ХСН и генетический полиморфизм: роль β-адренорецепторов

Ю.С. Рудык
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

В 1960 г., когда госпитальная статистика США зарегистрировала рекордное число больных с диагнозом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) среди всех госпитализированных, ХСН заявила о себе как серьезная общественная проблема. В последующем заболеваемость ХСН оказалась столь высокой, что Национальный институт сердца, легких и крови США обозначил эту проблему, как «новую пандемию США» [1]. Оказалось, что по масштабам и скорости распространения ХСН сопоставима с самыми опасными инфекционными эпидемическими заболеваниями. С экономической стороны затраты развитых стран, связанные с лечением ХСН, превышают таковые для терапии больных с инфарктом миокарда и онкологической патологией вместе взятыми, составляя 2-3% всего бюджета здравоохранения, и являются своеобразным барометром важности проблемы. Главная идея современной тактики лечения больного с ХСН – это попытка начать терапию как можно раньше, 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 обращаемости пациентов с симптомами ХСН в Украине делает проблему оптимизации лечения ХСН чрезвычайно актуальной. А ее важность для практикующего терапевта трудно переоценить [2].

В настоящее время β-адреноблокаторы (β-АБ) являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ХСН [4, 17]. Успешно лечить таких пациентов без β-АБ – это значит существенно уменьшать возможность благоприятного влияния на течение заболевания. Их применение при данном синдроме совершенно логично, поскольку активация симпато-адреналовой системы наряду с ренин-ангиотензиновой играет ключевую роль на всех этапах сердечно-сосудистого континуума ХСН. Крупные контролируемые исследования подтвердили правильность теоретических предпосылок о необходимости лечения ХСН β-АБ. Однако было замечено, что клинический ответ пациентов с ХСН на лечение β-АБ отличается значительной вариабельностью. В настоящее время не известны 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 разовьются нежелательные побочные эффекты терапии. Индивидуальный режим приема и дозирования препарата устанавливается врачом 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 становилось яснее, 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 некоторой популяции имеются 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. В настоящее время описано около 2,5 тысяч моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов [51].

В течение последних десятилетий было выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с ХСН (табл.). Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов в развитии ХСН до настоящего времени не определена, а данные литературы отличаются заметной противоречивостью. Это прежде всего касается полиморфизма некоторых генов «воспаления» –

генов интерлейкинов 4 и 10, промотора гена CD14. Наличие столь противоречивых данных о связи полиморфизма этих и других генов с развитием ХСН 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-адренорецепторов (β-АР) [5, 6, 44].

Появились новые возможности для ответа на вопрос о том, все ли пациенты с ХСН для улучшения своего прогноза нуждаются в обязательном достижении целевых доз β-АБ. И если не удается достичь целевой дозы β-АБ, а лишь его максимально переносимой дозы, значит ли это, что у таких больных прогноз менее благоприятный? На сегодняшний день 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. Данный обзор акцентирует внимание на тех полиморфизмах, которые в значительной мере оказывают влияние на функцию β-АР.

Таблица. Связь генетических полиморфизмов с риском развития ХСН

Ген	Хромосомный локус	Замена основания	Замена аминокислоты	Метод определения	Функциональный эффект (источник)
АПФ	17q23, интрон 16	Вставка/удаление (insertion/deletion) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов	Нет	ПЦР	Увеличение уровня АПФ плазмы [64]
Ангиотензиноген	1q42-43, экзон 2	C704T	Met235Thr	ПДРФ	Увеличение уровня ангиотензиногена [55]
α_{2c}-АР	4p16.1, экзон 1	12-нуклеотидная делеция	Локус 322-325: Gly-Ala-Gly-Pro	ПДРФ	Снижение пресинаптического высвобождения норадреналина [57]
β_1-АР	10q24-q26, экзон 1	G1165C	Arg389Gly	ПДРФ	3-кратное увеличение активности АЦ [37]
β_2-АР	5q31-q32, экзон 1	A46G	Arg16Gly	ПДРФ	Десенситизация [19, 25]
β_2-АР	5q31-q32, экзон 1	C79G	Gln27Glu	ПДРФ	Устойчивость к десенситизации [32]
β_2-АР	5q31-q32, экзон 1	C70T	Thr134Ile	СПО	Дефект сигнала [24]
ЭТ-1	6p24.1, экзон 5	G61T	Lys198Asn	ПДРФ	Увеличение уровня эндотелина плазмы [9, 61]
ФНО-альфа	6p21.3, промотор	G238A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень транскрипции [16]
Лимфотоксин альфа	6p21.3, интрон 1	G252A	Нет	ПДРФ	Высокий уровень синтеза ФНО-альфа [40]
ЭФРС	6p21.3, промотор	G405C	Нет	ПДРФ	Низкий уровень синтеза ЭФРС [60, 69]
NO-синтаза	7q35-36, экзон 7	G894T	Glu298Asp	ПДРФ, ПЦР	Снижение активности NO-синтазы [50]
NO-синтаза	7q35-36, промотор	T786C	Нет	ПДРФ	Снижение активности NO-синтазы [10]
Синтаза альдостерона	8q22, промотор	C344T	Нет	ПДРФ, ПЦР	Увеличение синтеза альдостерона [22]
Предсердный НУП	1p36.2, экзон 3	T2238C	Удлинение протеина с 28 до 30 аминокислот с добавлением двух Arg	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза ПНУП и МНУП [65]
Мозговой НУП	1p36.2	G664A	Val7Met	СПО, ПЦР	Увеличение синтеза МНУП [65, 70]
ИЛ-4	5q31.1, промотор	C590T	Нет	СПО	Увеличение прочности промотора [49]
ИЛ-10	1q31-q32, промотор	G1082A 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 длинных рестрикционных фрагментов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; СПО – секвенирование последовательностей олигонуклеотидов; ФНО – фактор некроза опухолей; ЭТ – эндотелин; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов.

По данным общегеномного исследования ассоциаций (Genomic-wide association study), 1-АР имеют двенадцать и β_2-АР – девять различных полиморфизмов в кодируемом участке.

Ген β_1-АР локализован на хромосоме 10q24-26. Из 12 упоминавшихся 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 портальном домене (рис. 1) [12].

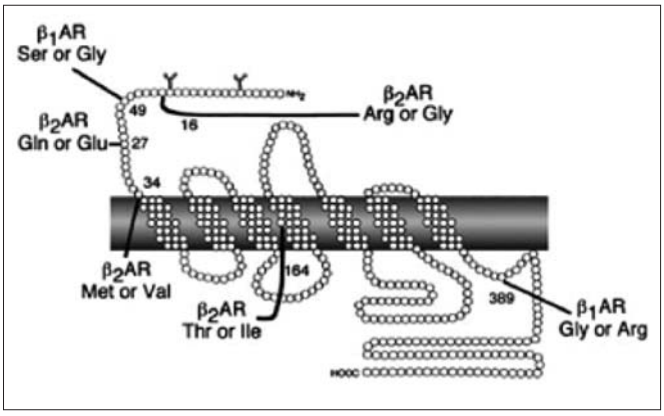

Рис. 1. Два однонуклеотидных Ser49Gly и Arg389Gly полиморфизма b1-АР (b1-АР состоит из 477 аминокислот) и четыре Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met и Thr164Ile однонуклеотидных полиморфизма b 2-АР (b 2-АР содержит 413 аминокислот)

Предполагается, что эти полиморфные варианты β_1- и β_2-АР могут играть важную роль в клиническом течении ХСН. Малый полиморфизм Gly49 возникает в 15% случаев у представителей европеоидной расы, 15% – у монголоидной, 13% – негроидной, 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 представителей европеоидной расы, 29% – монголоидной, в 42% случаев – негроидной [31]. 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 8 дополнительных полиморфизмов β_2-АР в промоторной части выше начального кодона (BUP – β_2-АК upstream peptide), отдельные из которых наследуются вместе. Для некоторых полиморфизмов показана межэтническая вариабельность в частоте аллелей: Gln27Glu у европейцев встречается с частотой 35%, у афроамериканцев – 21%, у китайцев – 7%. Для полиморфизма Arg16Gln межэтнические различия в частоте аллелей выражены в меньшей степени: у представителей европеоидной расы – 54%, у негроидной – 51%, а у монголоидной – 4% [29, 43, 74].

Исследования in vitro показали, как влияет полиморфизм β_1-АР на молекулярный сигнал. При изучении культуры клеток полиморфизм Gly49 обладал более высокой базальной и агонист-стимулирующей активностью аденилатциклазы. В то же время наблюдалось снижение чувствительности при стимуляции изопротеренолом по сравнению с Ser49. При полиморфизме Gly49 также отмечалось сильное ингибирующее действие метопролола [31]. В другом исследовании базальная и агонист-стимулирующая активность аденилатциклазы была одинакова для данных полиморфизмов. Однако в этом эксперименте было подтверждено снижение чувствительности для Gly49 после стимуляции изопротеренолом [38]. Вследствие того что β_1-АР являются основными регуляторами сердечного ритма, можно предположить, что полиморфизм β_1-АР оказывает клинически значимое влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Обнаружена ассоциация полиморфизма Ser49Gly и ЧСС – у гомозигот Gly49 наблюдалась наиболее низкая величина ЧСС, и каждая аллель Ser увеличивала значение ЧСС [47]. Для изучения полиморфизма Arg389Gly выполнялось исследование культуры клеток с помощью односторонне направленного мутагенеза. Исследователи обнаружили, что клетки, «зараженные» Arg389 рецепторами, обладают значительным базальным уровнем активности аденилатциклазы и троекратным повышением при стимуляции изопротеренолом по сравнению с носителями Gly389. Эффект буциндолола отмечен только у носителей Arg389, но не у Gly389. Действие карведилола не зависело от типа полиморфизма β_1-АР [33]. Используя кардиоспецифичные трансгены на мышах, исследователи показали, что полиморфизм Arg389 связан с улучшением рецепторной функции и высокой сократительной способностью миокарда молодых мышей. Однако у 6-месячных мышей с Arg389 наблюдалось снижение инотропного ответа на добутамин, уменьшение сигнала β_1-АР и снижение сократительной способности. У мышей с этим типом полиморфизма наблюдался фиброз миокарда и патологическая экспрессия фетальных и гипертрофических

генов. Гемодинамическое влияние пропранолола было сильнее при генотипе Arg389 [42]. Для изучения связи полиморфизма β_1-АР с восстановлением миокарда были проведены исследования ex vivo (ишемия и реперфузия) на мышах с «зараженными» человеческими β_1-АР. Исследователи обратили внимание, что 6-месячные мыши с Arg389 обладали лучшей способностью к восстановлению по сравнению с мышами Gly389, то есть аллельный вариант Arg389 обеспечивает кардиопротективный эффект после ишемии миокарда или после реперфузионного повреждения [8]. A. Sandilands и коллеги исследовали разницу в функции между 4 гаплотипами (гаплотип – это набор однонуклеотидных полиморфизмов, которые имеют тенденцию к общему наследованию) со следующими возможными комбинациями полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly: Ser-Arg (SR), Ser-Gly (SG), Gly-Arg (GR) и Gly-Gly (GG). Разницы в связывающей способности отмечено не было. Оба малых полиморфизма (SR и SG) приводили к выраженной базальной и максимальной изопротеренолзависимой продукции циклического аденозинмонофосфата. GG и GR гаплотипы приводили к снижению чувствительности β_1-АР в клетках с изопротеренолом [54].

Если верно предположение о связи генотипа с патогенезом ХСН, то должна существовать различная частота встречаемости типов полиморфизмов β_1-АР у пациентов с указанной патологией и лиц без нее. Большинство исследований не подтвердили ассоциации между риском развития ХСН и простым полиморфизмом β_1-АР [12, 36, 41, 63]. В то же время в одном из небольших исследований было показано, что некоторые гаплотипы повышают риск развития ХСН. Речь идет о представителях негроидной расы – гомозиготах с делецией (322-325) гена α_{2c}-АР, у которых пятикратно возрастал риск возникновения ХСН. У этих лиц с полиморфизмом Arg389 риск синергически увеличивался в 10 раз. По мнению авторов, возможным механизмом развития ХСН у пациентов гомозиготных по Arg389-α_{2c}del (322-325) может быть постоянная адренергическая стимуляция при полиморфизме Arg389 в комбинации с высоким уровнем пресинаптического высвобождения норадреналина, обусловленным торможением его обратного захвата из-за указанной делеции гена α_{2c}-АР. Риск ХСН при данном генотипе АР увеличивался и у лиц европеоидной расы, хотя он встречается значительно реже, чем у негроидной [58].

В 2000 г. группа шведских исследователей опубликовала результаты 5-летнего наблюдения за пациентами, страдающими дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Оказалось, что выживаемость гомозигот Ser49Ser была в два раза ниже, чем носителей Gly49. У авторов возникло предположение, что наличие Gly в 49-м положении β_1-АР обеспечивает больным долговременную кардиопротекцию (рис. 2) [11].

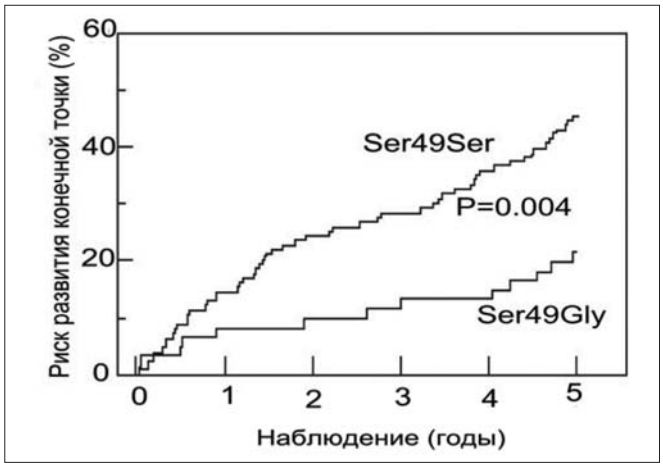

Рис. 2. 5-летние исходы (смерть или трансплантация сердца) у пациентов с ХСН с различным полиморфизмом β_1-АР [9]

Другая шведская группа изучала влияние на выживаемость больных с ХСН полиморфизма Arg389Gly и Ser49Gly гена β_1-АР. Было обследовано 375 пациентов с ДКМП 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]. Имеются 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 [48]. Сократительная способность сердца при Arg389 почти в 1,5 раза выше по сравнению с носителями Gly389, а карведилол существенно снижал эту сократимость преимущественно в случае Arg389 β_1-АР [73]. Другое исследование фармакологических эффектов

β-АБ у носителей аллельных вариантов гена β_1-АР показало, что бисопролол блокировал влияние агониста β-АР добутамина 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 ХСН приводило к более значительному улучшению фракции выброса у гомозигот Arg389, чем у Gly389 гомозигот [45]. Другое исследование больных с ХСН (n=61), получавших метопролол, также подтвердило более выраженное усиление насосной функции левого желудочка у гомозигот Arg389 по сравнению с носителями Gly389, а также уменьшение конечно-диастолического диаметра у носителей Gly49 по отношению к Ser49 гомозиготам [62]. В то же время в когортном исследовании 199 европейцев с ХСН, получавших карведилол или бисопролол, улучшение фракции выброса левого желудочка не зависело от типа полиморфизма β_1-АР или β_2-АР [17]. Метаанализ трех вышеприведенных исследований, оценивавших зависимость эффектов β-АБ на левожелудочковое ремоделирование от типа Arg389Gly полиморфизма у больных с синдромом ХСН, 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 буциндолола у больных с ХСН III-IV функционального класса по NYHA. После проведенного фармакогенетического анализа образцов ДНК не было выявлено различий в базовых характеристиках больных с генотипом Arg389 и носителей Gly389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg389Gly). Было обнаружено, что у гомозигот Arg389, получавших буциндолол, прогноз в отношении смертности (ОР=0,62, 95% ДИ=0,40-0,96, p=0,03) оказался достоверно лучше, чем у носителей Gly389 (ОР=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 (ОР=0,66, 95% ДИ=0,50-0,88, p=0,004) в отличие от носителей Gly389 (ОР=0,87, 95% ДИ=0,67-1,11, p=0,25) (рис. 3). Следует заметить, что у представителей негроидной расы положительный эффект бета-адреноблокады был 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, имеющая лицензию на производство буциндолола, обратилась в FDA с просьбой разрешить выпуск этого β-АБ с целью применения его у пациентов с ХСН вместе с тест-системами для определения типа полиморфизма Arg389Gly. Вместе с тем не всегда подтверждается связь эффективности β-АБ с генетическим профилем β_1-АР. В рамках двойного слепого рандомизированного проспективного исследования MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/ Extendent Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure, n=600) не выявлено влияния полиморфизма Arg389Gly гена β_1-АР на частоту госпитализаций и смертность больных с ХСН, принимавших метопролола сукцинат [71].

Ассоциация полиморфизма β_2-АР с клиническим течением ХСН и откликом на лечение β-АБ менее убедительна. Показано, что полиморфизм Glu27

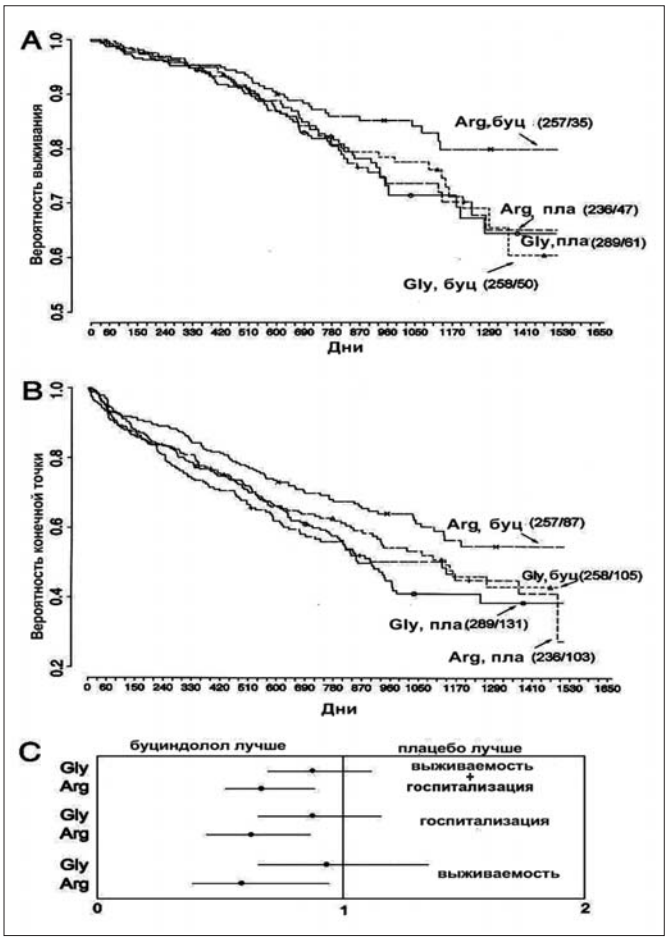

Рис. 3. Влияние лечения на конечные точки в плацебо-контролируемом исследовании буциндолола BEST в зависимости от генотипа β_1-АР (анализ Kaplan-Meier) [11]

А – влияние буциндолола на выживаемость; В – влияние буциндолола на комбинированную точку – выживаемость или госпитализация; С – графическое представление отношения рисков и доверительных интервалов (ДИ); буц – буциндолол, пла – плацебо

β_2-АР связан с повышением уровня артериального давления. У гомозигот Glu27Glu наблюдались более высокие значения артериального давления и риск развития артериальной гипертензии по сравнению с гомозиготами Gln27Gln [23]. В другом исследовании оценивалась эффективность целипролола у пациентов с сердечной недостаточностью с полиморфизмом гена β_2-АР Gln27Glu (n=80). Срок наблюдения составил более 5 месяцев. По окончании исследования больные были разделены на 2 группы – с хорошим (увеличение фракции выброса более 10%) и недостаточным терапевтическим эффектом. Оказалось, что среди больных 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 ХСН [35]. При оценке физиологической значимости генетической гетерогенности β_2-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 ХСН и аллелем Ile164 отмечено достоверное снижение выживаемости и толерантности к физическим нагрузкам [44]. В другом исследовании, включавшем 259 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов по NYHA, основные 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].

Экспрессия β_3-АР отмечена в основном в адипозной ткани, а также в желудочно-кишечном тракте, 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 представителей негроидной расы составляет 0,10, у латиноамериканцев – 0,16, у европеоидов – 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 секреция инсулина была снижена у Arg64 по сравнению с Thr64 в культуре клеток, экспрессирующих β_3-АР. Walston и соавт. установили, что гомозиготы Arg64 секретируют меньше инсулина в ответ на инфузию глюкозы и имеют более высокий уровень глюкозы натощак по сравнению с гомозиготами Thr64 [68]. Этот эффект может лежать в основе раннего развития сахарного диабета II типа. Другие исследователи не нашли такой закономерности. Противоречивость результатов может быть связана с полом пациентов, их возрастом и этническим происхождением, модифицирующих эффект этого полиморфизма. У женщин обнаружена 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 ХСН «респондеров» к β-АБ, а высокая степень распространенности в популяциях отдельных видов полиморфизма генов β-АР делает возможной разработку индивидуальных схем лечения ХСН с учетом фармакогенетического профиля пациента.

В настоящее время у многих врачей имеется 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 1 раз и на всю жизнь. При этом не имеет никакого значения, когда берется материал для фармакогенетического тестирования (при обострении заболевания или в период ремиссии, до еды или после и т. д.). Что касается стоимости, то для определения одного полиморфизма она не превышает стоимости анализа, который выполняется с помощью ПЦР (например, исследование на ВИЧ-инфекцию). Кроме того, в настоящее время активно разрабатывают так называемые ДНК-чипы,

с помощью которых у больного 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 нейролептиков, антидепрессантов и режимов дозирования. Также создан фармакогенетический чип в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. Вероятно, в скором времени будут созданы кардиологические, пульмонологические, гастроэнтерологические, онкологические, психиатрические чипы и т. д. При этом врач, даже видя пациента в первый раз, посмотрев в его фармакогенетический паспорт, может выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат и оптимальную дозу [7]. Сотрудники отдела клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» работают сегодня над проблемой оптимизации лечения больных с ХСН с учетом их фармакогенетического профиля.

Персонализированная медицина, в частности клиническая фармакогенетика, изучающая наследственные основы индивидуального ответа на лекарственные препараты, в настоящее время интенсивно развивается. Концептуальную основу персонализированной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме. На сегодняшний день 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 и его осложнений и разработка индивидуального подхода к лечению пациентов на основе идентификации «респондеров» на специфическое лечение. Следует подчеркнуть, что любое генетическое тестирование в рамках предиктивной (профилактической) медицины оправдано лишь в том случае, когда его результаты подкреплены серьезными медицинскими рекомендациями. Для создания таких рекомендаций необходимо широкое привлечение специалистов по медицинской генетике, компетентных в вопросах фармакотерапии, и клиницистов соответствующего профиля, владеющих основами профилактической медицины.

Накопленные данные фармакогенетических исследований с большой долей оптимизма позволяют предположить, что индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов исследования генетического полиморфизма и их сопоставлении с данными клинических, 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.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4.
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 недостатності у дорослих / Ред. Л.Г. Воронков. – К.: «Серцева недостатність», 2009. – № 1. – 24 с. Додаток.
5. Рудык Ю.С., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов 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 // Медична газета «Здоров`я України». – 2008. – № 5/1(тематичний). – 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. – V. 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. – V.19. – P.1775-1782.
10. Binkley P.F., Nunziatta E., Liu-Stratton Y., et al. A polymorphism of the endothelial nitric oxide syntase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure // Europace. – 2005. – V.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.-V.21.-P.1853-1858.
12. Brodde O.-E. Beta(1) and beta(2) adrenoreceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses // Phrmacol. Ther.-2008.-V.117.-P.1-29.
13. Brookes A.J. The essence of SNP // Gene.-1999.-V.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.- V.6.-P. 2111-2115.
15. Covolo L., Gelatti U., Metra M., et al. Role of beta 1- and beta 2-adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // Eur. Heart J. – 2004.-V.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.-V.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 stabile 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-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure // Eur. J. Heart Fail.-2005.-V.7.-P.966-973.
19. Dishy V., Sofowora G., Xie H., et al. The effect of common polymorphisms of the b2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitisation // N. Engl. J. Med.-2001.-V. 345.-P.1030-1035.
20. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J.-2008.-V.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 idiopatic dilated cardiomyopaty // Am. J. Med.-2004.-V.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. Gratze 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. – V. 33. – P.1425-1430.
24. Green S.A., Cole G., Jacinto M., et al. A polymorphism of the human b2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor // J. Biol. Chem. – 1993. – V. 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. – V.33. – P.9414-9419.
26.Hobbs K., Negri J., Klinnert M., et al. Interleukin-10 and transforming growth factor-b promoter polymorphisms in allergies and asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V.158. – P.1958-1962.
27. Iwai C., Akita H., Shiga N., et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenegic receptor gene on the occurrence of ventricular takhycardia in dilated cardiomyopathy // Circulation. – 2002. – V.66. – P.723-728.
28. Kaye D.M., Smirk B., Williams C., et al. Beta-adrenergic receptor genotype influense 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 // Pharmaco.l Rev. – 2004. – V. 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. – V.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. – V.277. – P.30429-30435.
32. Liggett S.B. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1997.-V.156.-S156-S162.
33. Liggett S.B., Mialet-Perez J., Thaneemit-Chen S., et al. A polymorphism within a conserved 1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and -blocker response in human heart failure //PNAS. – 2006. – Vol. 103.- N 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. – V.102. – P.1534-1539.
35. Lobmeyer 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. – V.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. – V.78. – №3. – P.221-231.
37. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G., et al. Common polymorphisms of b1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay // Lancet. – 1999. – V.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.-V.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 ?3-adrenergic receptor // Diabetes. – 2002. – V. 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-b gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-b production // J. Exp. Med.-1991.-V.-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. – V.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.-V. 9.-P.1300-1305.
43. Moore D., Mason D., Green S., et al. Racial differences in the frequencies of cardiac beta(l)-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c!45A>G and cl!65G>C // Hum. Mutat. – 1999. – V.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. – V.10.-P.3-13.
45. 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. – V.9. – P.1300-1305.
46. Podlowski S., Wenzel K., Luther H.P., et al. Beta1-adrenoreceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? J. Mol. Med. – 2000. – V.78. – P.87-93.
47. Ranade K. A polymorphism in the 1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate // Am. J. Hum. Genet. 2002.- Vol. 70.- P. 935-942.
48. 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.- V. 117.- P. 229-235.
49. 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.-V.25, Suppl. 2.-P.74-78.
50. 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.-V.41.-P.938-945.
51. Sabatine M.S., Seidman J.G., Seidman C.E. Cardiovascular genomics // Circulation. – 2006. – V.113. -e450-e455.
52. 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. – V.409. – P.928-933.
53. Sandilands A., Parameshwar J., Large S., et al. Confirmation of a role for the 389R>G [beta]-1 adrenoreceptor polymorphism on exercise capacity in heart failure // Heart. – 2005. – V.91. – P.1613-1614.
54. Sandilands A., Yeo G., Brown M.J., et al. Functional responses of human [beta]l adrenoceptors with defined haplotypes for the common 389R>G and 49S>G polymorphisms // Pharmacogenetics. – 2004. – V.14. – P.343-349.
55. 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.V.23. – P.1269-1275.
56. Shin J., Lobmeyer 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. – V.99.-P.250-255.
57. 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.-V.275. – P.23059-23064.
58. 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.-V.347.-P.1135-1142.
59. 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.
60. Stevens A., Soden J., Brenchley P.E., et al. Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter // Cancer Res.-2003. – V.63. – P.:812-816.
61. Tanaka C., Kamide K., Takiuchi S., et al. Evaluation of the Lys198Asn and 134delA genetic polymorphisms of the endothelin 1 gene // Hypertens. Res.-2004.-V.27.-P.367-371.
62. 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. – V.15. – № 4. – P.227-234.
63. 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 idiopatic dilated cardiomyopathy // J. Mol. Cell. Cardiol.-1999.-V.31.-P.1025-1032.
64. Tiret L., Rigat B., Visvikis S., et al. Evidence, from combined segregation and linkade analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // Am. J. Hum. Genet.-1992.-V.51.-P.197-205.
65. Vassale C., Adreassi M.G. Genetic polymorphism of the natriuretic peptide system in the patogenesis of cardiovascular disease: what lies on the horizon // Clinical Chem.-2009.-V.55.-P.878-887.
66. 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.-V.144.-P.840-846.
67. 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. – V.86. – P.834-840.
68. Walston J., Silver K., Bogardus C., et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3-adrenergic-receptor gene // N. Engl. J. Med.- 1995.- V. 333.- P. 343-347.
69. 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. – V.12. – P.1232-1235.
70. 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. – V.10.-P.482-489.
71. 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. – V.5. – P.463-468.
72. 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. Ekhocardiogr. – 2007. – V.20. – P.290-297.
73. Yancy C.W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // N. Engl. J. Med.- 2001. – V. 344. – P. 1358-1364.
74. Zaug M., Schaub M. Genetic modulation of adrenergic activity in the heart and vasculature: implication for perioperative medicine // Anesthesiology. – 2005. – V.102.-P.429-446. ■