



Деякі аспекти впливу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності

Ю. С. Рудик
С. М. Пивовар
Т. М. Бондар
Т. В. Лозик

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків 61063, Україна

Мета дослідження: оцінка асоціації поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) з перебігом серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Матеріали та методи: обстежено 195 хворих з СН II-IV функціонального класу за NYHA (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік $(61,7 \pm 2,9)$ р.) із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ менше 45 %). Усі хворі в складі комплексної терапії отримували β -адреноблокатори (БАБ) (бісопролол) в індивідуально дібраній дозі. Генотипування поліморфізмів Ser49Gly та Arg389Gly гена β_1 -АР проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. За частотою генотипів поліморфізму Ser49Gly та Arg389Gly гена β_1 -АР і розподілом гаплотипів зазначених поліморфізмів група хворих із СН не відрізнялася від контролю. Спостереження протягом 1 року виявило достовірне зниження ЧСС та підвищення ФВ ЛШ на тлі прийому бісопрололу лише у хворих з генотипами Ser49Ser, Arg389Arg та Arg389Gly. У хворих з гаплотипами Ser49Ser/Arg389Arg та Ser49Ser/Arg389Gly встановлена вірогідна позитивна динаміка ФВ ЛШ та ЧСС протягом 1 року, тоді як у підгрупах хворих з гаплотипами Ser49Gly/Arg389Arg та Ser49Gly/Arg389Gly зміни були недостовірними, а в підгрупі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly виявлено зниження ФВ ЛШ за відсутності динаміки ЧСС. Хворі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мали найбільшу частоту госпіталізацій протягом 2 років у зв'язку з декомпенсацією СН. За результатами проспективного спостережного дослідження перебігу СН протягом 5 років найбільша смертність зареєстрована у хворих з генотипом Gly389Gly.

Висновки. Найбільш позитивний клінічний ефект від БАБ протягом 1 року мають хворі з СН з гаплотипом Ser49Ser/Arg389Arg гена β_1 -АР, як порівняти з носіями всіх інших гаплотипів. Гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly є несприятливим щодо перебігу СН при 2-річному спостереженні. Носії генотипу Gly389Gly поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР мають найгірший прогноз виживання протягом 5 років.

Ключові слова: серцева недостатність, β -адреноблокатори, ген β_1 -адренорецептора, поліморфізм, бісопролол

Для цитування: Рудик ЮС, Пивовар СМ, Бондар ТМ, Лозик ТВ. Деякі аспекти впливу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(3):296–305

Рудик

Юрій Степанович
ORCID: 0000-0002-3363-868X
ys-r@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2019 року | Направлена на рецензування 25 серпня 2019 року | Прийнята до друку 12 вересня 2019 року

ВСТУП

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є серйозною суспільною та економічною проблемою в усіх країнах світу, зокрема й в Україні. За масштабами та швидкістю розповсюдження ХСН можна порівняти з найнебезпечнішими інфекційними епідемічними захворюваннями. Синдром серцевої недостатності (СН) є потенційно фатальним наслідком багатьох серцево-судинних патологій, і попри значні досягнення в сучасній фармакологічній та інтервенційній терапії ішемічної хвороби серця його поширеність не тільки не зменшується, але невпинно зростає.

Близько 50 % хворих з СН помирають упродовж 5 років після появи клінічних симптомів, що можна порівняти зі смертністю серед пацієнтів із III стадією раку легень. У половини хворих причиною смерті є рефрактерна до лікування СН, інші 50 % пацієнтів помирають раптово внаслідок шлуночкових тахіаритмій.

Обов'язковою складовою медикаментозного лікування ХСН є бета-адреноблокатори (БАБ), застосування яких при зазначеному синдромі цілком логічне, оскільки активація симпатико-адреналової системи відіграє ключову роль на всіх етапах ХСН [1, 2, 3].

Широкомасштабні клінічні дослідження засвідчили правильність теоретичних передумов про необхідність лікування ХСН БАБ. Водночас було виявлено, що клінічна відповідь пацієнтів на БАБ відзначається значною варіабельністю (припускають, що від 30 до 60 % хворих із ХСН резистентні до застосування БАБ). На сьогодні відсутні будь-які біомаркери, що дозволили б прогнозувати ефективність тих чи тих лікарських засобів, зокрема БАБ, чи розвиток побічних явищ унаслідок їх застосування. Часто індивідуальний режим прийому препарату встановлюється лікарем шляхом проб та помилок, але такий підхід несе ризик виникнення серйозних побічних реакцій. Тому одним з раціональних вирішень цієї проблеми може бути вивчення залежності реакції на лікарський препарат від генетичних особливостей конкретного хворого. Однією зі стратегічних цілей, яку переслідують генетичні дослідження, є розроблення «індивідуального» підходу до лікування пацієнтів на основі віднесення «респондентів» до специфічної терапії, тобто реалізація найважливішого принципу медицини – від медицини стандартів до персоналізованого лікування. Накопичені дані генетичних досліджень дозволяють раціоналізувати застосування багатьох препаратів, зокрема БАБ, з урахуванням індивідуальної чутливості пацієнта [4, 5, 6].

Чим більше дізнавалися про геном людини, тим більш очевидним ставало, що в основі індивідуальної реакції на лікарський засіб може лежати поліморфізм одного нуклеотиду (ПОН), або SNP (single nucleotide polymorphism), – однонуклеотидна заміна в геномній дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК). Протягом останніх років було виявлено чимало поліморфізмів генів, що претендували на роль генетичних маркерів, асоційованих з ризиком виникнення СН та з індивідуальною реакцією на БАБ. Особливої уваги заслуговує поліморфізм генів, що впливають на сімейство бета-адренорецепторів (БАР). На основі вивчення поліморфізму генів БАР виникли нові можливості для розв'язання проблеми: чи всім пацієнтам із ХСН для покращення прогнозу потрібно обов'язково призначати цільові дози БАБ. Якщо не вдається досягти цільової дози препарату, то чи означає це, що в таких хворих прогноз менш сприятливий? На сьогодні не відомо, у яких клінічних ситуаціях застосовувати певний БАБ. Передбачається, що існує популяція пацієнтів у тій чи тій мірі резистентна до БАБ, що, можливо, пов'язано з поліморфізмом генів, які кодують БАР [7, 8, 9].

Відомо два клінічно значимі поліморфізми гена бета-адренорецепторів 1 типу (β_1 -АР): однонуклеотидна заміна с.145A>G (rs1801252), асоційована із заміною амінокислоти серину (Ser) на гліцин (Gly) у 49 позиції білка (позаклітинний N-термінальний сайт), та с.1165C>G (rs1801253), що зумовлює заміну аргініну (Arg) на гліцин (Gly) у позиції 389 білкової молекули (внутрішньоклітинний карбокситермінальний сайт). Передбачається, що ці варіанти β_1 -АР відіграють важливу роль у клінічному перебігу СН.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, як поліморфізм β_1 -АР впливає на аденілатциклазну активність клітин. При вивченні культури кардіоміоцитів встановлено, що варіант Gly49 асоційований із вищою базальною та агоністстимульованою активністю аденілатциклази.

Водночас, як порівняти з Ser49 варіантом, спостерігається зниження активності ферменту при стимуляції ізопротеренолом. При варіанті Gly49 також відзначалася сильніша, як порівняти із Ser49, блокувальна дія метопрололу [10].

З огляду на те, що β_1 -АР є основними регуляторами серцевого ритму, логічно було припустити, що поліморфізм β_1 -АР має клінічно значимий вплив на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Справді, було виявлено асоціацію поліморфізму Ser49Gly і ЧСС у спокої: у гомозигот Gly49Gly зафіксований найнижчий показник ЧСС, гетерозиготи мали проміжне значення ЧСС, а гомозиготи Ser49Ser – найвище [11].

Для вивчення поліморфізму Arg389Gly проводилися дослідження культури клітин за допомогою спрямованого мутагенезу. Установлено, що в кардіоміоцитах мишей, які мали алель Arg389, як порівняти з носіями Gly389Gly, спостерігається значно вищий базальний рівень активності аденілатциклази, яка втричі зростала при стимуляції ізопротеренолом [12]. Було показано, що алель Arg389 пов'язаний з покращенням рецепторної функції та високою скоротливою здатністю міокарда молодих мишей. Однак у 6-місячних мишей з алелем Arg389 спостерігалось зниження інотропної дії добутаміна, зменшення сигналу β_1 -АР та зниження скоротливої здатності міокарда. У мишей з алелем Arg389 спостерігався фіброз міокарда та патологічна експресія фетальних та гіпертрофічних генів. Гемодинамічний вплив пропранололу був сильніший при генотипі Arg389Arg [13].

Для вивчення зв'язку поліморфізму β_1 -АР з відновленням скоротливої здатності міокарда в умовах короткотривалої ішемії з наступною реперфузією були проведені дослідження на мишах з людським геном β_1 -АР. Дослідники звернули увагу, що 6-місячні миші з алелем Arg389, як порівняти з мишами із алелем Gly389Gly, мали кращу здатність до відновлення скоротливої функції міокарда, тобто алельний варіант Arg389 забезпечував кардіопротективний ефект після ішемічного та реперфузійного ураження міокарда [14].

В іншому дослідженні, проведеному на ізольованих трабекулах біоптатів правих шлуночків хворих з термінальною серцевою недостатністю, негативний інотропний ефект буциндололу був зареєстрований тільки в носіїв алеля Arg389, але не Gly389Gly. Вплив карведилолу на скоротливість трабекул не залежав від генотипу поліморфізму Arg389Gly β_1 -АР [11].

Sandilands A. та колеги досліджували в культурі клітин людського ембріона різницю в здатності β_1 -АР зв'язувати мічені ліганди 4-х гаплотипів (гаплотип – це сукупність алелей на локусах однієї хромосоми, котрі мають тенденцію до загального наслідування) з такими можливими комбінаціями поліморфізмів Ser49Gly та Arg389Gly: Ser-Arg (SR), Ser-Gly (SG), Gly-Arg (GR) та Gly-Gly (GG). Відмінності в ліганд-зв'язувальній здатності β_1 -АР гаплотипів не було виявлено. Гаплотипи SR й SG асоціювалися з вираженою базальною та максимальною ізопротеренол-залежною продукцією циклічного аденозинмонофосфату в ембріональних клітинах. Тоді як для GG та GR гаплотипів була виявлена асоціація зі зниженням чутливості β_1 -АР до ізопротеренолу [15].

Якщо припущення про зв'язок окремого генотипа з розвитком СН є правильним, то алелі та генотипи за поліморфними сайтами β_1 -АР у хворих із зазначеною патологією та в осіб без неї повинні зустрічатися з різною частотою. Однак більшість спостережень не підтвердили наявності асоціації між ризиком розвитку СН та простим поліморфізмом β_1 -АР [11, 16]. Водночас, в одному з невеликих досліджень було показано, що деякі гаплотипи асоціювалися з підвищенням ризику СН. Ідеться про афроамериканців, що були гомозиготами за делецією (322–325) гена альфа-адренорецепторів типу 2с ($\alpha 2c$ -АР), у котрих п'ятикратно зростав ризик виникнення СН. Якщо делеція (322–325) асоціювалася з наявністю алеля Arg389 поліморфізму Arg389Gly, то ризик зростав у 10 разів проти носіїв алеля Gly389. На думку авторів, можливим механізмом розвитку СН у пацієнтів гомозиготних за Arg389- $\alpha 2c$ del(322–325) може бути постійна адренергічна стимуляція в комбінації з високим рівнем пресинаптичного вивільнення норадреналіну, зумовленим гальмуванням зворотного захоплення внаслідок вказаної делеції гена $\alpha 2c$ -АР. Ризик СН при цьому генотипі адренорецепторів (АР) зростав і в осіб європеїдної раси, хоча його частотність у такій популяції була меншою, ніж в афроамериканців [10].

Є дані про значно більшу тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів-носіїв алеля Gly389 поліморфізму Arg389Gly, яким було проведено кардіохірургічне втручання [17].

За результатами 5-річного спостереження за пацієнтами з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) було продемонстровано, що виживання в гомозигот Ser49Ser було вдвічі нижчим, ніж у носіїв алеля Gly49. У авторів виникло припущення, що Gly в 49 положенні β_1 -АР забезпечує хворим довгострокову кардіопротекцію [13].

Також відомо: максимальне споживання кисню (VO_2), що відображає здатність до найбільшого навантаження, значно знижене в реципієнтів, яким була проведена трансплантація серця від донора – носія алельного варіанта Gly49 поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР. На думку авторів, пацієнти, донорами яких були носії такого генотипу поліморфізму Ser49Gly, потребують лікування високими дозами БАБ [18]. Подібні спостереження представлені і в інших працях [19]. Ще в одному дослідженні проводили пошук асоціацій між генотипами поліморфізмів Arg389Gly і Ser49Gly гена β_1 -АР та виживанням хворих з СН [13]. Було обстежено 375 пацієнтів з ДКМП та 492 практично здорові особи контрольної групи. У хворих, що отримували більш низькі дози атенолола (50 % від середньої терапевтичної дози та нижче), виживання не було пов'язане з наявністю певних генотипів досліджених поліморфізмів β_1 -АР. У пацієнтів, що приймали високі дози БАБ, рівень п'ятирічної смертності був нижчим у носіїв алеля Gly49, як порівняти з Ser49 ($p = 0,020$) поліморфізму Ser49Gly. Було зроблено висновок, що пацієнти з генотипом Ser49Ser мають потребу в більш високих дозах препарату для досягнення терапевтичного ефекту. Є докази, котрі свідчать про те, що у хворих з ДКМП носіїв Gly389 алеля частота епізодів шлуночкової тахікардії

значно менша, ніж у гомозигот за алелем Arg389 [17]. Також є дані, що фактором розвитку та прогресування СН у хворих із ДКМП може бути поєднання поліморфізму генів β_1 -АР та наявності аутоантитіл до β_1 -АР [20].

Результати низки досліджень свідчать про те, що поліморфізм β_1 -АР може детермінувати відповідь на лікування БАБ [7, 21]. Вивчався вплив різних блокаторів β -АР – бісопрололу, метопрололу та карведилолу – на деякі фармакологічні характеристики β_1 -АР ембріональних клітин людини. При варіанті Arg389 β_1 -АР карведилол індукує значну інактивацію рецепторів та призводить до більш вираженого зниження базального рівня циклічного аднозинмонофосфату (цАМФ) проти варіанта Gly389 β_1 -АР [8]. Скоротлива здатність кардіоміоцитів, отриманих з біопсійного матеріалу пацієнтів із систолічною СН, за наявності алеля Arg389 поліморфізму Arg389 Gly майже в 1,5 раза вища, як порівняти з такою в носіїв алеля Gly389, причому карведилол суттєво знижував скоротливість кардіоміоцитів у носіїв алеля Arg389 β_1 -АР [22]. Інше дослідження фармакологічних ефектів БАБ у носіїв алельних варіантів гена β_1 -АР показало, що у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ бісопролол блокував вплив агоніста β -АР добутаміна на гемодинаміку й гуморальний статус (підвищення активності реніну) більшою мірою в носіїв варіанта Arg389, ніж у носіїв Gly389 [7]. Застосування карведилолу у 224 пацієнтів із СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) призводило до більш суттєвого підвищення фракції викиду ЛШ у гомозигот за алелем Arg389, ніж у гомозигот Gly389 [23]. Дослідження хворих із СН ($n = 61$), що отримували метопролол, також продемонструвало більш виражене покращення насосної функції ЛШ у гомозигот Arg389, як порівняти з такою в носіїв Gly389, а також більш виражене зменшення кінцево-діастолічного діаметра ЛШ у носіїв Gly49 щодо гомозигот Ser49Ser [18]. Є свідчення про те, що буциндолол попереджує розвиток фатальних шлуночкових аритмій у хворих із СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ, і цей ефект асоціюється з певними варіантами поліморфізмів Arg389 β_1 -АР та $\alpha 2c$ del(322–325) [24].

В одному з досліджень показано, що поєднання гетерозиготного генотипу Arg389Gly та $\alpha 2c$ del(322–325) генотипу асоціюється зі значно кращим клінічним ефектом буциндололу, як порівняти з гомозиготним генотипом [15]. Водночас, у когортному дослідженні 199 хворих з СН європеїдної раси, що лікувалися карведилолом чи бісопрололом, покращення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) не залежало від генотипу поліморфізмів β_1 -АР [17]. Мета-аналіз трьох наведених вище досліджень, у яких оцінювалася залежність між генотипом поліморфізму Arg389Gly β_1 -АР та інтенсивністю лівошлуночкового ремоделювання у хворих із синдромом СН зі зниженою ФВ, дозволив установити достовірне покращення фракції викиду в гомозигот за алелем Arg389, як порівняти з носіями алеля Gly389 [23]. У межах клінічного дослідження BEST (*Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*) була вивчена асоціація варіантів поліморфізму Arg389Gly з клінічною ефективністю буциндололу у хворих із СН III-IV класу за NYHA зі зниженою систолічною

функцією ЛШ. Після проведеного фармакогенетичного аналізу зразків ДНК не було виявлено відмінностей у клінічній характеристиці хворих, гомозиготних за алелем Arg389, та носіїв Gly389 (гомозиготних за вказаним алелем та гетерозиготних – Arg389Gly). Було встановлено, що в усіх носіїв Arg389, які отримували буциндолол, смертність та частотність госпіталізацій була достовірно меншою, ніж у носіїв Gly389, а також у тих носіїв Arg389, котрі не отримували зазначений БАБ. Слід зауважити, що в афроамериканців позитивний ефект БАБ був меншим, ніж у хворих європеїдної раси, що відповідало низькій частоті в них алеля Arg389. Результати фармакогенетичного аналізу, проведеного після негативного в цілому для буциндололу проекту BEST, зумовили інтерес багатьох фармацевтичних компаній до генетичних досліджень. Одна з таких, компанія Arca Discovery, що мала ліцензію на виробництво буциндололу, звернулася до Food and Drug Administration (FDA) із проханням дозволу на випуск цього БАБ з метою застосування його в пацієнтів із СН разом з тест-системами для визначення генотипу поліморфізму Arg389Gly. Слід зазначити, що зв'язок ефективності БАБ з генетичним профілем β_1 -АР не завжди підтверджується. У межах подвійного сліпого рандомізованого проспективного дослідження MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extendent Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure, n = 600) не було виявлено зв'язку між генотипом поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР та частотою госпіталізації та смертності хворих із СН, що приймали метопрололу сукцинат. В іншому дослідженні було показано, що в пацієнтів із СН, які є носіями комбінації Arg389Arg β_1 -АР та Gln27 β_2 -АР, лікування карведилолом асоціювалося з 2-кратним зростанням смертності, як порівняти з іншими генотипами, тоді як застосування метопрололу було однаково ефективним при всіх генотипах [2, 25].

Отже, результати багатьох досліджень, свідчать про те, що генетичний поліморфізм β -АР дозволяє виділити серед хворих із СН «респондентів» до БАБ, а висока поширеність у популяції окремих видів поліморфізму генів β -АР робить можливим розроблення індивідуальних схем лікування з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнтів. Слід зауважити, що клінічна значимість багатьох поліморфізмів генів у розвитку ХСН дотепер не визначена, а дані літератури відзначаються значними протиріччями, що пояснюється національними особливостями, використанням різних методів визначення поліморфізму, неоднорідністю обстежених груп за віком, статтю, наявністю чи відсутністю факторів ризику захворювання.

Мета дослідження: оцінювання асоціації поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів з перебігом СН зі зниженою ФВ ЛШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 195 хворих з СН II-IV ФК за NYHA (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік (61,7 ± 2,9) р.). Окрім підписання інформованої згоди, критерієм включення була систолічна дисфункція ЛШ (ФВ менше 45 %) та стабіль-

ний упродовж 4-х тижнів стан пацієнтів на тлі лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)/антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА), БАБ, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) та петльовими діуретиками. У дослідження не включали осіб з нестабільним перебігом стенокардії, що перенесли інфаркт міокарда чи коронарну реваскуляризацію впродовж останніх 6 місяців, з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, з гемодинамічно значимими клапанними пороками, із симптомною шлуночковою аритмією, з активними запальними захворюваннями, з нестабільним інсулінозалежним цукровим діабетом, з протипоказаннями до застосування БАБ. Контрольну групу склали 30 осіб відповідного віку та статі без ознак СН. Титрування дози БАБ проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016) [2].

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли із цільної крові з використанням наборів реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», РФ). Генотипування зазначених поліморфних сайтів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів шляхом електрофорезу в агарозному гелі [22]. Для проведення ПЛР були використані такі праймери: для поліморфізму c.145A>G, rs1801252, p.Ser49Gly – прямий 5'-CCGGCTTCTGGGGTGTTC-3' та зворотний 5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'; для заміни c.1165 C>G, rs1801253, p. Arg389Gly – прямий 5'-CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTC-3' та зворотний 5'-TGGGCTTCGAGTTCACCTGCTATC-3' [22].

Нормальність розподілу числового масиву даних визначали за допомогою показників асиметрії (As) та ексцеси (Ex), а також їхніх середніх квадратичних відхилень δA , δE . Перевірку гіпотези про рівність середніх величин за двома групами проводили за допомогою двовибіркового t-критерію. Оцінку різниці серед частот появи ознаки в групах проводили методом, заснованим на розподілі різниці відносних частот (метод Пуассона). Для перевірки статистичної гіпотези про рівність середніх для більш ніж двох груп одночасно застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA – Analysis of Variance). Дані представлені як $M \pm SD$, де M – середня величина, m – похибка середньої величини. Розрахунки проводилися на РС за допомогою пакету прикладної програми STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При генотипуванні поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР у хворих із СН частота мажорного алеля Ser49 складала 0,88, мінорного – 0,12, що узгоджується з даними інших досліджень для європейської популяції [10]. Розподіл генотипів за поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -АР не відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 3,32$) та дорівнював Ser49Ser – 76,9 %, Ser49Gly – 23,1 %. У контрольній групі частота алеля Ser49 дорівнювала 0,87, а алеля 49Gly – 0,13, носії генотипів Ser49Ser та Ser49Gly склали 73,3 % та 26,7 % відповідно, що також узгоджувалося із рівновагою Харді-Вайнберга

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

РОЗМІРИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ ІЗ СН З РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ ПОЛІМОРФІЗМУ SER49GLY ГЕНА β_1 -АР / THE SIZE OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CH WITH DIFFERENT GENOTYPE OF β_1 -АР GENE SER49GLY POLYMORPHISM

| Параметри / Parameters | Генотип поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР / Genotype of β_1 -АР gene Ser49Gly polymorphism | | P |
|------------------------------------|---|-------------------|--------|
| | Ser49Ser (n = 150) | Gly49Ser (n = 45) | |
| КДР, см / End-diastolic volume, cm | 6,1 ± 0,4 | 6,6 ± 0,2 | < 0,02 |
| КСР, см / End-sistolic volume, cm | 4,8 ± 0,2 | 5,4 ± 0,3 | < 0,05 |

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

РОЗМІРИ ПШ ТА ЛП У ХВОРИХ ІЗ СН З РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ ПОЛІМОРФІЗМУ ARG389GLY ГЕНА β_1 -АР / THE SIZE OF THE RIGHT VENTRICLE AND LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH CH WITH DIFFERENT GENOTYPE OF β_1 -АР GENE SER49GLY POLYMORPHISM

| Параметри / Parameters | Генотипи поліморфізму Arg389Gly β_1 -АР / Genotype of β_1 -АР gene Ser49Gly polymorphism | | | P |
|------------------------------|--|--------------------|--------------------|--------|
| | Arg389Arg (n = 104) | Arg389Gly (n = 76) | Gly389Gly (n = 15) | |
| ЛП, см / Left atrium, cm | 4,2 ± 0,2 | 3,9 ± 0,3 | 4,9 ± 0,4* | < 0,05 |
| ПШ, см / Right ventricle, cm | 2,5 ± 0,3 | 2,7 ± 0,2 | 3,7 ± 0,2* | < 0,05 |

* Відмінність показників у групі гомозигот Gly389Gly та носіїв алеля Arg389 достовірна ($p < 0,05$).

* The difference between Gly389Gly homozygotes and Arg389 allele carriers was significant ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦЯ 3 / TABLE 3

РОЗМІРИ ПШ ТА ЛП У ХВОРИХ ІЗ СН З РІЗНИМ ГАПЛОТИПОМ ГЕНА β_1 -АР / THE SIZE OF THE RIGHT VENTRICLE AND LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH CH WITH DIFFERENT HAPLOTYPE OF β_1 -АР GENE

| Параметри / Parameters | Гаплотип / Haplotype | | P |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| | Ser49Ser-Gly389Gly (n = 15) | Ser49Ser-Arg389Arg (n = 79) | |
| ЛП, см / Left atrium, cm | 4,9 ± 0,4 | 4,0 ± 0,2 | < 0,05 |
| ПШ, см / Right ventricle, cm | 3,7 ± 0,3 | 2,6 ± 0,2 | < 0,05 |

($\chi^2 = 0,71$). За частотою генотипів поліморфізму Ser49Gly група хворих із СН та контрольна група не відрізнялися, гомозигот Gly49Gly не було виявлено ні серед осіб контрольної групи, ні серед обстежених нами пацієнтів.

Розподіл генотипів Arg389Arg, Arg389Gly та Gly389Gly поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР у групі хворих з СН склав 53,3 %, 40,9 % та 7,7 % і в контрольній групі – 56,7 %, 33,3 % та 10,0 % відповідно та не відрізнявся від рівноваги Харді-Вайнберга в обох групах ($\chi^2 = 0,05$ та $\chi^2 = 0,65$ відповідно). Частота мажорного алеля Arg389 дорівнювала 0,73, а мінорного алеля 389Gly – 0,27 в обох групах, що перебуває в межах значень, установлених для європейської популяції [10]. Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці в частоті алелів та генотипів поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР між хворими із СН і особами контрольної групи.

Відомо, що між зазначеними двома SNP існує нерівноважне зчеплення: мінорний алель Gly49 завжди асоціюється із Arg389, тоді як Gly389 – з Ser49, відповідно, дикий тип формує гаплотип Ser49Ser-Arg389Arg, а гаплотип Gly49Gly-Gly389Gly зустрічається виключно рідко. У зв'язку з цим був проведений аналіз частоти поєднання генотипів зазначених поліморфних сайтів гена β_1 -АР (гаплотипів) у хворих із СН та в контрольній групі. Вірогідної різниці в розподілі гаплотипів гена β_1 -АР між пацієнтами із СН та особами контрольної групи не виявлено.

Під час виконання дослідження було встановлено, що у хворих із СН з генотипом Ser49Gly спостерігається більший (на 8,2 %) кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ ($p < 0,02$) та на 11,8 % – кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, як порівняти з хворими із гомозиготним за мажорним алелем генотипом Ser49Ser ($p < 0,05$) (табл. 1). Розміри правого шлуночка (ПШ) та лівого передсердя (ЛП) у зазначених групах хворих не відрізнялися.

Під час дослідження було встановлено, що носії генотипів Arg389Arg, Arg389Gly та Gly389Gly не мали вірогідних відмінностей за розмірами ЛШ. Водночас, гомозиготні за мінорним алелем Gly389 пацієнти мали значно більші порожнини ПШ та ЛП проти носіїв генотипів Arg389Gly та Arg389Arg (табл. 2).

Подальші статистичні розрахунки дозволили встановити, що хворі з гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly гена β_1 -АР мають вірогідно більші розміри ЛП (на 22,5 %) та ПШ (на 42,3 %), як порівняти з такими параметрами у хворих з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg (табл. 3).

Аналіз динаміки ЧСС та ФВ ЛШ упродовж 1 року прийоми БАБ продемонстрував, що у хворих з генотипом Ser49Ser поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР відбувається достовірне зниження ЧСС (на $12,4 \pm 0,4$ %; $p < 0,05$) та підвищення ФВ ЛШ (на $9,8 \pm 0,2$ %; $p < 0,05$). Водночас, у носіїв мінорного алеля (гетерозиготний генотип Ser49Gly) зниження ЧСС (на $10,5 \pm 0,6$ %) та зміна величини ФВ ЛШ (на $8,2 \pm 0,2$ %) не досягала критерію достовірності ($p > 0,05$).

Аналіз добової максимально переносимої дози бісопрололу показав, що в групі хворих з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly вона на 11,5 % вища, ніж у хворих з іншими гаплотипами: $(7,25 \pm 5,3)$ мг/добу проти $(6,5 \pm 7,5)$ мг/добу, $p = 0,06$. Попри вищу добову дозу бісопрололу у хворих з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly зниження ЧСС

складало 10,2 уд/хв, як порівняти зі зменшенням на 18,1 уд/хв у хворих з іншими гаплотипами ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки ЧСС та ФВ ЛШ упродовж 1 року прийому БАБ у хворих з різними генотипами поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР продемонстрував, що в носіїв гомозиготного за мажорним алелем генотипу Arg389Arg відбувається достовірне зниження ЧСС (на $(15,5 \pm 0,5) \%$; $p < 0,05$) та підвищення ФВ ЛШ (на $(11,7 \pm 0,3) \%$; $p < 0,05$). Достовірна динаміка зазначених параметрів спостерігалася й у хворих з генотипом Arg389Gly: зниження ЧСС (на $(12,8 \pm 0,3) \%$; $p < 0,05$) та підвищення ФВ ЛШ (на $(9,3 \pm 0,3) \%$; $p < 0,05$). Зміни зазначених показників серцевої діяльності в гомозигот за мінорним алелем Gly389Gly – Δ ЧСС = $(-5,3 \pm 0,6) \%$ та Δ ФВ ЛШ = $(-8,3 \pm 0,1) \%$ – були недостовірними.

Оскільки носії мінорних алелей за обома дослідженими поліморфізмами мали гірші показники функції ЛШ на тлі лікування, був проведений подальший аналіз з урахуванням обох поліморфізмів гена β_1 -АР (табл. 5). Установлено, що у хворих з найбільш поширеним гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg величина ФВ ЛШ зросла на 8,8 % ($p < 0,05$), а ЧСС знизилася на 12,6 % ($p < 0,05$). У хворих з гаплотипом Ser49Ser/Arg389Gly спостерігалася вірогідне підвищення ФВ ЛШ на 5,6 % та зниження ЧСС на 11,6 %. У підгрупах хворих з гаплотипами Ser49Gly/Arg389Arg та Ser49Gly/Arg389Gly не спостерігалася достовірна позитивна динаміка показників ФВ ЛШ та ЧСС.

І лише у хворих із СН, гомозиготних за мінорним алелем поліморфізму Arg 389Gly (з гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly) гена β_1 -АР, спостерігається негативна динаміка насосної функції ЛШ через 1 рік спостереження:

зниження величини ФВ ЛШ на 5,2 % ($p < 0,05$) та відсутність динаміки ЧСС (табл. 4).

Під час проведення дослідження було виявлено, що хворі з гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мали найбільшу частоту госпіталізацій упродовж 2 років у зв'язку з декомпенсацією СН (86,7 %). Цей показник вірогідно більший проти частоти госпіталізації в групах хворих з гаплотипами Ser49Ser-Arg389Gly, Ser49Ser-Arg389Arg і Ser49Gly-Arg389Arg (табл. 5).

Отже, аналіз отриманих даних показав, що найбільш несприятливим гаплотипом щодо перебігу СН є Ser49Ser/Gly389Gly гена β_1 -АР. Хворі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мають негативну динаміку показників ФВ ЛШ упродовж періоду спостереження (подальше погіршення скоротливої здатності міокарда), низьку хронотропну відповідь на застосування БАБ бісопрололу та найбільшу частоту госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання.

У подальшому спостереження за перебігом СН у залучених до дослідження пацієнтів було подовжено до 5 років. Аналіз динаміки показників ФВ ЛШ у хворих із СН упродовж 5 років спостереження виявив тенденцію до зменшення незалежно від наявності певних генотипів поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР, однак ці зміни були недостовірними (табл. 6).

Водночас у носіїв мажорного алеля поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР виявлена позитивна динаміка ЧСС протягом 5 років лікування БАБ (табл. 8). У групі хворих з генотипом Arg389Arg ЧСС зменшилася на 16,1 % ($p < 0,05$), у групі з генотипом Arg389Gly – на 12,5 % ($p < 0,05$), тоді як у носіїв генотипу Gly389Gly достовір-

ТАБЛИЦЯ 4 / TABLE 4

ДИНАМІКА ЧСС ТА ФВ ЛШ У ХВОРИХ ІЗ СН З РІЗНИМ ГАПЛОТИПОМ ГЕНА β_1 -АР ПРОТЯГОМ 1 РОКУ ТЕРАПІЇ БАБ / DYNAMICS OF HEART RATE (HR) AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (LV EF) IN PATIENTS WITH CH WITH DIFFERENT HAPLOTYPE OF β_1 -AR GENE DURING 1 YEAR OF BETA-BLOCKER THERAPY

| Параметри / Parameters | Гаплотип гена β_1 -АР / Haplotype of β_1 -AR gene | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | Ser49Ser/ Gly389Gly (n = 15) | Ser49Ser/ Arg389Gly (n = 56) | Ser49Ser/ Arg389Arg (n = 79) | Ser49Gly/ Arg389Arg (n = 25) | Ser49Gly/ Arg 389Gly (n = 20) |
| Δ ФВ ЛШ, % / Δ LV EF, % | -5,2 \pm 0,2* | +5,6 \pm 0,3* | +8,8 \pm 0,4* | +6,2 \pm 0,3 | +3,1 \pm 0,2 |
| Δ ЧСС, % / Δ HR, % | -1,2 \pm 0,2 | -11,6 \pm 0,8* | -12,6 \pm 0,6* | -11,1 \pm 0,8 | -10,8 \pm 0,9 |

* Зміна показників упродовж 1 року достовірна ($p < 0,05$). / * Changes in indicators within 1 year were significant ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦЯ 5 / TABLE 5

ЧАСТОТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ ПРОТЯГОМ 2 РОКІВ У ХВОРИХ ІЗ СН З РІЗНИМ ГАПЛОТИПОМ ГЕНА β_1 -АР / FREQUENCY OF HOSPITALIZATIONS FOR 2 YEARS IN PATIENTS WITH CH WITH DIFFERENT HAPLOTYPE OF β_1 -AR GENE

| Параметри / Parameters | Гаплотип гена β_1 -АР / Haplotype of β_1 -AR gene | | | | |
|---|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | Ser49Ser/ Gly389Gly (n = 15) | Ser49Ser/ Arg389Gly (n = 56) | Ser49Ser/ Arg389Arg (n = 79) | Ser49Gly/ Arg389Arg (n = 25) | Ser49Gly/ Arg 389Gly (n = 20) |
| Частота госпіталізацій / Frequency of hospitalizations | 13 (86,7 %)* | 19 (33,9 %) | 25 (31,6 %) | 12 (48,0 %) | 11 (55 %) |

* Відмінність показників при гаплотипі Ser49Ser/Gly389Gly, як порівняти з іншими гаплотипами, достовірна ($p < 0,05$).

* Differences in Ser49Ser/Gly389Gly haplotype compared to other haplotypes were significant ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦЯ 6 / TABLE 6

ДИНАМІКА ФВ ЛШ У ХВОРИХ З СН ПРОТЯГОМ
5 РОКІВ ЛІКУВАННЯ БАБ /
DYNAMICS OF LV EF IN PATIENTS WITH CH DURING
5 YEARS OF BETA-BLOCKER THERAPY

| Генотип поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР / Genotype of β_1 -AR gene Arg389Gly polymorphism | Початок спостереження / Start of follow-up | Через 5 років спостереження / After 5 years of follow-up | <i>p</i> |
|---|--|--|----------|
| Arg389Arg (n = 45) | 38,8 ± 6,1 | 34,5 ± 5,3 | 0,32 |
| Arg389Gly (n = 36) | 36,5 ± 3,1 | 35,1 ± 2,8 | 0,45 |
| Gly389Gly (n = 8) | 34,3 ± 2,8 | 31,8 ± 3,1 | 0,88 |

ного зниження ЧСС не спостерігалось (на 7,6 %, $p > 0,05$) (табл. 7).

Аналіз показників 5-річної смертності показав, що в групі хворих з гомозиготним генотипом за мінорним алелем Gly389Gly вона склала 55,6 %, тоді як серед хворих із алелем Arg389 – 19,0 % ($p < 0,05$). Статистичний аналіз також продемонстрував, що серед гомозигот Gly389Gly, які померли протягом 5 років спостереження, показник ФВ ЛШ на 36 % менший, ніж у носіїв алеля Arg389 (Arg389Arg + Arg389Gly): (31,5 ± 3,5) % проти (43,1 ± 5,3) %, $p = 0,051$. За наступні 3 роки показник смертності хворих із СН (n = 100) з різними генотипами поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР вірогідно не відрізнявся: у носіїв алеля Arg389 – 24,4 %, у гомозигот Gly389Gly – 35,7 % ($\beta_2 = 1,28$, $p > 0,05$).

Вірогідної різниці в 5-річній смертності між групами хворих з генотипами Ser49Ser (n = 102) та Ser49Gly (n = 30) поліморфізму гена β -АР типу Ser49Gly не виявлено: 25,5 % проти 13,3 % (χ^2 Йейтса = 0,256, $p > 0,05$). Подальше спостереження та аналіз смертності хворих із СН у період від 5 до 8 років також не виявив вірогідної асоціації: смертність у групі носіїв генотипу Ser49Ser (n = 83) склала 25,3 %, тоді як у групі хворих з генотипом Ser49Gly (n = 22) – 13,6 % (χ^2 Йейтса = 0,762, $p > 0,05$).

Ефекти ПОН β_1 -АР щодо фізіології людини *in vivo* схожі з дискордантними ефектами в дослідженнях *in vitro*: деякі є корисними, інші асоціюються з ризиком. Проводилися дослідження впливу ПОН на СН. Під час дослідження 49 позиції білкової молекули β_1 -АР було зроблене припущення, що Gly49 зв'язаний з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [6], а результати іншого дослідження наголошують на сумнівності цих даних. Матеріали, опубліковані того ж року, показали, що частота госпіталізацій та рівень смертності в пацієнтів із СН і наявністю алеля Gly49 нижчий, ніж за наявності Ser49. Зроблено припущення, що Gly49 має захисну дію на міокард при СН. В іншому дослідженні, проведеному в 2005 році в Японії, залежності між поліморфізмом β_1 -АР та СН у японців не виявлено. Робота в межах Metoprolol Controlled Release /Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF) по-

ТАБЛИЦЯ 7 / TABLE 7

ДИНАМІКА ЧСС У ХВОРИХ З СН ПРОТЯГОМ
5 РОКІВ ЛІКУВАННЯ БАБ /
HEART RATE DYNAMICS IN PATIENTS WITH CH
DURING 5 YEARS OF BETA-BLOCKER THERAPY

| Генотип поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР / Genotype of β_1 -AR gene Arg389Gly polymorphism | Початок спостереження / Start of follow-up | Через 5 років спостереження / After 5 years of follow-up | <i>p</i> |
|---|--|--|----------|
| Arg389Arg (n=45) | 80,3 ± 6,3 | 67,4 ± 2,3 | < 0,05 |
| Arg389Gly (n=36) | 78,4 ± 2,8 | 68,6 ± 4,3 | < 0,05 |
| Gly389Gly (n=8) | 85,5 ± 3,7 | 72,6 ± 5,9 | > 0,05 |

казала, що поліморфізм Arg389Gly не пов'язаний із покращенням показників смертності та частоти госпіталізацій у пацієнтів із СН [26]. Ці дані свідчать про те, що вплив ПОН β_1 -АР на СН залежить від етіології зазначеної патології (ішемічна чи неішемічна). Перебіг СН не може бути пояснений одним тільки поліморфізмом.

Унаслідок того, що β_1 -АР є основними регуляторами серцевого ритму, можна передбачити, що специфічні ПОН β_1 -АР мають клінічно значимий вплив на ЧСС. У Японії і Китаї поліморфізм Ser49Gly мав вплив на серцевий ритм у спокої незалежно від інших факторів. У Gly49 гомозигот спостерігалось зниження ЧСС на 5 уд/хв більше, як порівняти з гомозиготами Ser49 [1].

β_1 -АР прямо впливають на серцевий викид і здатність переносити фізичне навантаження шляхом інотропної та хронотропної регуляції. Під час визначення переносимості фізичного навантаження в пацієнтів з ідіопатичною або ішемічною кардіоміопатією виявлено, що пацієнти, гомозиготні за алелем Gly389, були значно слабшими, ніж пацієнти з наявністю алеля Arg389. У пацієнтів із СН, які чекали на пересадку серця, за наявності алеля Arg389 спостерігалось значно більше споживання кисню під час фізичної активності, ніж у пацієнтів з алелем Gly389 [27].

Незважаючи на те, що виявлені нами тенденції носять попередній характер у зв'язку з невеликою кількістю обстежених хворих, можна припустити, що найбільш несприятливим для клінічного перебігу СН є гаплотип Ser49Ser / Gly389Gly. У пацієнтів з цим гаплотипом, частота якого за нашими даними не перевищує 10 %, незважаючи на терапію БАБ, спостерігається подальше зниження систолічної функції ЛШ, а також найбільша частота госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією СН. Отримані дані узгоджуються з даними інших літературних джерел, котрі свідчать, що поліморфізм β_1 -АР може мати суттєвий вплив на лікування БАБ. Зокрема, показано, що пацієнти із СН, які є гомозиготними носіями Arg389 поліморфізму Arg389Gly, значно краще реагують на лікування БАБ, у таких хворих достовірно зростають показники насосної функції ЛШ [28]. Також відповідають отриманим нами даним результати спостереження, у якому носії Arg389 алеля

при лікуванні БАБ карведилолом мають кращий прогноз, ніж хворі із СН з наявністю алеля Gly389 [26]. Водночас, у невеликому корейському дослідженні ABBA Study було встановлено, що на фоні лікування біспрололом хворих із СН покращення показників систолічної та діастолічної функції ЛШ при одночасному зниженні рівня мозкового натрійуретичного пептиду відбувалося значно більшою мірою в носіїв Gly389 алеля, ніж у Arg389Arg гомозигот [9]. Серед осіб китайської популяції значне збільшення скоротливої функції міокарда та покращення прогнозу хворих із систолічною СН, які протягом 1 року приймали метопролола сукцинат, спостерігалось в носіїв Gly389 алеля, як порівняти з Arg389Arg гомозиготами [29]. Аналіз результатів субдослідження HF-ACTION DNA показав, що для досягнення клінічного ефекту Arg389Arg гомозиготи потребували вищих доз БАБ, ніж пацієнти із СН з іншими генотипами [19].

Передбачається, що результати аналізу будуть покладені в основу створення фармакогенетичного профілю пацієнта, що дозволить запропонувати максимально ефективну схему лікувальних заходів для попередження розвитку СН і підвищити ефективність її лікування.

ВИСНОВКИ

1 У хворих із СН частота генотипу Ser49Ser поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів становить 76,9 %, Ser49Gly – 23,1 %, гомозиготи за алелем 49Gly не виявлені. Генотип Arg389Arg поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -адренорецепторів мають 53,3 % хворих із СН, Gly389Arg – 40 %, 7,7 % пацієнтів є гомозиготами за алелем Gly389.

2 Гаплотип гена β_1 -адренорецепторів Ser49Ser-Arg389Arg мають 40,5 % хворих із СН, 28,7 % пацієнтів є носіями гаплотипу Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % – Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % – Ser49Gly-Arg389Arg та 7,7 % – Ser49Ser-Gly389Gly.

3 Виявлено асоціацію поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів з морфо-функціональними параметрами серця при СН: хворі з гетерозиготним генотипом поліморфізму Ser49Gly мають більші розміри лівого шлуночка (на 20,4 %) проти гомозигот за диким алелем (Ser49Ser); хворі з генотипом Gly389Gly поліморфізму Gly389Arg мають більші розміри лівого передсердя та правого шлуночка проти носіїв алеля 389Arg.

4 Хворі з СН з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мають нижчу ЧСС, вірогідно більші порожнини лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %), а також негативну динаміку ФВ ЛШ (на 5,2 %) протягом року застосування біспрололу.

5 Найбільш позитивний клінічний ефект БАБ спостерігається у хворих із СН з гаплотипом Ser49Ser/Arg389Arg гена β_1 -адренорецепторів, як порівняти з носіями всіх інших гаплотипів.

6 Згідно з проспективним спостережним дослідженням перебігу СН протягом 5 років, незважаючи на застосування біспролола у хворих із СН, незалежно від поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів відбувається погіршення систолічної функції ЛШ (зменшення величини ФВ) на фоні невисокої ЧСС. Найбільша смертність спостерігається у хворих з генотипом Gly389Gly поліморфізму Arg389Gly гена β_1 -АР (55,6 %).



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* [Internet] 2013 Feb [cited 2018 Apr 05]; 1(1):21–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177912000054?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.002.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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. *Eur Heart J.* [Internet] 2016 Jul [cited 2017 Feb 21]; 37(2): 2129–2200. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* [Internet] 2017 Aug [cited 2017 Dec 21]; 136(6):e137–e161. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000509>. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- Filigheddu F Genetic prediction of heart failure incidence, prognosis and beta-blocker response. *Mol Diagn Ther.* [Internet] 2013 Aug [cited 2018 Jun 22]; 17(4):205–19. DOI: 10.1007/s40291-013-0035-6.
- Ogimoto A, Okayama H, Nagai T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, et al. Impact of synergistic polymorphisms in adrenergic receptor-related genes and cardiovascular events in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* [Internet] 2012 May [cited 2018 Jul 03]; 76(8):2003–2008. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/8/76_CJ-11-1014/_article. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1014.
- Theoflogiannakos EK, Boudoulas KD, Gawronski BE, Langae TY, Kelpis TG, Pitsis AA, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: A basis for pharmacogenetics. *World J Cardiovasc Dis.* [Internet] 2013 Sep [cited 2018 Aug 14]; 3:406–11. DOI: 10.4236/wjcd.2013.36063.
- Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail.* [Internet] 2012 Jul [cited 2018 Sep 03]; 14(7):737–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs060.
- Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, Kraus WE, Felker GM, Donahue M, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail.* [Internet] 2013 Mar [cited 2018 Aug 16]; 15(3):258–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707429/>. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs175.
- McCrink KA, Lympereopoulos A. β_1 -adrenoceptor Arg389Gly polymorphism and heart disease: marching toward clinical practice integration. *Pharmacogenomics.* [Internet] 2015 Aug [cited 2018 Sep 15]; 16(10):1035–1038. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.15.104>. DOI:10.2217/pgs.15.104
- Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* [Internet] 2010 Feb [cited 2018 Aug 22]; 24(1):49–60. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/42640168>. DOI: 10.1007/s10557-010-6220-5.

11. *Pereira SB, Velloso MW, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C, et al.* β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Rep.* [Internet] 2013 Jan [cited 2018 Sep 08]; 7(1):259-65. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/7/1/259>. DOI: 10.3892/mmr.2012.1120.

12. *Liu W-N, Fu K-L, Gao H-Y, Shang Y-Y, Wang Z-H, Jiang G-H et al.* β Adrenergic Receptor Polymorphisms and Heart Failure: A Meta-Analysis on Susceptibility, Response to β -Blocker Therapy and Prognosis. *PLoS One.* [Internet] 2012 Jul [cited 2018 Sep 10]; 7(7): e37659. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398943/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0037659.

13. *Forleo C, Sorrentino S, Guida P, Romito R, De Tommasi E, Iacoviello M, et al.* Beta1- and beta2-adrenergic receptor polymorphisms affect susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* [Internet] 2007 Aug [cited 2018 Apr 05]; 8(8):589-95. DOI: 10.1177/152476660731304.03.

14. *Akhter SA, D'Souza KM, Petrashevskaya NN, Mialet-Perez J, Liggett SB.* Myocardial beta-1-adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2018 Aug 07]; 290(4):H1427-32. DOI: 10.1152/ajpheart.00908.2005.

15. *Sandilands A, Yeo G, Brown MJ, O'Shaughnessy KM.* Functional responses of human beta1 adrenoceptors with defined haplotypes for the common 389R>G and 495>G polymorphisms. *Pharmacogenetics.* [Internet] 2004 Jun [cited 2018 Aug 07]; 14(6):343-9. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15247626>.

16. *Leineweber K, Heusch G.* Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol.* [Internet] 2009 Sep [cited 2018 Sep 15]; 158(1):61-69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795234/>. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00187.x.

17. *Dhein S, Dohmen PM, Sauer M, Tews J, Weickmann J, Funkat AK, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW.* Effects of β -Adrenoceptor and Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) Polymorphism on Postoperative Outcome in

Cardiac Surgery Patients. *Med Sci Monit Basic Res.* [Internet] 2017 May [cited 2018 Aug 07]; 23:223-233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445899/>. DOI: 10.12659/MSMBR.902820.

18. *Métrich M, Mehmeti F, Feliciano H, Martin D, Regamey J, Tozzi P, et al.* Adrenergic Receptor Polymorphism and Maximal Exercise Capacity after Orthotopic Heart Transplantation. *PLoS ONE.* [Internet] 2016 Sep [cited 2018 Aug 22]; 11(9):e0163475. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036840/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0163475.

19. *Khush KK, Pawlikowska L, Menza RL, Goldstein BA, Hayden V, Nguyen J, et al.* Beta-adrenergic receptor polymorphisms and cardiac graft function in potential organ donors. *Am J Transplant.* [Internet] 2012 Dec [cited 2018 Sep 03]; 12(12):3377-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513582/>. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04266.x.

20. *Bornholz B, Hanzen B, Reinke Y, Felix SB, Boege F.* Impact of common β_1 -adrenergic receptor polymorphisms on the interaction with agonistic autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Jul 25]; 214:83-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.032.

21. *Brodde OE.* Beta(1) and beta(2) adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jul 25]; 117(1):1-29. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.002.

22. *O'Connor CM, Fiuzat M, Carson PE, Anand IS, Plehn JF, Gottlieb SS, et al.* Combinatorial pharmacogenetic interactions of bucindolol and beta1, alpha2C adrenergic receptor polymorphisms. *PLoS One.* [Internet] 2012 Oct [cited 2018 Aug 12]; 7(10):e44324. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044324>. DOI: 10.1371/journal.pone.0044324.

23. *Lee HY, Chung WJ, Jeon HK, Seo HS, Choi DJ, Jeon ES, et al.* Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med.* [Internet] 2016 Mar [cited 2018 Aug 17]; 31(2):277-87.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773723/>. DOI: 10.3904/kjim.2015.043.

24. *Aleong RG, Sauer WH, Robertson AD, Liggett SB, Bristow MR.* Adrenergic Receptor Polymorphisms and Prevention of Ventricular Arrhythmias With Bucindolol in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Sep 12]; 6(1):137-43. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.969618.

25. *Petersen M, Andersen JT, Hjelvang BR, Broedbaek K, Afzal S, Nyegaard M, et al.* Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol.* [Internet] 2011 Apr [cited 2018 Sep 15]; 71(4):556-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080644/>. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03868.x.

26. *Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ.* The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med.* [Internet] 2014 Feb [cited 2018 Sep 20]; 275(2):134-143. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12141>. DOI: 10.1111/joim.12141.

27. *Chen S, Zhang L, Wang HW, Wang XY, Li XQ, Zhang LL.* The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* [Internet] 2014 Jun [cited 2018 Sep 20]; 15(2):190-5. DOI:10.1177/1470320312465455

28. *Nascimento BC, Pereira SB, Ribeiro GS, Mesquita ET.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms associated with Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* [Internet] 2012 May [cited 2018 Sep 24]; 98(5):384-389. DOI: 10.1590/S0066-782X2012005000037.

29. *Gu R, Shen Y, Liu J, Qiao S, Wang L, Xu B.* Association 1 of Arg389Gly β 1-adrenergic receptor polymorphism with effective 2 dose of β blocker in congestive heart failure among Chinese Han population. *bioRxiv, the preprint server for biology* [Internet] 2018 Feb. [Posted February 26, 2018; cited 2018 Sep 01]. DOI: <https://doi.org/10.1101/272013v1>.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND PHARMACOGENETICS OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

Iurii S. Rudyk – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department, ORCID: 0000-0002-3363-868X

Serhii M. Pyvovar – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the department, ORCID: 0000-0002-9991-8027

Tetiana V. Lozyk – Researcher of the Department, ORCID: 0000-0001-8188-1898

LABORATORY OF IMMUNO-BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC RESEARCH

Tetiana M. Bondar – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory, ORCID: 0000-0002-2501-317X



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИКИ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Рудик Юрій Степанович – завідувач відділу, с.н.с., д.м.н., ORCID: 0000-0002-3363-868X

Пивовар Сергій Миколайович – старший науковий співробітник відділу, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9991-8027

Лозик Тетяна Валентинівна – науковий співробітник відділу ORCID: 0000-0001-8188-1898

ЛАБОРАТОРІЯ ІМУНО-БІОХІМІЧНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Бондар Тетяна Миколаївна – старший науковий співробітник, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2501-317X



SUMMARY

Overview of the impact β_1 -adrenergic receptor gene polymorphisms have on the progression of heart failure**Iurii S. Rudyk**, **Serhii M. Pyvovar**, **Tetiana M. Bondar**, **Tetiana V. Lozyk***L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, Lubovi Maloy Ave., 2 A, Kharkiv 61039, Ukraine***Objective:** to evaluate any associations that of the β_1 -adrenergic receptor (β_1 -AR) gene polymorphism with the progression of heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).**Materials and methods:** 195 patients with of HF II-IV functional class by NYHA (130 men and 65 women, average age (61.7 \pm 2.9) y.) with LV systolic dysfunction were examined (EF less than 45%). All patients in the complex therapy received β -blockers (BAB) (bisoprolol) in an individually prescribed dose. The genotyping of the Ser49Gly and Arg389Gly polymorphisms of the β_1 -AR gene was carried out by polymerase chain reaction.**The results of the study.** Upon examination of the frequency of the genotypes of Ser49Gly and Arg389Gly polymorphisms of the β_1 -AP gene and the distribution of haplotypes of these SNPs, patients with HF did not differ from the control. However, their observation over the course of one (1) year revealed a significant decrease in the patient's heart rate and an increase in LVEF with the use of bisoprolol, only in patients with the genotypes Ser49Ser, Arg389Arg and Arg389Gly. In patients with Ser49Ser/Arg389Arg and Ser49Ser/Arg389Gly haplotypes, a reliable positive correlation between LVEF and heart rate, monitored over the course of one year was established, although patients in the subgroups with the Ser49Gly/Arg389Arg and Ser49Gly/Arg389Gly haplotypes the changes were insignificant, while in the Ser49Ser/Gly389Gly subgroup, there was a decrease in LVEF in combination with the absence of correlation with heart rate. The highest frequency of admission to hospital, with HF decompensation, over the period of two years was observed in patients with the Ser49Ser/Gly389Gly haplotype. According to a prospective observational study of HF course that took place over the course of five years, the highest mortality was recorded for patients with the Gly389Gly genotype.**Conclusion.** The most pronounced positive clinical effect of taking BAB for the period of one year was observed for patients with the HF with the Ser49Ser/Arg389Arg haplotype of the β_1 -AR gene compared to that of carriers of all other haplotypes. A two-year follow-up examination found that the haplotype Ser49Ser/Gly389Gly was unfavorable for the course of HF. Carriers of the Gly389Gly genotype of β_1 -AR gene polymorphism Arg389Gly have the worst five-year survival prognosis.**Keywords:** heart failure, β_1 -adrenoblocker, β_1 -adrenergic receptor gene, polymorphism, bisoprolol**For citation:** Rudyk YuS, Pyvovar SM, Bondar TM, Lozyk TV. Overview of the impact β_1 -adrenergic receptor gene polymorphisms have on the progression of heart failure. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25 (3):296–305 (In Ukr.)

The article was received on March, 26, 2019 | For review, August 25, 2019 | Accepted for publication on September 12, 2019

**Iurii S. Rudyk**

ORCID: 0000-0002-3363-868X

ys-r@ukr.net



РЕЗЮМЕ

Некоторые аспекты влияния полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов на течение сердечной недостаточности**Ю. С. Рудык**, **С. Н. Пивовар**, **Т. Н. Бондарь**, **Т. В. Лозик***ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», пр. Любви Малой, 2 а, Харьков 61039, Украина***Цель исследования:** оценка ассоциации полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) с течением сердечной недостаточности (СН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).**Материалы и методы исследования:** обследовано 195 больных с СН II-IV функционального класса по NYHA (130 мужчин и 65 женщин, средний возраст (61,7 \pm 2,9) г.) с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ меньше 45 %). Все пациенты в составе комплексной терапии получали β -адреноблокаторы (БАБ) (бисопролол) в индивидуально подобранной дозе. Генотипирование полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена β_1 -АР проводили методом полимеразной цепной реакции.**Результаты исследования.** По частоте встречаемости генотипов полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена β_1 -АР и распределению гаплотипов указанных полиморфизмов группа больных с СН не отличалась от контроля. Наблюдение в течение 1 года выявило достоверное снижение ЧСС и повышение ФВ ЛЖ на фоне приема бисопролола только у больных с генотипами Ser49Ser, Arg389Arg и Arg389Gly. У больных с гаплотипами Ser49Ser/Arg389Arg и Ser49Ser/Arg389Gly установлена достоверная положительная динамика ФВ ЛЖ и ЧСС на протяжении 1 года, тогда как в подгруппах больных с гаплотипами Ser49Gly/Arg389Arg и Ser49Gly/Arg389Gly изменения были недостоверными, а в подгруппе с гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly выявлено снижение ФВ ЛЖ при отсутствии динамики ЧСС. У больных с гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly отмечена наибольшая частота госпитализаций в связи с декомпенсацией СН на протяжении 2 лет. По результатам проспективного наблюдательного исследования течения СН на протяжении 5 лет наибольшая смертность зарегистрирована у больных с генотипом Gly389Gly.**Выводы.** Наиболее выраженный положительный клинический эффект от приема БАБ на протяжении 1 года наблюдается у больных с СН с гаплотипом Ser49Ser/Arg389Arg гена β_1 -АР по сравнению с носителями всех других гаплотипов. Гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly является неблагоприятным в отношении течения СН при 2-годичном наблюдении. Носители генотипа Gly389Gly полиморфизма Arg389Gly гена β_1 -АР имеют наихудший 5-летний прогноз выживания.**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, ген β_1 -адренорецептора, полиморфизм, бисопролол**Для цитирования:** Рудык ЮС, Пивовар СН, Бондарь ТН, Лозик ТВ. Некоторые аспекты влияния полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов на течение сердечной недостаточности. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2019;25(3):296–305

Статья поступила в редакцию 26 марта 2019 | Направлена на рецензирование 25 августа 2019 | Принята в печать 12 сентября 2019