

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.1-085.22-036.8:575.174.015.3(045)

## СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**А.Н. Леванов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; **И.В. Игнатъев** – Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, кандидат биологических наук; **Д.А. Сычев** – ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, доктор медицинских наук; **С.И. Богословская** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, профессор, доктор медицинских наук; **А.А. Свистунов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, проректор по учебной работе, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: lewanowan@mail.ru

## BETA-ADRENORECEPTORS GENETIC POLYMORPHISM CONNECTION WITH BETA-BLOKER THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS

**A.N. Levanov** – Saratov State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Post-graduate; **I.V. Ignatyev** – Institute of Clinical Pharmacology, Candidate of Biological Science; **D.A. Sychev** – Moscow Medical Academy n.a. I.N. Sechenov, Institute of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **S.I. Bogoslovskaya** – Saratov State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.A. Svistunov** – Saratov State Medical University, Pro-rector of Educational work, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: lewanowan@mail.ru

**А.Н. Леванов, И.В. Игнатъев, Д.А. Сычев, и соавт. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, №1, с. 41-44**

В настоящее время очевидно, что одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на  $\beta$ -адреноблокаторы являются генетические особенности пациентов. При этом с эффективностью связывают полиморфизм гена  $\beta 1$ -адренорецептора. Таким образом, существует возможность разработки индивидуализированного подхода к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что безусловно должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Обзор посвящен роли полиморфизма генов, продукты которых участвуют в фармакодинамике  $\beta$ -адреноблокаторов, а также клиническому значению генетического тестирования по идентификации конкретных генотипов для индивидуализации терапии данными лекарственными средствами.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокатор,  $\beta$ -адренорецептор, ген ADRB1, полиморфизм, фармакогенетика.

**A.N. Levanov, I.V. Ignatyev, D.A. Sychev, et al. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, №1, p. 41-44**

At present it is obvious that genetic peculiarities of patients are the major reason for individual differences in pharmacological responses to  $\beta$ -adrenoblockers. Furthermore ADRB1 gene polymorphism is responsible for the efficiency of  $\beta$ -adrenoblockers. Thus, a real prospect exists for an individualized approach to administration of  $\beta$ -adrenoblockers and selection of dosage based on patient's genotype, which must undoubtedly increase efficiency of the administered therapy. Review focuses on gene polymorphism responsible for  $\beta$ -adrenoblockers pharmacodynamics and on the clinical significance of the polymorphism detection to individualize drug therapy based on patient's genotype.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblocker,  $\beta$ -adrenoreceptor, ADRB1 gene, polymorphism, pharmacogenetics.

Генетические особенности пациента, связанные с фармакологическим ответом, часто представлены однонуклеотидными заменами в генах, кодирующих белки, которые участвуют в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных веществ [1,7,22]. Представленный обзор посвящен роли полиморфизма генов, ответственных за фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), а также клиническому значению персонализации фармакотерапии на основе генотипа пациентов.

В ряде исследований была продемонстрирована способность  $\beta$ -адреноблокаторов достоверно снижать риск развития осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2]. Но фармакологический ответ на  $\beta$ -АБ характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью.  $\beta$ -адреноблокаторы неоднородны по своим фармакодинамическим свойствам, и, как

было выявлено в ряде клинических исследований, при равной выраженности гипотензивного эффекта на фоне терапии различными  $\beta$ -АБ значительно варьируют их кардиодепрессивный и вазодилатирующий эффекты, динамика концентраций ренина, катехоламинов и альдостерона. Стремление повысить эффективность антигипертензивной терапии  $\beta$ -АБ и минимизировать риск побочных эффектов привело к разработке новейших пролонгированных форм  $\beta$ -АБ. Пролонгированные формы препаратов с контролируемым высвобождением обладают улучшенным фармакокинетическим профилем. Объяснить преимущества этих форм над обычными исключительно их фармакокинетическими параметрами не всегда возможно, так как для большинства  $\beta$ -АБ характерно отсутствие зависимости между концентрацией препарата в крови и его антигипертензивным эффектом [5].

В настоящее время активно изучается связь генетических факторов с фармакодинамикой  $\beta$ -АБ, а

именно – полиморфизма генов, отвечающих за синтез молекул-мишеней –  $\beta$ 1-адренорецепторов ( $\beta$ 1-АР) [3,8].

Идентифицировано 3 основных типа в-адренорецепторов:  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 и в3. В человеческом сердце соотношение числа в1 – и  $\beta$ 2-адренорецепторов составляет приблизительно 60-70/40-30% в предсердиях и 70-80/30-20% в желудочках. Стимуляция в1-АР приводит к увеличению автоматизма, проводимости, возбудимости и силы сокращений сердечной мышцы. В свою очередь,  $\beta$ 2-АР сконцентрированы главным образом в миокарде желудочков и предсердий, где их стимуляция приводит к положительному инотропному эффекту. Стимуляция  $\beta$ 2-АР приводит к вазодилатации, в то время как стимуляция  $\alpha$ -АР – к вазоконстрикции.  $\beta$ 3-АР в основном представлены в жировой ткани [6].

Селективность действия  $\beta$ 1-АБ при АГ позволяет, прежде всего, минимизировать риск развития побочных эффектов в отношении бронхов, периферических сосудов и метаболических нарушений. Однако селективность  $\beta$ 1-АБ относительна. Гомологичность аминокислотной последовательности у человеческих  $\beta$ 1-АР и  $\beta$ 2-АР составляет 54%, а гомологичность их активных центров, где проходят взаимодействия рецептора с лигандами в физиологических условиях, – 71% [10].

При повышенной стимуляции  $\beta$ -АР развивается десенситизация: за счет накопления в клетках цАМФ в высоких концентрациях происходит фосфорилирование рецепторов, и в течение нескольких часов они становятся функционально неактивными. Если стимуляция  $\beta$ -АР происходит длительное время, то развивается так называемая “down-регуляция” (негативная регуляция по принципу обратной связи), когда синтез новых рецепторов прекращается [11,12].

Известно, что плотность рецепторов и рецепторсвязывающих белков меняется в процессе эмбрионального развития и далее с возрастом, а также при развитии патологических состояний. При изучении модификации  $\beta$ -АР на периферических лимфоцитах у здоровых добровольцев при терапии пропранололом выявлено повышение плотности  $\beta$ -АР на 43% по сравнению с исходной. И если препарат полностью элиминировался из крови в течение 24 ч, то плотность  $\beta$ -АР возвращалась к исходному уровню лишь через несколько дней. Эти результаты подтвердили гипотезу о том, что некоторые неблагоприятные эффекты, возникающие на фоне отмены  $\beta$ -АБ (синдром отмены в-АБ), связаны именно с адренергической гиперчувствительностью  $\beta$ -АР [9].

Как и в других исследованиях, была выявлена обратная корреляция между плотностью  $\beta$ -АР на периферических лимфоцитах и уровнем адреналина в плазме крови; с уровнем норадреналина корреляции не обнаружено [13,15,21].

Результаты, получаемые в экспериментальных и клинических исследованиях по изучению роли  $\beta$ -АР в развитии фармакологических эффектов  $\beta$ -АБ, неоднородны, и закономерности, объясняющие механизмы эффективности или неэффективности этой группы препаратов, требуют дальнейшего изучения.

Современные исследования в этой области направлены на изучение активности G-протеин-связывающих киназ и экспрессии их мРНК (с использованием периферических лимфоцитов в качестве модели), а также прогностической роли генетического полиморфизма  $\beta$ -АР в формировании ответа организма на в-АБ [18].

#### Генетический полиморфизм $\beta$ -адренорецепторов

$\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторы играют основную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Оба подтипа адренорецепторов полиморфны. Существуют два наиболее значимых в клиническом отношении одонуклеотидных полиморфизма в гене, кодирующем  $\beta$ 1-адренорецептор, локализованном на 10 хромосоме (локус 10q25.3) [19]:

A145G (Ser49Gly) – это замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 аденина на гуанин в

положении 145, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta$ 1-адренорецептора глицина на серин в положении 49 (полиморфный маркер Gly49Ser),

C1165G (Arg389Gly) – замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин в положении 1165, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta$ 1-адренорецептора глицина на аргинин в положении 389 (полиморфный маркер Gly389Arg).

Полиморфный маркер Gly389Arg находится во внутриклеточной части  $\beta$ 1-адренорецептора, в центре связывания с G-белком, а маркер Gly49Ser локализован во внеклеточной части рецептора. Частота аллеля 49Gly приблизительно равна 15%, без расовых отличий, тогда как аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%) [17].

Показано, что у аллель 389Arg ассоциируется с более высокой активностью  $\beta$ 1-адренорецепторов в ответ на взаимодействие с агонистами (норадреналин, адреналин). При этом активность аденилатциклазы в ответ на агонист в 3 раза выше, чем для варианта 389Gly [17].

На данный момент известно, что полиморфизм гена ADRB1 ассоциирован с фармакодинамикой  $\beta$ -адреноблокаторов. В настоящее время исследования по изучению клинического значения данного полиморфизма выполнены у пациентов с АГ и ХСН.

Фармакогенетические особенности применения в-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией

Полиморфизм Ser49Gly не ассоциирован с АГ, в то же время генотип 49GlyGly связан с низкой частотой сердечных сокращений у больных АГ, независимо от терапии в-АБ. В небольшом исследовании было показано, что полиморфизм Ser49Gly не ассоциирован с изменением артериального давления (АД) при терапии метопрололом. Анализ гаплотипов по вариантам в кодонах 49 и 389 в том же самом исследовании показал, что пациенты с диплотипами 49Gly389Arg/49Ser389Gly были фактически индифферентны к метопрололу, тогда как самый большой гипотензивный ответ (снижение систолического артериального давления почти 15 mmHg) наблюдался у пациентов с диплотипом 49Ser389Arg/49Ser389Arg (другие диплотипы были промежуточными). Аллели 49Gly и 389Gly у пациентов с гипертензией не ассоциированы с отрицательным хронотропным ответом после титрования концентрации S-метопролола в плазме крови [16,23].

Активно изучается ассоциация полиморфного маркера Gly389Arg с гипотензивным действием  $\beta$ -адреноблокаторов у больных АГ. В исследованиях типа “случай-контроль” была выявлена связь аллеля 389Arg с АГ. В дискордантном исследовании было замечено, что диастолическое АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) были значительно выше у гомозигот 389ArgArg. В трех исследованиях была продемонстрирована связь этого полиморфизма со снижением АД в ответ на бета-блокаду; одно исследование не смогло подтвердить этот эффект. Антигипертензивные эффекты метопролола и атенолола были значительно больше у гомозигот 389ArgArg [24].

Степень, до которой в-адреноблокаторы притупляют вызванно-идуцированные изменения в гемодинамических параметрах, может также быть основана на различиях в генотипе.

Фармакогенетические особенности применения в-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью

Среди нейроэндокринных сдвигов, наблюдающихся при ХСН, важное место занимает стимуляция адренергической системы. Симпатическая нервная система участвует в регуляции функции сердца у людей; за счет ее активации при физической нагрузке минутный объем сердца может увеличиться в 4-5 раз.

При снижении сердечного выброса у больных ХСН приспособительным механизмом является перераспределение кровотока, который в головном мозгу и сердце поддерживается на более высоком и практически нормальном уровне, а в коже и мышцах уменьшается. Этот механизм реализуется благодаря активации симпатической нервной системы и РААС [4].

Главным механизмом быстрой регуляции сократимости миокарда является активация  $\beta$ -адренорецепторов. При ХСН нарушается передача информации через адренергическую систему на различных уровнях. Например, снижение чувствительности  $\beta_1$ -АР наблюдается при различных кардиомиопатиях, сопровождающихся ХСН, и менее выражено при ишемической кардиомиопатии. Нередко обнаруживают нарушения связывания медиаторов с  $\beta$ -АР, обусловленное их фосфорилированием или секвестрацией. Частично эти и другие изменения адренергической активации, по-видимому, носят адаптивный характер. Нарушение экспрессии гена аденилатциклазы находили только при перегрузке давлением желудочков.

При ХСН закономерно обнаруживают повышенное содержание катехоламинов в плазме, что обычно соответствует тяжести миокардиальной дисфункции и выраженности ХСН и имеет часто прогностическое значение. Последствием этого повышения считают уменьшение вариабельности сердечного ритма, причем осциллирующий как высокой, так и низкой частоты, что указывает на изменения обеих частей вегетативной нервной системы. При компенсированной гипертрофии миокарда показано уменьшение плотности рецепторов как  $\beta_1$ -адренергических, так и M2-мускариновых. Установлено, что гены, кодирующие эти 2 группы рецепторов, не активируются гемодинамическим стрессом. При этом происходит уменьшение плотности рецепторов и соответствующих мРНК и белков, однако фактически оно является относительным и связано с увеличением массы гипертрофированных кардиомиоцитов. Обсуждение роли адренергической стимуляции в прогрессировании ХСН приобретает особое значение в связи с расширяющимся использованием  $\beta$ -АБ при этой патологии. Показано улучшение чувствительности и повышение экспрессии  $\beta_1$ -АР под влиянием метапролола, что указывает на восстановление прохождения сигнала с улучшением функции миокарда. В то же время под влиянием другого бета-блокатора карведилола изменения экспрессии  $\beta_1$ -АР и улучшение функции миокарда были фактически не связаны. Однако при этом не следует забывать, что карведилол обладает также альфа-блокирующими и антиоксидантными свойствами, что может существенно влиять на гемодинамику и затенять влияние бета-блокатора на функцию сердца [20].

В мультицентровом исследовании MERIT-HF изучалась связь полиморфного маркера Gly49Ser с эффективностью метапролола у больных ХСН. Полиморфный маркер Gly49Ser не ассоциирован с развитием ХСН. Аллель 49Ser связан с относительно большей потребностью в сопутствующих лекарственных средствах во время начальной фазы титрования метапролола, но это не влияло на максимально переносимые дозы метапролола, на результаты 6-минутного теста или качество жизни. На фоне длительного применения метапролола при сходной частоте сердечных сокращений и дозе наблюдалось более выраженное снижение конечно-диастолического объема левого желудочка у пациентов, имеющих в генотипе аллель 49Gly [25]. Однако никакой связи полиморфизма с изменением фракции выброса на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами (метапролол, карведилол или бисопролол) не наблюдалось. Госпитализация и показатели смертности за пять лет были значительно ниже для пациентов, имевших в генотипе аллель 49Ser и принимавшими  $\beta$ -адреноблокаторы, а у пациентов с аллелем «дикого типа», не получавшими  $\beta$ -АБ, был наименее благоприятный прогноз. Аллель

49Ser был также связан с улучшенным выживанием в течение пяти лет у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, получающих малые дозы  $\beta$ -адреноблокаторов; в более высоких дозах эффект полиморфизма пропал [14].

Также в данном исследовании была достоверно установлена мультипликативная ассоциация полиморфного маркера Arg389Gly в присутствии полиморфизма гена  $\alpha_2C$  адренергического рецептора (ADRA2C) с ХСН у представителей негроидной расы. Аллель 389Gly был ассоциирован с более низким систолическим артериальным давлением. У пациентов, иницированных на карведилоле или бисопрололе, ни ЧСС, ни систолическое артериальное давление, ни улучшение фракции выброса левого желудочка не были связаны с полиморфизмом Arg389Gly [14]. В других исследованиях было продемонстрировано значительно большее повышение фракции выброса левого желудочка у пациентов с генотипом 389ArgArg, получавших карведилол. Кроме того, в исследовании Terra SG и соавт. (2005) было показано, что наибольшее повышение ФВ, а также снижение КДО и КСО у больных ХСН на фоне длительной терапии метапрололом наблюдались у пациентов с генотипом 389ArgArg. У пациентов, имевших в генотипе аллель 389Arg, метапролол в большей степени снижал смертность больных ХСН, по сравнению с лицами, не несущими этот аллель [14].

Результаты 6-минутного теста-ходьба, исследования качества жизни и титрования максимально переносимой дозы метапролола не отличались между генотипами. Существенное снижение смертности наблюдалось у пациентов с ХСН на фоне терапии бундололом, которые были гомозиготами по 389ArgArg, по сравнению с плацебо [19].

В настоящее время ясно, что для таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена  $\beta_1$ -адренорецептора является одним из основных факторов, связанных с эффективностью  $\beta$ -адреноблокаторов.

Таким образом, проводя генетическое тестирование по  $\beta_1$ -адренорецепторам, можно предсказать фармакологический ответ на бета-адреноблокаторы: пациенты-гомозиготы 389ArgArg будут являться «хорошими» респондентами на фармакотерапию, в то время как пациенты-гомозиготы 389GlyGly должны быть «плохими ответчиками» на терапию [19].

Для повышения эффективности и безопасности в-адреноблокаторов необходимо дальнейшее проведение фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфизма генов  $\beta$ -адренорецепторов и разработке индивидуализированных подходов назначения фармакотерапии с учетом генетических особенностей пациента.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М.: GEOTARMEД, 2004. – С 154-168.
2. Манешина, О.А. Рецепторные механизмы действия в-адреноблокаторов при артериальной гипертонии / О.А. Манешина, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – С. 29-34.
3. Минушкина, Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук / Л.О. Минушкина. – М., 2008. – 48 с.
4. Моисеев, В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С. Моисеев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – Т. 1.
5. Профилактка, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации ВНОК. 2-й пересмотр. / ВНОК. – М., 2004.
6. Сергеев, П.В. Рецепторы / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров. – М., 1999.
7. Середенин, С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – М.: МИА, 2004. – 303 с.

8. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика в-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, С. И. Смирнихина // Сердце. – Т. 5. – № 3. – С. 162-165.
9. Aarons, R.D. Elevation of B-adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration / R.D. Aarons, A.S. Nies, J. Gal et al. // J. Clin. Invest. – 1980. – Vol. 65. – P. 949-957.
10. Brodde, O.E. B1- and B2-adrenoreceptors in the human heart: properties, functions and alterations in chronic heart failure / O.E. Brodde // Pharmacol. Rev. – 1991. – V. 43. – P. 203-242.
11. Expert consensus document on B-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
12. Feldman, R.D. Leukocyte B-receptor alterations in hypertensive subjects / R.D. Feldman, L.E. Limbird, J. Nadeau et al. // J. Clin. Invest. – 1984. – Vol. 73. – P. 648-653.
13. Fraser, J. Regulation of human leukocyte beta-receptors by endogenous catecholamines / J. Fraser, J. Nadeau, D. Robertson et al. // J. Clin. Invest. – 1981. – Vol. 67. – P. 1777-1784.
14. Greenwood, D. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study / Greenwood D., Veldhuisen D.J., Cuthbert R. et al. // The European Journal of Heart Failure. – 2003. – № 5. – P. 463-468.
15. Halawa, B. Arterial hypertension. Density of alpha 1 and alpha 2 adrenergic receptors in blood platelets, beta adrenergic receptors in the lymphocytes and serum catecholamine levels / B. Halawa // Kardiol. Pol. – 1991. – Vol. 35. – P. 340-344.
16. Johnson, J.A. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol / J.A. Johnson, I. Zineh, B.J. Puckett // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 74(1). – P. 44-52.
17. Muszkat, M. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure / M. Muszkat, C.M. Stein // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – № 77(3). – P. 123-6.
18. Oyama, N. Chronic в-adrenergic receptor stimulation enhances the expression of G-protein coupled receptor kinases, GRK2 and GRK5, in both the heart and peripheral lymphocytes / N. Oyama, K. Urasawa, S. Kaneta et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 69. – P. 987-990.
19. Pacanowski, A.M. ADRB1 Gene Summary / A.M. Pacanowski, J.A. Johnson // PHARMACOLOGICAL REVIEWS. – 2007. – Vol. 59. – № 1. – P. 2-4.
20. Packer, M. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / M. Packer, M. Bristow, J. Cohn et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1349-1354.
21. Peng, Y. Clinical significance of changes in beta-adrenoreceptors in peripheral lymphocytes in patients with essential hypertension / Y. Peng, S. Ma, S. Zhang et al. // Chin. Med. – 2000. – Vol. 113. – P. 1064-1067.
22. Pharmacogenomics / Edited by M.A. Rothstein Wiley-liss. New Jersey. – 2003. – 368 p.
23. Sandberg, A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets / A. Sandberg, I. Blomqvist, U.E. Jonsson et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1988. – Vol. 33. Suppl. – P. 9-14.
24. Sofowora, G.G. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade / G.G. Sofowora, Vol. Dishy, M. Muszkat et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 73(4). – P. 366-371.
25. Terra, S.G. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure / S.G. Terra, D.F. Pauly, C.R. Lee et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77(3). – P.127-137.



## Объявление

**14-16 мая 2009** года на базе ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава и НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ будет проведена Российская научная конференция с международным участием "Фундаментальные исследования в уронефрологии", посвященная 100-летию Саратовского государственного медицинского университета.

К участию в конференции приглашаются урологи, детские урологи, нефрологи, клинические фармакологи, патофизиологи, морфологи, клинические диагносты, педиатры, эндокринологи и другие специалисты.