



Взаимосвязь полиморфных вариантов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена β 2-адренорецептора с циррозом печени

Молчанова А. В., Михайлова Е. И., Калинин А. Л., Яцук М. Н.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», (ул. Ланге, д. 5, г. Гомель, 246000, Республика Беларусь)

Для цитирования: Молчанова А. В., Михайлова Е. И., Калинин А. Л., Яцук М. Н. Взаимосвязь полиморфных вариантов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена β 2-адренорецептора с циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 47–54 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-47-54

✉ Для переписки:

Молчанова Алина

Викторовна

senalinusik@mail.ru

Молчанова Алина Викторовна, старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии

Михайлова Елена Ивановна, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии

Калинин Андрей Леонидович, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Яцук Марина Николаевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории

Резюме

Цель исследования. Оценить взаимосвязь полиморфных вариантов *rs1042713* (*Arg16Gly*) и *rs1042714* (*Gln27Glu*) гена β 2-адренорецептора (β 2-AP) с развитием цирроза печени (ЦП).

Материалы и методы. В обсервационном исследовании «случай-контроль» приняли участие 137 пациентов с ЦП и 143 здоровых добровольца, являющихся европеоидами и не состоящих между собой в родственных связях. Генотипирование полиморфных вариантов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена β 2-AP выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ).

Результаты. Генотипы AG, GG и AA полиморфизма *Arg16Gly* и генотипы CG, CC и GG полиморфизма *Gln27Glu* гена β 2-AP не являются предикторами развития ЦП (ОШ=0,86; 95%ДИ:0,53–1,37; $p=0,52$; ОШ=0,88; 95%ДИ:0,55–1,41; $p=0,59$; ОШ=1,81; 95%ДИ:0,91–3,62; $p=0,09$; ОШ=0,74; 95%ДИ:0,46–1,19; $p=0,22$; ОШ=1,55; 95%ДИ:0,93–2,58; $p=0,09$; ОШ=0,91; 95%ДИ:0,52–1,57, $p=0,72$, соответственно, $p>0,05$). Носительство гаплотипа *Arg16Arg/Gln27Gln* повышает шанс развития ЦП в 2,4 раза (ОШ=2,42; 95%ДИ:1,13–5,18; $p=0,02$). Гаплотип *Arg16Arg/Gln27Gln* ассоциирован со степенью тяжести ЦП согласно классификации Чайлд-Пью ($\chi^2=3,27$; $p=0,007$) и выраженностью фиброза печени согласно индексу APRI ($\chi^2=4,46$; $p=0,03$).

EDN: VEIII A



Закключение. Гаплотип *Arg16Arg/Gln27Gln* гена β 2-AP является предиктором развития ЦП, повышая риск развития заболевания в 2,4 раза.

Ключевые слова: полиморфный вариант; бета2-адренорецептор; ген β 2-AP, гаплотип, персонализированная медицина, портальная гипертензия, цирроз печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-47-54>

Association of *Arg16Gly* and *Gln27Glu* Polymorphic Variants of the β 2-Adrenergic Receptor Gene with Liver Cirrhosis

A. V. Molchanova, E. I. Mikhailova, A. L. Kalinin, M. N. Yatsuk

Educational Institution "Gomel State Medical University", (5 Lange St., Gomel, 246000, Republic of Belarus)

For citation: Molchanova A. V., Mikhailova E. I., Kalinin A. L., Yatsuk M. N. Association of *Arg16Gly* and *Gln27Glu* Polymorphic Variants of the β 2-Adrenergic Receptor Gene with Liver Cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 47–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-47-54

✉ **Corresponding author:**

Alina V. Molchanova
senalinusik@mail.ru

Alina V. Molchanova, Senior lecturer of the department of general and clinical pharmacology; ORCID: 0000-0002-7898-6530

Elena I. Mikhailova, professor, Dr. Sci. (Med.), head of the department of general and clinical pharmacology;
ORCID: 0000-0001-9716-4009

Andrey L. Kalinin, professor, D.Sc (Medicine), head of the department of propaedeutics of internal diseases;
ORCID: 0000-0002-8092-307X

Marina N. Yatsuk, researcher at the research laboratory; ORCID: 0000-0001-7759-7966

Summary

Purpose of the study. To evaluate the interaction of polymorphic variants *rs1042713* (*Arg16Gly*) and *rs1042714* (*Gln27Glu*) of the β 2-adrenoreceptor (β 2-AR) gene with the development of liver cirrhosis (LC).

Materials and methods. A total of 137 patients with liver cirrhosis and 143 healthy volunteers, who were Caucasian and unrelated to each other, participated in the observational case-control study. Genotyping of polymorphic variants *Arg16Gly* and *Gln27Glu* of the β 2-AR gene was performed using the polymerase chain reaction (PCR) method by analyzing restriction fragment length polymorphism of amplicons (PDRF analysis).

Results. Genotypes AG, GG and AA of the *Arg16Gly* polymorphism and genotypes CG, CC and GG of the *Gln27Glu* polymorphism of the β 2-AR gene are not predictors of LC development (OR = 0.86; 95% CI: 0.53–1.37; p=0.52; OR=0.88; 95% CI:0.55–1.41; p=0.59; OR=1.81; 95% CI:0.91–3.62; p=0.09; OR=0.74; 95% CI:0.46–1.19; p=0.22; OR=1.55; 95% CI:0.93–2.58; p=0.09; OR=0.91; 95% CI: 0.52–1.57, p=0.72, respectively, p>0.05). Carrying the *Arg16Arg/Gln27Gln* haplotype increased the chance of developing LC by 2.4-fold (OR=2.42; 95%DI:1.13–5.18; p=0.02). *Arg16ArgGln27Gln* haplotype is associated with LC severity according to Child-Pugh classification ($\chi^2=3.27$; p=0.007) and severity of liver fibrosis according to APRI index ($\chi^2=4.46$; p=0.03).

Conclusion. Haplotype *Arg16ArgGln27Gln* of β 2-AR gene is a predictor of LC development, increasing the risk of disease development 2.4 times.

Keywords: polymorphic variant; beta2-adrenoreceptor; β 2-AR gene, haplotype, personalized medicine, portal hypertension, liver cirrhosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Исследование генетических характеристик человека является основой для развития фармакогенетики и служит фундаментом для создания персонализированной медицины. Особый интерес для геномных исследований представляет ген β 2-адренергического рецептора (β 2-AP). Наиболее изученными полиморфными вариантами являются несинонимичные нуклеотидные замены *Arg16Gly* и *Gln27Glu*, которые, как отмечено во многих исследованиях, играют важную роль в функционировании рецептора [1].

Полиморфизм гена β 2-AP хорошо изучен при исследовании фармакогенетики бронхиальной астмы. Исследования, посвященные изучению полиморфных локусов гена β 2-AP у пациентов с циррозом печени (ЦП) единичны и в значительной мере сосредоточены на эффективности β 2-адреноблокаторов в коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени [2, 3].

Цель исследования: Оценить взаимосвязь полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена β 2-AP с развитием цирроза печени.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное исследование «случай-контроль», группу исследования которого составили 137 пациентов с ЦП, среди которых было 65 (47,45%) мужчин и 72 (52,55%) женщины. Большинство участников имели вирусную этиологию заболевания. Средний возраст участников исследования составил 54,94 (95% ДИ: 53,35–56,53) лет. Группу контроля составили 143 здоровых добровольца, среди которых имелось 86 (60,14%) мужчин и 57 (39,86%) женщин. Средний возраст исследуемых составил 36,49 (95% ДИ: 34,80–38,18) лет.

Научное исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный 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 для группы пациентов с ЦП 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 невключения 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, беременность и отказ от участия в исследовании.

Критериями включения в исследование для группы здоровых добровольцев были 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. Критериями невключения явились клинические симптомы каких-либо заболеваний на момент скрининга, любые хирургические вмешательства и/или прием лекарственных средств в течение не менее трех месяцев на момент включения в исследование.

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 [4].

Оценка тяжести ЦП производилась с использованием шкалы Чайлд-Пью (англ. Child-Pugh) и индекса MELD-XI (Model For End-Stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени для пациентов от 12 лет и старше). Показатель MELD > 10,4 указывал на выраженную степень фиброза печени. Класс A (Child A) соответствовал

5–6 баллам, класс B (Child B) — 7–9 баллам и класс C (Child C) — 10–15 баллам. Формирование и прогрессирование фиброза печени оценивали с помощью коэффициентов APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, индекс соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам) и FIB-4 (Fibrosis-4 index for liver fibrosis, индекс фиброза печени Фиброз-4). Значение коэффициентов APRI ≤ 0,5 и FIB-4 < 1,45 свидетельствовало об невысокой степени, а APRI > 1,5 и FIB-4 > 3,25 — о высокой степени фиброза печени [5].

Генотипирование одиночных нуклеотидных полиморфизмов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -АР выполнялось с помощью метода ПЦР путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов цельной крови проводилось с помощью набора реагентов «АртРНК экстракт» (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь). Для проведения полимеразной цепной реакции и электрофоретической детекции использовались реагенты компании «Thermo Scientific», США. Амплификация выполнялась с применением амплификатора Palm-Cycler Corbett Research, Австралия. Синтез праймеров производился по заказу ОДО «Праймтех», Республика Беларусь. Рестрикционный анализ выполнялся с применением коммерческих рестриктаз компании «New England Biolabs», США. Для визуализации полученных результатов использовалась видеосистема «GelDocXR» компании «Bio-Rad», США.

Программа амплификации включала в себя следующие этапы: денатурация при температуре 94 °C в течение 30 секунд (1 цикл); элонгация, состоящая из трех температурных этапов: 94 °C в течение 30 секунд, 63 °C в течение 30 секунд и 72 °C в течение 20 секунд (всего 35 циклов); финальная элонгация при температуре 72 °C в течение 4 минут (1 цикл). Ожидаемая зона после амплификации полиморфного варианта *Arg16Gly* соответствовали 201 п. н. и *Gln27Glu* — 353 п. н. (рисунки 1 и 2).

Структура праймеров приведена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Нормальность распределения

Рисунок 1
Электрофоретическая детекция фрагмента полиморфного варианта *Arg16Gly* гена $\beta 2$ -адренорецептора

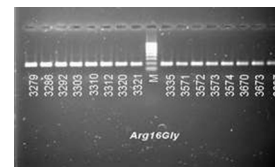


Рисунок 2
Электрофоретическая детекция фрагмента полиморфного варианта *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -адренорецептора

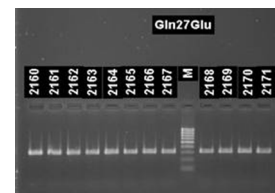


Таблица 1
Нуклеотидная
последовательность
праймеров

Название	Последовательность	Ожидаемая длина зоны, пар нуклеотидов (п. н.)
<i>Arg16Gly</i> прямой	CTTCTTGCTGGCACGCAAT	201 п. н.
<i>Arg16Gly</i> обратный	CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTTGG	
<i>Gln27Glu</i> прямой	GGCCCATGACCAGATCAGCA	353 п. н.
<i>Gln27Glu</i> обратный	GAATGAGGCTTCCAGGCGTC	

определялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Во всех случаях распределение отличалось от нормального, поэтому количественные показатели были представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (95%ДИ). Категориальные признаки показаны в виде абсолютных и относительных частот. Гипотеза тренда для категориальных признаков проверялась

с помощью теста Кокрана-Армитиджа. При *сравнении* категориальных переменных двух выборок использовался двусторонний точный критерий χ^2 или критерий Фишера. В качестве меры соотношения частоты бинарных исходов дополнительно рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его границы в виде 95%ДИ. Статистически значимыми результаты признавались при $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе проводили анализ частоты распределения генотипов полиморфных вариантов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP в группах пациентов с ЦП и здоровых добровольцев. Как видно на рисунке 3, среди генотипов полиморфизма *Arg16Gly* наиболее распространенным оказался генотип *Arg16Gly* (AG), который встречался в группах пациентов с ЦП и здоровых добровольцев в 57 (41,60%) и 65 (45,45%) случаев, соответственно. Вторым по частоте генотипом был *Gly16Gly* (GG), выявленный у 56 пациентов с ЦП (40,88%) и у 63 здоровых добровольцев (44,06%). Наименее распространенным генотипом оказался *Arg16Arg* (AA), который был обнаружен у 24 (17,52%) и 15 (10,49%) человек, соответственно. Достоверных статистических различий по частоте встречаемости генотипов AG, GG, AA между изучаемыми группами не обнаружено ($\chi^2=0,42$, $p=0,52$; $\chi^2=0,29$, $p=0,59$ и $\chi^2=2,88$, $p=0,09$, соответственно).

Как видно на рисунке 4, среди генотипов полиморфизма *Gln27Glu* наиболее распространенным оказался генотип *Gln27Glu* (GG), который встречался у 57 пациентов с ЦП (41,60%) и 70 здоровых участников (48,95%). Вторым по частоте был генотип

Gln27Gln (CC), который имел место у 48 пациентов с ЦП (35,04%) и 37 здоровых добровольцев (25,87%). Наименее распространенным оказался генотип *Glu27Glu* (GG), который встречался у 32 пациентов с ЦП (23,36%) и 36 здоровых добровольцев (25,18%). Достоверных статистических различий по частоте встречаемости генотипов CG, CC и GG между изучаемыми группами не обнаружено ($\chi^2=1,52$, $p=0,22$; $\chi^2=2,78$, $p=0,09$ и $\chi^2=0,13$, $p=0,72$, соответственно).

Частоты распределения генотипов полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP в группах пациентов с ЦП и здоровых добровольцев не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,97$, $p=0,16$ и $\chi^2=0,09$, $p=0,96$; $\chi^2=3,35$, $p=0,07$ и $\chi^2=0,06$, $p=0,97$, соответственно).

На втором этапе произведена оценка ассоциации генотипов и гаплотипов полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP с риском развития ЦП. Как видно из таблицы 2, генотипы AG, GG и AA полиморфизма *Arg16Gly* и генотипы CG, CC, GG полиморфизма *Gln27Glu* с риском развития ЦП не связаны ($p>0,05$).

Как видно из таблицы 3, гаплотип *Arg16Arg/Gln27Gln* оказался предиктором развития ЦП,

Таблица 2
Оценка ассоциации генотипов полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP с риском развития ЦП

Полиморфизм <i>Arg16Gly</i> гена $\beta 2$ -AP						
Генотипы	AG		GG		AA	
Группы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы
n, (%)*	57, (41,60)	65, (45,45)	56, (40,88)	63, (44,06)	24, (17,52)	15, (10,49)
ОШ, 95%ДИ, p	0,86 (0,53–1,37); 0,52		0,88 (0,55–1,41); 0,59		1,81 (0,91–3,62); 0,09	
Полиморфизм <i>Gln27Glu</i> гена $\beta 2$ -AP						
Генотип	CG		CC		GG	
Группы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЦП	Здоровые добровольцы
n, (%)*	57, (41,61)	70, (48,95)	48, (35,04)	37, (25,87)	32, (23,36)	36, (25,18)
ОШ, 95%ДИ, p	0,74 (0,46–1,19); 0,22		1,55 (0,93–2,58); 0,09		0,91 (0,52–1,57); 0,72	

* n — абсолютное количество; % — относительное количество

Таблица 3.
Оценка ассоциации гаплотипов полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP с риском развития ЦП*

Группы пациентов/ гаплотипы	Гаплотип <i>Arg16Arg/Gln27Gln</i>	Гаплотип <i>Arg16Gly/Gln27Cln</i>	Гаплотип <i>Gly16Gly/Gln27Gln</i>
Группа здоровых добровольцев, n (%)**	11 (7,69%)	16 (11,19%)	4 (2,80%)
Группа пациентов с ЦП; n (%)	23 (16,79%)	19 (13,87%)	6 (4,38%)
ОШ, 95%ДИ, р*	2,42 (1,13–5,18); 0,02	1,28 (0,63–2,60); 0,50	1,59 (0,44–5,77); 0,48
Группы пациентов/ гаплотипы	Гаплотип <i>Arg16Arg/Gln27Glu</i>	Гаплотип <i>Arg16Gly/Gln27Glu</i>	Гаплотип <i>Gly16Gly/Gln27Glu</i>
Группа здоровых добровольцев; n (%)	3 (2,10%)	50 (34,97%)	23 (16,08%)
Группа пациентов с ЦП; n (%)	1 (0,73%)	38 (27,74%)	17 (12,40%)
ОШ, 95%ДИ, р	0,34 (0,04–3,34); 0,36	0,71 (0,43–1,19); 0,19	0,74 (0,38–1,45); 0,38
Группы пациентов/ гаплотипы	Гаплотип <i>Arg16Arg/Glu27Glu</i>	Гаплотип <i>Arg16Gly/Glu27Glu</i>	Гаплотип <i>Gly16Gly/Glu27Glu</i>
Группа здоровых добровольцев; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	36 (25,17%)
Группа пациентов с ЦП; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	33 (24,09%)
ОШ, 95%ДИ, р	-	-	0,94 (0,55–1,62); 0,83

* достоверные статистические различия выделены жирным шрифтом; **n — абсолютное количество; % — относительное количество

Таблица 4
Анализ ассоциации гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* со степенью тяжести ЦП и прогноза выживаемости согласно классификации Чайлд-Пью

Группы пациентов/ носители гаплотипа	Носители гомозиготы <i>Arg16ArgGln27Gln (Arg16-Gln27)</i> , n (%)**	x2 (p) по тренду*	x2 (p)
Группа здоровых добровольцев (1)	11 (7,69%)		
Группа пациентов с ЦП, классы А+В (2)	17 (29,31%)	8,57; 0,003	3,21; 0,07 (1,2); 9,29; 0,002 (1,3)
Группа пациентов с ЦП, класс С (3)	6 (30,0%)		

* достоверные статистические различия выделены жирным шрифтом; **n- абсолютное количество; % — относительное количество

Таблица 5
Анализ ассоциации гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* со степенью тяжести ЦП и прогноза выживаемости согласно модели терминальной стадии заболевания печени по оценке MELD-XI

MELD- XI/ носители гаплотипа	Носители гомозиготы <i>Arg16ArgGln27Gln (Arg16-Gln27)</i> , n (%)*	x2 (p)
≤10,4 баллов	13 (15,48%)	
>10,4 баллов	10 (19,23%)	0,32; 0,57

* n — абсолютное количество; % — относительное количество

Таблица 6
Анализ взаимосвязи гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* с формированием и прогрессированием фиброза печени в группе пациентов с ЦП, рассчитанного на основе индекса APRI

APRI/носители гаплотипа	Носители гомозиготы <i>Arg16ArgGln27Gln (Arg16-Gln27)</i> , n (%)**	x2 (p)*
≤0,5 баллов	3 (16,67%)	
>1,5 баллов	20 (45,45%)	4,46; p = 0,03

* достоверные статистические различия выделены жирным шрифтом; **n- абсолютное количество; % — относительное количество

Таблица 7
Анализ взаимосвязи гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* с формированием и прогрессированием фиброза печени в группе пациентов с ЦП, рассчитанного на основе индекса FIB-4

FIB-4/гаплотип	Носители гомозиготы <i>Arg16ArgGln27Gln (Arg16-Gln27)</i> , n (%)*	x2 (p)
<1,45	2 (14,29%)	
>3,25	12 (17,65%)	0,09; p = 0,76

* n- абсолютное количество; % — относительное количество

Рисунок 3
Частота распределения
генотипов
полиморфного варианта
Arg16Gly гена $\beta 2$ -AP в
группах пациентов
с ЦП и здоровых
добровольцев

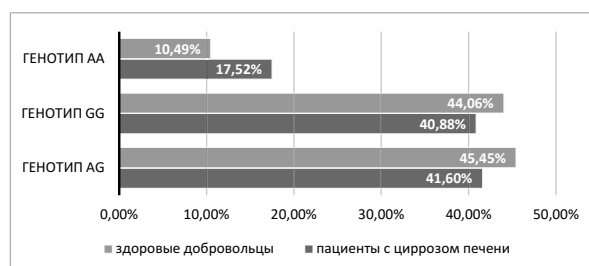
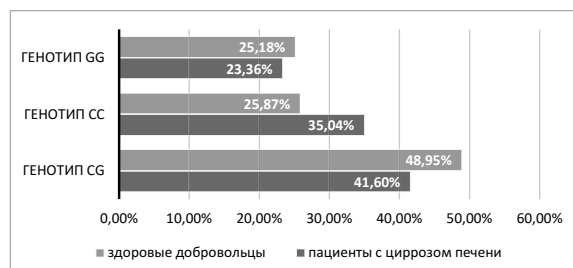


Рисунок 4
Частота распределения
генотипов
полиморфного варианта
Gln27Glu гена $\beta 2$ -AP
в группах пациентов
с ЦП и здоровых
добровольцев



повышая шансы развития заболевания в 2,4 раза (ОШ=2,42; 95%ДИ:1,13–5,18; $p=0,02$).

На третьем этапе произведено изучение ассоциации гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* со степенью тяжести ЦП и прогноза выживаемости согласно классификации Чайлд-Пью и модели терминальной стадии заболевания печени по оценке MELD-XI (таблицы 4 и 5).

Как видно из таблицы 4, частота гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* в группе пациентов с ЦП класса С существенно превышала таковую у здоровых добровольцев в отличие от группы пациентов с ЦП классов А+В ($p=0,007$ и $p=0,002$, соответственно). Следовательно, гаплотип *Arg16ArgGln27Gln* ассоциирован со степенью тяжести ЦП и прогнозом выживаемости согласно оценке по шкале Чайлд-Пью. В то же время полиморфный маркер, согласно

данным, представленным в таблице 5, не ассоциирован со степенью тяжести ЦП согласно модели терминальной стадии заболевания печени по оценке MELD-XI ($p=0,57$).

На четвертом этапе выполнено изучено влияние гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* на формирование и прогрессирование фиброза печени, рассчитанного на основе неинвазивных индексов APRI и FIB-4 (таблицы 6 и 7).

Как видно из таблицы 6, частота носителей гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* возрастала по мере прогрессирования фиброза печени, тяжесть которого рассчитана на основе индексов APRI ($p=0,03$). Согласно таблице 7, взаимосвязь гаплотипа *Arg16ArgGln27Gln* с формированием и прогрессированием фиброза печени, рассчитанного на основе индекса FIB-4, не выявлена ($p=0,76$).

Обсуждение

Ген $\beta 2$ -AP, расположенный в 5q31–32 хромосомной области, содержит 413 аминокислот и не имеет интронов. К настоящему моменту в гене $\beta 2$ -AP насчитывается более 200 полиморфных вариантов, из которых наиболее изученными являются несинонимичные нуклеотидные замены *Arg16Gly*, *Gln27Glu*, играющие важную роль в функционировании рецептора [6].

В настоящем исследовании частоты аллелей полиморфизмов *Arg16Gly*, *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP в группе здоровых добровольцев находились в полном соответствии с литературными данными. Так, согласно информации Национального центра по биотехнологической информации США (GenBank is the NIH genetic sequence database, USA) частота встречаемости аллелей *Gly*, *Arg*, *Gln* и *Glu* у европеоидов составляет 62,57%, 37,43%, 57,59% и 42,41%, соответственно, что соответствует данным настоящего исследования, согласно которым эти показатели находились на уровне 66,78%, 32,22%, 50,35% и 49,65%, соответственно [7, 8].

В полиморфном локусе *Arg16Gly* гена $\beta 2$ -AP наиболее распространенным в группе

здоровых добровольцев оказался генотип AG (45,45%). Несколько реже встречались генотипы GG (44,06%) и AA (10,49%). Эти данные согласуются с белорусским исследованием, где в контрольной группе встречаемость генотипа AG составила 51,40%, GG — 31,80% и AA — 16,80%, соответственно [9]. Аналогичные результаты получены еще в одном российском исследовании, в котором встречаемость генотипа AG в группе здоровых лиц была выявлена в 50,00% случаев, GG — в 37,33%, а AA — в 12,67% случаев [10]. В полиморфном локусе *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP наиболее распространенным у здоровых добровольцев был генотип CG (48,95%). Несколько реже встречались генотипы CC (25,87%) и GG (25,18%). Эти данные согласуются с белорусским исследованием, где в контрольной группе встречаемость генотипа CG составила 51,40%, CC — 32,20% и GG — 16,40% [9]. Аналогичные результаты получены в российском исследовании, в котором встречаемость генотипа CG в группе здоровых лиц была установлена в 50,67% случаев, CC — в 33,33%, а GG — в 16,00% случаев [10].

Встречаемость генотипов обоих локусов в группе пациентов с ЦП не отличалась от таковой

в группе здоровых добровольцев ($p > 0,05$). Однако носительство гомозиготного гаплотипа *Arg16Arg/Gln27Gln* было ассоциировано с развитием ЦП, повышая шанс развития заболевания в 2,4 раза. Гаплотип *Arg16ArgGln27Gln* был связан со степенью тяжести ЦП и прогноза выживаемости согласно классификации Чайлд-Пью и выраженностью фиброза печени согласно индексу APRI. В литературном контенте подобных исследований обнаружить не удалось. В основном в нем присутствуют работы, посвященные риску развития бронхиальной астмы, сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, болезни Альцгеймера и т. д. Особенно много работ касается прогноза течения бронхиальной астмы. Причем результаты исследований были во многом противоречивы. Некоторые авторы связывают развитие бронхиальной астмы с генотипом *Arg16Arg*, другие — генотипом *Gln27Gln* и аллелью *27Gln*. Третьи авторы, напротив, считают, что ген $\beta 2$ -AP не определяет предрасположенность к развитию заболевания [11].

Не меньший интерес исследователей привлекает изучение ассоциации полиморфных вариантов гена $\beta 2$ -AP с развитием сердечно-сосудистой патологии. Так, немало работ посвящено изучению роли полиморфного варианта *Arg16Gly* гена $\beta 2$ -AP в развитии сердечной недостаточности. Предполагают, что носители аллеля *Arg* по сравнению с носителями

аллеля *Gly* имеют более высокое пиковое потребление кислорода, а следовательно, лучший прогноз заболевания. Существуют доказательства, что носители генотипа *Arg16Gly* имеют больший шанс заболеть эссенциальной гипертензией по сравнению с носителями генотипа *Gly16Gly* [12]. Отмечается, что носители аллеля *G* полиморфного варианта *Gln27Glu* имеют значительно более высокий риск развития ишемической болезни сердца. Этот же аллель характерен для ожирения и гипертриглицеридемии [13, 14]. Аллели *C* и *G* чаще встречаются среди пациентов с артериальной гипертензией, а вариант *G* связан с более высоким риском гипертрофии сердца независимо от уровня артериального давления [13]. Существуют данные о вовлечении аллеля *G* полиморфного варианта *Arg16Gly* в развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [13, 15].

Таким образом, полиморфные варианты *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP вовлечены в патогенез многих заболеваний, таких как бронхиальная астма, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет и др. В настоящем исследовании впервые показана роль полиморфных локусов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP в развитии ЦП. Как оказалось, предиктором заболевания является гаплотип *Arg16Arg/Gln27Gln*, присутствие которого увеличивает риск заболевания в 2,4 раза.

Выводы

1. Генотипы полиморфизмов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена $\beta 2$ -AP не ассоциируются с риском развития ЦП (для полиморфизма *Arg16Gly* AG: ОШ=0,86; 95%ДИ:0,53–1,37; $p=0,52$; GG: ОШ=0,88; 95%ДИ:0,55–1,41; $p=0,59$ и AA: ОШ=1,81; 95%ДИ:0,91–3,62; $p=0,09$ и для полиморфизма *Gln27Glu* CG: ОШ=0,74; 95%ДИ:0,46–1,19; $p=0,22$; CC: ОШ=1,55; 95%ДИ:0,93–2,58; $p=0,09$ и GG: ОШ=0,91; 95%ДИ:0,52–1,57, $p=0,72$ соответственно).

2. Гаплотип *Arg16Arg/Gln27Gln* является предиктором развития ЦП. Его носительства повышает шанс развития заболевания в 2,4 раза (ОШ=2,42; 95%ДИ:1,13–5,18; $p=0,02$).

3. Гаплотип *Arg16ArgGln27Gln* ассоциирован со степенью тяжести ЦП согласно классификации Чайлд-Пью ($\chi^2=3,27$; $p=0,007$) и выраженностью фиброза печени согласно индексу APRI ($\chi^2=4,46$; $p=0,03$).

Литература | References

- Polymorphic locus of Arg16Gly beta 2-adrenoreceptor (ADRB2) in patients with cirrhosis. [internet.] (in Russ.) Available at: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/39357>. Accessed: 20.04.2025.
Полиморфный локус Arg16Gly бета 2-адренорецептора (ADRB2) у пациентов с циррозом печени. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/39357>, свободный. — (дата обращения: 20.04.2025).
- Clinical Annotation for rs1042713 (ADRB2). [–internet.] Available at: <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/1447959515>. Accessed: 20.04.2025.
- Roca R., Esteban P., Zapater P. et al. $\beta 2$ -adrenergic receptor functionality and genotype in two different models of chronic inflammatory disease: Liver cirrhosis and osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(6):7987–7995. doi: 10.3892/mmr.2018.8820.
- Protocol “Diagnostics and treatment of patients with diseases of digestive organs” from 01.06.2017 No. 54. [–internet.] (in Russ.) Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1>. Accessed: 20.04.2025.
Протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» от 01.06.2017 № 54. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1>, свободный. — (дата обращения: 20.04.2025).
- Stolbova S. K., Dragomiretskaya N. A., Beliaev I. G., Podzolkov V. I. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II–IV Functional Classes. *Cardiology.* 2020;60(5):90–99. (in Russ.)
Столбова С. К., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Подзолков В. И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. *Кардиология.* 2020;60(5):90–99.
- Hasanova KB. [Predicting the risk of developing type 2 diabetes mellitus in individuals with various disorders

- of carbohydrate metabolism]. Diss... med. Science. Kazan; Kazan State University; 2023. 130 p. (in Russ.)
- Хасанова К. Б. Прогнозирование риска развития сахарного диабета 2 типа у лиц с различными нарушениями углеводного обмена: дис. канд. мед. наук: 3.1.19. — Казан. гос. университет, Казань, 2023—130 с.
7. rs1042713. [Electronic resource]. Global website of the National center for Biotechnology information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042713>. Accessed: 01.05.2025.
 8. rs1042714. [Electronic resource]. Global website of the National center for Biotechnology information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042714>. Accessed: 01.05.2025.
 9. Chakova N. N., Volovik N. O., Niyazova S. S., Belyaeva L. M. et al. The role of Adrb2 gene polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu in the pathogenesis of atopic diseases in children from Belarus. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2017;3:30–34. (In Russ.) doi: 10.14427/jipai.2017.3.30.
Чакова Н. Н., Воловик Н. О., Ниязова С. С., Беляева Л. М. и др. Роль полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu гена Adrb2 в патогенезе atopических заболеваний у детей Беларуси. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2017;3:30–34. doi: 10.14427/jipai.2017.3.30.
 10. Fedorova Yu.Yu., Karunas R. R., Murzina L. A., Muhtarova L. A. et al. Investigation of the association of polymorphic variants of the β 2-adrenergic receptor gene with bronchial asthma in Russians. *Practical Medicine*. 2013;5(74):116–120. (In Russ.)
Федорова Ю. Ю., Карунас Р. Р., Мурзина Л. А., Мухтарова Л. А. и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских. *Практическая медицина*. 2013;5(74):116–120.
 11. Savelyeva O. N., Karunas A. S., Fedorova Yu., Husnutdinova E. K. The role of polymorphic variants of the B2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in the development and course of bronchial asthma. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018;5(77):69–73. (In Russ.)
Савельева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Хуснутдинова Э. К. Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;5(77):69–73.
 12. Timasheva Ya.R., Nasibullin T. R., Imaeva E. V., Mirsaeva G.Kh. et al. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015;21(3):259–266. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.
Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., и др. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(3):259–266. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.
 13. Barbato E., Berger A., Delrue L. et al. GLU-27 variant of beta2-adrenergic receptor polymorphisms is an independent risk factor for coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):80–86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.029.
 14. Ochoa M. C., Moreno-Aliaga M. J., Martínez-González M. A. et al. TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the ADRB2 gene in girls. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(2):83–88. doi: 10.1080/17477160600650386.
 15. Gjessing A. P., Sparsø T., Borch-Johnsen K. et al. No consistent effect of ADRB2 haplotypes on obesity, hypertension and quantitative traits of body fatness and blood pressure among 6,514 adult Danes. *PLoS One*. 2009;4(9):e7206. doi: 10.1371/journal.pone.0007206.