

**ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ  $\beta_1$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ  
(Gly49Ser ТА Gly389Arg) НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**І.О. Дудченко, аспірант,**

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У статті здійснено аналіз наукових підходів з проблеми лікування артеріальної гіпертензії гіпотензивними препаратами залежно від генетичних особливостей пацієнтів. Доведено, що значне місце в дослідженнях займає питання впливу поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів (Gly49Ser та Gly389Arg) на клінічні прояви артеріальної гіпертензії та ефективність лікування гіпотензивними препаратами. Визначено актуальні напрями проведення подальших наукових досліджень у цій галузі, що будуть важливі для розроблення індивідуального підходу до лікування залежно від генотипу пацієнтів.*

**Ключові слова:** *артеріальна гіпертензія, поліморфізм,  $\beta_1$ -адренорецептори, гіпотензивні препарати.*

*В статье осуществлен анализ научных подходов по проблеме лечения артериальной гипертензии антигипертензивными препаратами в зависимости от генетических особенностей пациентов. Доказано, что значительное место в исследованиях занимает вопрос влияния полиморфизма  $\beta_1$ -адренорецепторов (Gly49Ser и Gly389Arg) на клинические проявления артериальной гипертензии и эффективность лечения антигипертензивными препаратами. Определены актуальные направления проведения дальнейших научных исследований в этой области, которые будут важны для разработки индивидуального подхода к лечению в зависимости от генотипа пациентов.*

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, полиморфизм,  $\beta_1$ -адренорецепторы, антигипертензивные препараты.*

**ВСТУП**

На сьогоднішній день встановлено, що однією з основних причин індивідуальних відмінностей в ефективності лікування артеріальної гіпертензії (АГ) антигіпертензивними препаратами є неврахування генетичних особливостей пацієнтів. Для більш ефективного та безпечного лікування існує перспектива розроблення індивідуального підходу до лікування залежно від генотипу пацієнтів.

У розробленні цієї проблеми велике значення відіграють генетичні фактори, а саме: поліморфізм одного нуклеотиду у генах білків, що беруть участь у фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських речовин, у тому числі й поліморфізм генів  $\beta_1$ -адренорецепторів (Gly49Ser та Gly389Arg).

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проаналізувати дані наукових досліджень щодо впливу поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів (Gly49Ser та Gly389Arg) на ефективність лікування гіпотензивними препаратами та визначити перспективи подальших досліджень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проаналізовано праці вітчизняних та дослідження зарубіжних авторів, опублікованих із 2001 по 2010 роки українською, російською та англійською мовами у базі даних PubMed, HINARY.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЙХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед сучасних захворювань великого значення набувають мультифакторіальні захворювання, розвиток яких обумовлений сукупною дією спадкових факторів та факторів навколишнього середовища [1]. Більшість випадків АГ можна віднести до групи мультифакторіальних хвороб [2]. АГ – це епідемія ХХ-ХХІ ст. [3]. Такий статус вона отримала не лише через поширеність, а й через велику кількість ускладнень, таких, як: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, цереброваскулярна патологія, що включає і мозкові інсульти [4].

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ у популяції дорослого населення становить у середньому 33 % (серед міського – 30 %, серед сільського – 36 %) [3, 5, 6]. Кожний четвертий мешканець планети після 40 років має підвищений артеріальний тиск (АТ). В Україні нараховують 11 340 580 людей із підвищеним АТ, причому поширеність АГ за останнє десятиліття зросла майже вдвічі [2].

Основою предиктивної медицини є дослідження одонуклеотидних поліморфізмів генів. Проводячи тестування поліморфізмів генів, досліджуючи сильні та слабкі сторони геному, ми можемо дізнатися, яка патологія нас очікує у майбутньому. При цьому, чим детальніше ми аналізуємо геном, тим більше шансів знайти у ньому функціонально слабкі, мутантні гени, що здатні спровокувати те чи інше захворювання. Однак, на цей час генетичні тести дозволяють виявити лише наявні в геномі тенденції до прояву патології, підвищену чутливість людини до тих чи інших захворювань, але не дозволяють поставити остаточний діагноз. На основі аналізу тестів та сучасного лікувального досвіду можливо намітити шляхи ранньої профілактики захворювань [7].

Явище одонуклеотидного поліморфізму ДНК розглядається як найбільше джерело генетичної різноманітності в генофондах популяцій у цілому [8]. Поліморфізм одного нуклеотиду (SNP - Single Nucleotide Polymorphism) – це заміна одного нуклеотиду у структурі ДНК, що відрізняється від «загальної» частоти і спостерігається більше ніж у 1 % популяції. Якщо ця заміна відбувається в гені, який кодує синтез амінокислот, тоді виникає різниця у вмісті білка, синтез якого закодований у даному гені, що у подальшому призводить до змін фізіологічних функцій організму та до розвитку різноманітних захворювань і може впливати на ефективність лікування [9].

Хоча на даний момент у протоколах лікування АГ рекомендується 5 груп антигіпертензивних препаратів, лише тільки близько третини пацієнтів мають належний результат у лікуванні цієї патології. Причини такої тенденції лікування донині залишаються невідомими. Тому дослідження генетичних механізмів можуть зробити великий внесок в оцінку ефективності використання антигіпертензивних препаратів [10]. На основі отриманих даних з'являється можливість не тільки зменшити кількість ліків та вартість лікування, але й знизити захворюваність і смертність [11, 12].

На сьогоднішній день активно вивчається вплив генетичних факторів на ефективність та безпечність однієї з груп антигіпертензивних препаратів:  $\beta$ -адреноблокаторів. На фармакокінетику  $\beta$ -адреноблокаторів можуть впливати поліморфізми генів, що кодують ферменти біотрансформації та транспортних систем; на фармакодинаміку впливають зміни у генах, що кодують синтез  $\beta_1$ -адренорецепторів [13]. Ген  $\beta_1$ -адренорецептора розміщений у хромосомі 10q24-q26, містить 1714 пар нуклеотидів та кодує білок із 477 амінокислотних залишків [14]. Заміна у нуклеотидній послідовності у положенні 145 аденіну на гуанін приводить до заміни в амінокислотній послідовності  $\beta_1$ -адренорецептора гліцину на серин у положенні 49 (поліморфний варіант Gly49Ser); заміна у нуклеотидній послідовності у положенні 1165 гуаніну на цитазин

приводить до заміни в амінокислотній послідовності  $\beta_1$ -адренорецептора гліцину на аргінін у положенні 389 (поліморфний варіант Gly389Arg). Частота алеля 49Gly у популяції приблизно становить 15 %, а алеля 389Gly у європеїдів – 42 %, у негроїдної раси – 27 % [13]. Частота алеля 389Arg у європеїдів 52 %, у негроїдної раси – 37 % [15].

У лабораторних дослідженнях *in vitro* було доведено, що за наявності поліморфізму 389Arg  $\beta_1$ -адренорецептори більш активніше зв'язуються з білком G, що призводить до більшої активності аденілатциклази. 49Ser поліморфізм призводить до більш високої базальної та агоніст-стимульовальної активності аденілатциклази [16].

Як показав аналіз літератури, існує багато досліджень, що вивчають вплив поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів на ефективність лікування антигіпертензивними препаратами, а саме  $\beta$ -адреноблокаторами, але їх результати суперечливі [15, 17-21].

Так, Liu J. et al. (2003) вивчали у здорових чоловіків – китайців підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та рівня систолічного АТ після фізичних навантажень до та після приймання 3 доз метопрололу. Чоловіки були поділені на 2 групи, гомозиготних за 389Arg (N=8) та 389Gly (N=8) алелями. Для виключення впливу поліморфізму за алелем 49 усі пацієнти були відібрані з однаковим алелем 49Ser. У групі з алелем 389Arg у відповідь на введення метопрололу спостерігався значно вищий рівень дозозалежного зменшення ЧСС та рівня систолічного АТ, ніж у групі з носіями алеля 389Gly. Однак при цьому рівень концентрації метопрололу у плазмі крові не відрізнявся в обох групах, що свідчить про різний метаболізм ліків [17]. У подальших своїх дослідженнях ці вчені дослідили вплив поліморфізмів Gly49Ser та Gly389Arg у хворих на АГ на лікувальний ефект метопрололу. У дослідженні брали участь 61 пацієнт з різними поєднаннями поліморфізмів за 49 та 389 алелями. Пацієнти, які мали диплотипи 49Ser389Arg/49Ser389Arg та 49Ser389Arg/49Gly389Arg, позитивно реагували на лікування метопрололом; а за наявності диплотипу 49Ser389Arg/49Ser389Arg відмічалось більш значне зниження систолічного АТ, ніж у пацієнтів з диплотипом 49Ser389Arg/49Gly389Arg. Пацієнти з диплотипами 49Ser389Gly/49Ser389Gly та 49Ser389Gly/49Gly389Arg були резистентними до антигіпертензивної терапії метопрололом [18].

Sofowora G.G. et al. (2003) аналізували гемодинамічні реакції у спокої та під час фізичних навантажень до та через 3 години після приймання 25 мг атенололу у 21 пацієнта, гомозиготного за алелем 389Arg, та 13 пацієнтів, гомозиготних за алелем 389Gly. Вони не визначили суттєвих відмінностей у базових гемодинамічних показниках, але у спокої після приймання атенололу у пацієнтів, гомозиготних за алелем 389Arg, відбувалося значно більше зниження рівня систолічного АТ порівняно з пацієнтами, гомозиготними за алелем 389Gly. З іншого боку, під час фізичних навантажень до та після приймання атенололу суттєвих відмінностей у двох групах не виявлено [19].

За даними досліджень Johnson J.A. et al. (2003), при лікуванні хворих на АГ метопрололом у 389Arg гомозигот відмічалось зниження рівня діастолічного АТ за 1 добу більше ніж у 2 рази порівняно з 389Gly носіями ((-12  $\pm$  8,6)% проти (-5,1  $\pm$  7,8)%,  $p = 0,012$ ). В основному це пов'язано зі зниженням діастолічного АТ у денний час майже втричі. Відмічалось також більше зниження рівня систолічного АТ у денний час у гомозигот 389Arg порівняно з 389Gly носіями ((-9,2  $\pm$  11,9)% проти (-3,3  $\pm$  11,3)%,  $p = 0,012$ ). У нічний час змін діастолічного та систолічного АТ залежно від цього поліморфізму не спостерігалось. Важливо, що диплотип був набагато важливіший, ніж генотип 389 поодиноці. Пацієнти з диплотипом 49Ser389Arg/49Ser389Arg

мали зниження АТ на фоні лікування метопрололом на 14,7 мм рт. ст. порівняно з 0,5 мм рт. ст. у пацієнтів з диплотипом 49Gly389Arg/49Ser389Gly [15].

На відміну від попередніх досліджень Karlsson J. et al. (2004) під час дослідження поліморфізмів Gly49Ser та Gly389Arg не виявили значного впливу на ЧСС та рівень АТ впродовж 12 тижнів лікування атенололом у пацієнтів із есенційною АГ та гіпертрофією лівого шлуночка [20]. Подібні дані були отримані в дослідженні Савельєвої Є.Г. (2007). Поліморфізм Gly389Arg не впливав на ефективність лікування АГ бетаксоллом [21].

Вчені зі Швеції Bengtsson K. et al. (2001) розглянули проблеми впливу Gly49Ser та Gly389Arg поліморфізмів на розвиток АГ. У дослідженні брали участь 292 пацієнти з АГ та 265 здорових людей, у яких взаємозв'язку між Gly49Ser поліморфізмом та АГ не виявлено. Встановлено, що носії гомозиготного алелю 389Arg частіше спостерігалися серед пацієнтів із АГ, ніж у контрольній групі, а ризик її розвитку у цих носіїв становив 1,9 (довірчий інтервал - 95 %) порівняно з гетерозиготами або гомозиготними носіями алеля 389Gly. У досліджуваних із генотипом Arg389Arg були вищими показники діастолічного АТ та ЧСС, але не відзначали різниці у рівні систолічного АТ [22].

У той самий час датські дослідники Gjesing A.P. et al. (2007), що вивчали вплив поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta$ 1 на розвиток АГ та ожиріння, визначили, що цей алель не має зв'язку з клінічним перебігом та патогенезом ожиріння ( $p = 0,05$ ) та має незначний вплив на рівень АТ: діастолічний АТ у носіїв алеля Arg389Arg становив 81,9 мм. рт. ст., а у носіїв алеля Gly – 81,5 мм рт ст.; систолічний АТ у носіїв алеля Arg389Arg – 129,4 мм рт ст., а у носіїв алеля Gly – 128,8 мм рт ст. [23].

У дослідженні FINCAVAS (Фінляндія) Nieminen T. et al. (2006) не виявили значного впливу поліморфізму Gly49Ser та Gly389Arg гена ADR $\beta$ 1 та поліморфізму T393C білка G гена GNAS1 на ЧСС та рівень АТ під час фізичного навантаження [24].

Існують дослідження [25, 26, 27], які свідчать про вплив поліморфізму гена  $\beta$ 1-адренорецептора не тільки на рівень АТ, ефективність лікування  $\beta$ -адреноблокаторами, але й на рівень реніну в плазмі крові. У дослідженні Bruck H. et al. (2005) була виявлена залежність від Arg389Gly поліморфізму не тільки гемодинамічних змін, але й вмісту реніну в плазмі крові. При введенні пацієнтам добутаміну відзначалися значно вищі показники вмісту реніну в плазмі, більший рівень підвищення ЧСС та сили скорочень серця, підвищення АТ у гомозиготних носіїв алеля Arg389. Встановлено зниження цих показників при введенні бісопрололу порівняно з гомозиготними носіями алеля Gly389. Для виключення впливу поліморфізму за алелем 49 усі пацієнти були відібрані з однаковим алелем Ser49 [26].

У дослідженні INVEST-GENES (2008), в якому брали участь 5 895 пацієнтів похилого віку з встановленим діагнозом АГ та ішемічної хвороби серця, було проаналізовано вплив поліморфізму гена ADR $\beta$ 1 (Gly49Ser та Gly389Arg) та ADR $\beta$ 2 (Gly16Arg, Glu27Gln, 523C>A) на ефективність лікування атенололом та верапамілом. Було визначено, що носії алеля Ser49Arg389 мають значно підвищений ризик смерті від серцево-судинних ускладнень (відносний ризик 3,66, довірчий інтервал – 95 %). Ризик залишався значним при лікуванні верапамілом (відносний ризик - 8,58, довірчий інтервал – 95 %), а у пацієнтів, яких лікували атенололом, суттєво знижувався (відносний ризик - 2,31, довірчий інтервал – 95%). Це свідчить про вплив поліморфізму гена ADR $\beta$ 1 на ефективність лікування  $\beta$ -адреноблокаторами [27].

Важливий внесок у дослідження ролі поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів у лікуванні есенційної АГ антигіпертензивними препаратами в Україні зробили чл.-кор. АМН України Амосова К.М., канд. мед. наук Сидорчук Л.П. [28, 29, 30]. За даними їх дослідження було встановлено, що застосування  $\beta_1$ -адреноблокаторів упродовж 3 тижнів у хворих на есенційну АГ, які є носіями алеля Arg: Arg389Arg та Arg389Gly, призвело до достовірного зниження систолічного АТ – відповідно на 8,3 та 8,7 % ( $p < 0,05$ ), а також достовірного зниження діастолічного АТ – відповідно на 8,5 та 10,0 % ( $p < 0,05$ ). «Адекватне» зниження АТ на фоні монотерапії  $\beta_1$ -адреноблокаторами спостерігали у хворих з алелями Arg389Arg та Arg389Gly гена ADR $\beta_1$ , порівняно з носіями генотипу Gly389Gly: 40,9 і 62,5 % осіб проти 25,0 % ( $p < 0,001$ ). Цільового рівня АТ частіше досягали хворі, які були носіями алеля Gly389Gly, ніж хворі з алелями Arg389Arg та Arg389Gly, – 50 %, 29,2 та 22,7 % відповідно ( $p = 0,049$ ). Це може бути пов'язано з тим, що носіями алеля Gly389Gly частіше були пацієнти з есенційною АГ I-II стадій, а носії алеля Arg389Arg та Arg389Gly – пацієнти II та III стадій. У цьому дослідженні було визначено, що носії алеля Arg389Arg гена ADR $\beta_1$  мали сильну чутливість (у понад 50 % осіб спостерігалось «адекватне» зниження АТ) до таких антигіпертензивних препаратів, як: блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу та блокатори кальцієвих каналів; помірно сильну чутливість (у 26,0 – 45,0 % осіб спостерігалось «адекватне» зниження АТ) до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta_1$ -адреноблокаторів та низьку чутливість до тіазидного діуретику – гідрохлортіазиду. Носії алеля Arg389Gly мали сильну чутливість до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta_1$ -адреноблокаторів; помірно сильну чутливість до блокаторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу та помірну чутливість (у 10,0 – 25,0 % осіб спостерігалось «адекватне» зниження АТ) до блокаторів кальцієвих каналів та гідрохлортіазиду. Носії алеля Gly389Gly мали помірну чутливість до блокаторів кальцієвих каналів та гідрохлортіазиду та сумнівну чутливість до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta_1$ -адреноблокаторів, блокаторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу [31].

У цьому дослідженні стосовно поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів були досліджені тільки поліморфізм алеля Arg389Gly та вплив його на ефективність лікування різними антигіпертензивними препаратами.

#### ВИСНОВКИ

1. Внаслідок проведеного аналізу результатів наукових досліджень встановлено, що проблема індивідуальної чутливості пацієнтів із АГ до антигіпертензивної терапії залежно від поліморфізму генів  $\beta_1$ -адренорецепторів (Gly49Ser та Gly389Arg) є актуальною та може визначати тактику лікування цих хворих.

2. Вплив диплотипу за поліморфізмами Gly49Ser та Gly389Arg набуває великого значення в ефективності лікування АГ різними антигіпертензивними препаратами. За даними літератури, відомий вплив даного диплотипу лише на ефективність лікування  $\beta$ -адреноблокаторами.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У подальшій роботі ми плануємо дослідити вплив диплотипу генів  $\beta_1$ -адренорецепторів за поліморфізмами Gly49Ser та Gly389Arg на ефективність лікування іншими групами антигіпертензивних препаратів.

## SUMMARY

### EFFECT OF $\beta_1$ -ADRENERGIC RECEPTOR POLYMORPHISM (Gly49Ser AND Gly389Arg) ON THE THERAPEUTIC EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS (LITERATURE REVIEW)

**I.O. Dudchenko,**

*Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*In the article the author analyzes the scientific approaches to the problem of treatment of hypertension with antihypertensive drugs based on genetic characteristics of patients. He proves that a significant place in the research is taken by the impact of polymorphism of  $\beta_1$ -adrenergic receptors (Gly49Ser and Gly389Arg) in the clinical manifestations of hypertension and treatment efficacy of antihypertensive drugs. It is important to develop an individual approach to treatment depending on the genotype of patients.*

**Key words:** *hypertension, polymorphism,  $\beta_1$ -adrenergic receptors, antihypertensive drugs.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Молекулярно-генетические маркеры цитокинов: популяционная распространенность и связи с мультифакториальной патологией / Е.В. Калмыкова, Т.С. Тикунова, И.А. Юшина и др. // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 4. – С. 643-645.
2. Соломатіна-Дакало Л.В. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від типів ремоделювання серця та судин: автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Лариса Вікторівна Соломатіна-Дакало; Дніпропетровська держ. мед. академія. – Дніпропетровськ, 2008. – 36 с.
3. Казак Л. І. Артеріальна гіпертензія: патогенетична фармакотерапія [Електронний ресурс] / Л. І. Казак, І.С. Чекман // Справочник специалиста. – 2007. – №12 (218). Режим доступу до журналу: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-1104/article-1174/>.
4. Карпов Ю.А. Артериальная гипертония у лиц старше 80 лет: проблема может быть успешно решена / Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2008. – № 11. – С. 69-73.
5. Гандзюк В.А. Демографічна ситуація та рівень здоров'я населення України [Електронний ресурс] // Укр. кардіол. журнал. – 2008. – № 11. / Режим доступу до журналу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/298>.
6. Долинина О.В. Стан дофамінового обміну та його корекція у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням: автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Ольга Віталіївна Долинина; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. – К., 2004. – 19 с.
7. Баранов В.С. Жить в гармонии со своими генами [Електронний ресурс] / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Природа. – 2004. – № 12. / Режим доступу до журналу: [http://vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/12\\_04/HARMONY.HTM](http://vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/12_04/HARMONY.HTM).
8. Чекман І.С. Генетичний фактор в патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, Д.О. Романенко // Клін. та експерим. патологія. – 2009. – Т. VIII, № 3 (29). – С.137-142.
9. Namath A.  $\beta_1$  and  $\beta_2$  Adrenergic receptor polymorphisms: their impact on cardiovascular physiology, disease states, and response to therapeutic agents / A. Namath, C. Chenb, R. Agrawal, A. J. Patterson // J. Crit. Care. – 2007. – Vol.26, № 1. – P. 2-9.
10. Giacomini K.M. The Pharmacogenetics Research Network: From SNP Discovery to Clinical Drug Response / Giacomini K.M., Brett C.M., Altman R. B. et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2007. – № 81. – P. 328-345.
11. Jonson J.A. Hypertension pharmacogenomics: current status and future directions / J.A. Jonson, S.T. Turner // Curr. Opin. Mol. Ther. – 2005. – № 7. – P. 218-225.
12. Davis B.R. Antihypertensive therapy, the alpha-adduct polymorphism, and cardiovascular disease in high-risk hypertensive persons: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment Study / B.R. Davis // Pharmacogenomics J. – 2007. – № 7. – P. 112-122.
13. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика  $\beta$ -адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. // Клин. медицина. – 2006. – Т.5, № 3. – С. 162-165.
14. Сидорчук Л.П. Частота поліморфізму генів ангіотензинперетворювального ферменту (I/D), рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C), ендотеліальної NO-синтази (T894G), рецептора PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala),  $\beta_1$ -адренорецептора (Arg389Gly) у хворих на артеріальну гіпертензію у західно-українській популяції (Буковина) [Електронний ресурс] / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова, Р.А. Волков та ін. // Режим доступу до журналу: [www.nbuv.gov.ua/portal/chem\\_biol/Aragki/V\\_16/346-361.pdf](http://www.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/Aragki/V_16/346-361.pdf).
15. Johnson J.A. Bold  $\beta_1$  Adrenergic Receptor Polymorphisms and Antihypertensive Response to Metoprolol / J.A. Johnson, I. Zineh, B.J. Puckett et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2003. – № 74. – P. 44-52.
16. Mason D.A. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human  $\beta_1$ -adrenergic receptor / D.A. Mason, J.D. Moore, S.A. Green, S.B. Liggett // J. Biol. Chem. – 1999. – № 274. – P. 12670-12674.

17. Liu J. Gly389Arg polymorphism of bold beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol / J. Liu, Z.-Q. Liu, Z.-R. Tan et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2003. – № 74. – P. 372-379.
18. Liu J. Bold beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension / J. Liu, Z.-Q. Liu, B.-N. Yu et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2006. – № 80. – P. 23-32.
19. Sofowora G.G. A common bold beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to bold beta-blockade / G.G. Sofowora, V. Dishy, M. Muszkat et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2003. – №73. – P. 366-371.
20. Karlsson J. Beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension / J.Karlsson, L. Lind, P.Hallberg et al. // Clin. Cardiol. – 2004. – Vol.27, № 6. – P. 347-350.
21. Савельева Е.Г. Клиническая и инструментальная оценка эффективности бетаксолола у больных гипертонической болезнью: генетические аспекты индивидуальной чувствительности: дисс.... на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Екатерина Германовна Савельева; ФГУ "Учебно-научный центр Медицинского центра управления делами Президента РФ". – Москва, 2007. – 116 с.
22. Bengtsson K. Polymorphism in the β<sub>1</sub>-Adrenergic Receptor Gene and Hypertension / Bengtsson K., Melander O., Orho-Melander M. et al. // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 187-190.
23. Gjesing A.P. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor gene (ADRB<sub>1</sub>) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects / A.P. Gjesing, G. Andersen, A. Albrechtsen et al. // Diabet. Med. – 2007. – Vol.24, № 4. – P. 392-397.
24. Nieminen T. Effects of polymorphisms in beta<sub>1</sub>-adrenoceptor and -subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Laiho et al. // J. Applied Physiology. – 2006. – Vol. 100, № 2. – P. 507-511.
25. Sandilands A. Functional responses of human beta<sub>1</sub> adrenoceptors with defined haplotypes for the common 389R>G and 49S>G polymorphisms / A. Sandilands, G. Yeo, M.J. Brown, K.M. O'Shaughnessy // Pharmacogenetics. – 2004. – № 14. – P. 343-349.
26. Bruck H. The Arg 389Gly beta<sub>1</sub>-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity / H. Bruck, K. Leineweber, T. Temme et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 11. – P. 2111-2115.
27. Pacanowski M.A. Bold beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and bold beta-blocker treatment outcomes in hypertension / M.A. Pacanowski, Y. Gong, R.M. Cooper-DeHoff et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2008. – № 84. – P. 715-721.
28. Амосова К.М. Зміни функції ендотелію під впливом комбінованого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію / К.М. Амосова, Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнір // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4(56). – С. 3-6.
29. Сидорчук Л.П. Клітинна ланка імунітету хворих на артеріальну гіпертензію, поліморфізм 5 генів, вплив лікування / Л.П. Сидорчук // Укр. мед. альманах.– 2008. – Т. 11, № 3. – С. 143-147.
30. Сидорчук Л.П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятьох генів / Л.П. Сидорчук // Укр. терапевт. журнал. – 2008. – №2. – С. 13-20.
31. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Укр. кардіол. журнал. – 2009. – № 5. – С. 35-51.

*Надійшла до редакції 16 листопада 2010 р.*