

Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии

Я. Р. Тимашева¹, Т. Р. Насибуллин¹, Э. Б. Имаева¹,
Г. Х. Мирсаева², О. Е. Мустафина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Тимашева Янина Римовна,
ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН,
пр. Октября 71, г. Уфа, Россия, 450054.
Тел.: +7(347)235-60-88.
Факс: +7(347)235-61-00.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Статья поступила в редакцию
04.06.15 и принята к печати 26.06.15.

Резюме

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* с эссенциальной гипертензией (ЭГ) в этнической группе татар, проживающих на территории Республики Башкортостан. **Материалы и методы.** Проведено генотипирование по полиморфным маркерам rs1801252 гена *ADRB1*, rs1042713 гена *ADRB2* и rs4994 гена *ADRB3* методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфическими праймерами в группе из 530 человек (216 пациентов с ЭГ, 314 представителей контрольной группы). С учетом влияния половой принадлежности на риск заболевания в возрасте до 45 лет в группу исследования были включены только мужчины. **Результаты.** Нами была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ. Обнаружено, что генотип *ADRB2**A/G ассоциирован с риском ЭГ [отношение шансов (ОШ) = 1,68; p = 0,004], а генотип *ADRB2**G/G, напротив, является протективным в отношении развития заболевания (ОШ = 0,58; p = 0,010). Генотип *ADRB2**A/G также являлся маркером повышенного риска гипертензии у лиц с ожирением (ОШ = 3,01; p = 0,010), в то время как у носителей генотипа *ADRB2**G/G с ожирением риск ЭГ был снижен по сравнению с представителями группы контроля той же категории (ОШ = 0,29; p = 0,010). **Выводы.** Результаты проведенного исследования показывают, что полиморфизм rs1042713 гена *ADRB2* ассоциирован с риском ЭГ, причем выраженность данного эффекта возрастает с увеличением индекса массы тела.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, бета-адренорецепторы, генетический полиморфизм, анализ ассоциаций.

Для цитирования: 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.

Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension

Y. R. Timasheva¹, T. R. Nasibullin¹, E. B. Imaeva¹,
G. Kh. Mirsaeva², O. E. Mustafina¹

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yanina R. Timasheva,
Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabrya av., Ufa, 450054 Russia.

Tel.: +7(347)235-60-88.

Fax: +7(347)235-60-88.

E-mail: ianina_t@mail.ru

Received 4 June 2015;
accepted 26 June 2015.

Abstract

The aim of the current study was to analyse an association between *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* gene variants and essential hypertension (EH) in the ethnic group of Tatars residing in the Republic of Bashkortostan (Russian Federation). **Design and methods.** We performed genotyping of *ADRB1* rs1801252, *ADRB2* rs1042713 and *ADRB3* rs4994 polymorphisms using polymerase-chain reaction with allele-specific primers in the study group consisting of 530 individuals (216 hypertensive patients, 314 controls). Considering the fact that gender is a major risk factor for the development of hypertension before age 45, the study group was composed of male individuals. **Results.** We detected an association between *ADRB2* rs1042713 and EH. *ADRB2**A/G genotype was found to be associated with an increased risk of EH (odds ratio, OR = 1,68; p = 0,004); *ADRB2**G/G genotype, on the contrary, was shown to be protective against the disease (OR = 0,58; p = 0,01). *ADRB2**A/G genotype also marked an increased risk of hypertension in patients with obesity (OR = 3,01; P = 0,01), while *ADRB2**G/G genotype carriers with body mass index > 30 kg/m² had lower risk of EH (OR = 0,29; P = 0,01) when compared to the control individuals of the same category. **Conclusion.** Our study has shown that *ADRB2* rs1042713 polymorphism is associated with the risk of EH, and the effect is more pronounced in individuals with obesity.

Key words: essential hypertension, beta-adrenoreceptors, gene polymorphism, association study.

For citation: Timasheva YaR, Nasibullin TR, Imaeva EV, 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.

Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь, — основной фактор риска развития инфаркта миокарда и инсульта, которые представляют собой главную причину заболеваемости и смертности в современном мире. В настоящее время артериальная гипертензия диагностирована у 972 миллионов человек; к 2025 году прогнозируется рост числа больных до 1,56 миллиарда [1]. Несмотря на наличие большого арсенала антигипертензивных препаратов, контроля над артериальным давлением удается достичь менее чем

у 30% больных. В связи с этим особый интерес представляет поиск новых мишеней антигипертензивной терапии, а также персонализация выбора антигипертензивных препаратов путем определения индивидуальных генетических особенностей организма пациента.

Бета-адренергические рецепторы человека участвуют в разнообразных физиологических и патофизиологических реакциях, опосредуемых катехоламинами, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. Выделяют три группы бета-адренорецепторов:

бета-1-адренорецепторы экспрессируются в сердце, почках, кровеносных сосудах и участвуют в регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса, бета-2-адренорецепторы связаны с медленными кальциевыми каналами L-типа и обеспечивают расслабление гладкой мускулатуры (бронходилатацию и вазодилатацию), бета-3-адренорецепторы обнаруживаются преимущественно в жировой ткани, тонком кишечнике и эндотелии сосудов. Они принимают участие в процессах липолиза, утилизации глюкозы, снижении перистальтики кишечника, развитии отрицательных хронотропных и инотропных реакций. Таким образом, физиологическая роль бета-адренорецепторов делает их гены интересным объектом для изучения в аспекте предрасположенности к артериальной гипертензии.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* с ЭГ в этнически однородной выборке татар, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Разрешение на проведение исследования было получено от комитета по этике ИБГ УНЦ РАН; все участники дали письмен-

ное информированное добровольное согласие. Материалом для исследования послужили образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 530 человек (216 пациентов с эссенциальной гипертензией, 314 представителей контрольной группы). С учетом различий в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, возникающих в результате влияния мужских и женских половых гормонов, а также для повышения однородности выборки и увеличения статистической силы исследования в группу исследуемых отбирались только мужчины. Группа больных состояла из 216 мужчин (средний возраст — $53,23 \pm 8,37$ года) с длительностью заболевания более года (средний возраст манифестации заболевания составил $42,24 \pm 8,27$ года). Диагноз ЭГ устанавливался на основании Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго переосмотра (2010). Обследование проводилось на базе Республиканского кардиологического центра города Уфы. Все больные прошли обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови и мочи, регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, эхокардиографическое и доплеровское исследование, а также велоэргометрию и холтеровское мониторирование по показаниям. Контрольную группу составили 314 мужчин (средний возраст $43,58 \pm 7,13$ года) без признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Все участники исследования

Таблица 1

НОМЕНКЛАТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ ЛОКУСОВ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, РАЗМЕРЫ АМПЛИФИЦИРУЕМЫХ ФРАГМЕНТОВ

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов (п. н.)
ADRB1	rs1801252 +231A>G Ser49Gly	<i>F</i> CTCGTTGCTGCCTCCCG <i>R</i> AAGAGGTTGGTGAGCGTCTG <i>Bsu</i> RI (<i>Hae</i> III)	A 125+43 G 27+98
ADRB2	rs1042713 +46A>G Arg16Gly	<i>G</i> CCTTCTTGCTGGCACCCAATG <i>A</i> CCTTCTTGCTGGCACCCAATA <i>F</i> ACATTGCCAAACACGATGGC <i>R</i> GAATGAGGCTTCCAGGCGT	БК 258 130
ADRB3	rs4994 +190T>C Trp64Arg	<i>T</i> GGTCATCGTGGCCATCGCCT <i>C</i> GGTCATCGTGGCCATCGCCC <i>F</i> GAACAGCTCTCTTGCCCAT <i>R</i> CACCAGGAGTCCCATCACCAG	100 БК 250

Примечание: БК — внутренний контроль (фрагмент дезоксирибонуклеиновой кислоты, амплифицирующийся вне зависимости от наличия или отсутствия исследуемого полиморфизма, используемый для исключения ложноотрицательных результатов).

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ
ADRB1, ADRB2 И ADRB3 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

Генотип/ аллель	Контроль		Больные		p	ОШ
	n	p ± s _p	n	p ± s _p		
<i>ADRB1</i> rs1801252						
A/A	210	71,43 ± 2,63	133	67,17 ± 3,34	0,319	–
A/C	73	24,83 ± 2,52	59	29,80 ± 3,25	0,254	–
C/C	11	3,74 ± 1,11	6	3,03 ± 1,22	0,804	–
A	493	83,84 ± 1,52	325	82,07 ± 1,93	0,488	–
C	95	16,16 ± 1,52	71	17,93 ± 1,93		
<i>ADRB2</i> rs1042713						
A/A	62	20,2 ± 2,29	38	17,92 ± 2,63	0,572	–
A/G	146	47,56 ± 2,85	128	60,38 ± 3,36	0	1,68
G/G	99	32,25 ± 2,67	46	21,70 ± 2,83	0,010	0,58
A	270	43,97 ± 2,00	204	48,11 ± 2,43	0,205	–
G	344	56,03 ± 2,00	220	51,89 ± 2,43		
<i>ADRB3</i> rs4994						
T/T	203	67,00 ± 2,70	151	71,56 ± 3,11	0,288	–
T/C	87	28,71 ± 2,60	50	23,70 ± 2,93	0,22	–
C/C	13	4,29 ± 1,16	10	4,74 ± 1,46	0,831	–
T	493	81,35 ± 1,58	352	83,41 ± 1,81	0,41	–
C	113	18,65 ± 1,58	70	16,59 ± 1,81		

Примечание: n — численность; p ± s_p — частота ± ошибка частоты; p — уровень значимости; ОШ — отношение шансов (odds ratio).

принадлежали к этнической группе татар, постоянно проживающих на территории Республики Башкортостан (при анкетировании выясняли этническую принадлежность и место рождения предков в трех поколениях, потомки смешанных браков не включались в исследование).

Критериями для исключения из исследования было наличие сосудистых осложнений артериальной гипертензии (инфаркта миокарда и инсульта), а также сахарного диабета, выраженных сопутствующих заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови и нарушений обмена веществ.

ДНК выделяли из 8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [2]. Генотипирование по полиморфным маркерам rs1801252 гена *ADRB1*, rs1042713 гена *ADRB2* и rs4994 гена *ADRB3* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами, которые были подобраны с использованием программы «DNASar 5.05» и базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) (Таблица 1). Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифици-

ровали с помощью видеогельдокументирующей системы «Mega-Bioprint 1100» (Vilber Lourmat, Франция).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди-Вайнберга проводился с помощью программы «Arlequin 3.0». Для сравнения групп по частотам генотипов использовался точный двусторонний тест Фишера. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля или генотипа вычислялся как показатель отношения шансов (odds ratio, ОШ). Взаимосвязь полиморфных вариантов с количественными признаками оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При сравнении нескольких групп использовалась поправка Бонферрони. Различия считались значимыми при $p_{\text{Bonf}} < 0,05$. Для построения многофакторной регрессионной модели использовался метод логистического регрессионного анализа с введением возраста манифестации заболевания, индекса массы тела (ИМТ) в качестве предикторов.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ rs1042713 ГЕНА *ADRB2*

	A/A M ± SE	A/G M ± SE	G/G M ± SE	P	Разность средних (A/A — A/G) ± SE	CI	P _{Bonf}
САД (мм рт. ст.)	125,31 ± 1,35	132,51 ± 1,24	129,77 ± 1,41	0,01	-7,21 ± 2,19	(-12,47) — (-1,94)	0,003
ДАД (мм рт. ст.)	82,77 ± 0,83	85,81 ± 0,66	84,70 ± 0,80	0,05	-3,04 ± 1,21	(-5,94) — (-0,13)	0,037

Примечание: M ± SE — среднее значение ± ошибка среднего; p — критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок; P_{Bonf} — уровень значимости с поправкой на множественность сравнений.

Результаты

Наблюдаемое распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ. Частота генотипа *ADRB2**A/G повышена среди больных ЭГ (60,38% против 47,56% в группе контроля, p = 0,004), относительный риск составил 1,68 (доверительный интервал, ДИ: 1,18–2,40; p = 0,004), что позволяет считать гетерозиготный генотип предрасполагающим к развитию ЭГ (Таблица 2). Частота генотипа *ADRB2**G/G понижена в группе больных по сравнению с контрольной группой (21,7% против 32,25%, p = 0,010). Величина ОШ по данному генотипу составила 0,58 (ДИ: 0,39–0,87; p = 0,010), что свидетельствует о его протективной роли.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ANOVA продемонстрировали, что у носителей генотипа *ADRB2**A/G значимо повышен уровень систолического артериального давления по сравнению с носителями генотипа *ADRB2**A/A (132,51 ± 1,24 против 125,31 ± 1,35 мм рт. ст., P_{Bonf} = 0,03) (Таблица 3). Уровень диастолического артериального давления у носителей гетерозиготного генотипа также был значимо выше, чем у гомозигот по аллелю *ADRB2**A (85,81 ± 0,66 против 82,77 ± 0,83 мм рт. ст., p_{Bonf} = 0,037) (Таблица 3).

Помимо этого, обнаружено, что генотип *ADRB2**A/G является маркером повышенного риска артериальной гипертензии у лиц с ожирением. Частота генотипа A/G повышена в группе больных ЭГ с ожирением по сравнению с группой контроля (65,08% против 38,24%; p = 0,010, ОШ = 3,01, ДИ 1,27–7,14) (Таблица 4). Генотип *ADRB2**G/G встречался реже среди пациентов с ИМТ >30 кг/м², чем среди представителей группы контроля той же категории (20,63% против 47,06%, p = 0,010), что может свидетельствовать о его протективной роли в отношении развития ЭГ у лиц с ожирением (ОШ = 0,29, ДИ 0,12–0,72) (Таблица 4). По результатам анализа ассоциаций с ЭГ в зависимости от наличия других факторов риска (возраст начала заболевания, курение, отягощенный семейный анамнез) не обнаружено влияния данных факторов на риск развития ЭГ у носителей различных генотипов полиморфного маркера *ADRB2* rs1042713. Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа с использованием возраста начала заболевания и ИМТ в качестве предикторов подтверждают, что генотип *ADRB2**A/G является фактором риска развития ЭГ (Таблица 5).

Ассоциаций с ЭГ полиморфных маркеров генов *ADRB1* и *ADRB3* не выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs1042713 ГЕНА *ADRB2* С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ (ИМТ >30 КГ/М²)

Генотип/ аллель	Контроль		Больные		p	ОШ
	n	$p \pm s_p$	n	$p \pm s_p$		
A/A	5	14,71 ± 6,07	9	14,29 ± 4,41	1	–
A/G	13	38,24 ± 8,33	41	65,08 ± 6,01	0,02	3,01
G/G	16	47,06 ± 8,56	13	20,63 ± 5,10	0,010	0,29
A	23	33,82 ± 5,74	59	46,83 ± 4,45	0,1	–
G	45	66,18 ± 5,74	67	53,17 ± 4,45		

Примечание: n — численность; $p \pm s_p$ — частота ± ошибка частоты; p — уровень значимости; ОШ — отношение шансов (odds ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Предикторы	B	p	ОШ	95 % ДИ _{ош}
Возраст начала заболевания	–0,04	0,01	0,96	0,93–0,99
ИМТ	0,17	0	1,18	1,11–1,26
<i>ADRB2</i> *A/A	–0,11	0,01	0,89	0,61–1,31
<i>ADRB2</i> *A/G	0,42		1,52	1,13–2,05
<i>ADRB2</i> *G/G	–0,31		0,74	0,52–1,05
Константа	–3,61	0	0,03	

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

Обсуждение

В результате проведенного исследования нами была обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ у мужчин. Этот полиморфизм связан с заменой глицина на аргинин в 16-й позиции (Gly16Arg) белка бета-2-адренорецептора. Ген *ADRB2* экспрессирован в клетках гладкой мускулатуры, состоит из одного экзона протяженностью 2015 нуклеотидов и локализован на хромосоме 5, в регионе, для которого была обнаружена связь с астмой и атопическими заболеваниями [3]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что аллель G связан с усиленным подавлением функции бета-2-адренорецептора в гладкомышечных клетках под действием бета-агонистов [4]. Функциональная роль полиморфизма подтверждается результатами клинических исследований, показавших, что у носителей аллеля A отмечается более выраженная реакция на альбутерол, а также наблюдается более высокая смертность на фоне терапии бета-блокаторами при остром коронарном синдроме [5]. Наиболее широко изучена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 с астмой и эффективностью противоастматических препаратов, хотя результаты этих исследований имеют противоречивый характер. Некоторым исследователям не удалось выявить ассоциации данного

локуса с астмой, но при этом была обнаружена связь полиморфизма rs1042713 с тяжестью течения заболевания [6–8]. Было также продемонстрировано, что у гомозигот по аллелю A более выражена реакция на бета-адреномиметики, хотя в некоторых исследованиях это различие наблюдалось лишь при применении высоких доз препаратов, а в иных не наблюдалось вовсе [9–11].

Ряд работ посвящен изучению роли полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* в развитии сердечной недостаточности. Показано, что у носителей аллеля A отмечается более высокое пиковое потребление кислорода, а следовательно, лучше прогноз заболевания по сравнению с носителями аллеля G [11]. Тем не менее в другом исследовании не было найдено ассоциаций данного полиморфизма с показателями сердечной деятельности и эффективностью терапии бета-блокаторами у больных с хронической сердечной недостаточностью [12]. Наконец, у больных идиопатической кардиомиопатией аллель A связан с пониженным риском отторжения при трансплантации сердца [14].

Есть данные об ассоциации аллеля A с сахарным диабетом 2-го типа [15, 16]. Другими исследователями показана связь аллеля G с инсулинорезистентностью [17]. Также противоречивы данные об ассоциации данного полиморфного варианта

с артериальной гипертензией: у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружена ассоциация с повышенным артериальным давлением как у носителей аллеля А, так и у носителей аллеля G, а в некоторых исследованиях вовсе не найдено связи этого полиморфного локуса с артериальной гипертензией [18–20]. Наконец, в ряде исследований была обнаружена связь аллеля А с повышенным ИМТ, тогда как в других был продемонстрирован протективный эффект данного аллеля в отношении ожирения [20–24].

Таким образом, несмотря на выраженную функциональность полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* и большое количество работ, посвященных изучению связи данного полиморфизма с развитием целого ряда заболеваний, биологическая роль его остается неясной. Обращает на себя внимание тот факт, что полиморфизм rs1042713 связан с метаболическими нарушениями, а также то, что наблюдаемые ассоциации носят порой противоположный характер в различных мировых популяциях. Возможно, это обусловлено влиянием средовых факторов (образ жизни, характер питания, количество потребляемых калорий), модифицирующих эффект данного полиморфизма. Ранее было продемонстрировано, что полиморфизм rs1042713 гена *ADRB2* связан с нарушением катехоламинзависимого липолиза [24]. Особого интереса заслуживают два обстоятельства. Во-первых, наблюдаемое при воздействии бета-адреномиметика повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови у мужчин было более выражено у гомозигот по аллелю G по сравнению с гетерозиготами, в то время как между группами носителей генотипов G/G и A/A не было найдено статистически значимых различий. Во-вторых, у женщин влияние полиморфизма rs1042713 на липолиз было гораздо более выраженным и включало в себя повышение содержания как свободных жирных кислот, так и глицерина, а также снижение окисления жирных кислот. Полагают, что наблюдаемые различия биологического эффекта полиморфного локуса rs1042713 у мужчин и женщин связаны с гендерными особенностями распределения жировых отложений, а также спецификой протекания катехоламининдуцированного липолиза в различных жировых депо (подкожном, висцеральном и бедренно-ягодичном) [25].

Результаты исследования свидетельствуют о связи полиморфного локуса rs1042713 гена *ADRB2* с риском ЭГ у мужчин-татар. В частности, обнаружено, что генотип *ADRB2**G/G является протективным, а генотип *ADRB2**A/G — predisposing к развитию ЭГ, причем выраженность данного эффекта возрастает с увеличени-

ем ИМТ. Полученные результаты (повышение артериального давления у носителей генотипа *ADRB2**A/G, ассоциация данного генотипа с риском артериальной гипертензии, наиболее выраженная у лиц с ожирением) позволяют предположить, что наличие двух форм белка бета-2-рецептора у гетерозигот приводит к специфическому взаимодействию рецептора с лигандом, неблагоприятному в отношении развития метаболических нарушений и артериальной гипертензии. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения молекулярных механизмов участия гена бета-2-адренорецептора в этиопатогенезе эссенциальной гипертензии, в том числе его роли в развитии заболевания у женщин.

Финансирование

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК» и при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13–04–01561-а).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005;365(9455):217–223.
2. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in molecular biology*. Ed. Walker J. M. N. Y. Human Press; 1984. P. 31–34.
3. Brodde OE. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Therap*. 2008;117(1):1–29.
4. Liggett SB. β 2-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161 (suppl.2): S197-S201.
5. Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall IP, Liggett SB. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 1995;13(1):25–33.
6. Litonjua AA, Gong L, Duan QL, Shin J, Moore MJ, Weiss ST et al. Very important pharmacogene summary *ADRB2*. *Pharmacogen Genomics*. 2010;20(1):64.
7. Hawkins GA, Weiss ST, Bleecker ER. Clinical consequences of *ADRB2* polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008;9(3):349–358.
8. Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the association of β 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):963–972.
9. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K et al. *ADRB2* polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):150–157.
10. Thakkinstantian A, McEvoy M, Minelli C, Gibson P, Hancox B, Duffy D et al. Systematic review and meta-analysis of the

association between β 2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2005;162(3): 201–211.

11. Choudhry S, Ung N, Avila PC, Ziv E, Nazario S, Casal J et al. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;171(6):563–570.

12. Martin AC, Zhang G, Rueter K, Khoo SK, Bizzantino J, Hayden CM et al. Beta-2-adrenoceptor polymorphisms predict response to β 2-agonists in children with acute asthma. *J Asthma.* 2008;45(5):383–388.

13. Hawkins GA, Tantisira K, Meyers DA, Ampleford EJ, Moore WC, Klanderman B et al. Sequence, haplotype, and association analysis of ADR β 2 in a multiethnic asthma case-control study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;174(10):1101–1109.

14. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N et al. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res.* 2000;86 (8):834–840.

15. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Mc Fadden E, Foucher-Hossein C 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;15(3):137–142.

16. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, De Luca V et al. Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 2004;117(7):451–458.

17. Gjesing AP, Sparsø T, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T et al. No consistent effect of ADRB2 haplotypes on obesity, hypertension and quantitative traits of body fatness and blood pressure among 6,514 adult Danes. *PLoS one.* 2009;4(9): e7206.

18. Chang TJ, Tsai MH, Jiang YD, Lee B, Lee KC, Lin JY et al. The Arg16Gly polymorphism of human β 2-adrenoreceptor is associated with type 2 diabetes in Taiwanese people. *Clin Endocrinol.* 2002;57(5):685–690.

19. Masuo K1, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. β 2-and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation.* 2005;111(25):3429–3434.

20. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Råstam L et al. Polymorphism in the β 1-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation.* 2001;104(2):187–190.

21. Pereira SB, Velloso MWM, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Rep.* 2013;7(1):259–265.

22. Gao Y, Lin Y, Sun K, Wang Y, Chen J, Wang H et al. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2014;16(3):207–213.

23. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6): e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489.

24. Pereira AC, Floriano MS, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG et al. β 2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension.* 2003;42(4):685–692.

25. Jocken JWE, Blaak EE, Schiffelers S, Arner P, van Baak MA, Saris WH. Association of a beta-2 adrenoceptor (ADRB2) gene variant with a blunted in vivo lipolysis and fat oxidation. *Int J Obes.* 2007;31(5):813–819.

Информация об авторах

Тимашева Янина Римовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Насибуллин Тимур Русланович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Имаева Эльвира Богдановна — аспирант, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Мирсаева Гульчагра Ханифовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии БГМУ, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Мустафина Ольга Евгеньевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологической генетики ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН.

Author information

Yanina R. Timasheva, MD, PhD, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Timur R. Nasibullin, MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Elvira B. Imaeva, MD, PhD student, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Gulchagra Kh. Mirsaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

Olga E. Mustafina, PhD, Doctor of Biology Science, Professor, Head, Laboratory of Physiology Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia.