

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.38>

## ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Обзор

Мосина А.А.<sup>1</sup>, Лесников М.А.<sup>2</sup>, Сорокина Ю.А.<sup>3,\*</sup>, Харитонов Я.В.<sup>4</sup>, Самодуров А.С.<sup>5</sup>, Федотов Н.С.<sup>6</sup>, Рудаков А.С.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-3659-3576;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-1495-3174;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8430-237X;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-6502-077X;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-5227-2989;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-4413-7477;

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0002-5478-7916;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> Приволжский Исследовательский Медицинский Университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (zwx[at]inbox.ru)

### Аннотация

Одной из проблем фармакотерапии артериальной гипертензии с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов является вариабельность ответа на эти лекарственные препараты. Это связано с генетическими различиями в структуре гена, кодирующего  $\beta$ 1-адренорецептор. Изучение взаимосвязи между структурой этого рецептора и чувствительностью к применению  $\beta$ -адреноблокаторов способствует более правильному подбору дозы, схемы лечения и избеганию частоты и выраженности нежелательных эффектов, с учетом индивидуальных особенностей пациента. В данной обзорной статье рассмотрены результаты отечественных и зарубежных исследований, в которых изучалась зависимость между эффективностью терапии и генетическим полиморфизмом маркеров Arg389Gly и Ser49Gly.

**Ключевые слова:**  $\beta$ 1-адренорецептор,  $\beta$ -адреноблокатор, полиморфизм, артериальная гипертензия, фармакогенетика.

## THE EFFECT OF $\beta$ 1-ADRENORECEPTOR GENETIC POLYMORPHISM ON PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Review article

Mosina A.A.<sup>1</sup>, Lesnikov M.A.<sup>2</sup>, Sorokina Y.A.<sup>3,\*</sup>, Kharitonova Y.V.<sup>4</sup>, Samodurov A.S.<sup>5</sup>, Fedotov N.S.<sup>6</sup>, Rudakov A.S.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-3659-3576;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-1495-3174;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8430-237X;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-6502-077X;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-5227-2989;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-4413-7477;

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0002-5478-7916;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

\* Corresponding author (zwx[at]inbox.ru)

### Abstract

One of the problems in the pharmacotherapy of arterial hypertension with  $\beta$ -adrenoblockers is the variability in response to these drugs. This is due to genetic differences in the structure of the gene encoding the  $\beta$ 1-adrenoreceptor. The study of the relationship between the structure of this receptor and sensitivity to  $\beta$ -adreno-blockers contributes to a more appropriate selection of dose, treatment regimen and helps avoid the frequency and severity of adverse effects, taking into account individual characteristics of the patient. This review article considers the results of domestic and foreign studies examining the relationship between treatment efficacy and the genetic polymorphism of the Arg389Gly and Ser49Gly markers.

**Keywords:**  $\beta$ 1-adrenoreceptor,  $\beta$ -adrenoblocker, polymorphism, arterial hypertension, pharmacogenetics.

### Введение

$\beta$ -адреноблокаторы, благодаря своей высокой эффективности и положительному лечебному эффекту, широко применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности артериальная гипертензия, занимают ведущее место среди заболеваний, исследования в данной области являются актуальными в наше время. Лечение данного заболевания с развитием медицины и фармакогенетики становится все более персонализированным. Было доказано, что терапия артериальной гипертензии может зависеть от структуры генов человека, которые отвечают за работу  $\beta$ -адренорецепторов. В данной статье мы хотим продемонстрировать важность исследований этой области. Целью статьи является оценка влияния генетического полиморфизма  $\beta$ 1-адренорецептора на фармакотерапию  $\beta$ -адреноблокаторами пациентов с артериальной гипертензией.

### Основная часть

$\beta$ -адренорецепторы – это трансмембранные рецепторы, которые состоят из 7 доменов и по своему химическому строению являются гликопротеинами [1].

Выделяют 3 подкласса  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ .  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторы локализованы в сердце и гладких миоцитах сосудов, поэтому влияют на физиологию сердечно-сосудистой системы.  $\beta_3$ -адренорецепторы в основном локализованы в бурой жировой ткани [2].

Механизм работы  $\beta_1$ -адренорецепторов сводится к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ (через систему вторичных мессенджеров) и последующему увеличению концентрации кальция внутри клетки. Это приводит к 4 положительным эффектам на миокард: ино-, хромо-, батмо- и дромotropному [3], [5], [28], [29].

Ген, который кодирует  $\beta_1$ -адренорецептор, локализован в 10 хромосоме [6], [27].

Имеются данные о более чем 30 маркерах этого гена, но наибольшую практическую значимость имеют 2 полиморфных маркера: Arg389Gly и Ser49Gly. Для Arg389Gly характерно замещение 389 аминокислоты, которой первоначально являлся глицин, на аргинин, а для Ser49Gly – замещение глицина в положении 49 на серин [7], [8], [9].

В данной обзорной статье мы рассмотрим 2 несинонимичных полиморфизма одного нуклеотида: в 49 и 389 кодоне. 49 кодон отвечает за аминокислоту, которая будет расположена во внеклеточном N-концевом домене, ею может являться глицин или серин. Если обратиться к статистике, то наблюдается следующая ситуация: аллель Gly49 встречается сравнительно реже (в 15% случаев), чем Ser49. 389 кодон отвечает за аминокислоту, локализованную во внутриклеточной части рецептора в C-концевом домене, которой может являться аргинин или глицин. Аминокислота глицин характерна для 42% представителей европеоидной, 27% негроидной и 29% монголоидной рас [10], [16].

Существует зависимость между наличием определенной аминокислоты в конкретном кодоне и активностью аденилатциклазы. Показано, что при взаимодействии адреналина или норадреналина с  $\beta_1$ -адренорецептором, у которого в 389 положении расположен аргинин, вместо глицина, наблюдалась более высокая активность. При этом активность фермента аденилатциклазы в 3 раза выше, чем для варианта Gly389 [11], [12]. Это феномен подтверждается в исследовании K. La Rosée et al., где больший положительный инотропный эффект на препарат добутамин ( $\beta_1$ -адреномиметик) наблюдался у гомозиготных пациентов по аллели Arg389 [13]. Кроме того, И. А. Дудченко, Л. Н. Приступа, А. В. Атаман и В. Ю. Гарбузова, провели работу по изучению влияния полиморфизма генов, в том числе Gly389Arg, на величину гемодинамических показателей у больных с различным индексом массы тела. Наибольшие значения систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений наблюдались у пациентов с избыточной массой тела, страдающих артериальной гипертензией, с генотипами Arg389Arg и Arg389Gly [14].

В случае с полиморфным маркером Ser49Gly выявлено, что при действии агониста на Gly49-вариант  $\beta_1$ -адренорецептора активность аденилатциклазы, а соответственно, и эффект более выражены, чем для Ser49-варианта [15], [26]. Также найдена закономерность, что у пациентов, являющихся гомозиготами по Gly49, прослеживалась самая низкая ЧСС, и с каждым появлением аллели Ser49 её значение увеличивалось [16], [27]. Однако для варианта Gly49 более характерно явление десенсibilизации – при долговременном и постоянном взаимодействии лиганда с рецептором, число последних на мембране клетки уменьшается [17].

Эти данные могут объяснить различные эффекты при применении  $\beta$ -адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии.

$\beta$ -адреноблокаторы эффективно используются для лечения артериальной гипертензии. Их эффект сводится к снижению частоты сердечных сокращений, силы сокращений, возбудимости и проводимости миокарда, что связано с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда. Кроме того, при блокаде этого подтипа рецепторов, локализованных на клетках юкстагломерулярного аппарата, происходит снижение секреции ренина. В результате чего величина артериального давления снижается [18], [19], [30].

В исследовании под руководством J Liu также доказано, что пациенты, которые являлись гомозиготами по Ser49 реагировали большим снижением величины систолического артериального давления, чем гетерозиготы Ser49Gly в ответ на прием препарата метопролол. Наблюдалось снижение артериального давления в первом случае на 8,4%, во втором - на 5,3% [20].

Этот факт подтверждается в работе T. Suonsyrjä, где показано, что при применении бисопролола наибольшим ответом обладали гомозиготы Ser49, по сравнению с гетерозиготами Ser49Gly. Разница снижения величины систолического давления между этими группами составляла 1,6 мм рт. ст. [21].

Активно изучалась ассоциация полиморфного маркера Gly389Arg с гипотензивным действием  $\beta$ -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией. Так, в исследовании A. Atici et al, отмечалось вариабельность ответа на препарат метопролол у пациентов с различными вариантами этого маркера. Получены следующие результаты: после приема препарата в течение 1 месяца, у пациентов, которые являлись гомозиготами Arg389 происходило более выраженное снижение систолического артериального давления (около 4,8 мм рт. ст.), чем у гетерозигот по Arg389Gly (около 3,6 мм рт. ст.) [22].

Jie Liu MD et al получили похожие результаты. В качестве  $\beta$ -адреноблокирующего препарата использовался метопролол. Большой ответ наблюдался у пациентов-гомозигот по Arg389, разница в изменении систолического артериального давления составляла от 1,3% до 3,2% в зависимости от дозы препарата [23].

Некоторые авторы в своих работах демонстрируют противоположные результаты. Так, L. Chen и соавторы выявили, что метопролол обладает наибольшим антигипертензивным эффектом у пациентов с генотипом Gly389Gly [24]. По нашему мнению, такие результаты могут быть связаны с тем, что в данном исследовании доля пациентов с генотипом Arg389Arg составляла лишь 18%. Как указывалось выше, монголоидная раса занимает 2 место по распространенности аллеля 389Gly, а именно ее представители составляли большую часть выборки.

В отечественном исследовании под руководством Л.О. Минушкиной и соавторов изучалась зависимость чувствительности пациентов с разными генотипами к препарату бетаксол в дозе 10-20 мг/сут. Как сообщают авторы,

статистически значимых различий в значении систолического артериального давления у пациентов с различными генотипами Gly389Arg не выявлено [25]. Мы полагаем, что причина таких результатов в недостаточном объеме выборки данного исследования.

### Заключение

Наибольший ответ в виде снижения систолического артериального давления при применении  $\beta$ -адреноблокаторов наблюдался у гомозигот Gly49Gly и Arg389Arg в больших количествах исследований, хотя в некоторых работах результаты оказались абсолютно противоположными. Это говорит о том, что необходимо дальше развивать данное направление.

Таким образом, с развитием фармакогенетики становится возможной персонализация медицины. Индивидуальный подбор препаратов для лечения конкретной патологии становится всё более реальным. Данная область исследований роли полиморфизма в лечении сердечной сосудистой патологии играет важную роль в персонализации лечения пациентов. В настоящее время развитие фармакогенетики не достигло такого уровня, при котором становится возможным индивидуальный подбор препаратов на основе генетической информации с целью более успешного лечения патологии и минимизации побочных эффектов. В современных реалиях сотрудничество фармакологов и генетиков становится все более важным для того, чтобы улучшить качество жизни и продлить ее. Исследования в данной области становятся незаменимыми для дальнейшего совершенствования медицины.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Conflict of Interest

None declared.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Еременко А.В. Особенности рецепторных взаимодействий бета-адренергической и М-холинергической систем в патогенезе развития бронхообструктивных заболеваний. / А.В. Еременко, К.А. Зыков // Клиническая практика. — 2020. — 3. — с. 68-74.
2. Ходькова Ю.В. Влияние лидокаина на функцию генов и возможность развития побочных эффектов. / Ю.В. Ходькова, В.В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2020. — 2. — с. 58-68.
3. Одношивкина Ю.Г. Эффекты 24-и 25-гидроксихолестерина на сократимость,  $Ca^{2+}$  и по при активации бета-адренорецепторов в предсердиях мыши. / Ю.Г. Одношивкина, И.Р. Хакимов // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. — 2019. — S5. — с. 260-264.
4. Йозвяк-Бибениста М. Опосредованный бета-адренорецепторами синтез циклического АМР в разных типах культивируемых клеток нервной ткани в норме и при гипоксических состояниях. / М. Йозвяк-Бибениста, А. Викторовская-Овчарек, Е. Ковальчик // Молекулярная биология. — 2016. — 5. — с. 838-846.
5. Ивашев М.Н. Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных средств в обучении студентов. / М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко, Т.А. Лысенко // Международный журнал экспериментального образования. — 2013. — 1. — с. 67-70.
6. Сизова О.В. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии. / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Ю. Вольф // Верхневолжский медицинский журнал. — 2018. — 3. — с. 33-37.
7. Katsarou M.S. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population / M.S. Katsarou, A. Karathanasopoulou, A. Andrianopoulou // Frontiers in Genetics. — 2016. — p. 560.
8. Sandilands A.J.  $\beta$ 1-adrenoreceptor Polymorphisms and Blood; ressure: 49S Variant Increases Plasma Renin but not Blood Pressure in Hypertensive Patients. / A.J. Sandilands, K.M. O'Shaughnessy // American Journal of Hypertension. — 2019. — 5. — p. 447-451.
9. Rysz J. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. / J. Rysz, B. Franczyk, M. Rysz-Górzyńska // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — 13.
10. Мошетова Л.К. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой. / Л.К. Мошетова, К.И. Туркина // Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2020. — 1.
11. Коломейчук С.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов адренорецепторов ADRB1 и ADRB2 с параметрами variability сердечного ритма у мужчин. / С.Н. Коломейчук, Д.А. Петрашова, В.В. Пожарская // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2018. — 2.
12. Леонова М.В. Генетический полиморфизм р-адренорецепторов, сердечно-сосудистые заболевания и влияние на эффективность р-адреноблокаторов / М.В. Леонова // Consilium Medicum. — 2020. — 5.
13. La Rosée K. The Arg389Gly  $\beta$ 1-adrenoceptor Gene Polymorphism Determines Contractile Response to Catecholamines. / K. La Rosée, M. Huntgeburth, S. Rosenkranz // Pharmacogenetics and Genomics. — 2004. — 11.
14. Дудченко И.А. Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. / И.А. Дудченко, Л.Н. Пристипа, А.В. Атаман // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — 5-6.
15. Zhang F. S49G and R389G Polymorphisms of the  $\beta$ 1-adrenergic Receptor Influence Signaling via the cAMP-PKA and ERK Pathways. / F. Zhang, S.F. Steinberg // Physiol. Genomics. — 2013. — 23.

16. Рудык Ю.С. XCH и генетический полиморфизм: роль  $\beta$ -адренорецепторов. / Ю.С. Рудык // Серцева недостатність. — 2009. — 2.
17. Levin M. The Myocardium-protective Gly-49 Variant of the Beta 1-adrenergic Receptor Exhibits Constitutive Activity and Increased Desensitization and Down-regulation. / M. Levin, O. Muntaner, S. Marullo // J. Biol. Chem. — 2002. — 277.
18. Мулерова Т.А. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов симпатико-адреналовой системы (ADRB1, ADRA2B) с ответом на терапию  $\beta$ -адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией на примере коренной малочисленной популяции шорцев. / Т.А. Мулерова, Н.И. Морозова, В.Н. Максимов // Артериальная гипертензия. — 2020. — 4.
19. Лентьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков. / И.В. Лентьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — 1.
20. Liu J.  $\beta$ 1-Adrenergic Receptor Polymorphisms Influence the Response to Metoprolol Monotherapy in Patients with Essential Hypertension. / J. Liu, Z.Q. Liu, B.N. Yu // Clinical Pharmacology & Therapeutics. — 2006. — 1.
21. Suonsyrjä T. Common Genetic Variation of  $\beta$ 1-and  $\beta$ 2-adrenergic Receptor and Response to Four Classes of Antihypertensive Treatment. / T. Suonsyrjä, K. K. Donner, T. Hannila-Handelberg // Pharmacogenetics and Genomics. — 2010. — 5.
22. Atici A. The Role of Beta-1 Receptor Gene Polymorphism in Beta-Blocker Therapy for Vasovagal Syncope. / A. Atici, M. Rasih-Sonsoz, H. Ali-Barman // Revista de investigación clínica. — 2020. — 5.
23. Liu J. Gly389Arg Polymorphism of  $\beta$ 1-adrenergic Receptor is Associated with the Cardiovascular Response to Metoprolol. / J. Liu, Z.Q. Liu, Z.R. Tan // Clinical Pharmacology & Therapeutics. — 2003. — 4.
24. Chen L. The Association of ADRB1 and CYP2D6 Polymorphisms with Antihypertensive Effects and Analysis of Their Contribution to Hypertension Risk. / L. Chen, T. Xiao, L. Chen // The American Journal of the Medical Sciences. — 2018. — 3.
25. Минушкина Л.О. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертензией. / Л.О. Минушкина, А.А. Затеищикова, Д.А. Затеищиков // Кардиология. — 2008. — 3.
26. Rysz J. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. / J. Rysz, B. Franczyk, M. Rysz-Górzyńska et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — 13.
27. Кузнецова О.О. Роль полиморфизма гена  $\beta$ -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии. / О.О. Кузнецова, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2020. — 7.
28. Alhayek S. Beta 1 Receptors / S. Alhayek, C.V. Preuss // StatPearls Publishing. — 2022.
29. Афанасьев С.А. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма. / С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова // Российский кардиологический журнал. — 2019. — 7.
30. Кулешова Э.В. Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов. / Э.В. Кулешова, Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс и др. // Артериальная гипертензия. — 2021. — 3.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Eremenko A.V. Osobennosti receptorny'x vzaimodejstvij beta-adrenergicheskoy i M-xolinergicheskoy sistem v patogeneze razvitiya bronxoobstruktivny'x zabolevanij [Features of Receptor Interactions of Beta-adrenergic and M-cholinergic Systems in the Pathogenesis of Bronchoobstructive Diseases]. / A.V. Eremenko, K.A. Zy'kov // Klinicheskaya praktika [Clinical Practice]. — 2020. — 3. — p. 68-74. [in Russian]
2. Hod'kova Yu.V. Vliyanie lidokaina na funkciyu genov i vozmozhnost' razvitiya pobochny'x e'ffektov [The Effect of Lidocaine on Gene Function and the Possibility of Side Effects]. / Yu.V. Hod'kova, V.V. Yanchenko // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, Allergology, Infectology]. — 2020. — 2. — p. 58-68. [in Russian]
3. Odnoshivkina Yu.G. E'ffekty' 24-i 25-gidroksiolesterina na sokratimost', sa2+ i no pri aktivacii beta-adrenoreceptorov v predserdiyax my'shi [Effects of 24- and 25-hydroxycholesterol on Contractility, ca2+ and no during Activation of Beta-adrenergic Receptors in Mouse Atria]. / Yu.G. Odnoshivkina, I.R. Xakimov // Receptory' i vnutrikletchnaya signalizaciya [Receptors and Intracellular Signaling]. — 2019. — S5. — p. 260-264. [in Russian]
4. Jozvyak-Bebenista M. Oposredovanny'j beta-adrenoreceptorami sintez ciklicheskogo AMP v razny'x tipax kul'tiviruemy'x kletok nervnoj tkani v norme i pri gipoksicheskix sostoyaniyax [Beta-adrenoreceptor-mediated Synthesis of Cyclic AMP in Different Types of Cultured Nerve Tissue Cells in Normal and Hypoxic Conditions]. / M. Jozvyak-Bebenista, A. Viktorovskaya-Ovcharek, E. Koval'chik // Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]. — 2016. — 5. — p. 838-846. [in Russian]
5. Ivashev M.N. Klinicheskaya farmakologiya antiaritmicheskix lekarstvenny'x sredstv v obuchenii studentov [Clinical Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Teaching Students]. / M.N. Ivashev, A.V. Sergienko, T.A. Ly'senko // Mezhdunarodny'j zhurnal e'ksperimental'nogo obrazovaniya [International Journal of Experimental Education]. — 2013. — 1. — p. 67-70. [in Russian]
6. Sizova O.V. Geneticheskie aspekty' pree'klampsii i xronicheskoy arterial'noj gipertenzii [Genetic Aspects of Preeclampsia and Chronic Arterial Hypertension]. / O.V. Sizova, E.K. Paramonova, Yu. Volf // Verxnevolzhskij medicinskij zhurnal [Verkhnevolzhsky Medical Journal]. — 2018. — 3. — p. 33-37. [in Russian]
7. Katsarou M.S. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population / M.S. Katsarou, A. Karathanasopoulou, A. Andrianopoulou // Frontiers in Genetics. — 2016. — p. 560.

8. Sandilands A.J.  $\beta$ 1-adrenoreceptor Polymorphisms and Blood; ressure: 49S Variant Increases Plasma Renin but not Blood Pressure in Hypertensive Patients. / A.J. Sandilands, K.M. O'Shaughnessy // *American Journal of Hypertension*. — 2019. — 5. — p. 447-451.
9. Rysz J. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. / J. Rysz, B. Franczyk, M. Rysz-Górzyńska // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — 13.
10. Moshetova L.K. Prikladnaya farmakogenetika dlya personalizacii vedeniya pacientov s glaukomoj [Applied Pharmacokinetics to Personalize the Management of Patients with Glaucoma]. / L.K. Moshetova, K.I. Turkina // *Farmakogenetika i farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]*. — 2020. — 1. [in Russian]
11. Kolomejchuk S.N. Associaciya polimorfny'x variantov genov adrenoreceptorov ADRB1 i ADRB2 s parametrami variabel'nosti serdechnogo ritma u muzhchin [Association of Polymorphic Variants of Adrenoreceptor Genes ADRB1 and ADRB2 with Parameters of Heart Rate Variability in Men]. / S.N. Kolomejchuk, D.A. Petrashova, V.V. Pozharskaya // *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki [Bulletin of the Ural Medical Academic Science]*. — 2018. — 2. [in Russian]
12. Leonova M.V. Geneticheskii polimorfizm r 2-adrenoretseptorov, serdechno-sosudistie zabolevaniya i vliyanie na effektivnost p-adrenoblokatorov [Genetic Polymorphism of p2-adrenergic Receptors, Cardiovascular Diseases and the Effect on the Effectiveness of p-blockers] / M.V. Leonova // *Consilium Medicum*. — 2020. — 5. [in Russian]
13. La Rosée K. The Arg389Gly  $\beta$ 1-adrenoceptor Gene Polymorphism Determines Contractile Response to Catecholamines. / K. La Rosée, M. Huntgeburth, S. Rosenkranz // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2004. — 11.
14. Dudchenko I.A. Geneticheskaya determinirovannost' arterial'nogo davleniya i chastoty' serdechny'x sokrashhenij u bol'ny'x arterial'noj gipertenziej v zavisimosti ot indeksa massy' tela [Genetic Determinacy of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Hypertension, Depending on Body Mass Index]. / I.A. Dudchenko, L.N. Pristupa, A.V. Ataman // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. — 2014. — 5-6. [in Russian]
15. Zhang F. S49G and R389G Polymorphisms of the  $\beta$ 1-adrenergic Receptor Influence Signaling via the cAMP-PKA and ERK Pathways. / F. Zhang, S.F. Steinberg // *Physiol. Genomics*. — 2013. — 23.
16. Rudy'k Yu.S. XSN i geneticheskij polimorfizm: rol'  $\beta$ -adrenoreceptorov [CHF and Genetic Polymorphism: the Role of Beta-adrenergic Receptors]. / Yu.S. Rudy'k // *Serceva nedostatnist' [Heart Failure]*. — 2009. — 2. [in Russian]
17. Levin M. The Myocardium-protective Gly-49 Variant of the Beta 1-adrenergic Receptor Exhibits Constitutive Activity and Increased Desensitization and Down-regulation. / M. Levin, O. Muntaner, S. Marullo // *J. Biol. Chem.* — 2002. — 277.
18. Mulerova T.A. Associacii polimorfizma genov-kandidatov simpatiko-adrenalovoj sistemy' (ADRB1, ADRA2B) s otvetom na terapiyu  $\beta$ -adrenoblokatorom u pacientov s arterial'noj gipertenziej na primere korennoj malochislennoj populyacii shorecv [Associations of Polymorphism of Candidate Genes of the Sympathetic-adrenal System (ADRB1, ADRA2B) with the Response to Beta-blocker Therapy in Patients with Arterial Hypertension on the Example of a Small Indigenous Population of Shores]. / T.A. Mulerova, N.I. Morozova, V.N. Maksimov // *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. — 2020. — 4. [in Russian]
19. Lent'eva I.V. Lechenie arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents]. / I.V. Lent'eva // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. — 2019. — 1. [in Russian]
20. Liu J.  $\beta$ 1-Adrenergic Receptor Polymorphisms Influence the Response to Metoprolol Monotherapy in Patients with Essential Hypertension. / J. Liu, Z.Q. Liu, B.N. Yu // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2006. — 1.
21. Suonsyrjä T. Common Genetic Variation of  $\beta$ 1-and  $\beta$ 2-adrenergic Receptor and Response to Four Classes of Antihypertensive Treatment. / T. Suonsyrjä, K. K. Donner, T. Hannila-Handelberg // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2010. — 5.
22. Atici A. The Role of Beta-1 Receptor Gene Polymorphism in Beta-Blocker Therapy for Vasovagal Syncope. / A. Atici, M. Rasih-Sonoz, H. Ali-Barman // *Revista de investigación clínica*. — 2020. — 5.
23. Liu J. Gly389Arg Polymorphism of  $\beta$ 1-adrenergic Receptor is Associated with the Cardiovascular Response to Metoprolol. / J. Liu, Z.Q. Liu, Z.R. Tan // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2003. — 4.
24. Chen L. The Association of ADRB1 and CYP2D6 Polymorphisms with Antihypertensive Effects and Analysis of Their Contribution to Hypertension Risk. / L. Chen, T. Xiao, L. Chen // *The American Journal of the Medical Sciences*. — 2018. — 3.
25. Minushkina L.O. Geneticheskie aspekty' individual'noj chuvstvitel'nosti k betaksololu u bol'ny'x arterial'noj gipertoniej [Genetic Aspects of Individual Sensitivity to Betaxolol in Patients with Arterial Hypertension]. / L.O. Minushkina, A.A. Zatejshhikova, D.A. Zatejshhikov // *Kardiologiya [Cardiology]*. — 2008. — 3. [in Russian]
26. Rysz J. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. / J. Rysz, B. Franczyk, M. Rysz-Górzyńska et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — 13.
27. Kuznecova O.O. Rol' polimorfizma gena  $\beta$ -1-adrenoreceptorov v razvitii dilacionnoj kardiomiopatii [The Role of  $\beta$ -1-adrenoreceptor Gene Polymorphism in the Development of Dilated Cardiomyopathy]. / O.O. Kuznecova, S.Yu. Nikulina, A.A. Chernova // *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie [Russian Medical Journal. Medical review]*. — 2020. — 7. [in Russian]
28. Alhayek S. Beta 1 Receptors / S. Alhayek, C.V. Preuss // *StatPearls Publishing*. — 2022.
29. Afanas'ev S.A. Associaciya polimorfny'x variantov gena ADRB1 s sokratitel'noj disfunkciej miokarda i adrenoreaktivnost'yu e'ritrocitov u pacientov s narusheniyami ritma [Association of Polymorphic Variants of the DRB1 Gene with Myocardial Contractile Dysfunction and Erythrocyte Adrenoreactivity in Patients with Rhythm Disorders]. / S.A. Afanas'ev, T.Yu. Rebrova, E'.F. Muslimova // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. — 2019. — 7. [in Russian]

30. Kuleshova E'.V. Mexanizmy' antigipertenzivnogo dejstviya beta-adrenoblokatorov [Mechanisms of Antihypertensive Action of Beta-blockers]. / E'.V. Kuleshova, N.V. Kuz'menko, M.G. Pliss et al. // Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. — 2021. — 3. [in Russian]