

УДК 575.174.015.3:616.36-004-052

ГАПЛОТИПЫ ОДИНОЧНЫХ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ *RS1042713* И *RS1042714* ГЕНА *ADRB2* В ГЕМОДИНАМИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ НА ПРИЕМ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Молчанова А.В., Михайлова Е.И.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов с циррозом печени (ЦП) различной этиологии. Целью исследования явилась оценка гемодинамического ответа на прием пропранолола у пациентов с ЦП с учетом гаплотипов одиночных нуклеотидных полиморфизмов *rs1042713* (*Arg16Gly*) и *rs1042714* (*Gln27Glu*) гена β_2 -адренергических рецептора (*ADRB2*). Установлено, что прием пропранолола приводил к существенному снижению частоты сердечных сокращений у носителей комплексных гетерозигот, гомозигот *Gly16Gly-Glu27Glu/Gln27Gln* (*Gly16-Glu/Gln27*) и *Arg16Arg/Gln27Gln* (*Arg16-Gln27*), однако степень ее снижения у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* превосходила таковую у двух других гаплотипов. Прием пропранолола сопровождался существенным снижением артериального давления (АД) только у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* и комплексных гетерозигот. У носителей гомозигот *Arg16-Gln27* значимых изменений со стороны АД не установлено. Таким образом, гемодинамический ответ на прием пропранолола у пациентов с ЦП опосредован заменой аминокислоты *Arg16* на *Gly16* в гене *ADRB2* (G46A полиморфизм).

Ключевые слова: полиморфизм *rs1042713*; полиморфизм *rs1042714*; ген *ADRB2*; цирроз печени; частота сердечных сокращений; артериальное давление.

Введение

Циррозы печени серьезная проблема здравоохранения, вызывающая обеспокоенность в медицинской практике. Это связано с высокой распространенностью, растущей заболеваемостью и, что самое важное, высокой смертностью, особенно от осложнений ЦП. Согласно последним данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, уровень заболеваемости циррозом печени в мире составляет 20,7 на 100 000 человек, что на 13% больше, чем в 2000 году. Ежегодная смертность от этого заболевания во всем мире достигает 2 миллионов человек [1,2].

Ведущим патогенетическим синдромом ЦП является портальная гипертензия, проявления которой полиморфны, а осложнения разнообразны. Одним из основных проявлений портальной гипертензии при ЦП является варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), которое зачастую осложняется кровотечениями, сопровождающимися высокой смертностью. В настоящее время профилактика кровотечений из ВРВП заключается в назначении неселективных β -адреноблокаторов (β -АБ), основным представителем которых многие годы является пропранолол. Его фармакодинамический эффект опосредован снижением сердечного выброса за счет блокады β_1 -адренорецепторов и устранением спазма сосудов сплахни-

ческого типа за счет блокады β_2 -рецепторов (вазодилатирующий эффект) [2; 3].

Важную роль в модуляции сердечно-сосудистой функции пропранолола играет ген *ADRB2*, два наиболее распространенных однонуклеотидных полиморфизма которого, определяющих гемодинамический ответ на пропранолол, находятся в кодонах 46 (G46A; *rs1042713*) и 79 (C79G; *rs1042714*) [4].

Цель исследования. Оценить гемодинамический ответ на прием пропранолола у пациентов с циррозом печени с учетом гаплотипов одиночных нуклеотидных полиморфизмов *rs1042713* (*Arg16Gly*) и *rs1042714* (*Gln27Glu*) гена *ADRB2*.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов с ЦП различной этиологии, среди которых было 30 (63,83 %) мужчин и 17 (36,17 %) женщин. Медиана возраста составила 57,0 (95 % ДИ: 52,95–61,68) лет. Более чем в половине случаев ($n = 24$; 51,06 %) ЦП имел вирусную этиологию. У 12,77 % ($n = 6$) пациентов имело место алкогольное поражение печени, у 6,38 % ($n = 3$) – первичный билиарный холангит и смешанный вариант ЦП, у 29,79 % ($n = 14$) пациентов этиология ЦП была не известна.

Научное исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский госу-

дарственный медицинский университет» (протокол №4 от 17.12.2018 г). Добровольное информированное согласие было получено у каждого участника до включения в исследование.

Критериями включения в исследование стали подтвержденный диагноз ЦП любой этиологии, возраст <75 лет, европеоидная раса, отсутствие родственных связей с другими участниками исследования, постоянное проживание на территории Республики Беларусь и наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии не включения содержали острую печеночную недостаточность, клинически значимые заболевания сердца, легких или почек, любые злокачественные опухоли, тяжелые заболевания головного мозга, метаболическую или токсическую энцефалопатию, глюкокортикоидную или иммуносупрессивную терапию в течение месяца до визита скрининга, противопоказания к назначению β -АБ, беременность и отказ от участия в исследовании.

Диагноз ЦП устанавливался по результатам стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54 [5].

Прием пропранолола в дозе 40 мг производился утром однократно внутрь. До и через два часа после приема пропранолола с соблюдением всех необходимых требований проводилось измерение гемодинамических показателей, которые включали измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для последующего анализа были определены следующие показатели: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее артериальное давление (СрАД), коэффициенты кратности изменения САД, ДАД, СрАД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и динамика ЧСС до и после приема анаприлина (Δ ЧСС). Коэффициент кратности АД рассчитывался как отношение величины АД после приема анаприлина к уровню АД до приема анаприлина [6].

Генотипирование одиночных нуклеотидных полиморфизмов *rs1042713* (*Arg16Gly*) и *rs1042714* (*Gln27Glu*) гена *ADRB2* выполня-

лось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Вследствие ненормальности распределений количественные показатели описывались в виде медианы (Me) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Количественные признаки в трех несвязанных группах сравнивались с применением критерия Краскала–Уоллиса, двух независимых групп – критерия Манна–Уитни. В качестве специализированного непараметрического post-hoc теста использовался тест Коновера. Сравнение двух связанных совокупностей проводилось с применением критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости установлен $\leq 0,05$.

Результаты

При изучении гаплотипического разнообразия гена *ADRB2* среди пациентов с ЦП установлено, что гомозиготные варианты *Gly16-Glu/Gln27* и *Arg16-Gln27* имели место в 36,17 % ($n = 17$) и 12,77 % ($n = 6$) случаев, соответственно. Комплексные гетерозиготные варианты гаплотипов встречались у 51,06 % ($n = 24$) пациентов.

При оценке изменений со стороны ЧСС у пациентов с ЦП в зависимости от принадлежности к гаплотипу гена *ADRB2* как до, так и после приема пропранолола достоверные статистические различия не обнаружены (табл. 1).

В то же время, как видно из табл. 1, прием пропранолола (40 мг внутрь однократно) привел к существенному снижению ЧСС у носителей всех трех гаплотипов ($p < 0,05$). Однако степень снижения ЧСС (Δ ЧСС, %) выше у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* в сравнении с носителями гомозигот *Arg16-Gln27* ($p = 0,01$) и комплексных гетерозигот ($p = 0,03$).

При оценке изменений со стороны уровней систолического АД (САД) как до, так и после приема пропранолола достоверные статистические различия не обнаружены (табл. 2).

Таблица 1 – Анализ динамики ЧСС у пациентов с ЦП до и после приема пропранолола в зависимости от принадлежности к гаплотипу гена *ADRB2*

Принадлежность пациентов к гаплотипу гена ADRB2	ЧСС; уд/мин; Ме (95% ДИ)		p**	ΔЧСС (%), Ме (95% ДИ)	p***
	Прием анаприлина				
	До	После			
Гомозиготы <i>Gly16Gly-Glu27Glu/ Gln27Gln</i>	71,11 (66,02–74,00)	59,00 (55,00–62,95)	0,0003	–25,00 (–12,53 – –25,35)	0,01 (1–2) 0,03 (1–3)
Гомозиготы <i>Arg16Arg/Gln27Gln</i>	66,00 (60,00–81,25)	59,50 (53,39–71,64)	0,03	–10,41 (–8,59 – –11,98)	
Комплексные гетерозиготы	70,00 (65,49–76,01)	61,00 (60,00–63,00)	<0,0001	–11,99 (–9,95 – –15,21)	
p*	0.61	0.26		0.01	

p* для теста Краскела–Уоллиса; p** для теста Вилкоксона; p*** для Манна–Уитни.

Таблица 2 – Анализ динамики САД у пациентов с ЦП до и после приема пропранолола в зависимости от принадлежности к гаплотипу гена *ADRB2*

Принадлежность пациентов к гаплотипу гена ADRB2	САД, мм рт.ст., Ме (95 % ДИ)		p**	Кратность изменения САД, Ме (95 % ДИ)
	Прием анаприлина			
	До	После		
Гомозиготы <i>Gly16Gly-Glu27Glu/ Gln27Gln</i>	120,00 (110,16–130,00)	110,00 (105,08–129,92)	0,001	0,93 (0,90–0,95)
Гомозиготы <i>Arg16Arg/Gln27Gln</i>	120,00 (110,16–130,00)	117,50 (110,97–125,00)	0,11	0,94 (0,82–1,04)
Комплексные гетерозиготы	127,50 (120,00–135,00)	117,50 (110,00–120,00)	<0,0001	0,92 (0,90–0,94)
p*	0,75	0,66		0,67

*p для теста Краскела–Уоллиса; p** для теста Вилкоксона.

Однако, как видно из табл. 2, прием пропранолола привел к достоверному статистическому снижению САД только у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* ($p = 0,001$) и комплексных гетерозигот ($p < 0,0001$). У носителей гомозигот *Arg16-Gln27* существенных изменений со стороны САД не установлено ($p = 0,11$). Со стороны кратности изменения САД досто-

верных статистических различий не обнаружено среди носителей всех трех гаплотипов и ($p = 0,67$).

При оценке изменений со стороны уровней диастолического артериального давления (ДАД) как до, так и после приема пропранолола достоверные статистические различия не обнаружены (табл. 3).

Таблица 3 — Анализ динамики ДАД у пациентов с ЦП до и после приема пропранолола в зависимости от принадлежности к гаплотипу гена *ADRB2*

Принадлежность пациентов к гаплотипу гена ADRB2	ДАД, мм рт.ст., Ме (95 % ДИ)		p**	Кратность изменения ДАД, Ме (95 % ДИ)	p***
	Прием анаприлина				
	До	После			
Гомозиготы <i>Gly16Gly-Glu27Glu/ Gln27Gln</i>	80,00 (70,00–80,00)	70,00 (65,08–70,00)	0,003	0,88 (0,88–0,92)	0,007 (1–2) 0,049 (2–3) –
Гомозиготы <i>Arg16Arg/Gln27Gln</i>	75,00 (70,00–88,06)	77,50 (65,97–84,03)	0,72	0,97 (0,93–1,11)	
Комплексные гетерозиготы	80,00 (70,00–80,00)	70,00 (70,00–75,00)	0,003	0,92 (0,88–0,94)	
p*	0,97	0,28		0,02	

p* для теста Краскела–Уоллиса; p** для теста Вилкоксона; p*** для Манна–Уитни.

Тем не менее, как видно из табл. 3, прием пропранолола привел к существенному снижению ДАД только у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* ($p = 0,003$) и комплексных гетерозигот ($p = 0,003$). В группе носителей гомозигот *Arg16-Gln27* достоверных статистических различий в динамике показателей ДАД не установлено ($p = 0,72$). Кратность изменения ДАД оказалась выше у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* и комплексных гетерозигот по сравнению с носителями гомозигот *Arg16-Gln27* ($p = 0,007$ и $p = 0,049$, соответственно).

При оценке изменений со стороны средней СрАД как до, так и после приема пропранолола достоверные статистические различия не обнаружены (табл. 4).

диальный и сосудистый механизмы. Тем не менее, примерно у трети пациентов пропранолол оказывается неэффективным, что существенно ограничивает его применение в профилактике кровотечений из ВРВП. [3]. Два наиболее распространенных однонуклеотидных полиморфизма, определяющих гемодинамический ответ на пропранолол, находятся в кодонах 46 (G46A; rs1042713) и 79 (C79G; rs1042714) [4].

При изучении гаплотипического разнообразия гена *ADRB2* в настоящем исследовании установлено, что гомозиготные варианты *Gly16-Glu/Gln27* и *Arg16-Gln27* среди пациентов с ЦП имели место в 36,17 и 12,77 % случаев соответственно. Комплексные гетерозиготные варианты гаплотипов встречались у 51,06 % пациентов. Эти данные согласуются

Таблица 4 – Анализ динамики среднего артериального давления у пациентов с ЦП до и после приема пропранолола в зависимости от принадлежности к гаплотипу гена *ADRB2*

Принадлежность пациентов к гаплотипу гена ADRB2	СрАД, мм рт.ст., Ме (95 % ДИ)		p**	Кратность изменения СрАД, Ме (95 % ДИ)
	Прием анаприлина			
	До	После		
Гомозиготы <i>Gly16Gly-Glu27Glu/ Gln27Gln</i>	93,00 (83,06–99,95)	83,00 (78,08–90,00)	0,002	0,90 (0,89–0,93)
Гомозиготы <i>Arg16Arg/Gln27Gln</i>	94,00 (83,97–101,84)	92,00 (82,19–96,61)	0,35	0,95 (0,89–1,08)
Комплексные гетерозиготы	93,00 (92,00–97,00)	85,00 (83,00–88,51)	0,0002	0,92 (0,91–0,93)
p*	0.99	0.48		0.10

p* для теста Краскела-Уоллиса; p** для теста Вилкоксона.

Тем не менее, как видно из табл. 4, прием пропранолола привел к существенному снижению СрАД только у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* ($p = 0,002$) и комплексных гетерозигот ($p = 0,0002$). У носителей гомозигот *Arg16-Gln27* СрАД значительного снижения не продемонстрировало ($p = 0,35$). Кратность изменения СрАД среди носителей всех трех гаплотипов существенных различий не выявлено ($p = 0,10$).

Обсуждение

Пропранолол, как неселективный β -адреноблокатор, длительное время применялся для первичной и вторичной профилактики кровотечений из ВРВП. В основе его терапевтического эффекта лежит способность снижать градиент печеночного венозного давления (ГПВД) за счет двойного механизма, который включает кар-

с результатами другого исследования, в котором распространенность гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* и *Arg16-Gln27* и комплексных гетерозигот составила 29,7, 10,9 и 59,4 % соответственно [4].

Проведенное исследование показало, что принадлежность пациента с ЦП к определенному гаплотипу гена *ADRB2* определяла гемодинамический ответ на прием пропранолола. Так, несмотря на то, что прием пропранолола приводил существенному снижению ЧСС у носителей всех трех гаплотипов, степень ее снижения у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* превосходила таковую у носителей гомозигот *Arg16-Gln27* и комплексных гетерозигот. Опубликованные ранее результаты других исследований подтверждают преимущества носительства гомозиготы *Gly16-Glu/Gln27* в ответе на прием пропранолола со стороны ЧСС у пациентов с ЦП [4; 7].

В то же время прием пропранолола приводил к существенному снижению всех видов АД (САД, ДАД и СрАД) только у носителей гомозигот *Gly16-Glu/Gln27* и комплексных гетерозигот. У носителей гомозигот *Arg16-Gln27* существенных изменений со стороны АД не установлено. Однако, несмотря на тенденцию к росту коэффициента кратности изменения уровней всех видов АД (САД, ДАД и СрАД), достичь достоверной статистической значимости удалось только по отношению к ДАД.

Полученные результаты совпадают с литературным контентом, который подтверждает преимущества носительства гомозиготы *Gly16-Glu/Gln27* в ответе на прием пропранолола со стороны АД у пациентов с ЦП [4].

Заключение

Таким образом, гемодинамический ответ на прием пропранолола у пациентов с ЦП опосредован заменой в гене *ADRB2* (G46A полиморфизм) аминокислоты Arg16 на Gly16.

Список цитированных источников

1. Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis / Z. Mohammad [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2025. – № 23, Vol. 7. – P. 1123–1134.
2. Ассоциация варикозно расширенных вен пищевода и желудка с другими фенотипическими стигмами цирроза печени / Е.И. Михайлова [и др.] // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 123–127.
3. Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол / А. И. Парусов [и др.] // *Медицинский Совет*. – 2022. – № 6. – С. 83–91.
4. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis / D. R. Kong [et al.] // *World J. of Gastroenterology*. – 2015. – № 21, Vol. 23. – P. 7191–7196.
5. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» от 01.06.2017 № 54. [Электронный ресурс] – 2017. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf (дата обращения 20.05.2025).
6. Comparison of portal vein velocity and the hepatic venous pressure gradient in assessing the acute portal hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis / M. Schepke [et al.] // *American J. of Gastroenterology*. – 2000. – № 95, Vol. 10. – P. 2905–2909.
7. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis / J. Turnes [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – № 43, Vol. 1. – P. 34–41.

HAPLOTYPES OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS *RS1042713* AND *RS1042714* OF *ADRB2* GENE IN HEMODINAMIC RESPONSE TO BETA-ADRENOBLOCKERS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Molchanova A.V., Mikhailova E.I.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The prospective cohort study included 47 patients with liver cirrhosis (LC) of different etiology. The aim of the study was to evaluate hemodynamic response to propranolol administration in patients with LC taking into account haplotypes of single nucleotide polymorphisms *rs1042713* (*Arg16Gly*) and *rs1042714* (*Gln27Glu*) of β 2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*). It was found that propranolol administration resulted in a significant reduction of heart rate in carriers of complex heterozygotes, homozygotes *Gly16Gly-Glu27Glu/Gln27Gln* (*Gly16-Glu/Glu/Gln27*) and *Arg16Arg/Gln27Gln* (*Arg16-Gln27*), but the degree of its reduction in carriers of homozygotes *Gly16-Glu/Gln27* was superior to that in the other two haplotypes. Propranolol administration was accompanied by a significant decrease in blood pressure (BP) only in carriers of *Gly16-Glu/Gln27* homozygotes and compound heterozygotes. In carriers of *Arg16-Gln27* homozygotes no significant changes in BP were found. Thus, the hemodynamic response to propranolol administration in patients with LC is regulated by the replacement of the amino acid *Arg16* to *Gly16* in the *ADRB2* gene (G46A polymorphism).

Keywords: rs1042713 polymorphism; rs1042714 polymorphism; *ADRB2* gene; liver cirrhosis; heart rate; blood pressure.