорецепторов в развитии ХСН, однако показана связь всех 3 полиморфизмов с неблагоприятными исходами и прогнозом ХСН, а также эффективностью β -АБ. Наибольшую значимость показал аллель Gln27 отдельно или в гаплотипе с локусом Arg16Gln27 как предиктор повышения риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН, а также риска развития неблагоприятных исходов и смертности при других сердечно-сосудистых заболеваниях. При этом значимости вариантных аллелей по локусам Arg16Gly и Gln27Glu ассоциируется, наоборот, с меньшим риском сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, носительство аллеля Gln27 ассоциировалось со снижением эффективности β -АБ при лечении ХСН.

Тем не менее дальнейшие крупные проспективные клинико-генетические исследования должны подтвердить имеющиеся результаты, чтобы обосновать их клиническую значимость.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Levin MC, Marullo S, Muntaner O et al. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem* 2002; 277: 30429–35. DOI: 10.1074/jbc.M200681200
- Brodde OE. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22 (2): 107–25. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x
- Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33: 9414–9. DOI: 10.1021/bi00198a006
- Liggett SB. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 2): S42–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70272-1
- Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (19): 10483–8. DOI: 10.1073/pnas.97.19.10483

- Leineweber K, Heusch G. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 61–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00187.x
- Litonjua AA, Gong L, Duan QL et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetics and genomics* 2010; 20 (1): 64–9. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333da66
- Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ et al. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension* 2000; 36 (3): 371–5. DOI: 10.1161/01.hyp.36.3.371
- Bruck H, Leineweber K, Büscher R et al. The Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Pharmacogenetics* 2003; 13 (2): 59–66. DOI: 10.1097/00008571-200302000-00001
- Hahntow IN, Koopmans RP, Michel MC. The β_2 -adrenoceptor gene and hypertension: is it the promoter or the coding region or neither? *J Hypertens* 2006; 24: 1003–7. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226185.06063.80
- Kitsios GD, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenoceptor receptors family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens* 2010; 23 (3): 305–13. DOI: 10.1038/ajh.2009.251
- Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther* 2008; 117 (1): 1–29. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.002
- Binder A, Garcia E, Wallace C et al. Haplotypes of the beta-2 adrenergic receptor associate with high diastolic blood pressure in the Caerphilly prospective study. *J Hypertens* 2006; 24 (3): 471–7. DOI: 10.1097/01.hjh.0000209983.28735.33
- Wallerstedt SM, Eriksson AL, Ohlsson C, Hedner T. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic beta2 receptor in a Swedish hypertensive population. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (9): 705–8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001897
- Ge D, Huang J, He J et al. Beta2-Adrenergic receptor gene variations associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Ann Hum Genet* 2005; 69 (1): 36–44. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2003.00093.x
- Tang W, Devereux RB, Kitzman DW et al. The Arg16Gly polymorphism of the beta2-adrenergic receptor and left ventricular systolic function. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11 Pt 1): 945–51. DOI: 10.1016/s0895-7061(03)01001-x
- Snyder EM, Hulsebus ML, Turner ST et al. Genotype related differences in beta2 adrenergic receptor density and cardiac function. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38 (5): 882–6. DOI: 10.1249/01.mss.0000218144.02831.f6
- Wolk R, Snyder EM, Somers VK et al. Arginine 16 glycine beta2-adrenoceptor polymorphism and cardiovascular structure and function in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (3): 290–7. DOI: 10.1016/j.echo.2006.08.011
- Covolo L, Gelatti U, Metra M et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25 (17): 1534–41. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.015
- Kaye DM, Smirk B, Williams C et al. β -Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 379–82. DOI: 10.1097/00008571-200307000-00002
- Metra M, Covolo L, Pezzali N et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (1): 49–60. DOI: 10.1007/s10557-010-6220-5
- Troncoso R, Moraga F, Chiong M et al. Gln(27)→Glu beta(2)-adrenergic receptor polymorphism in heart failure patients: differential clinical and oxidative response to carvedilol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104 (5): 374–8. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00370.x
- Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534–9. DOI: 10.1172/JCI4059
- De Groote P, Lamblin N, Helbecque N et al. The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 966–73. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.006
- Shin J, Lohmeyer MT, Gong Y et al. Relation of β_2 -adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 250–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.020
- Mansour AJ, Fontes RS, Canzi RA et al. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms Gln27Glu, Arg16Gly in patients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9: 50. DOI: 10.1186/1471-2261-9-50
- Huang J, Li C, Song Y et al. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to b-blockers in patients with heart failure. *Cell Discovery* 2018; 4: 57–60. DOI: 10.1038/s41421-018-0058-6
- Lanfear DE, Jones PG, Marsh S et al. β_2 -Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving b-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005; 294 (12): 1526–33. DOI: 10.1001/jama.294.12.1526
- Cresci S, Dorn GW, Jones PG et al. Adrenergic-pathway gene variants influence beta-blocker-related outcomes after acute coronary syndrome in a race-specific manner. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (10): 898–907. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.051
- Heckbert SR, Hindorf LA, Edwards KL et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 2003; 107 (15): 2021–4. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065231.07729.92
- Sotodehnia N, Siscovick DS, Vatta M et al. β_2 -Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 113: 1842–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582833

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID:0000-0001-8228-1114

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. of the Russian Academy of Natural Sciences, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020