

УДК [616.12-008.331.1+616-056.25]-06:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ ADRB2, GNB3 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Штонда М. В., Акола Т. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Изучение мультифакториальных заболеваний, которые ассоциированы как с наследственными, так и с социально-средовыми факторами, является актуальной задачей современной медицины. Проводятся активные исследования, направленные на поиск генетических маркеров, ассоциированных с риском формирования, развитием и прогрессированием артериальной гипертензии (АГ). В результате анализа данных, полученных с использованием биологического материала пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, было установлено, что присутствие мутантного Т-аллеля (rs5443) в гене GNB3 ассоциировано с риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) установлена ассоциация со снижением риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволят сформировать более четкие критерии и вклад каждого из полиморфизмов в риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: полиморфизмы, ген ADRB2, ген GNB3, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, избыточная масса тела.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности, а также временной и стойкой нетрудоспособности, особенно среди пациентов, страдающих АГ. Инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН являются прямым следствием АГ, особенно в случаях, когда пациенты с повышенным артериальным давлением не получают адекватную антигипертензивную лекарственную терапию. В ходе лечения пациентов с АГ одной из главных задач является снижение количества сердечно-сосудистых осложнений, повышение качества оказания медицинской помощи и улучшение показателей прогноза и выживаемости для пациентов с данной патологией [1, 2].

Стойкая тенденция к увеличению числа пациентов, страдающих АГ, наблюдается во всем мире. Риск возникновения и прогрессирования АГ, а также ее осложнений с возрастом увеличивается, поэтому в развитых странах, где происходит неуклонное увеличение среднего возраста населения, количество пациентов с АГ также постоянно растет [2]. Одной из важных задач

научных исследований является выявление надежных высокоспецифичных маркеров риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с АГ. Быстрые темпы развития, совершенствования и внедрения в клиническую практику методов молекулярной биологии позволили активизировать поиск новых молекулярно-генетических маркеров для оценки риска развития осложнений у пациентов с АГ.

Согласно современным представлениям возникновение АГ и развитие сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений являются результатом сложного многоуровневого взаимодействия различных факторов: генетических, средовых, поведенческих и социальных [1, 2]. Выявление предрасполагающих факторов, в том числе и индивидуальных генетических особенностей, является актуальным направлением научных исследований с целью разработки новых подходов к профилактике основного заболевания и его осложнений, а также разработки методик персонализированной терапии с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик каждого пациента.

К перспективным для изучения факторам относят наличие полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме, передаче клеточных сигналов, окислительно-восстановительных реакциях, пролиферации сосудов, рутинное определение которых способствовало бы созданию объективных критериев диагностики.

Цель работы – изучить ассоциации полиморфизмов в генах ADRB2, GNB3 с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Материалы и методы. Объектом исследования были пациенты в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом АГ и индексом массы тела более 25 кг/м², находившиеся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 79 пациентов с АГ и избыточной массой тела, медиана возраста составила 62,5 года.

Распределение по гендерной принадлежности среди обследованных пациентов было равновеликое — 36 мужчин (45,57 %) и 43 женщины (54,43 %). Для выявления ассоциаций генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в исследование были включены пациенты с наличием в анамнезе таких патологических состояний, как ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация (аортокоронарное шунтирование, стентирование), ФП, ХСН, а также пациенты без сердечно-сосудистых осложнений. В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови. Периферическую кровь пациентов в объеме не менее 3 мл забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», Россия). В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия. Выделение ДНК из крови проводили с

использованием набора реагентов NucleoSpin Blood QuickPure (Macherey-Nagel, Германия).

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации с использованием наборов реагентов: «Набор реагентов для определения полиморфизма Arg16Gly (rs1042713) гена ADRB2» («Синтол», Россия), «Набор реагентов для определения полиморфизма Gln27Glu (rs1042714) гена ADRB2» («Синтол», Россия), «Набор реагентов для определения полиморфизма C825T (rs5443) гена GNB3» («Синтол», Россия). Амплификацию проводили на приборе Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10. Для категориальных признаков статистический анализ проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Соотношения качественных признаков представлены в виде долей (%).

Результаты и их обсуждение. После клинического обследования пациентов на основании наличия/отсутствия таких проявлений сердечно-сосудистых осложнений, как ИБС, ФП, стадия ХСН по классификации Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, пациенты были разделены на группы (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты распределения пациентов по группам в зависимости от наличия осложнений АГ (n=79)

Показатель	Группа	Частота выявления	
		n	%
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС + ФП + ХСН 2А–2Б стадии)	С осложнениями	53	67,09
	Без осложнений	26	32,91
ИБС	Без ИБС	28	35,44
	С ИБС	51	64,56
ФП	Без ФП	45	56,96
	С ФП	34	43,04
ХСН	0–1 стадии	50	63,29
	2А–2Б стадии	29	36,71

В образцах ДНК, выделенной из крови пациентов, проводили определение полиморфизмов генов ADRB2 (A46G, rs1042713; C79G, rs1042714), GNB3 (C825T, rs5443).

Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов и аллелей среди обследованных пациентов, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) у пациентов с АГ и избыточной массой тела (n=79)

Ген	Генотип	Распространенность признака	
		n	%
ADRB2, rs1042713	AA	12	15,19
	AG	31	39,24
	GG	36	45,57
	A	55	34,81
	G	103	65,19
ADRB2, rs1042714	CC	21	26,58
	CG	35	44,30
	GG	23	29,11
	C	77	48,73
	G	81	51,27
GNB3	CC	49	62,03
	CT	25	31,65
	TT	5	6,33
	C	123	77,85
	T	35	22,15

Среди пациентов с АГ и избыточной массой тела в ходе идентификации полиморфизма A46G (rs1042713) в гене ADRB2 было установлено доминирование мутантного аллеля G (65,19 %), доминирующими геновариантами были гетерозиготный AG (39,24 %) и мутантный GG (45,57 %).

Для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 было выявлено эквивалентное соотношение дикого и мутантного аллелей (48,73 и 51,27 % соответственно), доминирующим был гетерозиготный геновариант CG (44,30 %), а распределение частоты дикого и мутантного геновариантов было равновеликим (CC —

26,58 % и GG — 29,11 %). Доминирование дикого аллеля C (77,85 %) и дикого геноварианта CC (62,03 %) было выявлено для полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3, гетерозиготный вариант CT был вторым по распространенности (31,65 %), а частота выявления мутантного аллеля T составила 22,15 %.

В ходе дальнейшего анализа полученных данных проводили выявление ассоциаций полиморфизмов в генах-кандидатах (ADRB2, GNB3) с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3 в группах пациентов с и без сердечно-сосудистых осложнений (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53)		Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений (n=26)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	5	9,43	7	26,92	$\chi^2=2,47$; p=0,23
	AG	23	43,40	8	30,77	
	GG	25	47,17	11	42,31	
	A	33	31,13	22	42,31	$\chi^2=0,65$, p=0,42
	G	73	68,87	30	57,69	
ADRB2, rs1042714	CC	14	26,42	7	26,92	$\chi^2=0,17$, p=0,91
	CG	24	45,28	11	42,31	
	GG	15	28,30	8	30,77	
	C	52	49,06	25	48,08	$\chi^2=0,19$, p=0,81
	G	54	50,94	27	51,92	
GNB3	CC	31	58,49	18	69,23	$\chi^2=0,61$, p=0,74
	CT	18	33,96	7	26,92	
	TT	4	7,55	1	3,85	
	C	80	75,47	43	82,69	$\chi^2=0,65$, p=0,42
	T	26	24,53	9	17,31	

В группах пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53) и без сердечно-сосудистых осложнений (n=26) с применением критерия χ^2 Пирсона не было установлено статистически значимых различий по частоте выявления полиморфных вариантов изученных генов (p>0,05).

Необходимо отметить, что для полиморфизмов A46G (rs1042713) и C79G (rs1042714) в гене ADRB2 распространённость мутантных аллелей у пациентов обеих групп была выше 50 %,

а доминирующими были гетерозиготный и мутантный геноварианты.

В группах пациентов с ФП (n=34) и без ФП (n=45) с применением критерия χ^2 Пирсона для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (G) аллелей ($\chi^2=4,69$; p=0,03) (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с и без ФП (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты без ФП (n=45)		Пациенты с ФП (n=34)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	8	17,78	4	11,76	$\chi^2=3,08$; p=0,25
	AG	13	28,89	18	52,94	
	GG	24	53,33	12	35,29	
	A	29	32,22	26	38,24	$\chi^2=0,52$; p=0,74
	G	61	67,78	42	61,76	
ADRB2, rs1042714	CC	8	17,78	13	38,24	$\chi^2=3,03$; p=0,25
	CG	20	44,44	15	44,12	
	GG	17	37,78	6	17,65	
	C	36	40,00	41	60,29	$\chi^2=4,69$; p=0,03
	G	54	60,00	27	39,71	
GNB3	CC	26	57,78	23	67,65	$\chi^2=0,21$; p=0,9
	CT	16	35,56	9	26,47	
	TT	3	6,67	2	5,88	
	C	68	75,56	55	80,88	$\chi^2=0,28$; p=0,81
	T	22	24,44	13	19,12	

Мутантный аллель G в гене ADRB2 (rs1042714) достоверно чаще встречался у пациентов без ФП (60,00 % случаев), а доминирующими геновариантами у пациентов данной группы были гетерозиготный CG (44,44 %) и мутантный GG (37,78 %). В группе пациентов с ФП распространенность мутантного аллеля G была достоверно ниже (39,71 %) за счет снижения частоты выявления мутантного геноварианта GG (17,65 %). При изучении частоты встречаемости полиморфизмов A46G (rs1042713) в гене ADRB2

и C825T (rs5443) в гене GNB3 не было выявлено достоверных отличий в распространенности различных геновариантов и аллелей в группах пациентов с ФП и без ФП ($p>0,05$).

В результате анализа данных, полученных для групп пациентов с ИБС ($n=51$) и без ИБС ($n=28$), было установлено отсутствие статистически значимых отличий для распространенности полиморфизмов в генах-кандидатах ADRB2, GNB3 среди пациентов данных групп ($p>0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с и без ИБС ($n=79$)

Ген	Генотип	Распространенность признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты без ИБС (n=28)		Пациенты с ИБС (n=51)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	7	25,00	5	9,80	$\chi^2=2,52$; p=0,28
	AG	8	28,57	23	45,10	
	GG	13	46,43	23	45,10	
	A	22	39,29	33	32,35	$\chi^2=0,59$; p=0,64
	G	34	60,71	69	67,65	
ADRB2, rs1042714	CC	7	25,00	14	27,45	$\chi^2=0,71$; p=0,7
	CG	11	39,29	24	47,06	
	GG	10	35,71	13	25,49	
	C	25	44,64	52	50,98	$\chi^2=1,08$; p=0,61
	G	31	55,36	50	49,02	
GNB3	CC	20	71,43	29	56,86	$\chi^2=0,99$; p=0,61
	CT	7	25,00	18	35,29	
	TT	1	3,57	4	7,84	
	C	47	83,93	76	74,51	$\chi^2=1,04$; p=0,31
	T	9	16,07	26	25,49	

Для полиморфизма A46G (rs1042713) в гене ADRB2 было установлено доминирование гетерозиготного и мутантного геновариантов в обеих группах пациентов, а также высокая распространенность мутантного аллеля G (более 60 %). Гетерозиготный геновариант CG был доминирующим при изучении полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 как в группе пациентов без ИБС (39,29 %), так и в группе пациентов с ИБС (47,06 %). Преимущественная распространенность дикого геноварианта CC и дикого аллеля C была установлена для пациентов обеих групп при изучении полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3.

В ходе анализа результатов, полученных для групп пациентов, разделенных в зависимости

от стадии ХСН (ХСН 0–1 стадии ($n=50$) и ХСН 2А и 2Б стадии ($n=29$)), было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (С) и мутантного (Т) аллелей ($\chi^2=4,19$; $p=0,041$) в гене GNB3 (таблица 6).

Увеличение частоты мутантного аллеля в гене GNB3 было зафиксировано для пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии, у данной группы пациентов доминирующим был гетерозиготный геновариант СТ (55,17 %).

Для полиморфизмов в гене ADRB2 не было установлено достоверных отличий в частоте выявления различных геновариантов, а также мутантного и дикого аллелей ($p>0,05$) между группами пациентов с ХСН 0–1 стадии и ХСН 2А и 2Б стадии.

Таблица 6 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с ХСН (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты с ХСН, стадии 0–1 (n=50)		Пациенты с ХСН, стадии 2А–2Б (n=29)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	10	20,00	2	6,90	$\chi^2=3,52$; p=0,17
	AG	17	34,00	14	48,28	
	GG	23	46,00	13	44,83	
	A	37	37,00	18	31,03	$\chi^2=0,57$; p=0,61
	G	63	63,00	40	68,97	
ADRB2, rs1042714	CC	14	28,00	7	24,14	$\chi^2=0,75$; p=0,69
	CG	24	48,00	11	37,93	
	GG	12	24,00	11	37,93	$\chi^2=0,85$; p=0,36
	C	52	52,00	25	43,10	
	G	48	48,00	33	56,90	
GNB3	CC	40	80,00	9	31,03	$\chi^2=3,59$; p=0,06
	CT	9	18,00	16	55,17	
	TT	1	2,00	4	13,79	
	C	89	89,00	34	58,62	$\chi^2=4,19$; p=0,041
	T	11	11,00	24	41,38	

Ген ADRB2 (beta-2 adrenergic receptor) кодирует β -2 адренергические рецепторы, представляющие собой G-белковые рецепторы, которые экспрессируются в тканях сердца, сосудов, легких, центральной нервной системы и играют ключевую роль в регуляции их функций. Ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31-q32, его особенностью является отсутствие интронов. Нуклеотидные замены в гене ADRB2 были обнаружены в позиции A46G (rs1042713), что приводит к замене аргинина на глицин в аминокислотной последовательности (Arg16Gly), и в позиции C79G (rs1042714), что приводит к замене глутамина на глутаминовую кислоту (Gln27Glu).

Являясь рецептором к катехоламинам ADRB2 обеспечивает релаксацию гладких мышц в сосудах и бронхах, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, является мишенью для бета-блокаторов при лечении АГ и ХСН, влияет на увеличение выброса ренина почками при снижении кровяного давления, участвует в контроле гомеостаза глюкозы и контроле активности гликогенолиза. В ряде исследований было показано, что полиморфизм A46G (rs1042713) ассоциирован с появлением вариабельности артериального давления в покое и при поднятии головы, тогда как замена C79G (rs1042714) преимущественно связана со снижением показателей сократимости

сердца в покое. Установлено, что присутствие полиморфизма C79G (rs1042714) обуславливает повышенный уровень продукции адренорецептора, вследствие чего может быть повышена чувствительность к бета-блокаторам [3, 4].

В ходе проведенного нами исследования было установлено увеличение частоты мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) в группе пациентов без ФП в сравнении с группой пациентов, у которых была зафиксирована ФП. Эти данные дают возможность предположить, что присутствие в геноме пациентов мутантного аллеля, за счет повышенного уровня продукции адренорецептора ассоциировано с увеличением чувствительности к лекарственным средствам, используемым при лечении АГ, и лучшему терапевтическому эффекту от их применения, что способствует снижению риска ФП. Таким образом, присутствие в геноме пациента мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) является протективным генетическим маркером, выявление которого ассоциировано со снижением риска возникновения у пациентов такого осложнения АГ, как ФП.

Ген GNB3 кодирует β -3-субъединицу гетеродимерных G-белков, связывающих гуаниновые нуклеотиды и являющихся важными партнерами семи трансмембранных рецепторов,

участвующих в активации и/или ингибировании внутриклеточных сигнальных каскадов. G-белки являются членами суперсемейства белков, которые в неактивном состоянии связаны с рецепторами клеточной мембраны, а при активации мигрируют в цитозоль, оказывая влияние на множество эффекторов, включая ферменты, ионные каналы, гормоны, нейротрансмиттеры, а также аутокринные и паракринные факторы. β -3-субъединица принимает непосредственное участие в регуляции функций рецепторов и эффекторов сигнальной трансдукции в клетках. Эффекты большинства вазоактивных или ростстимулирующих факторов опосредуются G-белками практически во всех тканях сердечно-сосудистой системы [5].

Ген GNB3 расположен на хромосоме 12p13. Однонуклеотидный полиморфизм C825T (rs5443) был идентифицирован в 10-м экзоне гена GNB3, кодирующем β -3-субъединицу G-белка. Мутантный аллель T в гене GNB3 приводит к нарушению сплайсинга в экзоне 9, в результате чего удаляются нуклеотиды с 498-го по 620-й, что приводит к укорочению белкового продукта за счет отсутствия аминокислот в положениях с 167-го по 197-й, то есть происходит формирование укороченного белка, известного как GNB3-s. Это функциональный белок, который усиливает внутриклеточную передачу сигналов, связанную с G-белками, то есть активность такого варианта белкового продукта резко возрастает, что приводит к нарушениям клеточных реакций в ответ на внешние сигналы. Поскольку активация G-белков является ключевым событием во многих внутриклеточных сигнальных каскадах, полиморфизм C825T играет важную роль в этиологии различных патологических процессов, таких как гипертония, ожирение, депрессия и сердечно-сосудистые заболевания [6, 7].

В ходе проведенного исследования среди пациентов с АГ и избыточной массой тела при идентификации полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3 было выявлено достоверное увеличение частоты мутантного T-аллеля у пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии ($\chi^2=4,19$; $p=0,041$). На основании литературных данных и полученных в ходе проведения исследования результатов можно предположить, что выявление у пациентов с АГ мутантного аллеля T ассоциировано с риском прогрессирования ХСН за счет присутствия в их

клетках укороченного белкового продукта GNB3-s, обладающего повышенной активностью, что приводит к разбалансировке внутриклеточной передачи сигналов и, как следствие, к увеличению риска прогрессирования патологического состояния.

Заключение. Изучение мультифакториальных заболеваний, которые ассоциированы как с наследственными, так и с социально-средовыми факторами, является актуальной задачей современной медицины. Проводятся активные исследования, направленные на поиск факторов, способствующих формированию, развитию и прогрессированию подобных заболеваний, в том числе и АГ, которую также относят к мультифакториальным заболеваниям. Особое внимание в этом разделе сосредоточено на изучении индивидуальных генетических особенностей (полиморфизмов, мутаций и др.), поиске объективных надежных молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики, оценки рисков формирования осложнений и дальнейшего прогрессирования патологического процесса, разработки персонализированных подходов к выбору лечебной тактики, установлению критериев прогноза исхода заболеваний.

Широкая вариабельность распространенности генетических маркеров в различных расовых, популяционных и этнических группах определяет сложность задачи поиска универсальных молекулярно-генетических маркеров. Все исследователи подчеркивают необходимость проведения корректных исследований генетических особенностей в конкретной популяции перед установлением факторов риска возникновения и прогрессирования заболевания и его осложнений.

В результате анализа данных, полученных с использованием биологического материала пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, было установлено, что присутствие мутантного T-аллеля (rs5443) в гене GNB3 ассоциировано с риском прогрессирования ХСН. Для мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) установлена ассоциация со снижением риска развития ФП. Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволят сформировать более четкие критерии и вклад каждого из полиморфизмов в риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Список цитированных источников

1. Mills, K. T. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 441–450.
2. Zhou, B. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G. A. Mensah // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18. – P. 785–802.
3. Beta-adrenergic receptors gene polymorphisms are associated with cardiac contractility and blood pressure variability / L. Matuskova [et al.] // *Physiol. Res.* – 2021. – Vol. 70 (S3). – P. 327–337.
4. β 2-adrenergic receptor gene affects the heart rate response of β -blockers: evidence from 3 clinical studies / M. H. Shahin [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 59, N 11. – P. 1462–1470.
5. Kang, M. G-protein coupled receptor signaling in myocardium: not for the faint of heart / M. Kang, K. Y. Chung, J. W. Walker // *Physiology (Bethesda)*. – 2007. – Vol. 22. – P. 174–184.
6. The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population / A. C. Sousa [et al.] // *Rev. Port. Cardiol. (Engl. Ed.)*. – 2018. – Vol. 37, N 6. – P. 499–507.
7. Siffert, W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes / W. Siffert // *Annu. Rev. Med.* – 2005. – Vol. 56. – P. 17–28.

Study of polymorphisms in the ADRB2, GNB3 genes association with the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and overbody weight

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Shtonda M. V., Akola T. V
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study of multifactorial diseases that are associated with both hereditary and social-environmental factors is an urgent task of modern medicine. Active research is being conducted to search for genetic markers associated with the risk of formation, development and progression of the arterial hypertension. As a result of the analysis of data obtained using biological material from patients with hypertension and overweight included in this study, it was found that the presence of the mutant T allele (rs5443) in the GNB3 gene is associated with the risk of progression of chronic heart failure. For the mutant G allele in the ADRB2 gene (rs1042714), an association with a reduced risk of developing atrial fibrillation has been established. Further studies on a larger sample of patients will allow us to formulate more clear criteria and the contribution of each polymorphism to the risk of developing cardiovascular complications.

Keywords: polymorphisms, ADRB2 gene, GNB3 gene, cardiovascular complications, arterial hypertension, excess body weight.

Поступила 05.06.2024