

Ю.С. Рудык

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ФАРМАКОГЕНЕТИКА: В ФОКУСЕ — БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лечение, β -адреноблокаторы.

Прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН) по-прежнему остается одним из самых неблагоприятных, хотя это редко осознают практикующие врачи. По данным Фремингемского исследования (1993), средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных с СН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается необыкновенно высокой и составляет 65 % для мужчин и 47 % для женщин. Среди больных с тяжелыми стадиями СН смертность еще выше и колеблется в пределах 35—50 % для одного года, 2-летняя составляет 50—70 %, а 3-летняя превышает 70 %. По тяжести прогноза СН III—IV функционального класса не уступает раку легкого IIIb стадии. То есть СН представляет серьезную общественную проблему, которую Национальный институт сердца, легких и крови США обозначил как «новую пандемию США» [1].

В последние десятилетия отмечена тенденция к снижению смертности и улучшению выживаемости больных с СН, что связывается с внедрением в практику лечения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов (β -АБ). Основная идея современного лечения пациента с СН — как можно более раннее вмешательство на самых начальных стадиях болезни, чтобы достичь максимально возможного успеха и предотвратить прогрессирование процесса. Идеальный итог терапии — возвратить пациента к нормальной жизни, обеспечивая ее высокое качество [3]. Распространенность и частота обращения пациентов с симптомами СН в Украине делает проблему оптимизации лечения СН чрезвычайно актуальной. А ее важность для практикующего терапевта трудно переоценить [2].

Сегодня β -АБ являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с СН [4, 20]. Успешно лечить таких пациентов без β -АБ — это значит существенно уменьшать возможность благоприятного влияния на течение болезни. Их применение при этом синдроме совершенно логично, поскольку активация симпатно-адреналовой системы наряду с ренин-ангиотензиновой играет

ключевую роль на всех этапах сердечно-сосудистого континуума СН. Крупные контролируемые исследования подтвердили правильность теоретических предпосылок о необходимости лечения пациентов с СН β -АБ. Однако было замечено, что клинический ответ на терапию отличается значительной вариабельностью. Сегодня неизвестны какие-либо биомаркеры, которые позволили бы предсказать, что у кого-то из пациентов препарат в определенной дозе будет эффективен, на кого-то не подействует, а у кого-то развоятся нежелательные побочные эффекты терапии. Индивидуальный режим приема и дозирования препарата устанавливает врач методом проб и ошибок, но подобный подход чреват опасностью возникновения серьезных побочных реакций. В этой связи рациональный подход к назначению препаратов может быть обеспечен путем изучения взаимоотношения лекарственных реакций и генетических особенностей конкретного пациента.

Генетическую зависимость действия лекарств в научном аспекте начали изучать задолго до раскрытия генома. Накопленные данные позволили рационализировать применение многих лекарств с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Чем больше узнавали о геноме человека, тем глубже было понимание, что в основе индивидуальной реакции на лекарственные средства может лежать полиморфизм одного нуклеотида (SNP — single nucleotide polymorphism) [52]. SNP — однонуклеотидная позиция в геномной ДНК, для которой в определенной популяции есть различные варианты последовательностей (аллели), причем редкий аллель встречается с частотой не менее 1 % [13]. Точечный нуклеотидный полиморфизм, а также более крупные генетические повреждения (делеции, хромосомные аберрации) являются формальной причиной развития как моногенных, так и мультифакторных заболеваний. Описано около 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов [53]. Получены новые данные, расширяющие представления

Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2010 р.

о генных изменениях, лежащих в основе таких классических мультифакторных заболеваний и синдромов, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СН. Вычлняются все больше моногенных форм, которые наследуются по менделеевскому типу [45, 67]. Быстрое развитие современных генетических методов исследований позволило во многих случаях решить вопрос о наследственной природе тех заболеваний, которые ранее описывали как «идиопатические», когда этиология была неизвестной. Такие генные и белковые изменения лежат в основе кардиомиопатий, существенная доля которых является моногенными наследственными заболеваниями. Идентифицировано большое количество мутаций в генах, кодирующих белки сложной сети миофиламентов и ассоциированных с ними белков, в комплексе образующих цитоскелет кардиомиоцита. Известны не менее 9 генов и около 150 мутаций в них, которые приводят к развитию гипертрофической кардиомиопатии. До 40 % всех случаев дилатационных кардиомиопатий (ДКМП) приходится на долю наследственных форм этого заболевания, вследствие мутаций в более чем 20 локусах генов, кодирующих структурные внутри- и вне-саркомерные белки [56, 76]. В последнее время накапливается все большее количество данных, свидетельствующих об отсутствии жестких границ между различными группами кардиомиопатий. Это связывают с существованием большого количества локусов, ответственных за развитие этой патологии, что существенно затрудняет проведение молекулярной диагностики и требует тщательного анализа клинической картины в каждом случае заболевания.

В течение последних десятилетий было выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с СН (табл. 1). Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов в развитии СН до настоящего времени не определена, а данные литературы очень противоречивы. Это прежде всего касается полиморфизма некоторых генов «воспаления» — генов интерлейкинов 4 и 10, промотора гена CD14. Столь противоречивые данные о связи полиморфизма этих и других генов с развитием СН можно объяснить национальными особенностями, использованием разных методик определения полиморфизма, неоднородностью обследованных групп по полу, возрасту, наличию или отсутствию факторов риска заболевания.

Особое внимание привлекает полиморфизм генов, которые влияют на семейство β -аденорецепторов (β -АР) [5, 6, 44]. Появились новые возможности для ответа на вопрос о том, все ли пациенты с СН для улучшения своего прогноза нуждаются в обязательном достижении целевых доз β -АБ. И если не удастся достичь целевой дозы β -АБ, а лишь максимально переносимой, то значит ли это, что у таких больных прогноз менее благоприятный? Остается неясным, в каких клинических ситуациях

лучше применять тот или иной β -АБ. Предполагается, что существует популяция, в той или иной степени резистентных к применению β -АБ, что, очевидно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих β -АР. В настоящем обзоре акцентировано внимание на тех полиморфизмах, которые в значительной мере влияют на функцию β -АР. По данным общегеномного исследования ассоциаций (Genomic-wide association study) β_1 -АР имеют двенадцать и β_2 -АР девять различных полиморфизмов в кодируемом участке.

Ген β_1 -АР локализован на хромосоме 10q24-26. Из упоминавшихся двенадцати известно два клинически наиболее значимых полиморфизма гена, связанных с однонуклеотидными заменами: в позиции 49 (внеклеточный N-терминальный сайт), связанный с аминокислотной заменой Ser49Gly и в позиции 389 (внутриклеточный карбокситерминальный сайт) — Arg389Gly. Ген β_2 -АР локализован на хромосоме 5q31-32. Значимыми являются Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met и Thr164Ile. Gly16Arg и Gln27Glu находятся во внеклеточном окончании рецептора, в то время как Thr164Ile на трансмембранном домене, а Val34Met является редкой мутацией в первом трансмембранном поральном домене (рис. 1) [12].

Предполагается, что эти полиморфные варианты β_1 - и β_2 -АР могут играть важную роль в клиническом течении СН. Малый полиморфизм Gly49 возникает в 15 % случаев у белой расы, у 15 % китайцев, у 13 % афро-американцев, в то время как Ser49 отличается значительной распространенностью. Arg389Gly находится в С-концевом участке цитоплазматической цепи рецептора и кодирует либо аргинин (Arg), либо глицин (Gly). Малый полиморфизм Gly389 наблюдается в 27 % случаев у белых, 29 % китайцев, 42 % афро-американцев [43]. Пропорция малых β_2 -АР полиморфизмов в популяции выглядит следующим образом: Arg16, Glu27, Ile164 — 39; 43 и менее 5 % соответственно, с редкой пропорцией Met34. Существует еще восемь дополнительных полиморфизмов β_2 -АР в промоторной части выше начального кодона (BUP — b2-AK upstream peptide), отдельные из которых наследуются вместе. Для некоторых полиморфиз-

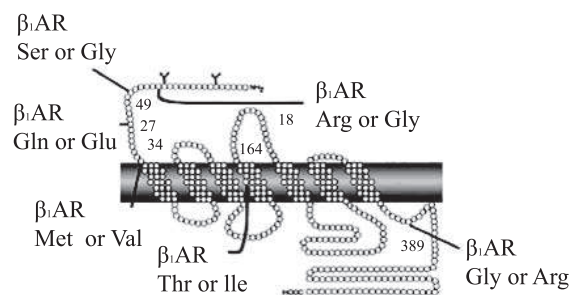


Рис. 1. Два однонуклеотидных Ser49Gly и Arg389Gly полиморфизма β_1 -АР (β_1 -АР состоит из 477 аминокислот) и четыре Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met и Thr164Ile однонуклеотидных полиморфизма β_2 -АР (β_2 -АР содержит 413 аминокислот)

Таблиця 1. Связь генетических полиморфизмов с риском развития ХСН

Ген	Хромосомный локус	Замена основания	Замена основания	Метод определения	Увеличение уровня АПФ плазмы [66]
АПФ	17q23, интрон 16	Вставка / удаление (insertion/deletion) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов	Нет	ПЦР	Увеличение уровня ангиотензиногена [57]
Ангиотензиноген	1q42-43, экзон 2	C704T	Met235Thr	ПДРФ	Снижение пресинаптического высвобождения норадреналина [59]
α_2 -АР	4p16.1, экзон 1	12-нуклеотидная делеция	Локус 322–325: Gly-Ala-Gly-Pro	ПДРФ	3-кратное увеличение активности АЦ [37]
β_1 -АР	10q24-q26, экзон 1	G1165C	Arg389Gly	ПДРФ	Десенситизация [19, 25]
β_2 -АР	5q31-q32, экзон 1	A46G	Arg16Gly	ПДРФ	Устойчивость к десенситизации [32]
β_2 -АР	5q31-q32, экзон 1	C79G	Gln27Glu	ПДРФ	Дефект сигнала [24]
β_2 -АР	5q31-q32, экзон 1	C70T	Thr134Ile	СПО	Увеличение уровня эндотелина плазмы [9, 63]
ЭТ-1	6p24.1, экзон 5	G61T	Lys198Asn	ПДРФ	Высокий уровень транскрипции [16]
ФНО-альфа	6p21.3, промотор	G238A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень синтеза ФНО-альфа [40]
Лимфотоксин альфа	6p21.3, интрон 1	G252A	Нет	ПДРФ	Низкий уровень синтеза ЭФРС [61, 72]
ЭФРС	6p21.3, промотор	G405C	Нет	ПДРФ	Снижение активности NO синтазы [51]
NO-синтаза	7q35-36, экзон 7	G894T	Glu298Asp	ПДРФ, ПЦР	Снижение активности NO синтазы [10]
NO-синтаза	7q35-36, промотор	T786C	Нет	ПДРФ	Увеличение синтеза альдостерона [22]
Синтаза альдостерона	8q22, промотор	C344T	Нет	ПДРФ, ПЦР	Увеличение синтеза ПНУП и МНУП [65]
Предсердный НУП	1p36.2, экзон 3	T2238C	Удлинение протеина с 28 до 30 аминокислот с добавлением двух Arg	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза МНУП [68, 73]
Мозговой НУП	1p36.2	G664A	Val7Met	СПО, ПЦР	Увеличение прочности промотора [50]
ИЛ-4	5q31.1, промотор	C590T	Нет	СПО	G1082A
ИЛ-10	1q31-q32, промотор	C592A	Нет	СПО	Снижение синтеза ИЛ-10 [26]
CD14	5q31, промотор	C260T	Нет	СПО	Увеличение транскрипционной активности [30]

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НУП — натрийуретический пептид; ПДРФ — полиморфизм глинных рестрикционных фрагментов; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СПО — секвенирование последовательностей олигонуклеотидов; ФНО — фактор некроза опухолей; ЭТ — эндотелин; ЭФРС — эндотелиальный фактор роста сосудов.

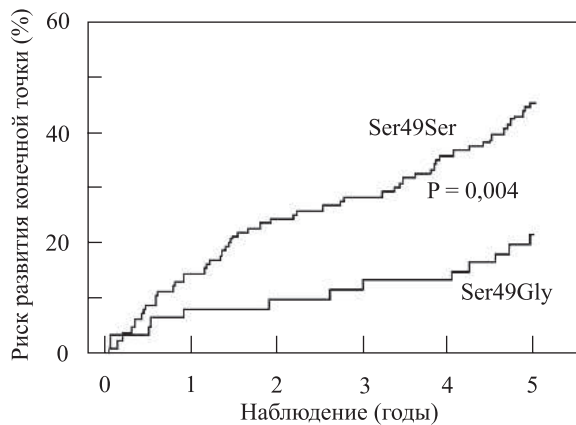


Рис. 2. Пятилетние исходы (смерть или трансплантация сердца) у пациентов с СН с различным полиморфизмом β_1 -АР [11]

мов показана міжєтнічна варіабельність в частоті алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35 %, у афро-американців — 21 %, у китайців — 7 %. Для поліморфізму Arg16Gln міжєтнічні розлики в частоті алелей виражені в меншій ступені: у європейців — 54 %, у афро-американців — 51 %, а у китайців — 41 % [29, 43, 78].

Ісследования *in vitro* показали, як впливає поліморфізм β_1 -АР на молекулярний сигнал. При вивченні культури кліток поліморфізм Gly49 мав вищу базальну та агоніст-стимулюючу активність аденилатциклази. В той же час спостерігалось зниження чутливості при стимуляції ізопроterenолом порівняно з Ser49. При поліморфізмі Gly49 також було сильне інгібуюче дієвство метопролола [31]. В іншому дослідженні базальна та агоніст-стимулююча активність аденилатциклази була однаковою для даних поліморфізмів. Однак, в цьому експерименті підтверджено зниження чутливості для Gly49 після стимуляції ізопроterenолом [38]. Внаслідок цього, що β_1 -АР є основними регуляторами серцевого ритму, можна передбачити, що поліморфізм β_1 -АР має клінічно значиме вплив на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Обнаружена асоціація поліморфізму Ser49Gly і ЧСС — у гомозигот Gly49 спостерігалась найбільш низька величина ЧСС, і кожна алель Ser збільшувала значення ЧСС [48]. Для вивчення поліморфізму Arg389Gly досліджена культура кліток з допомогою односторонньо направленої мутагенезу. Обнаружено, що клітки, «зараженні» Arg389 рецепторами, мають значущу базальну рівень активності аденилатциклази і в трикратно підвищенням при стимуляції ізопроterenолом порівняно з носителями Gly389. Ефект буциндолола відзначено тільки у носителів Arg389, але не у Gly389. Дієвство карведилола не залежало від типу поліморфізму β_1 -АР [33]. Використовуючи кардіоспецифічні трансгени на мишах, дослідники показали, що поліморфізм Arg389 пов'язаний з покращенням рецепторної функції і високою скоротливою здатністю міокарда молодих мишей. Однак у

6-місячних Arg389 мишей спостерігалось ослаблення інотропного відгуку на добутамін, зменшення сигналу β_1 -АР і зниження скоротливої здатності. У мишей з цим типом поліморфізму був фіброз міокарда і патологічна експресія фетальних і гіпертрофічних генів. Гемодинамічне вплив пропранолола було сильніше при генотипі Arg389 [42]. Для вивчення зв'язу поліморфізму β_1 -АР з відновленням міокарда були проведені дослідження *ex vivo* (ішемія і реперфузія) на мишах з «зараженими» людськими β_1 -АР. Дослідники звернули увагу, що 6-місячні миші з Arg389 мали кращу здатність до відновлення в порівнянні з мишами Gly389, тобто алельний варіант Arg389 забезпечує кардіопротективний ефект після ішемії міокарда або після реперфузійного пошкодження [8]. A. Sandilands і колеги досліджували різницю в функції між чотирма гаплотипами (гаплотип — це набір однонуклеотидних поліморфізмів, які мають тенденцію до загального успадкування) з наступними можливими комбінаціями поліморфізмів Ser49Gly і Arg389Gly: Ser-Arg (SR), Ser-Gly (SG), Gly-Arg (GR) і Gly-Gly (GG). Розлики в зв'язуючій здатності не було. Обидва малі поліморфізми (SR і SG) призводили до вираженої базальної і максимальної ізопроterenолозалежної продукції циклічного аденозинмонофосфата. GG і GR гаплотипи викликали зниження чутливості β_1 -АР в клітках з ізопроterenолом [55].

Якщо правильно передбачення про зв'язу генотипу з патогенезом СН, то повинна існувати різниця частоти зустрічальності типів поліморфізмів β_1 -АР у пацієнтів з вказаною патологією і осіб без неї. Більшість досліджень не підтвердили асоціації між ризиком розвитку СН і простим поліморфізмом β_1 -АР [12, 36, 41, 65]. В той же час в одному з невеликих досліджень було показано, що деякі гаплотипи підвищують ризик розвитку СН. Розмова йде про афро-американців-гомозигот з делецією (322—325) гена β_2 -с-АР, у яких п'ятикратно зростає ризик виникнення СН. У цих осіб з поліморфізмом Arg389 ризик синергічно збільшувався в десять разів. По думці авторів, можливим механізмом розвитку СН у пацієнтів, гомозиготних по Arg389- β_2 cdel (322—325), може бути постійна адренергічна стимуляція при поліморфізмі Arg389 в комбінації з високим рівнем пресинаптичного высвобождения норадреналіна, обумовленим затримкою його зворотного захопту з-за вказаної делеції гена β_2 -с-АР. Ризик СН при цьому генотипі АР збільшувався і у осіб білої раси, хоча він зустрічається значущо рідше, ніж у темнокожих пацієнтів [60].

В 2000 році група шведських дослідників опублікувала результати п'ятирічного спостереження за пацієнтами, страждальними ДКМП. Обнаружено, що виживаемість гомозигот Ser49Ser була в два рази нижче, ніж носителів Gly49. У авторів виникло передбачення, що наявність Gly в 49 положенні β_1 -АР забезпечує велику довготривалу кардіопротекцію (рис. 2) [11].

Другая шведская группа изучала влияние на выживаемость больных с СН полиморфизма Arg 389Gly и Ser49Gly гена β_1 -АР. Обследовано 375 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и 492 человека контрольной группы. У лиц, получавших более низкие дозы атенолола (50 % целевой дозы или ниже) показатели выживаемости не зависели от типа полиморфизма β -АР. У пациентов, принимавших высокие дозы β -АБ уровень пятилетней смертности был ниже у носителей аллеля Gly49 по сравнению с Ser49 ($P = 0,020$). Был сделан вывод, что пациенты с генотипом Ser49Ser нуждаются в более высоких дозах препарата для достижения терапевтического эффекта [36]. Есть сведения о том, что у носителей Gly389 среди пациентов с ДКМП частота эпизодов желудочковой тахикардии наблюдается значительно реже, чем у Arg389 гомозигот [27].

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм β_1 -АР может определять ответ на лечение β -АБ. Rochais и соавт. исследовали эффекты различных блокаторов β -АР — бисопролола, метопролола и карведилола. Оказалось, что карведилол у носителей Arg389 индуцирует значительную инактивацию рецепторов и приводит к более выраженному снижению базального уровня цАМФ по сравнению с вариантом Gly389 [49]. Сократительная способность сердца при Arg389 почти в 1,5 раза выше по сравнению с носителями Gly389, а карведилол существенно снижает эту сократимость преимущественно в случае Arg389 β_1 -АР [77]. Другое исследование фармакологических эффектов β -АБ у носителей аллельных вариантов гена β_1 -АР показало, что бисопролол блокировал влияние агониста β -АР добутами на гемодинамику и гуморальный статус (повышение активности ренина) в большей мере у носителей варианта Arg389, чем у носителей Gly389 [14]. Применение карведилола у 224 пациентов с СН приводило к более значительному улучшению фракции выброса у гомозигот Arg389, чем у Gly389 гомозигот [46]. Другое исследование больных с СН ($n = 61$), получавших метопролол, также подтвердило более выраженное усиление насосной функции левого желудочка у гомозигот Arg389 по сравнению с носителями Gly389, а также уменьшение конечнодиастолического диаметра у носителей Gly49 по отношению к Ser49 гомозиготам [64]. В то же время в когортном исследовании 199 европейцев с СН, получавших карведилол или бисопролол, улучшение фракции выброса левого желудочка не зависело от типа полиморфизма β_1 -АР или β_2 -АР

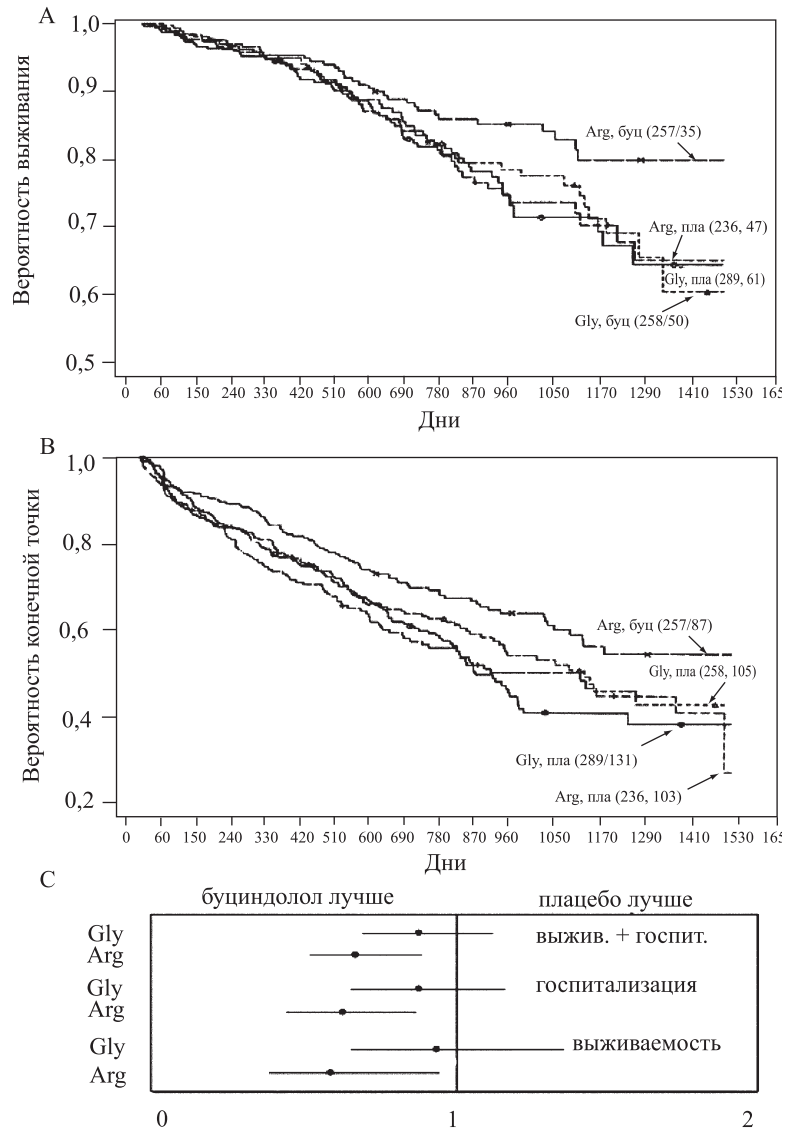


Рис. 3. Влияние лечения на конечные точки в плацебоконтролируемом исследовании бунцинолола BEST в зависимости от генотипа β_1 -АР (анализ Karlan — Meier: А — влияние бунцинолола на выживаемость; В — влияние бунцинолола на комбинированную точку — выживаемость или госпитализация; С — графическое представление отношения рисков и доверительных интервалов (ДИ); буц — бунцинолол, пла — плацебо [61])

[17]. Мета-анализ трех приведенных исследований, в которых оценивали зависимость эффектов β -АБ на левожелудочковое ремоделирование от типа Arg389Gly полиморфизма у больных с синдромом СН, позволил установить достоверное улучшение фракции выброса у гомозигот Arg389 по сравнению с носителями Gly389.

В рамках клинического исследования BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) была изучена связь полиморфизма Arg389Gly с клинической эффективностью применения β -АБ бунцинолола у больных с СН III—IV класса NYHA. После проведенного фармакогенетического анализа образцов ДНК не выявлено различий в базовых характеристиках больных с генотипом Arg389 и носителей Gly389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg389Gly). Было обнаружено, что у гомози-

Таблица 2. Ассоциации полиморфизмов β -АР с сердечной недостаточностью

Однонуклеотидный полиморфизм	Вариант полиморфизма	Размер выборки	Этническая группа	Ассоциации					Источник
				Риск / частота	Выживаемость	Толерантность к нагрузке	Фармакогенетическая связь с β -АБ		
							ГД ответ или влияние на ремоделирование ЛЖ	Влияние на выживаемость	
β_1 -АР									
Arg389Gly	Arg389	399	Е	—					[65]
	Arg389	159	С	—					[58]
	Arg389 α_2 c (322-325) ¹	78	Т	+					[58]
	Arg389 α_2 c (322-325) ¹	490	Е	—					[41]
	Arg389Gly16Gln271	490	Е	+ (Тренд)					[15]
	Arg389	171	Е		—				[21]
	Arg389	444	Е		—				[18]
	Arg389	525	С (20 %)		—				[33]
	Arg389	263	Е			+			[69]
	Arg389	83	Н			+			[54]
	Gly389	199	Е				—		[17]
	Gly389	224	С				+		[45]
	Gly389	1040	С (20 %)					+	[33]
	Gly389	184	Е					—	[36]
	Gly389	307	Е				—	—	[74]
Ser49Gly	Gly49	37	Е	+					[47]
	Ser49	184	Е		+				[11]
	Ser49	171	Е		+				[21]
	Ser49	444	Е		—				[18]
	Ser49	263	Е			+			[69]
	Ser49	83	Н			—			[54]
	Ser49	199	Е				—		[17]
	Ser49	54	С (30 %)				+		[62]
	Ser49	184	Е					+	[36]
β_2 -АР									
Arg16Gly, Gln27Glu,	Gly16Gln27Arg3891	490	Е	+ (Тренд)					[15]
	Arg16Gln271	227	Е (18 %)		+				[56]
	Gly16 и Glu27	444	Е		—				[18]
	Gly16 и Gly16Gln271	232	С (20 %)			+			[70]
	Arg16	68	Н			+			[75]
	Gly16 and Glu27	199	Е				—		[17]
	Gln27	80	Н				+		[28]

Продолжение табл. 2.

Thr164Ile	Ile164	257	C (20%)		+			[34]
		171	E		-			[21]
		444	E		-			[18]
		36	E			+		[70]
		199	E				-	[17]

Примечание. ¹ — галлотип; E — европейцы; T — темнокожие; C — смешанная раса (% неевропейцы); H — неизвестно; ГД — гемодинамика; ЛЖ — левый желудочек; Тренд — когда $0,05 < P < 0,1$; + положительная ассоциация; — отрицательная ассоциация.

гот Arg389, получавших буциндолол, прогноз в отношении смертности (HR = 0,62, 95 % ДИ = 0,40—0,96, P = 0,03) оказался достоверно лучше, чем у носителей Gly389 (HR = 0,90, 95 % ДИ = 0,62—1,30, P = 0,57), а также у тех носителей Arg389, которые не получали β-АБ. Риск развития комбинированной точки (смерть или госпитализация) в случае Arg389 также был достоверно ниже (HR = 0,66, 95 % ДИ = 0,50—0,88, P = 0,004) в отличие от носителей Gly389 (HR = 0,87, 95 % ДИ = 0,67—1,11, P = 0,25) (рис. 3). Следует заметить, что у афро-американцев положительный эффект β-блокады был гораздо менее выраженным, что соответствовало редкой встречаемости у них аллеля Arg389 [59]. Результаты фармакогенетического анализа, проведенного после неудачного в целом для буциндолола проекта BEST, пробудили интерес многих фармацевтических компаний к генетическим исследованиям. Одна из таких компаний Arca Discovery, имеющая лицензию на производство буциндолола, обратилась в FDA с просьбой разрешить выпуск этого β-АБ с целью применения его при СН вместе с тест-системами для определения типа полиморфизма Arg389Gly. Вместе с тем не всегда подтверждается связь эффективности β-АБ с генетическим профилем β₁-АР. В рамках двойного слепого рандомизированного проспективного исследования MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure, n = 600) не выявлено влияния полиморфизма Arg389Gly гена β₁-АР на частоту госпитализаций и смертность больных с СН, принимавших метопролола сукцинат [74].

Ассоциация полиморфизма β₂-АР с клиническим течением СН и откликом на лечение β-АБ менее убедительна. Показано, что полиморфизм Glu27β₂-АР связан с повышением уровня АД. У гомозигот Glu27Glu наблюдались более высокие значения АД и риск развития АГ по сравнению с гомозиготами Gln27Gln [23]. В другом исследовании оценивали эффективность целипролола у пациентов с СН с полиморфизмом гена β₂-АР Gln27Glu (n = 80). Срок наблюдения составил более 5 мес. По окончании исследования больные были разделены на две группы — с хорошим (увеличение фракции выброса более 10 %) и недостаточным терапевтическим эффектом. Оказалось, что среди

пациентов с хорошим откликом на лечение доля гомозигот по Gln27Gln была значительно ниже — 27 % против 63 % [28]. Для двух других важных видов полиморфизма Arg16Gly и Gln27Glu не отмечено функциональных изменений, связанных с аденилатциклазной активностью, но показаны физиологические отличия в ответ на стимуляцию агонистами [29]. Гомозиготы Gln27Gln, характеризующиеся сниженной экспрессией гена по сравнению с Glu27Glu, отличались более низкой выживаемостью, но разница между генотипами не была статистически достоверной. Такая же тенденция отмечена для генотипа Gly16 по сравнению с Arg16. Авторы предполагают, что комбинации трех полиморфных локусов могут оказывать синергический эффект на развитие СН [35]. При оценке физиологической значимости генетической гетерогенности β₂-АР в различных популяциях установлено, что замена Thr на Ile (аминокислота 164) в четвертом экзоне трансмембранного связывающего домена ведет к снижению аффинности рецептора к катехоламинам и некоторым агонистам β-АР, уменьшению базальной и стимулированной адреналином активности аденилатциклазы и нарушению стимулированной агонистами секвестрации. У пациентов с застойной СН и аллелем Ile164 отмечено достоверное снижение выживаемости и толерантности к физическим нагрузкам [44]. В другом исследовании, включавшем 259 пациентов с СН II—IV функциональных классов NYHA, усилия были сконцентрированы на выяснении роли полиморфных локусов в прогрессировании заболевания. Выживаемость в первый год среди пациентов с Ile164 составила 42 % по сравнению с 76 % для носителей «дикого типа» Thr164 (P = 0,019). Генотип Ile164 встречался только в гетерозиготном состоянии. Согласно кривой выживаемости Kaplan — Meier, у носителей мутантного аллеля отмечался более высокий уровень летальности после трансплантации сердца по сравнению с «диким типом» [33]. На рис. 4 представлены морфологические проявления различных полиморфизмов в 164-й позиции β₂-АР. У пациента, страдавшего ДКМП, была выявлена аллель Ile164.

Основные сведения, касающиеся связи полиморфизмов генов β₁-АР и β₂-АР, суммированы в табл. 2.

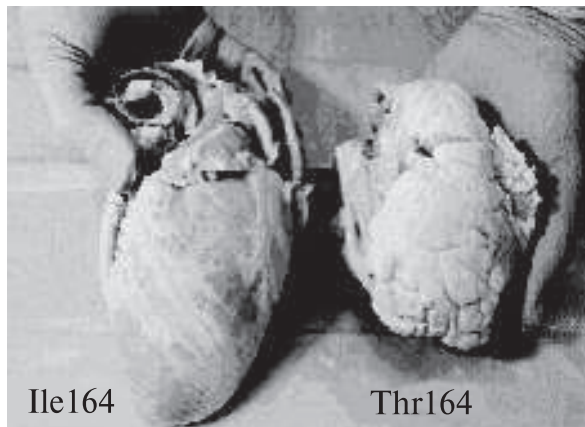


Рис. 4. Сердца двух пациентов с различным типом полиморфизма в 164-й позиции β_2 -АР

Экспрессия β_3 -АР отмечена преимущественно в адипозной ткани, а также в пищеварительном канале, где этот тип рецепторов регулирует релаксацию гладкомышечных клеток [29]. Функция этого подтипа рецепторов связана с регуляцией липогенеза и термогенеза. Роль полиморфизма гена β_3 -АР отмечена, главным образом, в развитии метаболических нарушений. Частота встречаемости полиморфизма Thr64Arg в первой внутриклеточной петле β_3 -АР у афро-американцев составляет 0,10, у испанцев — 0,16, у европейцев — 0,08 и 0,18 — у американцев японского происхождения [29]. У гетерозигот отмечена повышенная чувствительность на прессорный эффект норадреналина по сравнению с гомозиготами Thr64. Спонтанная регуляция и стимулированная глюкозой секреции инсулина была снижена у Arg64 по сравнению с Thr64 в культуре клеток, экспрессирующих β_3 -АР. Walston et al. установили, что гомозиготы Arg64 секретируют меньше инсулина в ответ на инфузию глюкозы и имеют более высокий уровень глюкозы натощак по сравнению с гомозиготами Thr64 [71]. Этот эффект может лежать в основе раннего развития сахарного диабета II типа. Другие исследователи не наблюдали такой закономерности. Противоречивость результатов может быть связана с полом пациентов, их возрастом и этническим происхождением, модифицирующих эффект этого полиморфизма. У женщин прослеживается значительная связь полиморфизма Thr64Arg гена β_3 -АР с повышением индекса массы тела [11, 39].

Большинство исследований убеждает в том, что генетический полиморфизм β -АР позволяет выделить среди пациентов с СН «респондеров» к β -АБ, а высокая степень распространенности в популяциях отдельных видов полиморфизма генов β -АР делает возможной разработку индивидуальных схем лечения СН с учетом фармакогенетического профиля пациента.

Сегодня многие врачи имеют ложное предубеждение о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При этом от больного нужно всего лишь 1 мл крови из вены. Многие врачи даже не задумываются, что фармакогенетический тест выполняется раз и на всю жизнь. При этом не имеет никакого значения то, когда взят материал для фармакогенетического тестирования (при обострении заболевания или в период ремиссии, до еды или после). Что касается стоимости, то для определения одного полиморфизма она не превышает стоимости анализа, выполняемого с помощью ПЦР (например, исследование на ВИЧ-инфекцию). Кроме того, сегодня активно разрабатывают так называемые ДНК-чипы, с помощью которых у пациента можно быстро определить несколько десятков генетических полиморфизмов, определяющих чувствительность к тем или иным лекарственным средствам. Уже один такой фармакогенетический ДНК-чип разрешен к применению в Европе (Ампличип Р-450), он создан для выбора нейрелептиков и антидепрессантов и режимов дозирования. Также создан фармакогенетический чип в НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН. Вероятно, в скором времени будут созданы кардиологические, пульмонологические, гастроэнтерологические, онкологические, психиатрические и другие чипы. Речь идет о создании в скором будущем фармакогенетического паспорта пациента. При этом врач, даже видя больного впервые, посмотрев в его фармакогенетический паспорт, может выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе [7]. Сотрудники отдела клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН України» работают сегодня над проблемой оптимизации лечения больных с СН с учетом фармакогенетического профиля.

Персонализированная медицина, и в частности клиническая фармакогенетика, изучающие наследственные основы индивидуального ответа на лекарственные препараты, интенсивно развивается. Концептуальную основу персонализированной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме. Сегодня генетические исследования, многие из которых проводятся в рамках многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых проектов, преследуют две стратегические цели — более глубокое понимание патофизиологии процесса с возможностью стратификации риска заболевания, его осложнений и разработка индивидуального подхода к лечению пациентов на основе идентификации «респондеров» к специфическому лечению. Следует подчеркнуть, что любое генетическое тестирование в рамках предиктивной (профилактической) медицины оправдано лишь в том случае, когда его результаты подкреплены вескими медицинскими рекомендациями. Для их создания необходимо широкое привлечение специалистов по медицинской генетике, компетентных в вопросах фармакотерапии и клиницистов соответствующего профиля, владеющих основами профилактической медицины. Само по себе генетическое тестирование, не подкрепленное квалифицированной ме-

дико-генетической консультацией, лишено смысла и, по большому счету, может быть только вредным.

Предиктивная медицина, то есть медицина, основанная на клиническом понимании функций генома, делает первые шаги. Вместе с тем накопленные данные фармакогенетических исследований с большой долей оптимизма позволяют предположить, что индивидуальный подход к пациенту, базирующийся на научной интерпретации результатов исследования генетического полиморфизма и их сопоставления с данными клиничес-

ких, лабораторных и инструментальных методов исследования позволит осуществить раннюю диагностику генетически детерминированного риска развития сердечно-сосудистого заболевания, его прогрессирования и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса. Речь идет о недалеком будущем, когда каждый человек сможет получить полную информацию об уникальных особенностях своего генома.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, № 3. — <http://www.conmed.ru/media/consilium>.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов. — К.: Морион, 2002. — 136 с.
3. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Практическая медицина, 2008. — 414 с.
4. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостаточності у дорослих / Ред. Л.Г. Воронков. — К.: Четверга хвиля, 2006. — 47 с.
5. Рудык Ю.С., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Влияние полиморфизма генов аденорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективность бета-адреноблокаторов // *Практична ангіологія*. — 2008. — Т. 2 (13). — С. 14—20.
6. Рудык Ю.С., Пивовар С.Н. Фармакогенетика: от разработки новых лекарственных средств до индивидуализации лечения больных хронической сердечной недостаточностью // *Здоров'я України*. — 2008. — № 5/1. — С. 60—62.
7. Сычев Д. Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии // www.zdrav.net/analysis/lechit.
8. Akhter S., D'souza K., Petrashevskaya N., et al. Myocardial beta-1-adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — H1427—H1432.
9. Barden A.E., Herbison C.E., Beilin L.J., et al. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism, blood pressure, and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1775—1782.
10. Binkley P.F., Nunziatta E., Liu-Stratton Y. et al. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure // *Europace*. — 2005. — Vol. 149. — P. 342—348.
11. Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A. et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1853—1858.
12. Brodde O.-E. Beta(1) and beta(2) adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses // *Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 117. — P. 1—29.
13. Brookes A.J. The essence of SNP // *Gene*. — 1999. — Vol. 234. — P. 177—186.
14. Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 2111—2115.
15. Covolo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1534—1541.
16. D'Alfonso S., Richardi P.M. A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNF alpha promoter region // *Immunogenetics*. — 1994. — Vol. 38. — P. 150—154.
17. De Groote P., Helbecque N., Lamblin N. et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure // *Pharmacogenet Genomics*. — 2005. — Vol. 15, №3. — P. 137—142.
18. 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. — Vol. 7. — P. 966—973.
19. Dishy V., Sofowora G., Xie H. et al. The effect of common polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitisation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1030—1035.
20. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2389—2442.
21. Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 117. — P. 451—458.
22. Genetic risk assessment in heart failure: impact of genetic variation of aldosterone synthase promoter polymorphism description/claims. Brief Patent Description. — 2006, Application under 35 USC 119 to US. Application No.60/ 722,995.
23. Gratz G., Fortin J., Labugger R. et al. β 2-Adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 1425—1430.
24. Green S.A., Cole G., Jacinto M. et al. A polymorphism of the human β 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 23116—23121.
25. Green S.A., Turki J., Innis M. et al. Amino-terminal polymorphisms of the human β 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // *Biochemistry*. — 1994. — Vol. 33. — P. 9414—9419.
26. Hobbs K., Negri J., Klinnert M. et al. Interleukin-10 and transforming growth factor- β promoter polymorphisms in allergies and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1958—1962.

27. 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 // *Circulation*. — 2002. — Vol. 66. — P. 723—728.
28. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-adrenergic receptor genotype influence the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // *Pharmacogenetics*. — 2003. — Vol. 13. — P. 379—382.
29. Kirstein S.L., Insel P.A. Autonomic Nervous System Pharmacogenomics: A Progress Report // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56. — P. 31—52.
30. LeVan T.D., Bloom J.W., Bailey T.J. et al. A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 5838—5844.
31. Levin M., 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. — Vol. 277. — P. 30429—30435.
32. Liggett S.B. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — S156—S162.
33. Liggett S.B., Mialet-Perez J., Thaneemit-Chen S. et al. A polymorphism within a conserved β 1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and b-blocker response in human heart failure // *PNAS*. — 2006. — Vol. 103, № 30. — P. 11288—11293.
34. Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L. et al. The Ile164beta(2)-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1534—1539.
35. Lobbmeyer M.T., Gong Y., Terra S.G. et al. Synergistic polymorphisms of beta(1) and alpha(2c)-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure // *Pharmacogenet. Genom.* — 2007. — Vol. 17. — P. 277—282.
36. Magnusson Y., Levin M.C., Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 78, № 3. — P. 221—231.
37. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G., et al. Common polymorphisms of β 1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 897.
38. Mcgraw D.W., Forbes S.L., Kramer L.A., et al. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human 2-adrenergic receptor regulate receptor expression // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1927—1932.
39. Mentuccia D., Proietti-Pannunzi L., Tanner K. et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the β 3-adrenergic receptor // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 880—883.
40. Messer G., Spengler U., Jung M.C. et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF- β gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF- β production // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 209—219.
41. Metra M., Zani C., Covolo L. et al. Role of beta(1) and alfa(2c)-adrenergic receptor polymorphisms and their combination in heart failure: a case control study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2006. — Vol. 8. — P. 131—135.
42. Mialet-Perez J., Rathz D., Petrashevskaya N. et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1300—1305.
43. Moore D., Mason D., Green S. et al. Racial differences in the frequencies of cardiac beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c!45A>G and c!165G>C // *Hum. Mutat.* — 1999. — Vol. 14. — P. 271.
44. Muthumala A., Drenos F., Elliott P.M. et al. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 3—13.
45. Paynter N.P., Chasman D.I., Buring J.E. et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3 // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 65—72.
46. Perez J.M., Rathz D.A., Petrashevskaya N.N. et al. [beta]1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1300—1305.
47. Podlowski S., Wenzel K., Luther H.P. et al. Beta 1-adrenoreceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? // *J. Mol. Med.* — 2000. — Vol. 78. — P. 87—93.
48. Ranade K. A polymorphism in the b1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 70. — P. 935—942.
49. Rochais F., Vilardaga J.P., Nikolaev V.O. et al. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 229—235.
50. Rosenwasser L.J., Klemm D.J., Dresback J.K. et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — Vol. 25 (suppl. 2). — P. 74—78.
51. Rossi G.P., Taddei S., Virdis A. et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 938—945.
52. Sabatine M.S., Seidman J.G., Seidman C.E. Cardiovascular genomics // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — e450—e455.
53. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C. et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 928—933.
54. Sandilands A., Parameshwar J., Large S. et al. Confirmation of a role for the 389R>G [beta]-1 adrenoceptor polymorphism on exercise capacity in heart failure // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — P. 1613—1614.
55. Sandilands A., Yeo G., Brown M.J. et al. Functional responses of human [beta] adrenoceptors with defined haplotypes for the common 389R>G and 49S>G polymorphisms // *Pharmacogenetics*. — 2004. — Vol. 14. — P. 343—349.
56. Sebillon P., Bouchier C., Bodot L.D. et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequence of these mutations // *J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 40. — P. 560—567.
57. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Hansen A.T. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease. A meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1269—1275.
58. Shin J., Lobbmeyer M.T., Gong Y. et al. Relation of [beta]2-adrenoreceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 250—255.
59. Small K.M., Forbes S.L., Rahman F.F. et al. A four amino acid deletion polymorphism in the third intracellular loop of the human alpha 2C-adrenergic receptor confers impaired coupling to multiple effectors // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 23059—23064.
60. Small K.M., Wagoner L.E., Levin A.M. et al. Synergistic polymorphisms of beta(1)- and alfa(2C)-adrenergic receptors

and the risk of congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1135—1142.

61. *Stephen B., Liggett S.* BEST Substudy: Beta 1-adrenergic Receptor Polymorphism and the Prediction of Clinical Response in the beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; September 12—15, 2004; Toronto, Ontario, Canada.

62. *Stevens A., Soden J., Brenchley P.E. et al.* Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 812—816.

63. *Tanaka C., Kamide K., Takiuchi S. et al.* Evaluation of the Lys198Asn and 134delA genetic polymorphisms of the endothelin 1 gene // *Hypertens. Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 367—371.

64. *Terra S.G., Hamilton K.K., Pauly D.F. et al.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2005. — Vol. 15. — № 4. — P. 227—234.

65. *Tesson F., Charron P., Peuchmaurd M. et al.* Characterization of a unique genetic variant in the beta(1)-adrenoreceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 1025—1032.

66. *Tiret L., Rigat B., Visvikis S. et al.* Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51. — P. 197—205.

67. *Tregouet D-A., Konig I.R., Erdmann J. et al.* Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease // *Nat. Genet.* — 2009; DOI: 10.1038/ng.314. Available at: <http://www.nature.com/ng>.

68. *Vassalle C., Adreassi M.G.* Genetic polymorphism of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of cardiovascular disease: what lies on the horizon // *Clinical Chem.* — 2009. — Vol. 55. — P. 878—887.

69. *Wagoner L.E., Craft L.L., Zengel P. et al.* Polymorphisms of the [beta]1-adrenergic receptor predict exercise

capacity in heart failure // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 144. — P. 840—846.

70. *Wagoner L.E., Craft L.L., Singh B. et al.* Polymorphisms of beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 834—840.

71. *Walston J., Silver K., Bogardus C. et al.* Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta3-adrenergic-receptor gene // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 343—347.

72. *Watson C.J., Webb N.J.A., Bottomley M.J. et al.* Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // *Cytokine.* — 2000. — Vol. 12. — P. 1232—1235.

73. *Weber M., Burian M., Dragutinovic I. et al.* Genetic polymorphism of the type A human natriuretic peptide receptor (NPR-A) gene contributes to the interindividual variability in the BNP system // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 482—489.

74. *White H., De Boer R., Maqbool A. et al.* An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // *Eur. J. Heart Failure.* — 2003. — Vol. 5. — P. 463—468.

75. *Wolk R., Snyder E.M., Somers V.K. et al.* Arginine 16 glycine [beta]2-adrenoreceptor polymorphism and cardiovascular structure and function in patients with heart failure // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2007. — Vol. 20. — P. 290—297.

76. *Woo A., Rakowski H., Liew J.C. et al.* Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis // *Heart.* — 2003. — Vol. 89. — P. 1179—1185.

77. *Yancy C.W.* Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1358—1364.

78. *Zaug M., Schaub M.* Genetic modulation of adrenergic activity in the heart and vasculature: implication for perioperative medicine // *Anesthesiol.* — 2005. — Vol. 102. — P. 429—446.

Ю.С. Рудик

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ І ФАРМАКОГЕНЕТИКА: У ФОКУСІ — БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Серцева недостатність (СН) є поширеним патологічним станом. Бета-адренорецептори відіграють провідну роль у регуляції роботи серця. Хронічна активація бета-адренорецепторів, пов'язана з патогенезом СН, і блокада бета-адренорецепторів поліпшують прогноз при систолічній дисфункції лівого шлуночка. Встановлено, що поліморфізми генів бета-адренорецепторів асоційовані з фенотипами СН і фармакогенетичною взаємодією з блокаторами бета-адренорецепторів. Є свідчення, що різні поліморфізми бета-адренорецепторів пов'язані з патогенезом, прогресуванням та відповіддю на бета-адреноблокатори при СН. У майбутньому визначення генних асоціацій допоможе ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку СН або тих, у кого малоімовірна користь від застосування бета-адреноблокаторів, чи хворих, у яких ефективною буде агресивна терапія.

Yu.S. Rudyk

HEART FAILURE AND PHARMACOGENETICS: BETA ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS IN FOCUS

Heart Failure (HF) is a common disorder associated with substantial morbidity. It is well established that beta adrenergic receptors play the primary role in the cardiac performance regulation. Chronic activation of beta-adrenergic receptors is associated with the HF pathogenesis, and beta-adrenergic receptors blockade improves prognosis at left ventricular systolic dysfunction. It has been established that gene polymorphisms of beta adrenergic receptor is associated with HF phenotypes, and with pharmacogenetic interaction with beta adrenergic receptor blockers. The evidences exist that different polymorphisms in beta adrenergic receptor are involved in the pathogenesis, progression and response to beta blockers at HF. The future detection of genotypic associations will allow identification of patients with the high risk of HF development, or those who will unlikely benefit from beta blockers administration, and patients for whom aggressive therapy may be effective. HF, or who are unlikely to benefit from beta blockers, and such patients may benefit from aggressive therapy.