

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СИМПАТОАДРЕНАЛОВУЮ СИСТЕМУ, НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Комиссарова С. М.<sup>1</sup>, Ниязова С. С.<sup>2</sup>, Чакова Н. Н.<sup>2</sup>, Красько О. В.<sup>3</sup>

**Цель.** Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих белки симпатoadренальной системы (*ADRB1* и *ADRB2*) с клиническим фенотипом заболевания с учетом пола и возраста пациентов с ГКМП.

**Материал и методы.** Проведен анализ клинико-демографических и инструментальных данных 275 пациентов с диагнозом ГКМП (97 женщин и 178 мужчин, в возрасте от 17 до 70 лет, медиана возраста женщин 51 год, мужчин — 44 г). Все показатели оценивали на момент включения пациентов в исследование. Амплификацию полиморфного участка исследуемого гена осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом.

**Результаты.** Однофакторный анализ выявил, что наличие фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировано с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB1* ( $p=0,028$ ). Сердечная недостаточность высокого ФК II-III показала тенденцию к ассоциации с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB1* ( $p=0,060$ ). Многофакторный анализ показал, что наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ) чаще ассоциировалось с пациентами — носителями гетерозиготного генотипа GC гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) (ОШ 1,76; 1,02-3,06; 95% ДИ) Наличие ФП встречалось реже у носителей гетерозиготного генотипа GC гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly) (ОШ 0,39 (0,17-0,82; 95% ДИ) по сравнению с остальными генотипами. Сердечная недостаточность высокого ФК II-III чаще определялась у пациентов — носителей генотипа GC гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) (ОШ 4,31; 1,08-29,03; 95% ДИ).

**Заключение.** Генотип GC полиморфизма гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) является наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на такие клинические проявления ГКМП, как наличие высокого функционального класса сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий.

**Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 75–80**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-75-80>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, симпатoadренальная система, полиморфизм генов.

<sup>1</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; <sup>2</sup>ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск; <sup>3</sup>ГНУ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Комиссарова С. М.\* — к.м.н., руководитель функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения, Ниязова С. С. — м.н.с., лаборатории моделирования генетических процессов, Чакова Н. Н. — к.б.н., в.н.с., лаборатории биоинформатики, Красько О. В. — к.мат.н., в.н.с.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kom\_svet@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, САС — симпатoadренальная система, AP — адренорецепторы, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 21.12.2014

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 29.01.2015

## POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES CODING SYMPATHOADRENAL SYSTEM INFLUENCE ON PHENOTYPE OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Komissarova S. M.<sup>1</sup>, Nyazova S. S.<sup>2</sup>, Chakova N. N.<sup>2</sup>, Krasko O. V.<sup>3</sup>

**Aim.** To reveal the associations of polymorphic genes variants coding the proteins of sympathoadrenal system (*ADRB1* and *ADRB2*) with clinical phenotype of the disease including age and gender of patients with HCMF.

**Material and methods.** The analysis of clinical-demographic and instrumental data of 275 patients with the diagnosis of HCMF (97 women and 178 men, age 17 to 70 y.o., median age 51 y. and 44 y., resp.) was done. All parameters were assessed at the moment of the patients inclusion. Amplification of polymorphic area of the gene was done by PCR method with consequent restriction analysis.

**Results.** Monofactor analysis revealed that atrial fibrillation (AF) is associated with polymorphism of Arg389Gly gene *ADRB1* ( $p=0,028$ ). Heart failure of the higher FC II-III showed tendency to association with polymorphism Arg389Gly gene *ADRB1* ( $p=0,060$ ). Multifactorial analysis showed that the presence of nonsustained ventricular tachycardia episodes (NVT) more often associated with the patients — carriers of heterozygous GC gene *ADRB2* (polymorphism Gln27Glu) (OR 1,76; 1,02-3,06; 95% CI). AF was more rare in the carriers of heterozygous genotype of GC gene *ADRB1* (polymorphism Arg389Gly) (OR 0,39 (0,17-0,82; 95% CI) comparing

to the normal genotypes. Heart failure of higher FC II-III more often was found in patients — carriers of GC gene *ADRB1* (polymorphism Gln27Glu) (OR 4,31; 1,08-29,03; 95% CI).

**Conclusion.** Genotype GC of polymorphism gene *ADRB2* (polymorphism Gln27Glu) is the most adverse factor that influence such clinical presentations of HCMF as the higher functional class of heart failure and development of life threatening arrhythmias.

**Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 75–80**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-75-80>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, sympathetic system, gene polymorphism.

<sup>1</sup>SI Republic Scientific-Practice Center “Cardiology”, Minsk; <sup>2</sup>SSI Institute of Genetics and Cytology of NSA Belarus, Minsk; <sup>3</sup>SSI United Institute of Informatics Problems of NSA Belarus, Minsk, Belarus.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание, которое вызывается аутосомно-доминантными мутациями в генах, кодирующих белковые компоненты саркомера и эле-

менты, составляющие миофиламенты [1]. Результаты популяционных исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют, что распространенность ГКМП составляет от 0,05 до 0,2% населения [2]. Для

ГКМП характерны чрезвычайная гетерогенность в клинических проявлениях и течении заболевания. Это разнообразие создает определенные трудности в оценке клинического фенотипа и исходов заболевания.

В настоящее время не вызывает сомнения, что полиморфизм множества так называемых генов-модификаторов способен в значительной мере влиять на фенотипические проявления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ГКМП [3]. Большое значение в формировании фенотипических проявлений ГКМП имеет высокая активность симпатoadrenalовой системы (САС) [4]. Все основные эффекты активации САС опосредуются через специфические адренорецепторы (АР), которые подразделяются на два основных класса —  $\alpha$  и  $\beta$  [5].

Идентифицировано 3 основных типа  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta$ 1-АР,  $\beta$ 2-АР и  $\beta$ 3-АР. Основные сердечно-сосудистые эффекты активации САС, например, положительный хроно- и инотропный эффекты, проводимость, возбудимость и сила сокращений сердечной мышцы, опосредуются при активации  $\beta$ 1-АР, которые в наибольшей степени представлены в клетках сердечной мышцы [6];  $\beta$ 2-АР в сердце представлены как в желудочках, так и в предсердиях, при этом эффект при их стимуляции совпадает с эффектами стимуляции рецепторов 1-го типа. Соотношение рецепторов 1-го и 2-го типов в сердечной мышце составляет примерно 2:1. В значительном количестве эти рецепторы экспрессируются на мембранах пейсмекерных клеток, что указывает на их важную роль в регуляции ритма сердца. Существенно меньше изучены  $\beta$ -адренорецепторы 3-го типа. Они экспрессируются в жировой ткани, в коронарных сосудах и в ткани предсердий, однако их роль в развитии сердечно-сосудистой патологии окончательно неясна. Возможно влияние  $\beta$ 3-адренорецепторов на метаболизм углеводов и липидов.

Одной из важнейших регуляторных структур, опосредующих активацию адренорецепторов и влияющих на активность САС, являются белки G. При связывании адренорецепторов с агонистом происходит активация белка G и запускается реакция превращения трифосфатаденозина в циклический аденозин 3,5-монофосфат, который в дальнейшем используется в процессе сокращения кардиомиоцитов. Его активация ведет к развитию гипертрофии миокарда, как непосредственно за счет активации рецепторов САС, так и опосредованно — за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

Лучше всего изучен полиморфизм гена *ADRB1*, расположенного на 10-й хромосоме в области 10q24-26. Обнаружено 33 полиморфных сайта этого гена. Наибольший интерес представляют полиморфные маркеры Arg389Gly, Ser49Gly и Ala59Ser, располагающиеся в домене, который определяет взаимодействие с белком G [8].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению полиморфизма гена *ADRB2*, который находится в области 5q31-325-й хромосомы. В кодирующей части гена *ADRB2* выявлено 12 полиморфизмов, 5 из которых приводят к замене аминокислоты: Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met, Thr164Ile и Ser220Cys. Все эти маркеры связывают с функциональными свойствами рецептора. В настоящее время показано, что наибольшее влияние на фенотипические проявления заболевания оказывают полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu гена *ADRB2* [9].

При этом недостаточное внимание в отношении развития клинических симптомов и исходов ГКМП уделяется имеющимся гендерным особенностям, хотя известно, что пол является одним из модифицирующих факторов в проявлениях сердечно-сосудистой патологии [10], в том числе и при ГКМП.

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма генов, кодирующих белки САС (*ADRB1* и *ADRB2*) с клиническими и структурно-функциональными показателями у пациентов с ГКМП с учетом их возраста и половой принадлежности.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 275 пациентов с диагнозом ГКМП (97 женщин и 178 мужчин в возрасте от 17 до 70 лет, (медиана возраста женщин — 51 год, мужчин — 44 года), проходивших обследование и лечение в РНПЦ “Кардиология”. Диагноз ГКМП устанавливали согласно рекомендациям по диагностике и лечению ГКМП [1].

Все пациенты проходили стандартное обследование. Оценивали функциональные классы (ФК) сердечной недостаточности (СН) по классификации NYHA и ФК стенокардии по Канадской классификации. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS с использованием M- и B-режимов, а также импульсно-волнового и непрерывно-волнового доплеровских режимов по протоколу, рекомендованному для пациентов с ГКМП.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ определяли наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ), наличие фибрилляции предсердий (ФП).

У всех обследованных индивидуумов изучали полиморфизмы генов, кодирующих компоненты САС: 145A>G (Ser49Gly), 1165C>G (Arg389Gly) в гене *ADRB1* и 46A>G (Arg16Gly), 79C>G (Gln27Glu) в гене *ADRB2*. Выделение тотальной ДНК из цельной крови выполняли методом Mathew [11]. Полиморфизмы исследуемых генов выявляли с использованием метода полимеразной цепной реакции с изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ). Последовательности использованных в работе праймеров и эндонуклеазы пред-

Таблица 1

## Последовательность праймеров и характеристика аллелей анализируемых полиморфизмов

| Ген                   | Прямой праймер                     | Обратный праймер              | Размер продукта | Эндонуклеаза          |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <i>ADRB</i><br>(49)   | 5'ccgggcttctgggggtgtcc 3'          | 5'ggcgaggtgatggcgaggtagc3'    | 564п.н.         | Eco109I               |
| <i>ADRB</i><br>(389)  | 5'ccgcctctctgtcttctcaactg3'        | 5'tgggcttcgagttcacctgctatc 3' | 462п.н.         | BsmFI                 |
| <i>ADRB2</i> (16, 27) | 5'gaacggcagcgccttctgtggcaccoccat3' | 5'ctgccaggcccatgaccagatcag3'  | 242п.н.         | Eco130I,<br>Sall (27) |

Таблица 2

## Клинические характеристики пациентов с ГКМП мужского и женского пола

|   | Муж, n=178   | Жен, n=97    | p      |
|---|--------------|--------------|--------|
| Возраст на момент диагноза, Медиана (min...max) | 44 (17...70) | 51 (17...68) | <0,001 |
| ФК стенокардии, n (%)                           |              |              | 0,477  |
| 0   | 8 (4,5)      | 8 (8,2)      |        |
| 1   | 53 (29,8)    | 28 (28,9)    |        |
| 2   | 100 (56,2)   | 49 (50,5)    |        |
| 3   | 17 (9,6)     | 12 (12,4)    |        |
| Наличие стенокардии 2-3 ст.                     | 117 (65,7)   | 61 (62,9)    | 0,692  |
| ФК СН, n (%)                                    |              |              | 0,702  |
| 1   | 62 (34,8)    | 29 (29,9)    |        |
| 2   | 66 (37,1)    | 38 (39,2)    |        |
| 3   | 50 (28,1)    | 30 (30,9)    |        |
| Наличие ФП, n (%)                               | 26 (14,6)    | 16 (16,5)    | 0,678  |
| Наличие НЖТ, n (%)                              | 47(26,6)     | 28 (28,9)    | 0,681  |

ставлены в таблице 1. Условия ПЦР подбирались экспериментально.

Продукты рестрикции и амплификации фракционировали в агарозном геле с бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете.

При анализе данные представляли в виде таблиц частот; возраст пациентов — медианой и размахом. Статистическая неоднородность таблиц анализировалась с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Сравнение возраста в группах осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

При проведении многофакторного анализа ассоциаций клинических показателей с исследуемыми генотипами генов, кодирующих компоненты РААС, учитывали возраст и пол пациентов. Многофакторный анализ проводили с помощью логистической регрессии: строилась предварительная модель, в которую включались все исследуемые генотипы, возраст и пол. Предварительная модель затем редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на основе AIC-критерия (W. N. Venables and B. D. Ripley Modern Applied Statistics Statistics with S, Fourth Edition Springer, 2002.). На основе окончательной модели рассчитывали отношения шансов для показателей модели и соответствующие доверительные интервалы. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Все вычисления выполнены в пакете R; версия R 3.1.1 (R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>).

### Результаты

При анализе клинических проявлений заболевания в зависимости от пола пациентов (табл. 2) было выявлено преобладание мужчин по сравнению с женщинами (64,7% против 35,3%). На момент исходного обследования женщины были на 7 лет старше мужчин ( $p < 0,001$ ). Выраженность симптомов сердечной недостаточности (ФК СН) и стенокардии (ФК стенокардии) при исходной оценке у женщин и мужчин значимо не различались ( $p > 0,1$ ).

По данным ХМ ЭКГ, частота неустойчивой желудочковой пароксизмальной тахикардии (НЖТ) и частота хронической и пароксизмальной форм фибрилляции предсердий (ФП) у мужчин и женщин значимо не различались ( $p > 0,1$ ).

При анализе частоты встречаемости генотипов *ADRB1* и *ADRB2*, кодирующих белки САС, в зависимости от пола пациентов, значимых различий выявлено не было (табл. 3).

Анализ ассоциаций клинических характеристик заболевания с полиморфизмами генов *ADRB1*

Таблица 3

**Распределение частот встречаемости генов *ADRB1* и *ADRB2*, кодирующих белки системы САС, у пациентов с ГКМП в зависимости от пола**

| Гены  | Муж, n (%)<br>n=178 | Жен, n (%)<br>n=97 | p     |
|---|---------------------|--------------------|-------|
| <i>ADRB1</i> (Ser49Gly полиморфизм), n (%)  |                     |                    | 0,962 |
| AA  | 139 (78,1)          | 75 (77,3)          |       |
| AG  | 34 (19,1)           | 20 (20,6)          |       |
| GG  | 5 (2,8)             | 2 (2,1)            |       |
| <i>ADRB1</i> (Arg389Gly полиморфизм), n (%) |                     |                    | 0,338 |
| CC  | 101 (56,7)          | 52 (53,6)          |       |
| CG  | 70 (39,3)           | 37 (38,1)          |       |
| GG  | 7 (3,9)             | 8 (8,2)            |       |
| <i>ADRB2</i> (Arg16Gly полиморфизм), n (%)  |                     |                    | 0,550 |
| AA  | 33 (18,5)           | 13 (13,4)          |       |
| AG  | 82 (46,1)           | 48 (49,5)          |       |
| GG  | 63 (35,4)           | 36 (37,1)          |       |
| <i>ADRB2</i> (Gln27Glu полиморфизм), n (%)  |                     |                    | 0,949 |
| CC  | 55 (30,9)           | 30 (30,9)          |       |
| CG  | 89 (50)             | 47 (48,5)          |       |
| GG  | 34 (19,1)           | 20 (20,6)          |       |

Таблица 4

**Клинические показатели в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих компоненты САС (однофакторный анализ)**

| Показатель, n (%)           | <i>ADRB1</i> (Ser49Gly полиморфизм)  |           |           | p     |
|-----------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|-------|
|                             | AA, n=214                            | AG, n=54  | GG, n=7   |       |
| Наличие ФП                  | 34 (15,9)                            | 7 (13)    | 1 (14,3)  | 0,871 |
| Наличие НЖТ                 | 56 (26,2)                            | 16 (29,6) | 3 (42,9)  | 0,503 |
| Наличие стенокардии 2-3 ст. | 138 (64,5)                           | 35 (64,8) | 5 (71,4)  | >0,99 |
| ФК СН 2-3 ст.               | 145 (67,8)                           | 33 (61,1) | 6 (85,7)  | 0,440 |
|                             | <i>ADRB1</i> (Arg389Gly полиморфизм) |           |           |       |
|                             | CC, n= 153                           | CG n=107  | GG, n=15  | p     |
| Наличие ФП                  | 30 (19,6)                            | 9 (8,4)   | 3 (20)    | 0,028 |
| Наличие НЖТ                 | 43 (28,1)                            | 26 (24,3) | 6 (40)    | 0,385 |
| Наличие стенокардии 2-3 ст. | 103 (67,3)                           | 65 (60,7) | 10 (66,7) | 0,550 |
| ФК СН 2-3 ст                | 107 (69,9)                           | 64 (59,8) | 13 (86,7) | 0,060 |
|                             | <i>ADRB2</i> (Arg16Gly полиморфизм)  |           |           |       |
|                             | AA, n=46                             | AG, n=130 | GG, n=99  | p     |
| Наличие ФП                  | 6 (13)                               | 19 (14,6) | 17 (17,2) | 0,780 |
| Наличие НЖТ                 | 11 (23,9)                            | 40 (30,8) | 24 (24,2) | 0,467 |
| Наличие стенокардии 2-3 ст. | 33 (71,7)                            | 80 (61,5) | 65 (65,7) | 0,448 |
| ФК СН 2-3 ст.               | 33 (71,7)                            | 87 (66,9) | 64 (64,6) | 0,714 |
|                             | <i>ADRB2</i> (Gln27Glu полиморфизм)  |           |           |       |
|                             | CC, n=85                             | CG, n=136 | GG, n=54  | p     |
| Наличие ФП                  | 12 (14,1)                            | 20 (14,7) | 10 (18,5) | 0,755 |
| Наличие НЖТ                 | 18 (21,2)                            | 44 (32,4) | 13 (24,1) | 0,162 |
| Наличие стенокардии 2-3 ст. | 56 (65,9)                            | 89 (65,4) | 33 (61,1) | 0,823 |
| ФК СН 2-3 ст.               | 56 (65,9)                            | 95 (69,9) | 33 (61,1) | 0,498 |

и *ADRB2*, кодирующих  $\beta 1$ -АР и  $\beta 2$ -АР, представлен в таблице 4.

Однофакторный анализ выявил, что наличие ФП ассоциировано с полиморфизмом Arg389Gly гена

*ADRB1* (p=0,028). Сердечная недостаточность высокого ФК II-III показала тенденцию к ассоциации с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB1* (p=0,060). Остальные полиморфизмы при однофакторном ана-

лизе не показывали значимой ассоциации с клиническими характеристиками.

Многофакторный анализ показал (табл. 5), что наличие эпизодов НЖТ чаще ассоциировалось с пациентами — носителями гетерозиготного генотипа GC гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) (ОШ 1,76; 1,02-3,06; 95% ДИ).

По данным многофакторного анализа, наличие ФП (табл. 6) встречалось реже у носителей гетерозиготного генотипа GC гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly) (ОШ 0,39 (0,17-0,82; 95% ДИ) по сравнению с остальными генотипами.

Сердечная недостаточность высокого ФК II-III (табл. 7) чаще определялась у пациентов — носителей генотипа GC гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) (ОШ 4,31; 1,08-29,03; 95% ДИ).

Возраст пациентов оказывал влияние на указанные клинические показатели: каждый год жизни у пациентов с ГКМП увеличивает шансы осложнения развитием НЖТ на 3% (95% ДИ 1-5%), на 6% (95% ДИ 4-9%) — развитием сердечной недостаточности высокого ФК II-III и на 2% (95% ДИ (0-5%) — развитием ФП. Пол пациентов не влияет на такие события.

Можно заключить, что генотип GC полиморфизма гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) является наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на такие клинические проявления ГКМП, как наличие высокого функционального класса сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий. Генотип GC гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly) является более благоприятным, так как имеет меньший шанс осложниться развитием ФП, чем остальные генотипы.

### Обсуждение

Разнообразие фенотипических проявлений у пациентов с ГКМП обусловлено не только мутациями генов, кодирующих белки саркомера, но и полиморфизмом генов-модификаторов, в том числе генов, кодирующих белки САС [4].

Однако данных, касающихся изучения влияния полиморфизмов генов, кодирующих  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-АР на клинические проявления и прогноз при ГКМП, в литературе нет. Опубликованы немногочисленные данные по изучению ассоциации между клиническим течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) и полиморфизмом генов, кодирующих  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР [12-14]. Так, L. Covolo et al. [15] на европейской популяции и S. Nonen et al. [16] на японской популяции не обнаружили ассоциативных взаимосвязей между полиморфизмом Arg389Glu гена *ADRB1* и риском развития ХСН.

По результатам бразильских исследователей — A. Biolo et al. [12], варианты генетического полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*, как и варианты полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1*, не влияли на степень

Таблица 5

## Наличие НЖТ (многофакторный анализ)

| Параметр                 | b     | p     | ОШ (95% ДИ ОШ)   |
|--------------------------|-------|-------|------------------|
| <i>ADRB2</i> (27) = "GC" | 0,565 | 0,043 | 1,76 (1,02-3,06) |
| Возраст, год             | 0,029 | 0,011 | 1,03(1,01-1,05)  |

Таблица 6

## Наличие ФП (многофакторный анализ)

| Параметр                  | b      | p     | ОШ (95% ДИ ОШ)   |
|---------------------------|--------|-------|------------------|
| <i>ADRB1</i> (389) = "GC" | -0,942 | 0,013 | 0,39 (0,17-0,82) |
| Возраст, год              | 0,022  | 0,108 | 1,02(1,00-1,05)  |

Таблица 7

## Наличие ФК СН II-III степени (многофакторный анализ)

| Параметр                 | b     | p      | ОШ (95% ДИ ОШ)    |
|--------------------------|-------|--------|-------------------|
| <i>ADRB2</i> (27) = "GC" | 0,565 | 0,037  | 4,31 (1,08-29,03) |
| Возраст, год             | 0,029 | <0,001 | 1,06(1,04-1,09)   |

выраженности ХСН. Однако у лиц с вариантом полиморфизма Gly389 значимо чаще выявлялись желудочковые нарушения ритма. Некоторые исследования пытались установить взаимосвязь между полиморфизмами Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* с исходом ХСН (5-летняя выживаемость) [17]. На данный момент ни одно из таких исследований не дало положительного результата в отношении полиморфизма Arg389Gly. Противоположные результаты были получены относительно полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1*. Было доказано, что риск смертности значительно ниже среди носителей аллели Gly49 по сравнению с Ser49-гомозиготами.

Ассоциация полиморфизма *ADRB2* с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний менее убедительна. Изучалась возможная связь полиморфизмов Gly16Arg и Gln27Glu гена *ADRB2* с повышением уровня артериального давления, который мог быть обусловлен нарушением зависимой от  $\beta$ 2-АР вазодилатацией. Однако результаты этих исследований противоречивы. Herrmann et al. [18] и Castellano et al. [19] не выявили взаимосвязи между этими полиморфизмами гена  $\beta$ 2-АР и тяжестью артериальной гипертензии (АГ), в то время как Bray M. et al. [20] обнаружили ассоциацию между аллелем Arg16 и данным заболеванием. Считается, что полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu связаны с клиническим фенотипом АГ.

В отношении ассоциации полиморфизма  $\beta$ 2-АР с клиническими проявлениями при ГКМП в исследовании Смирновой и соавт. было выявлено, что генотип Arg16Gly ассоциируется с наиболее ранним присоединением АГ при ГКМП [21]. Ассоциации полиморфизма гена  $\beta$ 2-АР с клиническими и эхокар-



диографическими показателями при ГКМП выявить не удалось.

В нашем исследовании анализ основных клинических проявлений заболевания позволил установить наличие ассоциаций с полиморфизмов генов, кодирующих  $\beta 1$ -АР и  $\beta 2$ -АР. По данным многофакторного анализа можно заключить, что генотип GC гена *ADRB2* (полиморфизм Gln27Glu) является наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на развитие таких клинических проявлений заболевания, как жизнеугрожающие нарушения ритма и наличие сердечной недостаточности высокого ФК II-III.

Генотип GC гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly) является более благоприятным, так как имеет меньший шанс осложниться развитием ФП, чем остальные генотипы. Возраст пациентов оказывал влияние на вышеупомянутые клинические показатели. Взаимосвязь полиморфных вариантов исследуемых генов с полом пациентов не обнаружена.

Полученные результаты нашего исследования могут быть полезны как дополнительные критерии оценки тяжести заболевания, а также могут быть использованы в разработке персонализированной стратегии лечения пациентов с ГКМП.

### Литература

- Elliott P, Anastasakis A, Borger MA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014; 35:1093.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Amer. Coll. Cardiol*. 2012; 60 (8): 705-15.
- Marian AJ. Genetic determinants of cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23: 199-205.
- Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular disease and drug responses. *Pharmacol Ther*. 2008; 117: 1-29.
- Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2008; 22: 107-25.
- Bruck H, Leineweber K, Temme T, et al. The Arg389Glu beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (11): 2111-5.
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, et al. Association between hypertension and the alpha-adducin, beta1-adrenoceptor, and G-protein beta 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study. *Hypertens Res*. 2004; 27(1): 31-7.
- Leineweber K, Rohe P, Beiffuss A, et al. G-protein coupled receptor kinase activity in human heart failure: effects of beta-adrenoceptor blockade. *Cardiovascular Res*. 2005; 66: 512-9.
- Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100: 323-37.
- Olivetto I, Maron M, Adabag A, et al. Gender-Related Differences in the clinical Presentation and outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Card*. 2005; 46 (3): 480-7.
- Mathew CC. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods Mol. Biol*. 1985; 2: 31-4.
- Biolo A, Rosa AS, Mazzotti NG, et al. The role of adrenergic receptor polymorphisms in heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006; 39: 1281-90.
- Iwai C, Akita H, Shiga N, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2002; 66: 723-728.
- Iwai C., Akita H., Kanazawa K, et al. Arg389Gly polymorphism of the human  $\beta 1$ -adrenergic receptor in patients with nonfatal myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003; 146: 106-9.
- Covolo L, Gelatti U, Metra M. Role of  $\beta 1$ - and  $\beta 2$ -adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur. Heart J*. 2004; 25: 1534-41.
- Nonen S, Okamoto H, Akino M, et al. No positive association between adrenergic receptor variants of alpha 2cDel389 and the risk for heart failure in the Japanese population. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(4): 414-7.
- De Groote P, Lamblin N, Helbecque N, et al. The impact of beta-adrenoceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(6): 966-73.
- Herrmann SM, Nicaud V, Tired L, et al. Polymorphisms of the *ADRB2* gene and essential hypertension: the ESTIM and PEGASE studies. *J. Hypertens*. 2002; 20: 229-35.
- Castellano M, Rossi F, Giacche M, et al. B2-adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotype. *Hypertension* 2003; 41: 361-7.
- Bray M, Krushkal J, Ferrell R, et al. Positional genomic analysis identifies the  $\beta 2$ -adrenergic receptor gene as susceptibility locus for human hypertension. *Circulation*. 2000; 101: 2877-882.
- Smirnova MD, Fofanova TV, Khasanova ZB, et al. Clinical manifestation and severity of LV hypertrophy depending on *ADRB2* gene polymorphism in subjects with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart. *Cardiologichesky vestnik*. 2009; 1: 7-11. Russian. (Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б. и др. Клиническая картина и выраженность гипертрофии левого желудочка в зависимости от полиморфизма гена *ADRB2* у больных с гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем. *Кардиологический вестник*. 2009; 1: 7-11).