

Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів

Мета роботи — визначити поширеність та вплив поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (АР) на перебіг серцевої недостатності (СН).

Матеріали та методи. До дослідження включено 200 хворих із СН. Оцінювали клінічний перебіг захворювання. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР проводили в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були лейкоцити периферичної крові пацієнтів. Виділення геномної ДНК з лейкоцитів крові для молекулярно-генетичних досліджень здійснювали за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» («Амплісінс», Росія) згідно інструкції до набору. Для полімеразної ланцюгової реакції використовували праймерні послідовності.

Результати та обговорення. З 200 хворих із СН 33 % були гомозиготними носіями «мутованого» алеля Gln27Gln гена β_2 -АР. 13 % хворих є гомозиготами за «диким» алелем, 54 % хворих були гетерозиготами (Gln27Glu). 88,4 % хворих з «мутованим» алелем мали синусовий ритм, в той час як у носіїв «дикого» алеля лише 51,1 % хворих не мали фібриляції передсердь.

Однак, аналізуючи частоту розвитку шлуночкової ектопічної активності, були встановлені протилежні закономірності. Так, найменша частота розвитку екстрасистолії була у хворих із СН, котрі є гомозиготними носіями «дикого» алеля С у порівнянні з гетерозиготами та носіями «мутованого» алеля.

Висновки. Генотип Gln27Gln у хворих із СН зустрічався у 33 % випадків; Glu27Glu — у 13 %; Gln27Glu — у 54 %. У 88,4 % хворих із СН, котрі є гомозиготами за алелем G β_2 -АР зберігається синусовий ритм. Серед хворих з алелем С синусовий ритм зберігається лише у 51,1 %. Найменша частота розвитку шлуночкової екстрасистолії реєструється у хворих із СН, котрі є гомозиготними носіями «дикого» алеля С у порівнянні з гетерозиготами та гомозиготними носіями «мутованого» алеля.

Ключові слова:

серцева недостатність, клінічний перебіг, поліморфізм гена, β_2 -адренорецептори.



С.М. Пивовар

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу клінічної фармакології
та фармакотерапії

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-90
E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
2 червня 2016 р.

Незважаючи на широкий спектр фармакологічних препаратів в арсеналі сучасної медицини, спрямованих на корекцію серцевої недостатності (СН), досягти контролю захворювання вдається далеко не завжди [1]. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) антагоністи β -адренорецепторів (АР) є препаратами першої лінії в лікуванні хворих із СН [9, 14]. Незважаючи на збільшення тривалості життя на фоні терапії β -адреноблокаторами у хворих із СН, відсоток смертності невідмінно зростає [3].

Вектор розвитку сучасної медицини поступово зміщується у бік індивідуалізації фармакотерапії [2]. Неможливість пояснення неефективності медикаментозної терапії винятково фармакокінетичними параметрами підштовхнула дослідників шукати відповідь у молекулярно-генетичних аспектах фармакологічних реакцій та змусила ана-

лізувати причини резистентності до проведеної терапії та можливі шляхи її подолання на рівні взаємодій лікарського засобу з рецептором.

β_2 -адренорецептори широко представлені в мембрані кардіоміоцитів та відіграють велику роль у зворотному захопленні норадреналіну в синаптичній щілині. Цей тип рецепторів, як і β_1 -АР, пов'язаний з G-протеїном. β_2 -АР мають 9 різних поодиноких нуклеотидів (ПОН) на кодованій ділянці, 4 з яких є несинонімічними: гліцин16аргінін (Gly16Arg), глутамін27глутамінова кислота (Glu27Gln), валін34метіонін (Val34Met) та треонін164ізолейцин (Tre164Isl). Gly16Arg та Glu27Gln розміщені на позаклітинному N-закінченні рецептора, в той час як Tre164Isl — на 4 трансмембранному домені, а Val34Met є рідкісною мутацією в першому трансмембранному портальному домені. Пропорція малих поліморфізмів в популяції виглядає наступним чином: Arg16, Glu27, Isl164 — 39 %, 43 % і менше 5 % відповідно з невеликою пропорцією Met134. Існує 8 додаткових ПОН у промоторній частині вище початкового кодону. В них входить поліморфізм β_2 -АР вище пептиду (BUP — β_2 AR upstream peptide) [18].

Аналіз зв'язку даних ПОН виявив лише 12 емпіричних комбінацій гаплотипів з можливих 8192 [18]. Таким чином, окремі ПОН в β_2 -АР успадковуються разом, не поділяються шляхом рекомбінації та втрати зв'язку. 4 з даних гаплотипів зустрічаються часто, 8 — рідко (менше 1 % білої раси, менше 5 % інших рас) [4].

Під час дослідження Gly16Arg і Glu27Gln *in vitro* був виявлений нормальний зв'язок агоністів і функціональної сполуки з Gs-протеїном. Дані мутації впливають на зниження агоніст-стимулюючої чутливості β_2 -АР.

Bruck та співавт. дослідили вплив ПОН на зниження чутливості β_2 -АР. Вони виявили, що пероральний тербуталін зменшує ефект внутрішньовенного його застосування на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і скоротливість (скорочення часу електромеханічної систоли). Хоча дане зниження спостерігається у всіх генотипах, тривалість була різною. Автори зробили висновок, що при наявності гомозигот за Glu27 чутливість знижується повільніше [4].

У багатьох дослідженнях вивчали можливий зв'язок між СН та поліморфізмом β_2 -АР. Досить суперечливі результати були описані в літературі. Відомо, що співвідношення між β_1 - та β_2 -рецепторами в здоровому серці складає 80 : 20. Однак у хворих на СН ця частка становить 60 : 40, що свідчить про те, що β_2 -поліморфізм може змінити прогресування даної патології.

S. Neckbert провів дослідження у зразках більш ніж 5000 людей похилого віку з метою виявлен-

ня можливого зв'язку між Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмом і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Отримані результати свідчать про те, що особи, котрі мають Glu27 алель, становлять менший ризик розвитку коронарних подій, ніж пацієнти з Gln27 алелем [8].

C. Forleo та співавт. у своїх дослідженнях дійшли висновку, що гаплотип Gly16Glu27 у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією становить більш високий ризик розвитку СН, ніж у пацієнтів з Gly16Gln27. Проте не знайдено суттєвої різниці між частотами алелів β_2 -АР у пацієнтів з та без СН. Це може вказувати на те, що даний поліморфізм не сприяє розвитку захворювання. L. Covolo та співавт. також не знайшли істотних відмінностей у розподілі алелів у пацієнтів із СН та в контролі [6].

При дослідженні реакції на ліки було показано, що гомозиготи за Arg16 і Glu27 алелями мали більш високий ступінь вазодилатації у відповідь на агоністи. В свою чергу, в дослідженнях *in vivo* показано, що комбінація Arg16 і Gln27 алелів має високий ступінь десенсибілізації на дію агоністів протягом вазодилатації.

У 2000 р. Wagoner та співавт. вивчили толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН та виявили, що пацієнти з Arg16/Glu27 володіли найбільшою витривалістю (пік VO_2), в той час як пацієнти з Gly16/Gln27 мали найменшу толерантність [18].

Поодинокі нуклеотиди β_2 -АР та їх гаплотипи впливають на розвиток СН ішемічної та неішемічної етіології. Forleo та співавт. вивчили поліморфізм β_2 -АР і β_2 5' LC Arg19Cys у італійців з ідіопатичною дилатуючою кардіоміопатією. В ході одномірного аналізу вони виявили, що ПОН гена β_1 -АР Gly49, β_2 5' LC Cys19, β_2 -АР Arg16 та β_2 -АР Glu27 пов'язані з низьким ризиком розвитку СН [5].

Дослідження, проведені Kayne та співавт. (2003) на пацієнтах із СН, котрі отримували β -адреноблокатори, показали, що ризик смерті від пересадки серця був значно вищим у людей з Arg16Gln27 гаплотипом. У пацієнтів з гомозиготним Gln27 алелем, котрі отримували карведілол, встановлене поліпшення функції серця в порівнянні з Glu27 алелем. Результати були підтверджені Metra та співавт. У пацієнтів із СН, котрі приймали карведілол більш ніж один рік, фракція викиду лівого шлуночка була вищою в осіб, які були гомозиготними за Gln27 алелем, ніж у гомозиготних за Glu27 алелем [6].

P. de Groote (2005) спостерігав у пацієнтів з Gly16Gln27-гаплотипом тенденцію до зниження виживання, порівняно з пацієнтами з двома іншими гаплотипами, демонструючи ще раз, що аналізу

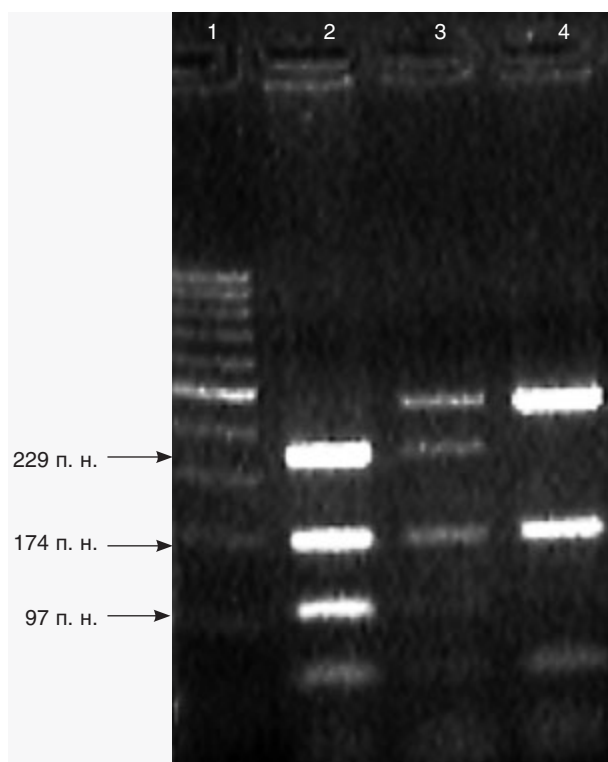


Рисунок. Рестрикційний аналіз поліморфного локусу 79C > G гена ADRB2, 10 о. а. Fnu4HI, 3 % агарозний гель: 1 — маркер молекулярної маси 50 п. н. ДНК M50; 2 — C/C-генотип; 3 — G/C-генотип; 4 — G/G-генотип

ПОН недостатньо, щоб охарактеризувати еволюцію хвороби, та, ймовірно, необхідні додаткові дослідження, перш ніж можна буде встановити зв'язок між поліморфізмом β_2 -АР та СН [13]. У дослідженні було показано, що пацієнти з гомозиготним за Arg16Gln27-гаплотипом мають високий ризик смертності у порівнянні з Gly16Glu27-гаплотипом. Аналогічні дані були опубліковані Shin.

У 2004 р. Covolo та співавт. вивчили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізм β_1 Arg389Gly, β_2 Arg16Gly та Glu27Gln, але не знайшли значної кореляції між ПОН і СН [6].

Наявність суперечливих даних відносно асоціації поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР з СН, недостатня кількість даних щодо розподілу частот генотипів й алелів у хворих із СН зумовлюють актуальність проведення даного дослідження.

Мета роботи — визначити поширеність та вплив поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР на перебіг СН.

Матеріали та методи

До дослідження включено 200 хворих із СН (95 жінок та 105 чоловіків, середній вік — $(64,2 \pm 2,3)$ року).

Діагноз СН встановлювали у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2012 та 2016 рр. [9, 14].

Типування зразків ДНК за геном β_2 -АР проводили з використанням пари специфічних олігонуклеотидних праймерів (Fermentas, Литва) з ділянками даного гена (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, що складалась з компонентів стандартного набору GenePak PCR Core (Лабораторія «ІзоГен», Росія) та містила 50 нг ДНК і 0,2 мкМ кожного з праймерів.

Температура денатурації ДНК становила 94 °C (1 хв), відпалу праймерів — 61 °C (1 хв), синтезу — 72 °C (1 хв). Кількість циклів дорівнювала 30.

Для визначення генотипу 79C > G гена β_2 -АР отримані ампліфікати підлягали рестрикційному аналізу. 20 мкл продукту ампліфікації переносили в суміш для рестрикційного аналізу. Для проведення аналізу використовували 10 одиниць активності/пробу рестриктази Fnu4HI у відповідному буфері (Fermentas, Литва). Рестрикція тривала протягом ночі при температурі 37 °C. Візуалізацію отриманих рестрикційних фрагментів довжиною 229, 174 та 97 п. н. та ампліфікатів довжиною 380 п. н., визначення генотипу 79C > G проводили за допомогою горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі (40 хв при 130 V) в 1xTBE (50 мМ трис-НЗВОЗ та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0), забарвленому етидіумом бромідом. У результаті рестрикційного аналізу ампліфікатів (довжина фрагмента становить 380 п. н.) гена ADRB2 фрагменти 97 п. н. та 229 п. н. отримували тільки у випадку присутності алеля Glu27, який виникає внаслідок заміни С на G.

Як маркер довжини фрагментів використовували 50 п. н. ДНК M50 (лабораторія «ІзоГен», Росія). Візуалізацію фрагментів здійснювали за допомогою ультрафіолетового випромінювача ECX-15.M (Франція), відеосистеми GEL IMAGER 2 (НПФ Біоклон, Москва) та програмного забезпечення GEL EXPLORER.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували статистичний пакет SPSS 19 для Windows.

Результати та обговорення

У результаті проведеного генотипування хворих із СН на 79C > G поліморфізм гена β_2 -АР було виділено рестрикційні фрагменти трьох генотипів (C/C, G/C і G/G) (рисунок).

Статистичний аналіз показав, що 33 % хворих із СН є гомозиготами за «диким» алелем С. 13 % пацієнтів є гомозиготами за алелем G. 54 % хворих є гетерозиготами (табл. 1). Алель С реєструється серед хворих з частотою 0,6. Алель G — 0,4.

У ході подальшого статистичного аналізу не було виявлено значущого взаємозв'язку між поліморфізмом гена β_2 -АР та параметрами морфофункціонального стану серця за даними ехокардіоскопії.

Проаналізовано частоту розвитку фібриляції передсердь (ФП) у хворих із СН. Найменша частота розвитку ФП в 11,5 % реєструється у хворих, що є гомозиготними носіями алеля G (Glu/Glu) (табл. 2). Найбільша частота розвитку даного виду аритмії реєструється у пацієнтів, котрі є гомозиготами за «диким» алелем C/C (Gln/Gln) – 59,1 % ($p = 0,07$).

Після об'єднання груп хворих, що є гомозиготами за алелем C (Gln/Gln), з гетерозиготами (G/C-Glu/Gln) було виявлено наступні закономірності.

Синусовий ритм зберігається у 88,4 % носіїв гена β_2 -АР типу G/G (Glu/Glu). Тоді як серед хворих з алелем C синусовий ритм зберігається лише у 51,1 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Проаналізовано частоту шлуночкової екстрасистолії у хворих із СН залежно від поліморфізму гена β_2 -АР. Найменша частота розвитку шлуночкової екстрасистолії реєструється у хворих із СН, котрі є гомозиготними носіями «дикого» алеля C (табл. 4), порівняно з гетерозиготами та «мутованими» гомозиготами.

Після об'єднання груп хворих, що є гомозиготами за алелем G, з гетерозиготами (G/C) аналіз дозволив виявити наступні закономірності. Шлуночкова ектопічна активність не є патологічною у хворих, котрі є носіями «дикого» алеля C. Тоді як серед хворих з алелем G (гомо-, та гетерозиготи) шлуночкова ектопічна активність є патологічною у 14,0 % ($p < 0,05$) хворих (табл. 5).

Закордонні дослідники асоціюють схильність до розвитку СН з поліморфізмом Gln27Glu гена β_2 -АР, який розташований на 5 хромосомі 5q31-q32. Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) в положенні 79 гена β_2 -АР приводить до заміни глютаміну (Gln) на глютамінову кислоту (Glu) в 27 кодоні (rs1042714). Алель C називають алелем «дикого типу», оскільки він найчастіше зустрічається в популяції, а алель глютамінової кислоти зустрічається рідше і тому називається «мутантним». Алельні частоти C та G у загальній популяції складають 0,55/0,45 відповідно. В багатьох роботах було показано, що частота алелів гена β_2 -АР варіюється між різними етнічними групами. Так, частота мутантного алеля становить 20 % серед афро-американських осіб, у європейській популяції та азіатів даний показник становить 35 і 7 % відповідно.

Поліморфізм у 27 кодоні не змінює здатність до зв'язування катехоламінів з β_2 -рецептором та

Таблиця 1. Розподіл частот генотипів та алелів поліморфізму гена β_2 -АР Gln27Glu серед хворих із 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

Таблиця 2. Частота розвитку фібриляції передсердь у хворих із СН ($n = 200$)

Ритм	Генотип гена β_2 -АР		
	G/G (Glu/Glu) ($n = 26$)	G/C (Glu/Gln) ($n = 108$)	C/C (Gln/Gln) ($n = 66$)
Фібриляція передсердь (1) ($n = 88$)	3 (11,5 %)	46 (42,3 %)	39 (59,1 %)
Синусовий (2) ($n = 112$)	23 (88,4 %)	62 (57,4 %)	27 (40,9 %)
$p(1 : 2)$	$< 0,02$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблиця 3. Ймовірність розвитку фібриляції передсердь у хворих із СН ($n = 200$)

Ритм	Генотип		p
	G/G (Glu/Glu) ($n = 26$)	(Glu/Gln + Gln/Gln) ($n = 174$)	
Фібриляція передсердь	3 (11,5 %)	85 (48,9 %)	$< 0,05$
Синусовий	23 (88,4 %)	89 (51,1 %)	$< 0,05$

Таблиця 4. Розподіл частоти розвитку шлуночкових екстрасистол у хворих із СН залежно від поліморфізму гена β_2 -АР ($n = 96$)

Порушення ритму	Генотип			p
	G/G (Glu/Glu) ($n = 11$)	G/C (Glu/Gln) ($n = 46$)	C/C (Gln/Gln) ($n = 29$)	
Шлуночкова екстрасистолія	2 (18,2%)*	6 (13,0%)*	0 (0%)*	$< 0,02$

Примітка. *Розміщення на різних рівнях по горизонталі вказує на вірогідність різниці поміж групами.

Таблиця 5. Частота розвитку шлуночкових екстрасистол у хворих із СН ($n = 96$)

Порушення ритму	G/G + G/C (Glu/Glu + Glu/Gln) ($n = 57$)	C/C (Gln/Gln) ($n = 29$)	p
Шлуночкова екстрасистолія	8 (14,0 %)	0 (0 %)	0,003

не впливає на аденілатциклазну активність. Тим не менш, дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний з чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції. Дослідження *in vitro* показали, що Glu27-алельний варіант має високий ступінь десенсибілізації по відношенню до Arg16-варіанта після введення

ізопреналіну. Передбачається, що мутантний алель являє собою більш високий ступінь стійкості до понижуючої регуляції, ніж дикий, оскільки він викликає зміни в конформації β_2 -АР. Таким чином, ймовірно, що Glu27-поліморфний варіант відповідає за більший рівень продукції β_2 -АР з більш високим ступенем реагування на адренергічні агоністи.

У низці робіт закордонних авторів продемонстровано зв'язок поліморфізму гена β_2 -АР та ризику розвитку шлуночкових порушень ритму. Так, у доклінічному дослідженні M.N. Nguyen та співавт. (2015) у моделі трансгенних мишей показано провідну роль поліморфізму гена β_2 -АР у виникненні шлуночкової тахікардії [12]. У клінічному дослідженні H. Kanki та співавт. (2002) продемонстрували, що гаплотип Gly16/Gln27 є фактором ризику розвитку медикаментозно-асоційованої шлуночкової тахікардії типу *torsades de pointes* [10]. У свою чергу, D.E. Lanfear та співавт. (2006) [11] та N. Sotoodehnia та співавт. (2006) [15] показали, що гомозиготний генотип β_2 -АР Gln27 пов'язаний з високим ризиком розвитку раптової серцевої смерті та великою поширеністю аритмогенної смерті серед хворих з гострим коронарним синдромом, що припинили приймати β -адреноблокатори.

Конфлікт інтересів відсутній.

Список літератури

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 // Укр. тер. журн.— 2015.— Vol. 1.— P. 24—31.
2. Мойбенко А.А. Проблема предупреждения развития и прогрессирования сердечной недостаточности // Серцева недостатність.— 2011.— Vol. 1.— P. 8—9.
3. Рудык Ю.С., Пивовар С.Н. Влияние полиморфизма β_2 -адренорецепторов на патологию сердечно-сосудистой системы // Укр. тер. журн.— 2011.— Vol. 4.— P. 55—58.
4. Bruck H., Leineweber K., Buscher R. The Gln27Glu β_2 -adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo // Pharmacogenetics.— 2003.— Vol. 13.— P. 59—66.
5. Cinzia Forleo, Nicoletta Resta, Sandro Sorrentino et al. Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression of heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Med.— 2004.— Vol. 117.— P. 451—458.— Doi: 10.1016/j.amjmed.2004.04.012
6. Covolo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25 (17)— P. 1534—1541.— Doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.015
7. David M. Kaye, Belinda Smirk, Carolyn Williams et al. β -Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // Pharmacogenetics.— 2003.— Vol. 13.— P. 379—382.— Doi: 10.1097/00008571-200307000-00002
8. Heckbert S.R. β_2 -Adrenergic receptor polymorphism and risk of incident cardiovascular events in the elderly // Circulation.— 2003.— Vol. 107 (15)— P. 2021—2024.— Doi: 10.1161/01.cir.0000065231.07729.92
9. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal.— 2012.— Vol. 33.— P. 1787—1847.— Doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
10. Kanki H., Yang P., Xie H.G. et al. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol.— 2002.— Vol. 13 (3)— P. 252—256.
11. Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S. et al. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome // Jama.— 2005.— Vol. 294 (12)— P. 1526—1533.
12. Nguyen M.N., Kiriazis H., Ruggiero D. et al. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β_2 -adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2015.— Vol. 309 (5)— P. H946—957.— Doi: 10.1152/ajpheart.00405.2015. Epub 2015 Jun 26.
13. Pascal de Groote, Nicolas Lamblin, Nicole Helbecque et al. The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure // Eur. J. Heart Fail.— 2005.— Vol. 7.— P. 966—973.— Doi: 10.1016/j.ejheart.2004.10.006
14. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. et al. 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. European Heart Journal.— 2016.— Vol. 123.— Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
15. Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M. et al. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // Circulation.— 2006.— Vol. 113 (15)— P. 1842—1848.— Doi: 10.1161/circulationaha.105.582833
16. Stuart A. Green, Jamal Turki, Michael Innis, Stephen B. Liggett. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic

Водночас у більш пізній роботі H. Zian Tseng та співавт. (2008) не змогли довести жодного зв'язку між мутацією генів β_1 - та β_2 -АР з ризиком розвитку раптової смерті (фібриляції шлуночків) у хворих з гострим коронарним синдромом [19]. Однак С. Ulusan та співавт. (2008) продемонстрували, що хворі з ідіопатичними шлуночковими порушеннями ритму мають високу частоту Glu27Glu генотипу (18,2 % проти 10,1 %; $p < 0,01$) [17].

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

Висновки

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

2. У 88,4 % хворих із СН, що є гомозиготами за алелем G β_2 -АР, зберігається синусовий ритм. Серед хворих з алелем С синусовий ритм зберігається лише у 51,1 %.

3. Найменша частота розвитку шлуночкової екстрасистолії реєструється у хворих із СН, що є гомозиготними носіями «дикого» алеля С, у порівнянні з гетерозиготами та «мутованими» гомозиготами.

- receptor impart distinct agonist promoted regulatory properties // *Biochemistry*.— 1994.— Vol. 33.— P. 9414—9419.— Doi: 10.1021/bi00198a006.
17. Ulucan C., Cetintas V., Tetik A. et al. Beta1 and beta2-adrenergic receptor polymorphisms and idiopathic ventricular arrhythmias // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*— 2008.— Vol. 19 (10).— P. 1053—1058.— Doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01202.x.
18. Wagoner L.E., Craft L.L., Singh B. et al. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure // *Circ. Res.*— 2000.— Vol. 86.— P. 834—840.— Doi: 10.1161/01.res.86.8.834
19. Zian H. Tseng, Bradley E. Aouizerat, Ludmila Pawlikowska et al. Common β Adrenergic Receptor Polymorphisms Are Not Associated with Risk of Sudden Cardiac Death in Patients with Coronary Artery Disease // *Heart Rhythm*.— 2008.— Vol. 5 (6).— P. 814—821.— 10.1016/j.hrthm.2008.03.016.

С.Н. Пивовар

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Зависимость течения сердечной недостаточности от полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов

Цель работы — определить распространенность и влияние полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов (АР) на течение сердечной недостаточности (СН).

Материалы и методы. В исследование включены 200 больных с СН. Оценивали клиническое течение заболевания. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -АР проводили в лаборатории биохимических и иммуноферментных методов исследования и клинической морфологии. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили лейкоциты периферической крови пациентов. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови для молекулярно-генетических исследований осуществляли с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-В» («Амплисенс», Россия) в соответствии с инструкцией к набору. Для полимеразной цепочной реакции использовали праймеры последовательности.

Результаты и обсуждение. Из 200 больных с СН 33 % были гомозиготными носителями «мутированного» аллеля Gln27Gln гена β_2 -АР. 13 % больных являлись гомозиготами по «дикому» аллелю, 54 % пациентов — гетерозиготы (Gln27Glu). 88,4 % больных с «мутированным» аллелем имели синусовый ритм, в то время как у носителей «дикого» аллеля только 51,1 % больных не имели фибрилляции предсердий.

В то же время, анализируя частоту развития желудочковой эктопической активности, были определены противоположные закономерности. Наименьшая частота развития экстрасистолии была у больных с СН, которые являются гомозиготными носителями «дикого» аллеля С в сравнении с гетерозиготами и гомозиготными носителями «мутированного» аллеля.

Выводы. Генотип Gln27Gln у больных с СН встречается у 33 %; Glu27Glu — у 13 %; Gln27Glu — у 54 %. У 88,4 % больных с СН, гомозиготных по аллелю G β_2 -АР, сохраняется синусовый ритм. Среди больных с аллелем С синусовый ритм сохраняется только у 51,1 %. Наименьшая частота развития желудочковой экстрасистолии регистрируется у больных с СН, гомозиготных по «дикому» аллелю, в сравнении с гетерозиготными и гомозиготными носителями «мутированного» аллеля.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, течение заболевания, полиморфизм гена, β_2 -адренорецепторы.

S.M. Pyvovar

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The relation of polymorphism Gln27Glu gene of β_2 -adrenal-receptors and heart failure

Objective — to determine the prevalence and relation of polymorphism Gln27Glu gene of β_2 -adrenal-receptors with the course of heart failure.

Materials and methods. The study involved 200 patients with heart failure. In whom the clinical course of the disease was assessed. Molecular and genetic study of polymorphism Gln27Glu gene of β_2 -adrenal-receptors was performed in the laboratory of biochemical and immunoassay research methods of clinical morphology. The peripheral blood leukocytes of patients was sampled for molecular genetic studies. Extraction of the genomic DNA from white blood cells for molecular genetic studies was carried out using a commercial kit «DNA Sorbo-In» («Amplias Sense», Russia) according to the instruction set. For primers sequences were used for polymerase chain reaction.

Results and discussion. It has been established that among 200 patients with heart failure, 33 % were homozygous for the mutated allele Gln27Gln. From them, 13 % patients had two wild allele (Glu27Glu), and 54 % were heterozygotes. It was revealed that 88.4 % of patients with «mutation» allele had a sinus rhythm; 51.1 % carriers of «wild» alleles had atrial fibrillation. At the same time, the analyses of the incidence of ventricular ectopic activity identified the opposite patterns. Thus, the lowest incidence of extrasystole was established in patients with heart failure who were homozygous «wild» C allele, compared with heterozygous and homozygous carriers of that «mutated» alleles.

Conclusions. The results of the study showed prevalence of polymorphic variations Gln27Glu gene of β_2 -adrenal-receptors among patients with heart failure. Among them, 33 % were homozygous for the mutated allele Gln27Gln; 13 % patients had two wild allele (Glu27Glu), 54 % were heterozygotes; 88.4 % of the patients with «mutation» allele had a sinus rhythm, and 51.1 % carriers of «wild» alleles had atrial fibrillation. The lowest incidence of extrasystole has been revealed in patients with heart failure who are homozygous «wild» C allele, compared with heterozygous and homozygous carriers of that «mutated» alleles.

Key words: heart failure, clinical course, gene polymorphism, β_2 -adrenal-receptors.