

10.21518/2079-701X-2018-5-42-46

С.С. ЯКУШИН, д.м.н., профессор, М.В. СОЛОДУН, к.м.н.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА $\beta_1$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА, ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК:

## ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

В ходе исследования изучено влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и годовой прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST). Установлено, что полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 не оказывают влияния на процесс ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМнST. Аллель Ser49 ассоциирован с большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация коронарного русла, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного ИМнST. Аллель Gly49 и генотип Gly49Gly ассоциированы с благоприятным течением годового постинфарктного периода. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 не влияет на годовой прогноз после перенесенного ИМнST.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, прогноз после инфаркта миокарда, ремоделирование миокарда.

### THE GENE POLYMORPHISM OF BETA1-ADRENORECEPTOR, POSTINFARCTION MYOCARDIAL REMODELING AND CARDIOVASCULAR RISK: IS THERE ANY CORRELATION?

S.S. YAKUSHIN, MD, Prof., M.V. SOLODUN, PhD in medicine, Ryazan State Medical University

The influence of gene polymorphisms ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) on myocardial remodeling and 12-month prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was studied. The gene polymorphisms ADRB1 (Ser49Gly) and ADRB1 (Arg389Gly) does not affect myocardial remodeling. Ser49 allele is associated with a greater incidence of acute coronary events, such as death from cardiovascular causes, repeated non-fatal myocardial infarction, unplanned coronary revascularization, hospitalization for progressive angina pectoris within a year after STEMI. The Gly49 allele and the Gly49Gly genotype are associated with a favorable prognosis within a year after STEMI. The gene polymorphism ADRB1 (Arg389Gly) does not affect the prognosis after STEMI.

**Keywords:** gene polymorphism, the prognosis after myocardial infarction, myocardial remodeling.

**В** настоящее время приоритетным направлением современной кардиологии является профилактика сердечно-сосудистой летальности, в частности повышение процента выживаемости и улучшение качества жизни пациентов в отдаленном постинфарктном периоде [1–3].

Немаловажное значение для успешного ведения пациентов в постинфарктном периоде имеет регуляция активности симпатoadrenalовой системы. Как известно, прогноз больного, перенесшего инфаркт миокарда (ИМ), во многом зависит от степени нарушения насосной функции сердца, вероятности возникновения опасных для жизни аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако степень постинфарктного поражения миокарда, выраженность клинических проявлений ХСН и их динамика на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) отличаются значительной индивидуальной вариабельностью. Это позволяет говорить о генетических особенностях пациента как о важном факторе, определяющем тяжесть патологического про-

цесса в организме и его индивидуальный ответ на лекарственную терапию.

Негативное влияние катехоламинов, а также действие БАБ – основных препаратов, рекомендованных для контроля активности симпатoadrenalовой системы, опосредовано главным образом через  $\beta_1$ -адренорецепторы.  $\beta_1$ -адренорецепторы кодируются геном ADRB1, локализованным в 10-м хромосоме (локус 10q25.3). Установлено, что данный ген является полиморфным. К настоящему времени описано более десяти его полиморфизмов, два из которых представляются наиболее значимыми в клиническом отношении: Gly49Ser и Gly389Arg [4]. Названные полиморфизмы относятся к фармакодинамическим: присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами.

Так, полиморфизм Arg389Gly представляет собой замену глицина на аргинин в положении 389 аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора, что обуславливает более высокую активность  $\beta_1$ -адренорецепторов в ответ на его взаимодействие с агонистами

(норадреналин, адреналин) [5]. Полиморфизм Ser49Gly – это замена глицина на серин в положении 49 аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора, что, в свою очередь, сопряжено с более высоким уровнем экспрессии гена [4].

Возникает предположение о том, что аллели 389Arg и 49Ser полиморфного гена ADRB1 могут рассматриваться как предикторы наиболее выраженного структурно-функционального поражения миокарда в условиях избыточной активности симпатoadреналовой системы, меньшего отклика на терапию БАБ и, соответственно, неблагоприятного исхода заболевания.

Вариабельность индивидуального ответа на терапию БАБ у носителей разных генотипических вариантов полиморфного маркера ADRB1 наиболее показательно продемонстрирована у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН [6]. Однако по вопросу зависимости клинического течения ИБС от полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецепторов однозначного мнения ученых нет. Для оценки связи полиморфизма ADRB1 с восстановлением миокарда после ишемии и реперфузии были проведены исследования *ex vivo* на мышах, зараженных человеческими ADRB1. Исследователи отметили, что 6-месячные мыши с генотипом Arg389Arg обладали лучшей способностью к восстановлению в сравнении с гомозиготами Gly389Gly. Соответственно, можно предположить, что генотип Arg389Arg обеспечивает кардиопротективный эффект после ишемии миокарда [7].

В доступной литературе имеется небольшое количество исследований, изучающих полиморфизм ADRB1 при ИМ. В основном они посвящены вопросам вклада полиморфных генов в процесс возникновения ИМ. Исследования, непосредственно оценивающие влияние полиморфизма гена ADRB1 на степень структурно-функциональной перестройки миокарда и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИМ, лишь единичны [8].

Таким образом, вопрос о влиянии полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на выраженность постинфарктного ремоделирования миокарда и отдаленный прогноз после перенесенного ИМ изучен недостаточно.

**Цель исследования:** проанализировать влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и годовой прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST. Критериями включения являлись подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании, возраст от 45 до 75 лет, комплаентность в отношении приема всех рекомендованных для улучшения прогноза после перенесенного ИМ препаратов (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, абсолютными противопоказаниями к назначению вышеназванных лекарственных препаратов, а также принимающие лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами препаратов, применяющихся в лечении ИМ.

Пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. Для оценки прогноза в исследование была введена комбинированная конечная точка (MACE), включающая в себя крупные острые коронарные события – сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

ЭхоКГ проводилась на аппарате «ACUSON Cypress» (Siemens Medical Solutions USA, inc., США) по стандартной методике; рассчитывали такие показатели, как масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>). ММЛЖ рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek [13]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМПЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы Statsoft Statistica 10.0. Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента, для сравнения более двух несвязанных групп – параметрический дисперсионный анализ (ANOVA). В том случае, если распределение признаков было отличным от нормального, сравнение двух несвязанных групп по количественному признаку проведено при помощи критерия Манна – Уитни, более двух несвязанных групп – при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование пациентов было 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст составил 61,0 (8,5) года.

В исследуемой выборке по полиморфному гену ADRB1 (Arg389Gly) генетическая информация носила следующее

распределение: генотип ArgArg – 55,2% (n=80), ArgGly – 34,5% (n=50), GlyGly – 10,3% (n=15), аллель Arg – 72,4% (n=210), аллель Gly – 27,6% (n=80).

Значения показателей ЭХО-КГ у пациентов с разными генотипами и аллелями гена ADRB1 (Arg389Gly) представлено в *таблицах 1, 2* соответственно.

Проводя сравнительный анализ результатов эхокардиографического исследования сердца, мы не обнаружили влияния изучаемого полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 на выраженность структурно-функциональной перестройки миокарда. Все показатели ЭХО-КГ не имели статистически значимых отличий в группах разных генотипов и аллелей гена ADRB1 (Arg389Gly). У носителей генотипа ArgGly отмечена лишь тенденция к меньшим значениям ТЗСЛЖ.

Генетическая информация по полиморфному маркеру ADRB1 Ser49Gly распределилась следующим образом: генотип SerSer – 72,5% (n=105), генотип SerGly – 21,4% (n=31), генотип GlyGly – 6,2% (n=9), аллель Ser – 83,1% (n=241), аллель Gly – 16,9% (n=49).

При сравнении данных ЭХО-КГ в зависимости от полиморфизма гена ADRB1 (Ser49Gly) различий в значениях

анализируемых показателей между генотипами и аллельными вариантами не прослеживалось (*табл. 3, 4*). Все величины, отражающие структурно-функциональное состояние миокарда, имели отличия внутри сравнимых групп при уровне статистической значимости  $p > 0,05$ .

По истечении одного года после перенесенного ИМ у 64 наблюдаемых пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, входящих в состав комбинированной конечной точки. Частота MACE составила 44,1%.

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым исходом ИМпСТ мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения MACE для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма. Полученные результаты отражены в *таблице 5*.

При анализе течения постинфарктного периода с учетом частоты свершения событий MACE установлена достоверная связь годового исхода ИМпСТ с полиморфизмом

Ser49Gly гена ADRB1 как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. В группе генотипа GlyGly за год наблюдения не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как в группе гомозигот SerSer насчитывалось 50 явлений MACE, а среди представителей гетерозигот – 14 MACE. Уровень статистической значимости отличия частот встречаемости MACE GlyGly от других генотипов составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей SerSer и SerGly генотипов данного полиморфного маркера ассоциативной связи с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено ( $p > 0,05$ ). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМпСТ и для аллеля Gly ( $p = 0,016$ ). В свою очередь, носительство аллеля Ser увеличивало вероятность наступления MACE в 1,66 раз (ОР = 1,66 [1,04; 2,63],  $p = 0,016$ ). Зависимости частоты свершения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМпСТ от полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 нами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в проведенном нами исследовании полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 не имели ассоциативной связи с выраженностью постинфарктного ремоде-

**Таблица 1. Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с различными генотипами полиморфного гена ADRB1 (Arg389Gly)**

Показатель	ArgArg-генотип (n=80)	ArgGly-генотип (n=50)	GlyGly-генотип (n=15)	p
ЛП, см	4,3 (3,8; 5,2)	4,0 (3,8; 4,9)	4,4 (3,9; 5,1)	0,33
КДР, см	5,6 (5,3; 6,0)	5,5 (5,3; 5,9)	5,6 (5,4; 5,9)	0,74
КСР, см	4,0 (3,6; 4,5)	3,9 (3,7; 4,2)	4,2 (3,7; 4,4)	0,73
КДО, мл	150,5 (135,3; 173,2)	146,5 (135,3; 169,9)	153,7 (141,3; 173,2)	0,74
КСО, мл	68,0 (54,4; 92,4)	63,5 (55,7; 78,6)	78,6 (58,1; 87,7)	0,62
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,40
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	0,06
ФВ, %	52,4 (8,0)	53,3 (6,8)	53,2 (6,7)	0,83
ММЛЖ, г	325,6 (268,7; 392,7)	307,2 (229,3; 371,6)	363,4 (324,6; 393,7)	0,18
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	201,5 (179,1; 217,4)	196,1 (180,9; 223,4)	244,2 (218,6; 253,4)	0,23

**Таблица 2. Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с различными аллелями полиморфного гена ADRB1 (Arg389Gly)**

Показатель	Аллель Arg (n=210)	Аллель Gly (n=80)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,2)	4,2 (3,9; 5,0)	0,57
КДР, см	5,5 (5,3; 5,6)	5,5 (5,3; 5,9)	0,93
КСР, см	3,9 (3,6; 4,4)	4,1 (3,7; 4,3)	0,89
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,41
КДО, мл	147,4 (135,3; 176,6)	146,5 (135,3; 169,9)	0,59
КСО, мл	65,9 (55,4; 85,8)	71,5 (58,1; 83,1)	0,84
ТЗСЛЖ, см	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	0,87
ФВ, %	52,6 (7,7)	53,3 (6,7)	0,56
ММЛЖ, г	318,7 (256,0; 387,5)	332,2 (272,4; 385,7)	0,70
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	201,5 (179,1; 223,4)	206,7 (180,9; 227,5)	0,62

**Таблица 3. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с различными генотипами полиморфного гена ADRB1 (Ser49Gly)**

Показатель	SerSer-генотип (n=105)	SerGly-генотип (n=31)	GlyGly-генотип (n=9)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,1)	4,1 (3,1; 5,1)	4,0 (3,6; 4,8)	0,51
КДР, см	5,6 (5,3; 5,9)	5,6 (5,3; 5,9)	5,4 (5,2; 6,1)	0,75
КСР, см	4,2 (3,6; 4,4)	3,9 (3,6; 4,3)	3,8 (3,7; 4,1)	0,44
КДО, мл	151,8 (135,3; 173,2)	150,5 (135,3; 173,2)	141,3 (129,5; 186,9)	0,75
КСО, мл	76,4 (54,4; 84,4)	63,9 (54,4; 83,6)	62,0 (58,1; 74,2)	0,50
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	1,3 (1,0; 1,3)	0,47
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,2 (1,0; 1,3)	0,80
ФВ, %	52,3 (7,8)	55,1 (5,0)	49,4 (1,2)	0,19
ММЛЖ, г	332,2 (261,6; 388,0)	301,2 (229,1; 375,9)	296,2 (249,0; 399,8)	0,65
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	206,7 (180,9; 227,5)	196,1 (179,1; 223,4)	181,2 (169,4; 204,7)	0,57

**Таблица 4. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с различными аллелями полиморфного гена ADRB1 (Ser49Gly)**

Показатель	Аллель Ser (n=241)	Аллель Gly (n=49)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,1)	4,1 (3,6; 4,9)	0,19
КДР, см	5,6 (5,3; 5,9)	5,5 (5,3; 5,9)	0,39
КСР, см	4,1 (3,6; 4,4)	3,8 (3,7; 4,2)	0,18
КДО, мл	151,8 (135,3; 171,2)	146,5 (135,3; 173,2)	0,39
КСО, мл	74,2 (54,4; 84,4)	62,0 (57,0; 78,6)	0,22
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,67
ТЗСЛЖ, см	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	0,79
ФВ, %	52,8 (7,5)	52,7 (7,3)	0,98
ММЛЖ, г	329,0 (259,9; 387,5)	332,2 (272,4; 385,7)	0,51
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	201,5 (179,1; 218,6)	206,7 (181,2; 223,4)	0,53

лирования миокарда. Однако была выявлена зависимость частоты возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМпСТ от носительства генетической информации по полиморфному маркеру Ser49Gly. Полиморфизм Arg389Gly не оказывал влияния на течение годового постинфарктного периода.

Обращаясь к анализу литературных источников, предоставляющих сведения о влиянии полиморфного гена ADRB1 на процесс ремоделирования миокарда, необходимо отметить работу Nakalahti A.E. и соав., получивших иные результаты. Авторским коллективом показан достоверно больший риск развития гипертрофии левого желудочка сердца у пациентов с острым ИМ, гомозиготных по аллелю 389Arg. Носители генотипа Arg389Arg имели статистически значимо более высокие показатели ИММЛЖ по сравнению с носителями аллеля 389Gly [8]. В то же время имеются сообщения о более выгодном значении гомозиготного носительства 389Arg в отношении изменения структурно-функциональных характеристик миокарда при ХСН под влиянием лечения: по сравнению с Gly389Gly,

у лиц-обладателей Arg389Arg отмечено значимое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне терапии БАБ [9]. Схожие данные по влиянию на процесс ремоделирования миокарда получены и по результатам 6-месячного лечения БАБ пациентов, перенесших ИМпСТ [10]. Генотип ArgArg демонстрировал больший отклик на метопролол по снижению конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) у пациентов с ХСН [11]. Этими же авторами отмечено влияние и полиморфизма Gly49Ser на структурно-функциональную перестройку миокарда: более выраженное снижение КДО при длительном приеме метопролола зарегистрировано для носителей аллеля Gly49.

Тем не менее в отношении прогноза бразильские ученые указывают на большую выживаемость лиц-носителей варианта 389Gly у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако в этом исследовании не обнаружено влияния полиморфизма Gly49Ser гена ADRB1 на прогноз при сердечной недостаточности [12].

Следует отметить, что зависимость эффективности терапии БАБ и прогноза заболевания от генетического полиморфизма гена ADRB1 обнаруживается не всегда. К примеру, мультицентровое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF не про-

**Таблица 5. Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (MACE) у пациентов с ИМпСТ в течение 1 года в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1**

Генотип/аллель	MACE «+», n	MACE «-», n	p	ОР [95% ДИ]
<b>ADRB1 (Arg389Gly)</b>				
ArgArg	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
ArgGly	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
GlyGly	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
Arg	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
Gly	33	47	0,54	0,91 [0,68; 1,23]
<b>ADRB1 (Ser49Gly)</b>				
SerSer	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
SerGly	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
GlyGly	0	9	0,005	-
Ser	114	127	0,016	1,66 [1,04; 2,63]
Gly	14	35	0,016	0,60 [0,38; 0,96]

демонстрировало разницы между генотипами полиморфного маркера Gly389Arg по выраженности снижения частоты сердечных сокращений и вероятности достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть и повторную госпитализацию, у пациентов с ХСН на фоне терапии метопрололом [13].


**Результаты исследования обнаружили необходимость назначения более высоких доз препарата у носителей генотипа 49Ser для достижения терапевтического эффекта. В то же время среди пациентов, получавших низкие дозы БАБ, 5-летняя смертность была выше у обладателей генотипа 49Ser по сравнению с генотипом 49 Gly**

Результаты нашей работы в некоторой степени согласуются с данными исследований по эффективности терапии БАБ и выживаемости у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Полиморфизм Gly389Arg не продемонстрировал значимого влияния на 5-летнюю выживаемость. Результаты исследования обнаружили необходимость назначения более высоких доз препарата у носителей генотипа 49Ser для достижения терапевтического эффекта. В то же время среди пациентов, получавших низкие дозы БАБ, 5-летняя смертность была выше у обладателей генотипа 49Ser по сравнению с генотипом 49 Gly. Однако на фоне терапии высокими дозами БАБ не было найдено достоверных различий в выживаемости среди носителей разных генотипов Gly49Ser. Авторы приходят к выводу, что генотип Ser49Ser сопряжен с меньшей эффективностью БАБ, что требует увеличения их дозы таким

пациентам [14]. Другое исследование также называет аллель 49Gly кардиопротективным и обеспечивающим долговременную выживаемость [15].

Исходя из этого, полученные нами данные, вероятно, можно рассматривать как дополнительный вклад в копилку информации о влиянии полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на течение не только ИМнСТ, но и сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Выявленные закономерности могут быть полезны для стратификации риска и персонализированного подхода к ведению пациентов с ИМнСТ, в частности, при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 не оказывают влияния на процесс ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМнСТ.
2. Носительство аллеля Ser полиморфного гена ADRB1 Ser49Gly ассоциировано с большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация коронарного русла, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного ИМнСТ; аллель Gly и генотип GlyGly связаны с благоприятным течением однолетнего постинфарктного периода.
3. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 не влияет на годовой прогноз после перенесенного ИМнСТ. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*, 2014, 4: 55–68./ Yakushin SS, Filippov EV. Strategic directions for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2014, 4: 55–68.
2. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2016, 56 (9): 60–66./ Nikulina NN, Yakushin SS. Modern aspects of the diagnosis formulation and statistical recording of myocardial infarction. *Kardiologiya*, 2016, 56 (9): 60–66.
3. Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилым и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2015, 1: 90–94./ Bellil S, Yakushin SS, Aksentyev SB, Yunevich DS. Comparative prognosis in elderly and senile patients who undergone myocardial infarction with ST-segment elevation within 12-month follow-up period depending on different reperfusion therapy regimens. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskiy Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2015, 1: 90–94.
4. Pacanowski AM, Johnson JA. ADRB1 Gene Summary. *Pharmacological reviews*, 2007, 59 (1): 2–4.
5. Muszkat M, Stein CM. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77 (3): 123–126.
6. Солодун М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 3 (131): 110–115./ Solodun MV. Pharmacotherapy for myocardial infarction: the contribution of genetic factors. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016, 3 (131): 110–115.
7. Akhter SA, D'Souza KM, Petrashevskaya NN, Miale-Perez J, Liggett SB. Myocardial beta-1-adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290: 1427–1432.
8. Hakalahti AE, Tapanainen JM, Juntila JM, Kaikkonen KS, Huikuri HV, Petäjä-Repo UE. Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology*, 2010, 9 (42): 1–7.
9. Miale-Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med*, 2003, 9: 1300–1305.
10. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, Kasch-Semenza L, Gerstenblith G, Schulman SP. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25 (3): 251–258.
11. Terra Steven G, Pauly Daniel F, Lee Craig R, Patterson J Herbert, Adams Kirkwood F, Schofield Richard S et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release / extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77 (3): 127–137.
12. Biolo A, Clausell N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (8): 644–651.
13. White HL, de Boer RA, Magbool A, Greenwood D, van Veldhuisen DJ, Cuthbert R et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study, 2003, 5 (4): 463–468.
14. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78 (3): 221–231.
15. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2000, 21: 1853–1858.