

УДК: 616.12-008.44-085.22:576.8.088.41

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.143009

ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПОЛІМОРФІЗМ Gln27Glu ГЕНУ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

© С. М. Пивовар, Ю. С. Рудик, І. Г. Кравченко, Т. В. Лозик

Мета роботи: визначити вплив поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -адренорецепторів на віддалений прогноз хворих з серцевою недостатністю.

Матеріал та методи. До дослідження включено 200 хворих з серцевою недостатністю. Оцінювали клінічний перебіг захворювання та проводили генетичне дослідження поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -адренорецепторів. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були лейкоцити периферичної крові пацієнтів. Виділення геномної ДНК із лейкоцитів крові для молекулярно-генетичних досліджень здійснювали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» у відповідності з інструкцією до набору. Для полімеразно-ланцюгової реакції використовували праймерні послідовності.

Результати. Аналіз розподілу генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих з серцевою недостатністю показав, що генотип Gln27Gln зустрічається у 33 % випадків; Gln27Glu – у 13 %; Gln27Glu – у 54 %. Носії мутованого алелю (G) β_2 -адренорецепторів мали більшу частоту розвитку фібриляції передсердь (35,6 % проти 7,7 %) протягом 3 років спостереження. Госпіталізація (42,0 %, проти 19,2 %) та частота досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація + смерть) (54,0 % проти 30,8 %) більша серед хворих, що є носіями мутованого алелю G, порівнюючи з гомозиготними пацієнтами за „диким” алелем C, протягом 3 років спостереження. Поліморфізм гену Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів вірогідно не впливає на трьохрічну смертність хворих з серцевою недостатністю.

Висновки. Носії мутованого алелю (G) β_2 -адренорецепторів мають більшу частоту розвитку фібриляції передсердь, госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності та досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація + смерть) протягом 3 років спостереження, порівнюючи з гомозиготними пацієнтами за „диким” алелем C, протягом 3 років спостереження

Ключові слова: серцева недостатність, клінічний перебіг, фібриляція передсердь, поліморфізм, ген, β_1 -адренорецептори, β_2 -адренорецептори

1. Вступ

Невідповідність поміж зниженням частоти виникнення інфаркту міокарда та неухильним зростанням поширеності серцевої недостатності (СН) вважають одним з парадоксів сучасної кардіології [1]. Проблема даного захворювання стає не тільки суто медичною, а й серйозною суспільною проблемою [2]. Дані прогностичних моделей передбачають зниження поширеності захворювання в популяції пацієнтів до 60 років, що з лишком “компенсується” зростанням цього показника в старших вікових групах. Надалі, значення СН для охорони здоров'я буде неухильно зростати, тому що стимулюється поліпшенням профілактики, ранньої діагностики й удосконаленням методів лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ). «Постаріння» людства неминуче супроводжується зростанням кількості атипичних форм захворювання, і в першу чергу з асимптоматичною дисфункцією лівого шлуночка, а також форм, що мають перебіг із збереженою систолічною функцією серця. СН є не менш важливою медико-соціальною проблемою і й в Україні [1]. В цьому аспекті, все більшого значення набуває питання пошуку прогностичних маркерів перебігу СН. Нерідко перебіг захворювання та індивідуальна реакція на лікарський препарат в великій мірі зумовлюється генетичними чинниками, що вивчає фармакогенетика. Дана наука виникла на межі фармакології та

генетики. Бурхливий розвиток даного розділу клінічної фармакології став можливим завдяки реалізації програми «Геном людини». В останні 10 років фармакогенетичні дослідження активно застосовуються в клінічній практиці для індивідуалізації фармакотерапії пацієнтів з психічними, онкологічними захворюваннями. Ці генетичні особливості частіше всього представлені одонуклідними замінами в генах протеїнів, що приймають участь у фармакокінетиці чи фармакодинаміці лікарських засобів [3]. Дослідження поліморфізмів генів системи β -адренорецепції при СН вважається високо перспективними, оскільки активація симпатико-адреналової системи є важливою ланкою патогенезу [4].

2. Обґрунтування дослідження

При СН у системі β -адренорецепції виникають зміни, що включають зниження кількості β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) та їх матричної РНК [5]. Ці зміни до 50 % корелюють зі ступенем тяжкості захворювання, в той час як число β_2 -АР, за даними більшості досліджень, не змінюється [6]. Активність β_2 -АР, на відміну від β_1 -АР, при СН не пригнічується, тому поліморфізм міокардіальних β_2 -АР може мати більше значення в етіології СН [7]. Оскільки експериментальні та клінічні дані не демонструють значущого впливу β_2 -АР на ЧСС у здорових добровольців і при СН (на відміну від β_1 -АР), досліджень, присвячених

впливу поліморфізму β_2 -АР при СН як in-vitro так і in-vivo вкрай мало. Доступні клінічні дослідження впливу поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР на перебіг СН носять досить суперечливий характер, що спонукає проведення нових досліджень у цьому напрямку.

3. Мета та задачі дослідження

Метою дослідження є визначення впливу поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР на віддалений прогноз хворих з СН.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

- дослідити вплив поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР на частоту розвитку пароксизмів фібриляції передсердь у хворих з СН протягом 3 років спостереження;

- вивчити залежність госпіталізації хворих з СН, у зв'язку з декомпенсацією хвороби, від Gln27Glu гену β_2 -АР;

- визначити вплив поліморфізму на 3-річну смертність хворих з СН;

- встановити взаємозв'язок порушення внутрішньосерцевої геодинаміки від поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР.

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на клінічній базі відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ „Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”. За 2014–2015 роки до дослідження було включено 200 хворих з СН (95 жінок та 105 – чоловіків, середній вік – $(64,2 \pm 2,3)$ років). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція ЛШ на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу. Діагноз СН встановлювали у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та рекомендацій Української асоціації кардіологів [8, 9]. Лікування хворих проводили згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів [8, 9]. Період спостереження склав 3 роки, протягом якого оцінювали перебіг СН, враховували розвиток пароксизмів фібриляції передсердь, звернення пацієнта до лікаря з приводу декомпенсації захворювання та смертність.

Матеріалом для генетичного дослідження були лейкоцити периферичної крові пацієнтів. Зразок крові отримували шляхом її забору з кубітальної вени натщесерце в об'ємі 4 мл у вакуумну пробірку з ЕДТА (8,4 мг КЗЕДТА). Виділення геномної ДНК із лейкоцитів крові для дослідження здійснювали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», Росія) у відповідності з інструкцією до набору. Зразки до проведення ампліфікації зберігали при температурі мінус 20 °С. Проводили типування зразків ДНК за геном β_2 -АР [10]. Методику проводили з використанням пари специфічних олігонуклеотидних праймерів («Fermentas», Литва) з ділянками даного гену (прямий: 5'-GAA TGA GGC TTC CAG GCG TC-3'; зворотний: 5'-GGC CCA TGA CCA GAT

CAG CA-3'). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили в 20 мкл реакційної суміші, складеної із компонентів стандартного набору «GenePak PCR Core» (Лабораторія «ІзоГен», Росія), що містив 50 нг ДНК і 0,2 мкМ кожного з праймерів. Температура денатурації ДНК становила 94 °С (1 хв), відпалу праймерів – +61 °С (1 хв), синтезу – 72 °С (1 хв). Кількість циклів дорівнювала 30. Для визначення генотипу 79С>G гену β_2 -АР отримані ампліфікати підлягали рестрикційному аналізу. 20 мкл продукту ампліфікації переносили в суміш для рестрикційного аналізу. Для проведення рестрикційного аналізу використовували 10 одиниць активності/пробу рестриктази Fnu4HI у відповідному буфері («Fermentas», Литва). Рестрикція тривала протягом ночі при температурі 37 °С. Візуалізацію отриманих рестрикційних фрагментів довжиною 229, 174 та 97 п. н. та ампліфікатів – 380 п.н, визначення генотипу 79С>G проводили за допомогою горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі (40 хвилин при 130V) в 1xTBE (50 мМ трис-Н3ВО3 та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0), забарвленому етидіумом бромідом. У результаті рестрикційного аналізу ампліфікатів (довжина фрагменту становить 380 п.н.) гену β_2 -АР фрагменти 97 п.н. та 229 п.н. отримували тільки у випадку присутності алелі Glu27, яка виникає внаслідок заміни С на G. У якості маркера довжини фрагментів використовували 50 п.н. ДНК М50 (Лабораторія «ІзоГен», Росія). Візуалізацію фрагментів здійснювали за допомогою ультрафіолетового випромінювача «ЕСХ-15.М» (Франція), відеосистеми «GEL IMAGER 2», (НПФ Біоклон, Москва) та програмного забезпечення «GEL EXPLORER». Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки досліджували ехокардіографічним методом (ультразвуковий сканер «Vivid 3», General Electric, США). Визначали величини кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ППШ), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Перевірку гіпотези про рівність середніх величин за двома групами проводили за допомогою дво-вибіркового t-критерію. Оцінку різниці серед частот ознак у групах проводили за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при числі ознак меншому 10). Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середня величина, SD – стандартне відхилення. Розрахунки проводились пакетом прикладної програми STATISTICA 6.0.

5. Результати досліджень

В результаті проведеного генотипування хворих з СН на 79С>G поліморфізм гену β_2 -АР було виділено рестрикційні фрагменти трьох генотипів (С/С, G/С і G/G). Статистичний аналіз показав, що 33 % хворих з СН є гомозиготами за «диком» алелем С. 13 % пацієнтів – є гомозиготами за мутованим алелем G. 54 % хворих – є гетерозиготами (табл. 1). Алель С реєструється серед хворих з частотою 0,6. Алель G – 0,4.

Таблиця 1
Розподіл частот генотипів та алелей поліморфізму
гена β_2 -AP Gln27Glu при СН (n=200)

Генотип	Частота, %	Алель	Частота
C/C (Gln27Gln)	33 (n=66)	C	0,6
G/C (Glu27Gln)	54 (n=108)		
G/G (Glu27Glu)	13 (n=26)	G	0,4

З урахуванням малого числа хворих, що є гомозиготними за мутованим алелем (G), рівному 26, та даних отриманих нами в попередньому дослідженні в 2016 році [11], в подальшому проводили порівняння групи монозиготних хворих за „диким” алелем С з об'єднаною групою хворих, носіїв „мутованого” алелю G (гомо- та гетерозиготних).

Встановлено, що найменша частота розвитку фібриляції передсердь протягом 3 років спостерігається у хворих з СН, що є гомозиготними носіями дикого С алеля (7,7 %) (табл. 2). Найбільша – у носіїв „мутованого” алеля G ($\chi^2_{(Йейтса)}=6,882$; $p<0,01$).

Таблиця 2
Частота розвитку фібриляції передсердь у хворих з
СН протягом 3 років спостереження (n=200)

Фібриляція передсердь	Генотип гена β_2 -AP	
	G/G(Glu/Glu)+ +G/C(Glu/Gln) (n=174)	C/C (Gln/Gln) (n=26)
Зареєстрована (n=64)	62 (35,6 %)	2 (7,7 %)
Не зареєстрована (n=136)	112 (64,4 %)	24 (92,3 %)

Примітка: $\chi^2=8,115$; $p<0,01$; $\chi^2_{(Йейтса)}=6,882$; $p<0,01$

Подальший аналіз продемонстрував, що найбільша частота 3-річної госпіталізації, з приводу декомпенсації патології, спостерігається у хворих з СН, що є носіями „мутованого” алеля G- (42,0 %) (табл. 3), порівнюючи до такої серед гомозиготних пацієнтів за „диким” алелем С (19,2 %) ($\chi^2_{(Йейтса)}=4,001$; $p<0,05$).

Таблиця 3
Частота госпіталізацій пацієнтів з приводу
декомпенсації СН протягом 3 років спостереження
(n=200)

Госпіталізація з приводу декомпен- сації СН	Генотип гена β_2 -AP	
	G/G(Glu/Glu)+ +G/C(Glu/Gln) (n=174)	C/C (Gln/Gln) (n=26)
Зареєстрована (n=78)	73 (42,0 %)	5 (19,2 %)
Не зареєстрована (n=122)	101 (58,0 %)	21 (80,8 %)

Примітка: $\chi^2=4,910$; $p<0,05$; $\chi^2_{(Йейтса)}=4,001$; $p<0,05$

Не виявлено вірогідного зв'язку 3-річної смертності з поліморфізмом даного гену серед хворих з СН (табл. 4).

Таблиця 4
Смертність хворих з серцевою недостатністю
протягом 3 років спостереження (n=200)

Перебіг	Генотип гена β_2 -AP	
	G/G(Glu/Glu)+ G/C(Glu/Gln) (n=174)	C/C (Gln/Gln) (n=26)
Несприятливий (n=24)	21 (12,1 %)	3 (11,5 %)
Сприятливий (n=176)	153 (87,9 %)	23 (88,5 %)

Примітка: $\chi^2=0,006$; $p>0,05$; χ^2 з поправкою Йейтса=0,060; $p>0,05$

У подальшому було проведено порівняння груп хворих з СН за частотою досягнення комбінованої кінцевої точки „госпіталізація + смерть” (табл. 5). Аналіз продемонстрував, що несприятливий перебіг СН, за даним параметром, був найбільшим у носіїв „мутантного” алеля G (54 %), порівняно з гомозиготними носіями „дикого” алеля С (30,8 %) ($\chi^2_{(Йейтса)}=4,008$; $p<0,05$).

Таблиця 5
Частота комбінованої кінцевої точки
„госпіталізація + смерть” серед хворих з СН протягом
3 років спостереження (n=200)

Перебіг	Генотип гена β_2 -AP	
	G/G(Glu/Glu)+ G/C(Glu/Gln) (n=174)	C/C (Gln/Gln) (n=26)
Несприятливий (n=102)	94 (54,0 %)	8 (30,8 %)
Сприятливий (n=98)	80 (46,0 %)	18 (69,2 %)

Примітка: $\chi^2=4,895$; $p<0,05$; $\chi^2_{(Йейтса)}=4,008$; $p<0,05$

Аналіз основних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки продемонстрував, що у носіїв мутованого алелю G спостерігається тенденція до меншого кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка (на 26,9 %, $p=0,054$), порівнюючи до даного параметру у хворих, що є гомозиготними носіями „дикого” алелю С/С (табл. 6).

Таким чином, гомозиготні носії мутованого алелю (G) β_2 -AP мають більшу частоту розвитку фібриляції передсердь (35,6 % проти 7,7 %), госпіталізацій (42,0 %, проти 19,2 %) та досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація + смерть) (54,0 % проти 30,8 %), порівнюючи з гомозиготними пацієнтами за „диким” алелем G, протягом 3 років спостереження.

Таблиця 6
Параметри внутрішньосерцевої геодинаміки на 3 рік спостереження у хворих з СН (n=200)

Параметри	Генотип		P
	G/G(Glu/Glu)+ G/C(Glu/Gln) (n=174)	C/C (Gln/Gln) (n=26)	
КДР, см	6,3±0,5	6,2±0,5	>0,05
КСР, см	4,8±0,2	4,9±0,3	>0,05
ЛП, см	4,6±0,2	4,3±0,2	>0,05
ПШ, см	3,3±0,3	2,6±0,2	=0,054
ФВ ЛШ, %	34,3±1,3	35,5±1,9	>0,05

6. Обговорення результатів дослідження

Дані сучасної фізіології, свідчать про те, що існує три підтипи β -АР: β_1 -, β_2 - та β_3 -АР. Основною кардіоміоцитарною ізоформою є β_1 -АР, на частку котрого припадає ~80 % всіх β -АР в нормальному міокарді [5]. β_2 -АР відіграють важливу роль в модуляції серцевого викиду та підтримки рівня артеріального тиску. β_3 -АР в основному представлені в адипоцитах [12], хоча вони можуть бути також й в міокарді, де мають негативну інотропну дію на протипагу позитивній β_1 - та β_2 -АР [13]. Більшість робіт з генетики в області серцево-судинних захворювань на сьогоднішній день зосереджено на підтипах β_1 - та β_2 -АР, кілька досліджень, проведених на β_3 -АР не показали зв'язку поміж поліморфізмом Trp64Arg і захворюваннями серця [14–16].

У непошкодженному міокарді β_2 -АР зустрічаються рідше, ніж β_1 -АР, але вони є домінуючим підтипом в гладеньких м'язах судин і бронхів, де знижують м'язовий тонус й опосередковують вазодилатацію та бронходилатацію. З цієї причини, миші з інактивованими β_2 -АР мали нормальну базальну реакцію серцево-судинної системи. Але у них виявлялися аномалії судинного опору, які були спровоковані вивільненням катехоламінів, залежним від навантаження [17]. Раніше була висунута гіпотеза про те, що β_2 -АР генна терапія може бути використана для лікування СН. Вона заснована на посиленні скоротливої функції серця без негативних наслідків, зазвичай пов'язаних з позитивним інотропним ефектом терапії, поміченим у трансгенних мишей з надмірною експресією β_2 -АР [18]. Подальші дослідження показали, що β_2 -АР не так кардіотоксичні як β_1 -АР, але при високих рівнях експресії (тобто ~ 300 раз перевищує нормальні міокардіальні рівні) призводять до дилатаційної, фіброзної кардіоміопатії, аналогічної тій, яка була спровокована експресією β_1 -АР на набагато нижчих рівнях [19, 20].

Ген β_2 -АР локалізується в хромосомі 5q31_32. Значущими мутаціями є Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Ile. Gly16Arg та Gln27Glu знаходяться в позаклітинній частині рецептора, в той час як Thr164Ile - на трансмембранному домені, а Val34Met є рідкісною

мутацією в першому трансмембранному портално-му домені [21]. Пропорція малих β_2 -АР поліморфізмів в популяції виглядає наступним чином: Arg16, Glu27, Ile164 – 39 %, 43 % і менше 5 % відповідно, з рідкісною пропорцією Met34 [22]. Існує ще 8 додаткових поліморфізмів β_2 -АР в промоторній частині початкового кодону (BUP – β_2 -АР upstream peptide), окремі з котрих успадковуються разом. Для деяких поліморфізмів показана міжгенна варіабельність в частоті алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35 %, у афроамериканців – 21 %, у китайців – 7 % [23, 24]. Згідно з даними нашого дослідження генотип Gln27Gln зустрічається у 33 % хворих з СН; Glu27Glu – у 13 %; Gln27Glu – у 54 % пацієнтів.

Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) в положенні 79 гена β_2 -АР призводить до заміни глутаміна (Gln) на глутамінову кислоту (Glu) в 27 кодоні (rs1042714). Алель C називають алелем «дикого типу», оскільки найчастіше зустрічається в популяції, а алель глутамінової кислоти, зустрічається в популяції рідше, тому називається «мутантним». Алельні частоти C та G в загальній популяції складають 0.55/0.45 відповідно [21].

Поліморфізм в 27 кодоні не змінює здатність до зв'язування катехоламінів з β_2 -АР та не впливає на аденілатциклазну активність [23]. Тим не менш, дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний з чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції [24]. Дослідження *in vitro* показали, що Glu27 алельний варіант має високу ступінь десенсибілізації по відношенню до Arg16 варіанту, після введення ізопреналіну [22]. Передбачається, що мутантний алель, має більш високий ступінь стійкості до понижуючої регуляції, ніж дикий, оскільки він викликає зміни в конформації β_2 -АР [22]. Таким чином, ймовірно, що Glu27 поліморфний варіант відповідає за більший рівень продукції β_2 -АР з більш високим ступенем реагування на адренергічні агоністи.

Асоціація поліморфізму Gln27Glu β_2 -АР з клінічним перебігом СН досить неоднозначна. В 2002 році була досліджена толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН та виявлено, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість, порівнюючи до групи з Glu16/Gln27 поліморфізмом [25]. Вони також звернули увагу, що зниження толерантності до фізичних вправ завжди передують декомпенсації СН [25].

Дослідники вивчали поліморфізм β_2 -АР та β_2 -АР 5' LC Arg19Cys у хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [22]. В ході аналізу було виявлено, що поліморфізм β_2 -АР Arg16 та Gln27 можуть бути пов'язані з низьким ризиком розвитку СН [22]. В той же час, інші вчені в 2004 році дослідили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізм β_1 -АР Arg389Gly, β_2 -АР Arg16Gly і Gln27Glu, але не знайшли значної кореляції з СН [26].

У двох дослідженнях вивчався вплив поліморфізмів гена β_2 -АР на ризик розвитку та прогресуван-

ня СН. В Італійському дослідженні було включено 236 хворих з СН і 230 здорових добровольців. Не було виявлено асоціацій між поліморфізмами Arg16Gly, Gln27Glu та перебігом СН [26]. Інша група дослідників повідомила про результати рандомізованого дослідження з включенням великого числа хворих з ішемічною та ідіопатичною кардіоміопатією. Не було виявлено впливу поліморфізму 16 і 27 гена β_2 -АР на ризик розвитку та особливості перебігу СН [27].

У низці досліджень було продемонстровано, що поліморфізм Glu27 β_2 -АР пов'язаний з підвищенням рівня артеріального тиску. У гомозигот Glu27Glu спостерігалися більш високі значення артеріального тиску, ризик розвитку артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка, в порівнянні з гомозиготами Gln27Gln [28].

Є дослідження, в якому продемонстровано, що гомозиготи Gln27Gln, котрі характеризуються зниженою експресією гена в порівнянні до Glu27Glu, відрізнялися більш низьким виживанням при СН, але різниця між генотипами була статистично достовірною [29].

Низка дослідників висували припущення, що можливо поліморфізм гена β_2 -АР не впливають на ризик розвитку СН, але можливо, вони можуть впливати на перебіг захворювання, що вже розвинулося [26].

Група дослідників в 2005 році проаналізували три великі генотипи β_2 -АР з включенням в дослідження 2500 добровольців (з когорти 15000 здорових Американців чоловічої статі) [30]. Вчені виявили, що носії алеля Ile16, які були гомозиготними по обом локусам (Gly16 і Gln27) мали менший ризик розвитку інфаркту міокарда (співвідношення шансів 0,178), в той час як гомозиготи по Thr164 і носії Arg16 або Glu27 мали підвищений ризик (відношення шансів 1,235) [30].

444 хворих з СН, котрі лікувалися з використанням бісопрололу чи карведилолу, були включені до аналізу, пошуку асоціацію між наявністю поліморфізму генів β_1 -, β_2 -СН та виживання протягом 3 років [31]. Статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей. Поглиблений аналіз розкрив асоціацію поміж зниженням виживання та наявністю двох локусів гена β_2 -АР (Gly16Gly, Gln27Gln). В іншому дослідженні з включенням 227 хворих з СН Shin і співавт. вивчалося 8 поліморфізмів (мутації за 49 і 389 алелями гена β_1 -АР, 16 та 27 алелі β_2 -АР) (280). Автори повідомили, що при гомозиготному гаплотипі Arg16 / Gln27 β_2 -АР існує асоціація з поганим виживанням. На відміну від цього, в іншому «випадок-контроль» дослідженні проведеному в Польщі (97 випадків та 105 – контроль) не було виявлено взаємозв'язку впливу поліморфізм генів β_1 -/ β_2 -АР з ймовірністю розвитку ідіопатичної дилатативної кардіоміопатії [32]. Автори даного трайлу припускають, що відсутність асоціації, ймовірно зумовлено малою вибіркою хворих.

У ряді робіт показано зв'язок поліморфізму гена β_2 -АР з ризиком розвитку шлуночкових порушень ритму. Так, в доклінічному дослідженні в моделі трансгенних мишей, показано роль поліморфізму гену β_2 -АР у виникненні шлуночкової тахікардії [33].

У клінічному дослідженні продемонстровано, що гаплотип Gly16/Gln27 є фактором ризику медикаментозно-індукованої шлуночкової тахікардії типу torsades de pointes [34]. Пізніше інші вчені продемонстрували, що гомозиготний генотип β_2 -АР Gln27 пов'язаний з високим ризиком розвитку раптової серцевої смерті та великою частотою аритмогенної смерті серед хворих з гострим коронарним синдромом, що переставали приймати β -адреноблокатори [35].

В 2006 році були опубліковані дані, згідно з якими пацієнти гомозиготні по Gln27 входять до групи підвищеного ризику до раптової смерті, в той час як Gln16Arg не пов'язаний з даною патологією [36]. В ході даного дослідження порівнювалися два джерела інформації – один з проспективного дослідження, другий з популяційного контрольованого трайла. Ризик щодо розвитку раптової смерті в групі гомозигот Gln27 склав 58 % і 64 % відповідно. Залишається неясним чи відображають ці дані вплив поліморфізму β -АР на раптову коронарну смерть або вроджену протекцію β_2 -АР по відношенню до шлуночкових аритмій. Головним питанням даного дослідження залишається, чи кодує поліморфізм Gln27 істинно функціонально відмінний (різний) пептид, чи Gln27 є маркером іншого поліморфізму в некодуючій ділянці гену, який впливає на процес за допомогою порушення експресії гена [37]. Нами не встановлено вірогідного впливу поліморфізму Gln27Glu на смертність хворих СН поряд з підвищенням частоти госпіталізації носіїв мутованого алелю G.

В той же час, інші вчені в 2008 році не змогли довести ніякого зв'язку мутації генів β_1 - та β_2 -АР з ризиком раптової смерті (фібриляції шлуночків) у хворих з гострим коронарним синдромом [38]. Однак, другі автори в тому ж році продемонстрували, що хворі з ідіопатичними шлуночковими порушеннями ритму мають високу частоту Glu27Glu генотипу (18,2 % проти 10,1 %, $p < 0,01$) [39].

Суперечливість отриманих результатів та даних літератури, ймовірно, потребують подальших досліджень з участю великої когорти хворих.

7. Висновки

1. Аналіз розподілу генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -АР у хворих з СН показав, що генотип Gln27Gln зустрічається у 33 % випадків; Glu27Glu – у 13 %; Gln27Glu – у 54 %.

2. Гомозиготні носії мутованого алелю (G) β_2 -АР мають більшу частоту розвитку фібриляції передсердь (35,6 % проти 7,7 %) протягом 3 років спостереження.

3. Госпіталізація (42,0 %, проти 19,2 %) та частота досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація + смерть) (54,0 % проти 30,8 %) найбільша серед хворих, що є носіями мутованого алелю G, порівнюючи з гомозиготними пацієнтами за „диким” алелем С, протягом 3 років спостереження.

4. Не виявлено впливу поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР на трьохрічну смертність хворих з СН та на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Література

1. Воронков Л. Г., Ільницька М. Р., Бабич П. М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження // Український терапевтичний журнал. 2015. № 1. С. 24–31.
2. Рудык Ю. С., Кравченко Н. А. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективность β -адреноблокаторов // Практична ангіологія. 2008. № 2 (3). С. 35–37.
3. Рудык Ю. С. ХСН и генетический полиморфизм: роль β адренорецепторов // Серцева недостатність. 2009. № 2. С. 20–27.
4. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction / Bielecka-Dabrowa A. et. al. // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, Issue 1. P. 8934. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09564-9>
5. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure / Bristow M. R. et. al. // Circulation Research. 1986. Vol. 59, Issue 3. P. 297–309. doi: <http://doi.org/10.1161/01.res.59.3.297>
6. Association between β 1 adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis / Ma S. T. et. al. // Genetics and Molecular Research. 2015. Vol. 14, Issue 2. P. 5922–5929. doi: <http://doi.org/10.4238/2015.june.1.9>
7. Polymorphism Gln27Glu of β 2 Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy / Metaxa S. et. al. // Current Vascular Pharmacology. 2018. Vol. 16, Issue 6. P. 618–623. doi: <http://doi.org/10.2174/157016115666170919180959>
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у дорослих. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів / ред. Воронков Л. Г. Київ: Четверта хвиля, 2014. 47 с.
9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P. et. al. // European Heart Journal. 2016. Vol. 37, Issue 27. P. 2129–2200. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
10. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Москва: Мир, 2002. 589 с.
11. Пивовар С. М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β 2-адренорецепторів // Український терапевтичний журнал. 2016. № 3. С. 50–55.
12. Phosphorylation of Beta-3 adrenergic receptor at serine 247 by ERK MAP kinase drives lipolysis in obese adipocytes / Hong S. et. al. // Molecular Metabolism. 2018. Vol. 12. P. 25–38. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.03.012>
13. Balligand J.-L. Cardiac salvage by tweaking with beta-3-adrenergic receptors // Cardiovascular Research. 2016. Vol. 111, Issue 2. P. 128–133. doi: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvw056>
14. Involvement of β 3-adrenergic receptors in in vivo cardiovascular regulation in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) / Petersen L. H. et. al. // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. 2013. Vol. 164, Issue 2. P. 291–300. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.11.001>
15. β (3) adrenergic stimulation of the cardiac Na⁺-K⁺ pump by reversal of an inhibitory oxidative modification / Bundgaard H. et. al. // Circulation. 2010. Vol. 122, Issue 25. P. 2699–2708. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.110.964619>
16. Nebivolol, a Vasodilating Selective β 1-Blocker, Is a β 3-Adrenoceptor Agonist in the Nonfailing Transplanted Human Heart / Rozec B. et. al. // Journal of the American College of Cardiology. 2009. Vol. 53, Issue 17. P. 1532–1538. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.057>
17. Response to Catecholamine Stimulation of Polymorphisms of the Beta-1 and Beta-2 Adrenergic Receptors / McLean R. C. et. al. // The American Journal of Cardiology. 2012. Vol. 110, Issue 7. P. 1001–1007. doi: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.029>
18. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor / Milano C. et. al. // Science. 1994. Vol. 264, Issue 5158. P. 582–586. doi: <http://doi.org/10.1126/science.8160017>
19. The β 2 Adrenergic Receptor Gln27Glu Polymorphism Affects Insulin Resistance in Patients With Heart Failure: Possible Modulation by Choice of Beta Blocker / Vardeny O. et. al. // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2008. Vol. 52, Issue 6. P. 500–506. doi: <http://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31818f5739>
20. Interactions between beta1 and beta2 adrenergic receptor polymorphisms as risk factors for chronic heart failure / Moraga F. et. al. // Revista Médica de Chile. 2008. Vol. 136, Issue 11. P. 1371–1380. doi: <http://doi.org/10.4067/s0034-98872008001100002>
21. Brodde O.-E. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses // Pharmacology & Therapeutics. 2008. Vol. 117, Issue 1. P. 1–29. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.07.002>
22. Common ADRB2 Haplotypes Derived from 26 Polymorphic Sites Direct β 2-Adrenergic Receptor Expression and Regulation Phenotypes / Panebra A. et. al. // PLoS ONE. 2010. Vol. 5, Issue 7. P. e11819. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0011819>
23. Impact of β -2 Thr164Ile and combined β -adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients / Biolo A. et. al. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2010. Vol. 43, Issue 6. P. 565–571. doi: <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500052>
24. Therapeutic Implications of Beta-Adrenergic Receptor Pharmacodynamic Properties / Taira C. et. al. // Current Clinical Pharmacology. 2008. Vol. 3, Issue 3. P. 174–184. doi: <http://doi.org/10.2174/157488408785747719>
25. Polymorphisms of the β 1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure / Wagoner L. E. et. al. // American Heart Journal. 2002. Vol. 144, Issue 5. P. 840–846. doi: <http://doi.org/10.1067/mhj.2002.125325>

26. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / Covolo L. et. al. // European Heart Journal. 2004. Vol. 25, Issue 17. P. 1534–1541. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.015>
27. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease / Matkovich S. J. et. al. // Journal of Clinical Investigation. 2010. Vol. 120, Issue 1. P. 280–289. doi: <http://doi.org/10.1172/jci39085>
28. ADRB2 polymorphisms and dyslipidemia risk in Chinese hypertensive patients / Gu W. et. al. // Clinical and Experimental Hypertension. 2017. Vol. 39, Issue 2. P. 139–144. doi: <http://doi.org/10.1080/10641963.2016.1210625>
29. Synergistic polymorphisms of beta(1) and alpha(2c) adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure / Lobmeyer M. T. et. al. // Pharmacogenetics and Genomics. 2007. Vol. 17, Issue 4. P. 277–282. doi: <http://doi.org/10.1097/fpc.0b013e3280105245>
30. Haplotype Analysis of the β 2 Adrenergic Receptor Gene and Risk of Myocardial Infarction in Humans / Zee R. Y. L. et. al. // Genetics. 2005. Vol. 169, Issue 3. P. 1583–1587. doi: <http://doi.org/10.1534/genetics.104.037812>
31. The impact of beta-adrenoceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure / De Groot P. et. al. // European Journal of Heart Failure. 2005. Vol. 7, Issue 6. P. 966–973. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.10.006>
32. Polymorphisms of the beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in Polish patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Paczkowska A. et. al. // Kardiologia Pol. 2009. Vol. 67. P. 235–241.
33. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β 2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis / Nguyen M.-N. et. al. // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2015. Vol. 309, Issue 5. doi: <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00405.2015>
34. Polymorphisms in Beta-Adrenergic Receptor Genes in the Acquired Long QT Syndrome / Kanki H. et. al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2002. Vol. 13, Issue 3. P. 252–256. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00252.x>
35. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome / Lanfear D. E. et. al. // Jama. 2005. Vol. 294, Issue 12. P. 1526–1533. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.294.12.1526>
36. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death / Sotoodehnia N. et. al. // Circulation. 2006. Vol. 113, Issue 15. P. 1842–1848. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.105.582833>
37. A common variant in the β 2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death / Gavin M. C. et. al. // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8, Issue 5. P. 704–710. doi: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.01.003>
38. Common β -adrenergic receptor polymorphisms are not associated with risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease / Tseng Z. H. et. al. // Heart Rhythm. 2008. Vol. 5, Issue 6. P. 814–821. doi: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.016>
39. β 1 and β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and Idiopathic Ventricular Arrhythmias / Ulucan C. et. al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2008. Vol. 19, Issue 10. P. 1053–1058. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01202.x>

Дата надходження рукопису 12.07.2018

Пивовар Сергій Миколайович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039
E-mail: sn_p@ukr.net

Рудик Юрій Степанович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачий відділом, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039
E-mail: ys-r@ukr.net

Кравченко Ірина Григорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039
E-mail: ikrav1004@ukr.net

Лозик Тетяна Валентинівна, науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039
E-mail: tlozyk@ukr.net