

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331-08

## Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB 1*, *ADRA2B*) с ответом на терапию β-адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев

Т. А. Мулерова<sup>1,2</sup>, Н. И. Морозова<sup>3</sup>,  
В. Н. Максимов<sup>4</sup>, М. Ю. Огарков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

<sup>3</sup> Частное учреждение здравоохранения «Больница «Российские железные дороги — Медицина города Новокузнецк», Новокузнецк, Россия

<sup>4</sup> «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

### Контактная информация:

Морозова Наталья Игоревна,  
ЧУЗ «Больница РЖД —  
Медицина города Новокузнецк»,  
ул. Стальского, д. 1, Новокузнецк,  
Россия, 654036.  
Тел.: 8(3843)78–24–67.  
E-mail: morozova-30.10@yandex.ru

Статья поступила в редакцию  
27.12.19 и принята к печати 02.04.20.

### Резюме

**Цель исследования** — изучить динамику артериального давления (АД) в ответ на антигипертензивную терапию β-адреноблокатором (метопролола сукцинат) с учетом полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB 1* и *ADRA2B*) в коренной малочисленной популяции шорцев. **Материалы и методы.** Проведено обследование коренного малочисленного населения (шорцев), проживающего в районах Горной Шории Кемеровской области. Сплошным методом в исследование включен 901 человек (от 18 лет и старше). Измерение АД проводилось согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010). В результате обследования выделены респонденты с артериальной гипертензией (АГ) для дальнейшего наблюдения — 367 человек (40,7%). Повторный скрининг проводился через год с момента принятия пациентов в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения (162 человека). Антигипертензивная терапия назначалась кардиологом согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010). Из группы β-адреноблокаторов использовался β1-селективный препарат — метопролола сукцинат в дозе 100 мг в сутки. Полиморфизм генов *ADRB 1*

(с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252) и *ADRA2B* (I/D, rs28365031) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В проведенном исследовании для коренного населения установлена ассоциация между носительством аллеля А в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД (отношение шансов = 2,36) на фоне приема β-адреноблокатора (метопролола сукцинат). В популяции шорцев полиморфизм гена *ADRA2B* не был ассоциирован с эффективным лечением АГ при использовании данного препарата. **Заключение.** Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало антигипертензивный эффект метопролола сукцината в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы, которой отводится важная роль в патогенезе АГ. До настоящего времени не существует клинических алгоритмов определения персонифицированной восприимчивости к β-адреноблокаторам, в связи с чем дальнейшие исследования в этой области остаются весьма актуальными.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эффективность лечения, симпатико-адреналовая система, полиморфизм генов-кандидатов (*ADRB1* и *ADRA2B*), коренная популяция Горной Шории

Для цитирования: Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Максимов В. Н., Огарков М. Ю. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB1*, *ADRA2B*) с ответом на терапию β-адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):421–429. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-421-430

---



---

## The role of the sympathoadrenal system candidate gene (*ADRB1*, *ADRA2B*) polymorphism in the antihypertensive efficiency of β-adrenoblocker in the indigenous Shor people

T. A. Mulerova<sup>1,2</sup>, N. I. Morozova<sup>3</sup>,  
V. N. Maksimov<sup>4</sup>, M. Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

<sup>3</sup> Private Healthcare Institution “Russian Railways — Medicine the City of Novokuznetsk”, Novokuznetsk, Russia

<sup>4</sup> “Research Institute of Internal and Preventive Medicine”, Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics” of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russia

### Corresponding author:

Natalia I. Morozova,  
Private Healthcare Institution  
“Russian Railways — Medicine  
the City of Novokuznetsk”,  
1 Stalsky street, Novokuznetsk,  
654036 Russia.  
Phone: 8(3843)78–24–67.  
E-mail: morozova-30.10@yandex.ru

Received 27 December 2019;  
accepted 2 April 2020.

---



---

### Abstract

**Objective.** To study the dynamics of blood pressure (BP) in the indigenous population of the Shors in response to the antihypertensive therapy with a β-blocker (metoprolol succinate) depending on the polymorphism of the candidate genes of the sympathetic adrenal system (*ADRB1* and *ADRA2B*). **Design and methods.** Using continuous sampling method, we recruited 901 people (18 years old and above) among the indigenous population (the Shors) living in the areas of Mountain Shoria (Kemerovo region). Measurement of BP was carried out in accordance with the recommendations of the Russian Society of Cardiology / the Russian Society of Hypertension (2010). The survey allowed identifying the number of respondents with hypertension (HTN) for further observation — 367 people (40,7%). The second screening was performed one year after the patients were included in the study. The inclusion criterion for prospective arm of the study was the regular intake of the prescribed medication (162 people). Antihypertensive therapy was prescribed by a cardiologist according

to the recommendations of the Russian Society of Cardiology / the Russian Society of Hypertension (2010). It included a  $\beta$ 1-selective blocker, metoprolol succinate, in a dose of 100 mg per day. Gene polymorphisms *ADRB1* (c.145A > G, Ser49Gly, rs1801252) and *ADRA2B* (I/D, rs28365031) were assessed by polymerase chain reaction. **Results.** We found an association between the homozygous carriers of the A allele of the *ADRB1* gene and achieving the target BP level (odds ratio = 2,36) with the  $\beta$ -blocker (metoprolol succinate) therapy. In the Shor population *ADRA2B* gene polymorphism was not associated with the effective HTN treatment with this medication. **Conclusions.** An epidemiological study in Mountain Shoria demonstrated an antihypertensive effect of metoprolol succinate depending on the polymorphism of the candidate gene *ADRB1*. The gene is coding the components of the sympathoadrenal system which plays an important role in the HTN pathogenesis. Today there are no clinical algorithms for checking personalized sensibility to the  $\beta$ -blockers, and therefore further research in this area remains a topical subject.

**Key words:** hypertension, treatment effectiveness, sympathoadrenal system, candidate gene polymorphism (*ADRB1* and *ADRA2B*), ethnos, indigenous Mountain Shoria population

*For citation: Mulerova TA, Morozova NI, Maksimov VN, Ogarkov MYu. The role of the sympathoadrenal system candidate gene (ADRB1, ADRA2B) polymorphism in the antihypertensive efficiency of  $\beta$ -adrenoblockers in the indigenous Shor people. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(4):421–429. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-421-430*

## Введение

Ключевым элементом стратегии кардиоваскулярной профилактики является подбор лекарственной терапии, направленной на улучшение прогноза, повышение выживаемости и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. К группе препаратов с установленной эффективностью в лечении болезней системы кровообращения относятся  $\beta$ -адреноблокаторы. Адренорецепторы — это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действие [1].

В настоящее время активно изучается связь генетических факторов с фармакодинамикой указанной группы препаратов, а именно — полиморфизма генов-кандидатов, отвечающих за синтез молекул-мишеней —  $\beta$ -адренорецепторов [2]. Генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболеваний и может отражаться на эффективности терапии лекарствами за счет модификации их метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов [3–5]. В связи с этим основным принципом для выбора той или иной группы препаратов у конкретного пациента может служить определение полиморфизма генов-кандидатов [4]. Известно, что на эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов могут влиять изменения в генах *ADRB1* и *ADRA2B*. Стимуляция  $\beta$ 1-адренорецепторов (*ADRB1*) приводит к увеличению автоматизма, проводимости, возбудимости и силы сокращений сердечной мышцы. Стимуляция  $\beta$ 2-адренорецепторов (*ADRA2B*) приводит к положительному инотропному эффекту и вазодилатации [6].

Индивидуальная реакция пациента на антигипертензивное лечение определяется це-

лым комплексом демографических, биохимических и физиологических механизмов. Чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов к различным  $\beta$ -адреноблокаторам в популяции неодинакова. В крупных многоцентровых исследованиях, таких как ALLHAT [7] и LIFE [8], была показана связь эффективности различных классов антигипертензивных препаратов с расовой принадлежностью [9]. Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений актуальность выявления ассоциаций достижения целевого уровня артериального давления (АД) с расовыми и генетическими особенностями пациентов.

В Кемеровской области компактно проживают представители малой коренной этнической группы — шорцы, принадлежащие к южно-сибирскому типу монголоидной расы. В древности шорцы занимались кузнечеством, охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В связи с глобальной урбанизацией населения в условиях современного мира коренные жители оказались под угрозой, так как перестали придерживаться сложившихся веками обычаев. Сейчас в промысловом хозяйстве характерна комбинация: огородничество, придонное животноводство, охота, сбор кедрового ореха, рыболовство, пчеловодство. В ранее опубликованных работах авторами продемонстрированы особенности «генетического паспорта» шорской популяции, изучены ассоциации генов-кандидатов (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3*) с факторами сердечно-сосудистого риска, артериальной гипертензией (АГ) и ее органами поражениями [10–12].

**Цель исследования** — изучить динамику АД в ответ на антигипертензивную терапию  $\beta$ -адре-

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОР**

| Фактор риска  | Группа пациен-<br>тов, получавших<br>$\beta$ -адреноблокатор<br>n = 85 | Группа пациен-<br>тов, не получавших<br>$\beta$ -адреноблокатор<br>n = 77 | Значение<br>p |
|---|--|---|---------------|
| Возраст, годы (M $\pm$ SD)  | 59,4 $\pm$ 13,4  | 58,6 $\pm$ 12,0   | 0,609         |
| Курение, n (%)  | 31 (36,5)  | 22 (28,6)   | 0,285         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)                                 | 24,9 $\pm$ 5,1   | 26,0 $\pm$ 5,3  | 0,183         |
| ИМТ $\geq$ 30, кг/м <sup>2</sup> , n (%)                            | 10 (11,8)  | 19 (24,7)   | 0,032         |
| ОТ, см (M $\pm$ SD)   | 85,6 $\pm$ 11,2  | 86,6 $\pm$ 12,6   | 0,574         |
| ОТ $\geq$ 80, см у женщин и $\geq$ 94 см у мужчин, n (%)            | 23 (27,1)  | 31 (40,3)   | 0,075         |
| САД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)  | 145,8 $\pm$ 19,2   | 143,9 $\pm$ 20,1  | 0,562         |
| ДАД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)  | 84,2 $\pm$ 8,7   | 86,4 $\pm$ 9,8  | 0,154         |
| ОХС, ммоль/л (M $\pm$ SD)   | 5,69 $\pm$ 1,09  | 5,91 $\pm$ 1,17   | 0,213         |
| ОХС > 5,0, ммоль/л, n (%)   | 62 (72,9)  | 58 (75,3)   | 0,699         |
| ХС ЛПНП, ммоль/л (M $\pm$ SD)                                       | 3,35 $\pm$ 0,99  | 3,61 $\pm$ 1,05   | 0,154         |
| ХС ЛПНП > 3,0, ммоль/л, n (%)                                       | 48 (56,5)  | 53 (68,8)   | 0,115         |
| ХС ЛПВП, ммоль/л (M $\pm$ SD)                                       | 1,47 $\pm$ 0,50  | 1,41 $\pm$ 0,50   | 0,509         |
| ХС ЛПВП < 1,2, ммоль/л у женщин<br>и < 1,0, ммоль/л у мужчин, n (%) | 18 (21,2)  | 22 (28,6)   | 0,257         |
| ТГ, ммоль/л (M $\pm$ SD)  | 1,75 $\pm$ 1,33  | 1,51 $\pm$ 0,76   | 0,177         |
| ТГ > 1,7, ммоль/л, n (%)  | 30 (35,3)  | 22 (28,6)   | 0,349         |
| Глюкоза, ммоль/л (M $\pm$ SD)                                       | 5,44 $\pm$ 1,06  | 5,99 $\pm$ 1,69   | 0,026         |
| $\uparrow$ Глюкоза плазмы натощак, n (%)                            | 12 (14,1)  | 11 (14,3)   | 0,976         |
| НТГ, n (%)  | 10 (11,8)  | 6 (7,7)   | 0,413         |
| СД, n (%)   | 10 (11,8)  | 19 (24,7)   | 0,038         |
| ИБС, n (%)  | 28 (32,9)  | 12 (15,6)   | 0,048         |
| ИМ, n (%)   | 12 (14,1)  | 2 (2,6)   | 0,030         |
| Различные нарушения ритма, n (%)                                    | 7 (8,2)  | 3 (3,9)   | 0,290         |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда.

ноблокатором (метопролола сукцинат) с учетом полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (*ADRB1* и *ADRA2B*) в коренной малочисленной популяции шорцев.

### Материалы и методы

Проведено обследование коренного малочисленного населения (шорцев), проживающих в районах Горной Шории Кемеровской области (поселок Ортон, поселок Усть-Кабырза и поселок Шерегеш). Из указанных населенных пунктов сплошным методом в исследование включен 901 человек (от 18 лет и старше). Организованная явка жителей на осмотр обеспечивалась местной администрацией. Всем участникам предлагалось дать письменное согла-

сие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово (протокол № 10 от 10.06.2015).

Измерение АД проводилось согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010) [13]. АД определяли при уровне систолического АД (САД)  $\geq$  140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq$  90 мм рт. ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 1 минуты, при разнице АД  $\geq$  5 мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение. За конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений.

В результате обследования выделены респонденты с АГ для дальнейшего наблюдения — 367 человек (40,7%). Из-за низкой частоты симптоматической АГ данные пациенты в отдельную группу не выделялись (0,5%). Повторный скрининг среди больных с повышенным АД проводился через год с момента принятия их в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения (162 человека). Антигипертензивная терапия назначалась кардиологом согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010) [13].  $\beta$ -адреноблокаторы назначались пациентам с АГ и инфарктом миокарда в анамнезе или с сопутствующей ишемической болезнью сердца, респондентам, имеющим анамнез нарушений ритма или сердечной недостаточности. Из данной группы использовали  $\beta$ 1-селективный препарат — метопролола сукцинат в дозе 100 мг в сутки; из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция — амлодипин 10 мг в сутки. Исходя из назначения  $\beta$ -адреноблокатора, выделенную когорту (162 человека) разделили на две группы: первая (52,5%) — пациенты с АГ, получавшие в качестве антигипертензивной терапии  $\beta$ -адреноблокатор либо в виде монотерапии, либо в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или антагонистами кальция; вторая (47,5%) — пациенты с АГ, не получавшие метопролола сукцинат. В таблице 1 представлены клинические характеристики пациентов с АГ обеих групп. В когорте больных АГ, получавших  $\beta$ -адреноблокаторы, лица с ишемической болезнью сердца ( $p = 0,048$ ) и инфарктом миокарда ( $p = 0,030$ ) встречались значимо чаще, чем среди респондентов, не получавших препараты данной группы. Однако частота выявления ожирения (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p = 0,032$ ) и сахарного диабета ( $p = 0,038$ ) оказалась значимо выше во второй группе больных АГ по сравнению с первой. Данное распределение пациентов в группах является закономерным и соответствует современным рекомендациям по назначению  $\beta$ -адреноблокаторов. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: САД менее 140 мм рт. ст., ДАД менее 90 мм рт. ст.

Полиморфизмы генов *ADRB1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252) и *ADRA2B* (I/D, rs28365031) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Структурные варианты A145G (Ser49Gly) полиморфизма гена *ADRB1* выявляли методом с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой — 5-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3, обратный —

5-atcac-cagca-cattg-cccg-3. Генотипирование делеционного полиморфизма гена *ADRA2B* проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный — 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Частоты генотипов генов rs1801252 *ADRB1* и rs28365031 *ADRA2B* находились в равновесии, согласно распределению Харди–Вайнберга: A/A (52,2%), A/G (38,5%), G/G (9,3%) и I/I (28,6%), I/D (47,7%), D/D (23,7%) соответственно.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Принадлежность к нормальному закону распределения проверялась путем использования тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали удельный вес (процент) вариантов, определяли среднее арифметическое значение — M и среднее квадратичное (стандартное) отклонение — SD. В зависимости от характера распределения для сравнения результатов использовались параметрические (критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 2 представлены результаты оценки связей различных генотипов гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы на клинический эффект  $\beta$ -адреноблокатора, в частности достижения целевого уровня АД, на примере коренного населения Горной Шории. В группе шорцев с АГ, получавших в качестве антигипертензивной терапии  $\beta$ -адреноблокатор (метопролола сукцинат) либо в виде монотерапии, либо в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или антагонистами кальция, динамика САД у носителей аллеля A в гомозиготном состоянии составила  $14,02 \pm 16,3$  мм рт. ст. ( $p = 0,0001$ ), динамика ДАД —  $6,5 \pm 10,8$  мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ). Так, в первом периоде исследования САД и ДАД у лиц с генотипом A/A оказались равными соответственно  $156,0 \pm 20,0$  и  $90,0 \pm 11,0$  мм рт. ст., при повторном осмотре на фоне лечения —  $142,1 \pm 17,9$  ( $p = 0,0001$ ) и  $83,6 \pm 8,6$  мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ). У носителей гетерозиготного генотипа A/G и прогностически благоприятного генотипа G/G среди лиц первой группы значимого снижения АД не наблюдалось. В группе лиц коренной национальности, не получавших  $\beta$ -адреноблокатор в качестве антигипертензивной терапии при динамическом наблюдении, установлено снижение САД и ДАД у пациентов с АГ, имеющих гомозиготный генотип G/G с уровня 172,5 ±

Таблица 2  
**ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ (ADRB1 И ADR42B)**

| Группа исследуемых            | Группа, получавших терапию β-адреноблокаторами (n = 85) |              |              | Группа, получавших терапию без β-адреноблокаторов (n = 77) |              |              |
|-------------------------------|---|--------------|--------------|--|--------------|--------------|
|                               | A/A (n = 53)  | A/G (n = 26) | G/G (n = 6)  | A/A (n = 45)   | A/G (n = 26) | G/G (n = 6)  |
| <b>Ген ADRB1, rs1801252</b>   |   |              |              |  |              |              |
| Генотипы                      |   |              |              |  |              |              |
| САД при первичном осмотре     | 156,0 ± 20,0  | 164,7 ± 21,2 | 146,7 ± 11,3 | 158,4 ± 21,6   | 157,5 ± 19,3 | 172,5 ± 18,2 |
| САД при повторном осмотре     | 142,1 ± 17,9  | 153,5 ± 20,6 | 140,2 ± 15,3 | 145,2 ± 18,8   | 142,6 ± 23,8 | 148,8 ± 8,5  |
| Среднее снижение САД          | 14,02 ± 16,3  | 10,4 ± 24,2  | 6,5 ± 12,4   | 13,2 ± 20,6  | 14,7 ± 28,6  | 23,7 ± 12,0  |
| Значение p                    | <b>0,0001</b>   | 0,286        | 0,221        | 0,122  | 0,136        | <b>0,002</b> |
| ДАД при первичном осмотре     | 90,0 ± 11,0   | 89,1 ± 12,6  | 93,0 ± 3,5   | 90,9 ± 10,8  | 94,0 ± 10,4  | 104,2 ± 20,4 |
| ДАД при повторном осмотре     | 83,6 ± 8,6  | 84,3 ± 7,5   | 82,5 ± 8,8   | 87,2 ± 9,5   | 85,7 ± 10,6  | 90,0 ± 12,6  |
| Среднее снижение ДАД          | 6,5 ± 10,8  | 4,7 ± 15,7   | 10,5 ± 10,5  | 3,7 ± 12,6   | 8,2 ± 15,7   | 14,2 ± 9,9   |
| Значение p                    | <b>0,002</b>  | 0,169        | 0,133        | 0,118  | 0,117        | <b>0,021</b> |
| <b>Ген ADR42B, rs28365031</b> |   |              |              |  |              |              |
| Генотипы                      |   |              |              |  |              |              |
| САД при первичном осмотре     | 161,9 ± 23,9  | 162,1 ± 21,8 | 155,6 ± 21,4 | 159,9 ± 21,5   | 155,8 ± 19,9 | 157,9 ± 22,1 |
| САД при повторном осмотре     | 144,9 ± 19,1  | 148,4 ± 20,5 | 143,9 ± 18,5 | 150,5 ± 16,4   | 142,6 ± 21,4 | 139,3 ± 19,5 |
| Среднее снижение САД          | 16,0 ± 23,2   | 13,5 ± 18,6  | 120,0 ± 19,1 | 10,0 ± 22,0  | 12,8 ± 22,3  | 18,6 ± 29,2  |
| Значение p                    | 0,146   | <b>0,001</b> | <b>0,009</b> | 0,803  | <b>0,003</b> | <b>0,043</b> |
| ДАД при первичном осмотре     | 91,6 ± 15,9   | 88,3 ± 12,0  | 93,1 ± 9,0   | 91,3 ± 10,0  | 92,4 ± 9,8   | 92,2 ± 13,1  |
| ДАД при повторном осмотре     | 82,9 ± 10,9   | 84,7 ± 8,0   | 85,5 ± 7,1   | 86,8 ± 8,1   | 86,7 ± 9,8   | 84,5 ± 12,3  |
| Среднее снижение ДАД          | 8,8 ± 15,8  | 3,6 ± 12,4   | 7,7 ± 10,7   | 4,6 ± 13,3   | 5,5 ± 12,9   | 7,8 ± 16,6   |
| Значение p                    | 0,110   | <b>0,021</b> | <b>0,044</b> | 0,146  | <b>0,049</b> | <b>0,046</b> |

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ  
СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ**

| Генотип                              | Эффективность терапии в группе, получавших $\beta$ -адреноблокаторы, % | Эффективность терапии в группе, не получавших $\beta$ -адреноблокаторы, % | Значение p   | ОШ   | 95 % ДИ   |
|--------------------------------------|--|---|--------------|------|-----------|
| <b>Ген <i>ADRB1</i>, rs1801252</b>   |  |   |              |      |           |
| A/A                                  | 56,6   | 35,6  | <b>0,037</b> | 2,36 | 1,04–5,35 |
| A/G                                  | 30,4   | 45,8  | 0,278        | 0,52 | 0,16–1,71 |
| G/G                                  | 33,3   | 50,0  | 0,500        | 0,50 | 0,05–5,15 |
| <b>Ген <i>ADRA2B</i>, rs28365031</b> |  |   |              |      |           |
| I/I                                  | 46,2   | 22,2  | 0,105        | 3,00 | 0,78–11,6 |
| I/D                                  | 38,7   | 43,2  | 0,699        | 0,83 | 0,33–2,12 |
| D/D                                  | 56,5   | 53,9  | 0,877        | 1,11 | 0,28–4,37 |

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

18,2 до  $148,8 \pm 8,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ) и с уровня  $104,2 \pm 20,4$  до  $90,0 \pm 12,6$  мм рт. ст. ( $p = 0,021$ ) соответственно. В то же время у носителей генотипов A/A и A/G уменьшение показателей АД не достигало статистической значимости.

Наследственная предрасположенность в значительной степени может определять чувствительность больного к лечению. Эффективность лекарственных препаратов существенно различается в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих компоненты нейрофизиологических систем, вовлеченных в патогенез АГ. Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало, что у пациентов с АГ, являющихся носителями генотипа A/A гена *ADRB1*, был получен «хороший» антигипертензивный ответ на терапию в случае приема  $\beta$ -адреноблокатора (метопролола сукцинат) по сравнению с группой лиц, не получавших данный препарат в качестве антигипертензивного: 56,6% против 35,6% [отношение шансов (ОШ) = 2,36; 95% доверительный интервал (ДИ) (1,04–5,35),  $p = 0,037$ ]. В то же время носители гетерозиготного генотипа A/G и гомозиготного генотипа G/G достигали целевого уровня АД одинаково в обеих группах: 30,4% против 45,8% [ОШ = 0,52; 95% ДИ (0,16–1,71),  $p = 0,278$ ] и 33,3% против 50,0% [ОШ = 0,50; 95% ДИ (0,05–5,15),  $p = 0,500$ ] соответственно. Таким образом, аллель A в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* определял хороший терапевтический эффект метопролола сукцината в отношении достижения целевого уровня АД в коренной этнической когорте шорцев. В то же время динамика САД у носителей генотипа G/G более выражена у пациентов, не по-

лучавших  $\beta$ -адреноблокатор в сравнении с лицами, принимающими данный препарат:  $23,7 \pm 12,0$  против  $6,5 \pm 12,4$  мм рт. ст. ( $p = 0,048$ ).

В коренной этнической группе Горной Шории полиморфизм гена *ADRA2B* не ассоциирован с динамикой уровня АД в зависимости от лечения (табл. 3). Независимо от того, принимали пациенты с АГ в качестве антигипертензивного препарата метопролола сукцинат или нет, у носителей гетерозиготного генотипа I/D и мутантного генотипа D/D отмечалось статистически значимое снижение АД. Так, в группе обследуемых, принимавших  $\beta$ -адреноблокатор, у больных с I/D генотипом САД уменьшалось с уровня  $162,1 \pm 21,8$  до  $148,4 \pm 20,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ), ДАД — с  $88,3 \pm 12,0$  до  $84,7 \pm 8,0$  мм рт. ст. ( $p = 0,021$ ); у лиц с D/D генотипом соответственно с уровня  $155,6 \pm 21,4$  до  $143,9 \pm 18,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,009$ ) и ДАД — с  $93,1 \pm 9,0$  до  $85,5 \pm 7,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,044$ ). Аналогичная закономерность отмечена и в группе пациентов, не принимавших метопролола сукцинат: у носителей I/I и I/D генотипов САД снижалось с уровня  $155,8 \pm 19,9$  до  $142,6 \pm 21,4$  мм рт. ст. ( $p = 0,003$ ) и с уровня  $157,9 \pm 22,1$  до  $139,3 \pm 19,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,043$ ); ДАД соответственно с  $92,4 \pm 9,8$  до  $86,7 \pm 5,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,049$ ) и с  $92,2 \pm 13,1$  до  $84,5 \pm 12,3$  мм рт. ст. ( $p = 0,046$ ).

Прием  $\beta$ -адреноблокатора в когорте шорцев связан с достижением целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRA2B*. У лиц с генотипом I/I в группе обследованных, принимавших метопролола сукцинат, эффективная терапия оказалась в 46,2% случаев, в группе, не полу-

чавших данный препарат, — в 22,2% случаев [ОШ = 3,00; 95% ДИ (0,78–11,60),  $p = 0,105$ ]; с генотипом I/D — в 38,7% и 43,2% случаев [ОШ = 0,83; 95% ДИ (0,33–2,12),  $p = 0,699$ ]; с генотипом D/D — в 56,5% и 53,9% случаев [ОШ = 1,11; 95% ДИ (0,28–4,37),  $p = 0,877$ ] соответственно.

### Обсуждение

Генетические особенности пациентов определяют индивидуальные различия в фармакологическом ответе на  $\beta$ -адреноблокаторы. Клинический опыт показывает, что ответная реакция на данную группу препаратов у обследованных с сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризуется значительной вариабельностью, что объясняется наличием полиморфизма генов  $\beta$ -адренорецепторов [1]. Различная восприимчивость людей к лечению отмечена давно. Например, у китайцев большая восприимчивость к  $\beta$ -адреноблокаторам по сравнению с европейцами, а лица негроидной расы проявляют менее выраженный ответ на антигипертензивное действие указанной группы препаратов, чем европеоиды [4, 5].

Ранее в опубликованной работе было представлено, что в когорте шорцев АГ была ассоциирована с полиморфизмами rs4340 гена *ACE*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1801133 гена *MTHFR*. Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев [11]. В результате проведенного нами исследования в динамике установлена связь между носительством генотипа A/A гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД среди лиц коренного населения Горной Шории, получавших в качестве антигипертензивного препарата метопролола сукцинат (ОШ = 2,36). Поиск работ в рецензируемых журналах при помощи электронных баз PubMed, Medline, Google Scholar, e-Library продемонстрировал, что большая часть исследований, посвященных изучению ассоциаций rs1801252 гена-кандидата *ADRB1* с эффективностью лечения АГ  $\beta$ -адреноблокатором, были опубликованы 13–17 лет назад. Так, в 2007 году А. М. Pасанowski, проводя генетическое тестирование генов  $\beta$ 1-адренорецепторов, предсказал фармакологический ответ на  $\beta$ -адреноблокатор: пациенты с генотипом A/A будут являться «хорошими ответчиками», в то время как пациенты с генотипом G/G — «плохими ответчиками» на лечение [14]. Следует отметить, что исследование J. Liu (2006), как и настоящая работа на примере шорцев, продемонстрировало значительное снижение АД при приеме метопролола в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* [15]. J. A. Johnson и соавторы (2003) выявили, что у гомозигот Ser49/Ser49 наблюдалось

более выраженное снижение АД в ответ на прием метопролола в качестве антигипертензивного препарата по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа Gly49/Ser49: 14,7 против 0,5 мм рт. ст. [4].

Однако в литературе чаще описывают противоположные результаты. По всей вероятности, в популяции шорцев установленный «защитный» эффект генотипа G/G в отношении развития АГ определял отрицательный ответ на лечение  $\beta$ -адреноблокатором и, тем самым, расхождение с литературными данными. Так, в исследовании, проведенном D. Si и соавторами (2014) на китайской популяции, продемонстрировано снижение преимущественно ДАД почти в 6 раз при носительстве гетерозиготного варианта Gly49/Ser49, чем гомозиготного Ser49/Ser49 (16,1% против 2,8%,  $p = 0,0055$ ) [16]. В работе Б. А. Аляви и соавторов (2014), включавшей 90 пациентов на фоне 3-месячного приема бисопролола, установлено, что в группе пациентов с генотипами Gly49/Gly49 и Ser49/Gly49 наблюдалась хорошая эффективность указанного препарата в отношении нормализации уровня АД и других гемодинамических показателей [17]. Ряд других исследований также демонстрируют большую чувствительность к  $\beta$ -адреноблокаторам среди носителей генотипа Gly49/Gly49 [18, 19].

Кроме этого, существуют данные об отсутствии связей между полиморфизмом указанного гена и снижением АД [20, 21]. В плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании T. Suonsyvä и соавторов (2010) изучали амбулаторный ответ на бисопролол у 233 больных АГ мужского пола. В результате у лиц, гомозиготных по генотипу Ser49/Ser49, установлен лучший ответ АД на прием  $\beta$ -адреноблокаторов, но разница оказалась статистически незначимой [22].

Положительные ассоциации между носительством гомозиготного генотипа D/D гена *ADRA2B* и АГ в исследованиях описаны [23, 24]. Однако на сегодняшний день в современной литературе данные о связях полиморфных вариантов rs28365031 гена *ADRA2B* и эффективностью терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у пациентов с АГ отсутствуют. В настоящем исследовании в популяции шорцев достижение целевого уровня АД не зависело от полиморфизма указанного гена.

Дальнейшие исследования по выявлению персонафицированной восприимчивости к одной из важнейших антигипертензивных групп —  $\beta$ -адреноблокаторам — представляются весьма актуальными, так как до сих пор не существует четких клинических алгоритмов назначения лекарственных средств исходя из наследственной чувствительности.

## Заключение

Индивидуальная особенность ответа больных АГ к лечению...  $\beta$ -адреноблокаторами может быть обусловлен различиями в строении генов белков, участвующих в их метаболизме, или генетической вариативностью восприимчивости  $\beta$ -адренорецепторов. В связи с этим перспектива использования персонализированного подхода в выборе антигипертензивного препарата в зависимости от генотипа пациента для повышения эффективности фармакотерапии не вызывает сомнений. Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало антигипертензивный эффект метопролола сукцината в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты симпатико-адреналовой системы, которой отводится важная роль в патогенезе АГ. Для шорского населения установлена ассоциация между носительством аллеля А в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* и достижением целевого уровня АД на фоне приема  $\beta$ -адреноблокатора (метопролола сукцинат).

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Бунова С. С., Усачева Е. В., Замахина О. В. Влияние полиморфизма генов *ADRB1*, *ADRB2* и *CYP2D6* на эффективность и безопасность  $\beta$ -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;4:5–10. [Bunova SS, Usacheva EV, Zamahina OV. Influence of gene polymorphism *ADRB1*, *ADRB2* and *CYP2D6* on efficiency and safety of  $\beta$ -blockers in patients with heart disease. Siberian Med J (Irkutsk). 2014;4:5–10. In Russian].
2. Леванов А. Н., Игнатъев И. В., Сычев Д. А., Богословская С. И., Свистунов А. А. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(1):41–44. [Levanov AN, Ignatyev IV, Sychev DA, Bogoslovskaya SI, Svistunov AA. Beta-adrenoreceptors genetic polymorphism connection with beta-blockers therapy efficacy in patients with cardiovascular disorders. Saratov J Med Scient Res. 2009;5(1):41–44. In Russian].
3. Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., Мустафина О. Е. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):259–266. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266. [Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, Mirsaeva GK, Mustafina OE. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):259–266. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266. In Russian].
4. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(4):299–302. doi:10.1016/S0009-9236(03)00068-7
5. Счастливец Е. О. Генетические аспекты индивидуализации терапии бета-адреноблокаторами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010;3:79–84. [Schastlivtzeva EO. Genetic aspects for individualization of beta-blockator therapy. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2010;3:79–84. In Russian].
6. Манешина О. А., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Упницкий А. А. Рецепторные механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов при артериальной гипертензии. Лечебное дело. 2006;3:29–34. [Maneshina OA, Leonova MV, Belousov YuB, Upnitsky AA. Receptor mechanisms of action of  $\beta$ -blockers in arterial hypertension. Lechebnoe Delo. 2006;3:29–34. In Russian].
7. Weber MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. J Clin Hypertens. 2003;5(1):9–13. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.02287.x
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995–1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3
9. Хасанов Н. Р. Генетические маркеры эффективности некоторых гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2010;16(4):407–411. [Khasanov NR. Genetic markers of antihypertensive drug efficacy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(4):407–411. In Russian].
10. Мулорова Т. А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2017;14(3):42–50. [Mulerova TA. Clinical and genetic factors determining target lesions of patients with arterial hypertension among Mountain Shoria population. Syst Hypertens. 2017;14(3):42–50. doi:10.26442/2075-082X\_14.3.42-50. In Russian].
11. Мулорова Т. А., Максимов С. А., Огарков М. Ю., Груздева О. В., Понасенко А. В., Максимов В. Н и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):678–686. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686. [Mulerova TA, Maksimov SA, Ogarkov MYu, Gruzdeva OV, Ponasenko AV, Maksimov VN et al. Associations of cardiovascular risk factors and genetic markers with development of arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya. Rat Pharmacother Cardiol. 2018;14(5):678–686. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686. In Russian].
12. Мулорова Т. А., Артамонова Г. В., Воевода М. И., Груздева О. В., Огарков М. Ю., Барбараш О. Л. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией, на примере коренного населения Горной Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):330–338. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338. [Mulerova TA, Artamonova GV, Voevoda MI, Gruzdeva OV, Ogarkov MY, Barbarash OL. Genetic aspects of modifiable risk factors associated with arterial hypertension by the example of the indigenous population of Mountain Shoriya. Rat Pharmacother Cardiol. 2017;13(3):330–338. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338. In Russian].
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Russian medical society for arterial hypertension(RMOAG), All-Russian scientific society of cardiologists (VNOK). Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
14. Pacanowski AM, Johnson JA. *ADRB1* gene summary. Pharmacol Rev. 2007;59(1):2–4. doi:10.1124/pr.59.1.6

15. Liu J, Liu ZQ, Yu BN, Xu FH, Mo W, Zhou G et al. Beta1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):23–32. doi:10.1016/j.clpt.2006.03.004

16. Si D, Wang J, Xu Y, Chen X, Zhang M, Zhou H. Association of common polymorphisms in  $\beta$ 1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(4):306–309. doi:10.1097/FJC.000000000000119

17. Аляви Б. А., Турсунов Р. Р., Исхаков Ш. А., Бабаев М. А., Мухамедова М. Г. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена ADRB-1. *Буковинский медицинский вестник.* 2014;18(1):7–11. [Alyavi BA, Tursunov RR, Iskhakov ShA, Babaev MA, Muhamedova MG. Clinical efficiency of bisoprolol in patients with coronary heart disease depending on polymorphous marker type of ADRB-1 gene. *Buk Med Herald.* 2014;18(1):7–11. In Russian].

18. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):127–137. doi:10.1016/j.clpt.2004.10.006

19. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):221–231. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.004

20. Filigheddu F, Argiolas G, Degortes S, Zaninello R, Frau F, Pitzoi S et al. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension. *Pharmacogenomics.* 2010;11(3):319–325. doi:10.2217/pgs.09.158

21. Mahesh Kumar KN, Ramu P, Rajan S, Shewade DG, Balachander J, Adithan C. Genetic polymorphisms of beta1 adrenergic receptor and their influence on the cardiovascular responses to metoprolol in a South Indian population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(5):459–466. doi:10.1097/FJC.0b013e31818d3878

22. Suonsyrjä T, Donner K, Hannila-Handelberg T, Fodstad H, Kontula K, Hiltunen TP. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(5):342–345. doi:10.1097/FPC.0b013e328338e1b8

23. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N, Ali AB. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Int J Biol Sci.* 2008;4(6):362–367. doi:10.7150/ijbs.4.362

24. Fava C, Montagnana M, Guerriero M, Almgren P, von Wöhrn F, Minuz P et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2009;27(9):1794–803. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d3f9c

#### Информация об авторах

Муллова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, доцент кафедры кардиологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: Mulerova-77@mail.ru;

Морозова Наталья Игоревна — заведующая терапевтическим отделением поликлиники № 1 ЧУЗ «Больница РЖД — Медицина города Новокузнецк», e-mail: Morozova-30.10@yandex.ru;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических

исследований терапевтических заболеваний «НИИТПМ» — филиал ФГБНУ «ИЦиГ» СО РАН», e-mail: Medik11@mail.ru;

Огарков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, e-mail: OgarMU@kemcardio.ru.

#### Author information

Tatyana A. Mulerova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education), e-mail: Mulerova-77@mail.ru;

Natalia I. Morozova, MD, Head, Therapeutic Department, Private Healthcare Institution “Hospital Russian Railways — Medicine the city of Novokuznetsk”, e-mail: Morozova-30.10@yandex.ru;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences), e-mail: Medik11@mail.ru;

Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head, Faculty Department of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education), e-mail: OgarMU@kemcardio.ru.