

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (295) Октябрь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (295) 2019

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებში.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран ГамкRELIDZE (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhtmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otari Gerzmava, Elene Giorgadze,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

WEBSITE

www.geomednews.org

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи.** Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов -

<http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საყურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიის ფოტოსურათები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г. ГИБРИДНАЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕКАЮЩЕГО ОСТЕОХОНДРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА	7
Фищенко Я.В., Пионтковский В.К., Колисниченко В.А., Кравчук Л.Д. ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА	13
Dronov A., Zemskov S., Levchenko L., Rozhkova V., Prytkov F. FACTORS INFLUENCING RECOVERY AFTER PANCREATODUODENECTOMY: UNICENTER EXPERIENCE	17
Zasieda Y. EFFICIENCY EVALUATION OF COMBINED THERAPEUTIC APPROACH TO THE TREATMENT OF PEYRONIE'S DISEASE	20
Никитин А.Н., Бахтияров К.Р., Трубицына М.В. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ TOTRP В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН	25
Chigladze M. THE PREDICTIVE VALUE OF THE MATERNAL RISK FACTORS IN FETAL GROWTH RETARDATION	30
Lysenko O., Borysenko A. BIOACTIVE GLASS-CERAMIC COMPOSITION IN SURGICAL MANAGEMENT OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECTS	34
Sevbitov A., Emelina G., Kuznetsova M., Dorofeev A., Emelina E. A STUDY OF THE PREVALENCE OF NON-CARIOUS DENTAL LESIONS RELATED TO PRODUCTION FACTORS IN RESIDENTS OF THE CITY OF PENZA	42
Lykhota K., Lykhota A., Petrychenko O. COMPARISON OF ECONOMIC EFFICIENCY OF ORTHODONTIC APPLIANCE FOR TREATMENT OF SAGITTAL BITE ANOMALIES	48
Stepanov Yu., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. ASSESSMENT OF THE HEPATIC AND PANCREATIC STRUCTURE WITH SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AND STEATOMETRY IN OBESE CHILDREN	51
Maharramova S., Kurbanov H. PECULIARITIES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN	57
Ивардава М.И., Сичинава И.В. НОВЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)	61
Bukiy S., Olkhovskaya O., Kucherenko O., Olkhovsky E., Ogienko V. PECULIARITIES OF CYTOKINE RESPONSE IN CHILDREN WITH SHIGELLOSIS AND CONCOMITANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	67
Чочия А.Т., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Хундадзе М.С. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)	71
Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА ₁ - И БЕТА ₂ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	76
Попов В.В., Явися А.М., Буланова Н.А., Иванов Г.Г., Хамидова Х.А., Панченкова Л.А., Мартынов А.И. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКГ СИГНАЛА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	84
© GMN	5

Buchneva O. TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER RECONSTRUCTIVE INTERVENTION ON THE AORTA.....	89
Барало Б.И., Барало Р.П. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР).....	93
Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ	101
Gamezardashvili A., Butsashvili M., Kajaia M., Gulbiani L., Abashidze G., Kapanadze M., McNutt L.A., Kamkamidze G. CONFIDENCE IN THE GEORGIA NATIONAL HCV ELIMINATION PROGRAM AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	105
Abzianidze T., Butsashvili M., Kajaia M., Kochlamazashvili M., Kipiani E., McNutt L.A., Kamkamidze G. HEPATITIS B VACCINATION: KNOWLEDGE AND ATTITUDE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN GEORGIA	109
Kochlamazashvili M., Kamkamidze G., Butsashvili M., Zarandia M., Chubinishvili O., McNutt L.A. DENTAL CLINICS: A RESERVOIR FOR HEPATITIS C VIRUS	114
Phagava H., Mikaberidze A., Tavadze O., Pagava K. PECULIARITIES OF NUTRITION AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS	118
Borisenko V., Kovalev A., Sorokina I. EXPERIMENTAL STUDY OF NEW TECHNIQUES IN MODELLING OF ACUTE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION	123
Nechiporuk V., Mel'nyk A., Korda M., Pentiuk N., Kachula S. INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON METABOLISM OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS IN THE RATS' HEART AND BRAIN ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYREOSIS AND HYPOTHYREOSIS	127
Kordzaia D., Khodeli N., Chkhaidze Z., Inauri N., Tsomaia K., Gogiashvili L. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER 8 HOURS OF PRESERVATION BY MACHINE PERFUSION	132
Fesenko D., Glazunov O., Nakonechna O., Nazaryan R., Gargin V. CONSEQUENCES OF MICROSEQUENCES OF MICROCIRCULATORY DISTURBANCES OF ORAL MUCOSA IN MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS	137
Iermolenko T., Aleksandrova A. ASSESSMENT OF THE LIPID PEROXIDE OXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF RATS THERMAL BURNING BY DOXYCYCLINE AS A SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN EXPERIMENT	141
Gaiovych I., Savosko S., Labunets I., Utko N., Makarenko A., Chaikovsky Y. SCIATIC NERVE REGENERATION AFTER AUTOGRAFTING AND APPLICATION OF THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATION	145
Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Нурбаулина Э.Б., Батырова Т.Ж., Байкадамова Л.И. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОВ (ОБЗОР).....	152
Уварова Н.В., Логвиненко Б.А., Собакарь А.А., Марцеляк О.В., Слинко Д.В. САЛЕРНСКИЙ КОДЕКС ЗДОРОВЬЯ КАК ИСТОЧНИК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКИХ ЗНАНИЙ.....	159
Бодня Е.И., Марченко О.С., Шевченко Л.С., Скорик Л.И., Бодня И.П. МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИРОФИЛЯРИОЗА (ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ).....	164
Makhniuk V.M., Makhniuk V.V., Dyachenko S., Milimko L., Divchur I. COMPLIANCE WITH STATE REGULATION OF ECONOMIC ACTIVITIES FOR SANITARY PROTECTION OF WATER FACILITIES IN UKRAINE BY EU DIRECTIVES: ECOLOGICAL AND HYGIENIC, ARCHITECTURAL-PLANNING AND LEGAL ASPECTS	171

რეზიუმე

ქსენობიოტიკების მოქმედების თანამედროვე ასპექტები ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე (ლიტერატურის მიმოხილვა)

ა.ჩონია, ქგოვბერაშვილი, ნ.ხაჭაპურიძე, ს.ბახტაძე, ნ.კაპაბაძე, მ.ხუნდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ლიტერატურულ მიმოხილვაში მოყვანილია ცნობები ორგანული და არაორგანული ნაერთების, ე.წ. „მთავარი“ ქსენობიოტიკების (ტყვია, ვერცხლის წყალი) მოქმედების შესახებ ბავშვთა და მოზარდთა

ორგანიზმზე. აღნიშნულია თემატიკის აქტუალობა. ნაჩვენებია, რომ ყოველი მძიმე მეტაბოლური მოქმედება არაერთგვაროვანია. ამგვარად, მარტო მათი ჯამური შეფასება (შარდის, ნერწყვის, თმის, ბიოლოგიური ქსოვილების ანალიზი) გვაძლევს შესაძლებლობას დავადებით ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე ტოქსიკური მოქმედების დონე და მიღებილი იქნას კლინიკური გადაწყვეტილება. „ვერცხლის წყლის მტარებლობა“ კლინიკური ინტოქსიკაციის მანევრებლების გარეშე ყოველთვის არ კორელირებს ქრონიკულ მოწამვლასთან. ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე მძიმე მეტაბოლური დონის კლინიკური სინდრომატიკის დახარისხება, მიზეზ-შედეგობითაა მონიტორინგი, ნევროლოგიური ცვლილებების გავრცელების გარკვევა სადღეისოდ წარმოადგენს პრიორიტეტულ მიმართულებას კლინიკურ პედიატრიაში.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА₁- И БЕТА₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н.

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

Фармакогеномические эффекты продолжают привлекать внимание врачей и ученых, поскольку они могут существенно влиять на терапевтический ответ лекарственных препаратов [15]. β-адреноблокаторы (β-АБ) являются краеугольным камнем лечения сердечной недостаточности (СН) [31]. Гены β-адренорецепторов (β-АР) высоко полиморфны, что, по всей вероятности, влияет на заболеваемость [34], прогноз [10] и терапевтический ответ при СН [15]. Полиморфизм Arg389Gly гена β₁-АР кодирует замену Gly на Arg389 [7]. В исследованиях *in vitro* полиморфизм Arg389 гена β₁-АР увеличивает связь с Gs-протеином, в сравнении с Gly389, повышая адренергическую активность рецепторов [12]. При полиморфизме гена Gly389 β₁-АР обладают низкой чувствительностью к экзогенной стимуляции (естественная блокада) [32]. В контролируемых исследованиях при СН (HF-ACTION) продемонстрировано, что при полиморфизме Arg389Arg гена β₁-АР доза β₁-АБ была выше в сравнении с пациентами с аллелью Gly [13].

Полиморфизм Ser49Gly гена β₁-АР – это субституция нуклеотида аденина на гуанин в 145 положении, приводящая к замене аминокислоты глицин на серин в 49 позиции белка рецептора. Генотип 49GlyGly ассоциирован с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) независимо от применения β-АБ [16].

Эффекты полиморфизма гена β₂-АР, в основном, изучали у больных бронхиальной астмой и его влияние на β-агонисты. Вместе с тем, в ряде исследований продемонстрировано, что аллель Glu27 гена β₂-АР значительно улучшает

систолическую функцию при лечении карведилолом в сравнении с вариантом Gln [24].

Распространение полиморфизмов β₁- и β₂-АР имеет значительные межэтнические отличия, что может влиять на клиническую вариативность реакции на β-АБ [3]. Показано, что афроамериканцы имеют меньшую чувствительность к терапии β-АБ, а китайцы обладают большей чувствительностью к β-АБ в сравнении с европейцами, что требует применения меньших доз препаратов [23].

Если генетический полиморфизм оказывает существенное влияние на эффективность β-АБ, то при лечении больных СН для достижения максимального эффекта может быть необходимой индивидуальная дозировка препаратов.

Цель исследования – оценка связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмом генов β₁- и β₂-адренорецепторов у больных сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Все процедуры с участием пациентов проведены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Проспективное наблюдение и лечение больных проводилось с января 2015 г. по июнь 2019 г. Больные включены в исследование на момент госпитализации в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией СН.

В исследование включен 381 больной СН (120 женщин и 261 мужчина) европеоидной расы. Средний возраст составил 58,00 лет [54,00-67,00]. Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, верифицированный диагноз СН II-IV ФК по NYHA. Критерии исключения: неподписание

информированного согласия, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, воспалительные заболевания, другие серьезные патологии (опухоль, туберкулез), которые могут осложнить лечение или снизить ожидаемую продолжительность жизни.

Диагностирование СН, а также лечение больных осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [30].

На протяжении 2 лет наблюдались больные с учетом наличия повторной госпитализации (ПГ) по поводу декомпенсации СН или внутривенное применение петлевых диуретиков и случаев смерти. По данным показателям определяли комбинированную конечную точку (ККТ) как сочетание смерти и госпитализации или внутривенного применения петлевых диуретиков.

Из 381 пациента 301 (79,0%) принимали β -АБ на протяжении периода наблюдения. 80 (21,0%) больных в связи с развитием побочных действий или низкого комплайенса не принимали β -АБ в ходе наблюдения. 39 (13,0%) из 301 больного принимали карведилол; 262 (87,0%) пациентам назначен бисопролол.

У 251 больного определены полиморфизмы генов системы β -адренорецепции. Из них 72 (28,7%) женщины и 179 (71,3%) мужчин. Средний возраст – 58,00 [53,00-66,00] лет (таблица 1). В контрольную группу включено 55 здоровых лиц – 18 (32,7%) женщин и 37 (67,3%) мужчин, средний возраст 57,00 [52,00-65,00] лет. Статистический анализ значимых отличий в распределении по полу и возрасту между контрольной группой и больными СН не выявил.

При отборе генных полиморфизмов использованы три основных критерия: 1) локализация в генах системы β -адренорецепции; 2) частота минорной аллели в европейской популяции $\geq 5\%$ по данным HarMap; 3) малое количество, отсутствие исследований или противоречивые

данные о роли того или иного полиморфизма относительно эффективности применения β -АБ при СН. Для отбора полиморфизмов использованы базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus. Отобраны 3 полиморфизма в 2 генах. В таблице 2 представлены праймеры для генотипирования. Лабораторный персонал не знал к какой группе относятся пациенты; с целью контроля качества 10% всех образцов ДНК были генотипированы повторно.

Образцы крови для молекулярно-генетических исследований отбирали в вакутайнеры VACUTEST с K3EDTA. ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реактивов «ДНК-сорб-В» («Амплисенс», РФ). Выделенную ДНК хранили до проведения амплификации при температуре минус 20°C не более 3 месяцев. Генотипирование полиморфных сайтов генов β_1 -адренорецепторов (β_1 -AP) (rs1801253; c.1165G> C; p.Gly389Arg), β_2 -адренорецепторов (β_2 -AP) (rs1042714; c.79C> G; p.Gln27Glu) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ) с использованием набора реактивов производства компании «Синтол» согласно инструкции производителя. Для генотипирования полиморфизма Ser49Gly гена β_1 -AP (rs1801252; c.145A> G; p.Ser49Gly) использован набор TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID C_8898508_10) и Universal PCR Master Mix (Ref. 4304437) (Thermo Fisher Scientific, США) согласно руководства TaqMan® Universal PCR Master Mix USER GUIDE (Applied Biosystems by Life Technologies). Амплификацию проводили с помощью «Системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 Touch (BioRad)». Для аллельной дискриминации использовано программное обеспечение CFX Manager Software.

Все изученные полиморфизмы были в равновесии Харди-Вайнберга в контрольной группе, что исключало вероятность ошибки генотипирования (таблица 3).

Таблица 1. Характеристика изучаемой популяции

	Контрольная группа (n=55)	Больные СН (n=251)	χ^2 ; p
Возраст, лет	57,00 [52,00-65,00]	57,00 [52,00 – 65,00]	NA; 0,839
Мужчины, n (%)	37 (67,3)	179 (71,3)	0,225 0,636
Женщины, n (%)	18 (32,7)	72 (28,7)	

Таблица 2. Характеристика изучаемых полиморфизмов

Ген	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймеры для ПЦР
β_1 -AP	rs1801253	c.1165G>C	Gly389Arg	F: ccccgacttcgcaaggccttccag R: gactgctctgtcgcgcgcagggc
β_1 -AP	rs1801252	c.145A>G	p.Ser49Gly	F: ctcggtgctgcctcccgccagcgaa R: gccccgagccgctgtctcagcagtg
β_2 -AP	rs1042714	c.79C>G	p.Gln27Glu	F: tgcgcccggaccacgacgtcacgcag R: aaagggacgaggtgtgggtggtggg

Таблица 3. Равновесие Харди-Вайнберга (значения p)

Полиморфизм	Контрольная группа (n=55)	Больные СН (n=251)	Всего
Gly389Arg гена β_1 -AP	0,55	0,0078	0,034
Ser49Gly гена β_1 -AP	0,55	0,44	0,16
Gln27Glu гена β_2 -AP	0,43	0,43	0,25

Анализ нормальности распределения показателей проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (распределение данных отличалось от нормального). Количественные показатели сравнивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Разницу частот признаков в группах оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Разницу между значениями считали статистически значимой при уровне критерия значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью пакетов программ IBM®SPSS® Statistics 20.0 (free-download full Version). Генетико-эпидемиологический анализ проведен с помощью on-line программы SNPStats [35] с поправкой на возраст и пол.

Результаты и их обсуждение. За два года наблюдения из 381 больного СН 109 (28,6%) имели ПГ; умерло 24 (6,3%) больных; ККТ зарегистрирована у 127 (33,3%) пациентов.

На первом этапе исследования 250 больных СН, у которых определены полиморфизмы генов b_1 - и b_2 -АР, разделены на 2 группы. I группа - $n=61$ (24,4%) пациент, которые в результате интолерантности или некомплайенса не принимали β -АБ. II группа - $n=190$ (75,6%) больных, принимавших бисопролол. Больные обеих групп не отличались между со-

бой по возрасту, полу, риску смерти (таблица 4). У больных, принимавших бисопролол на протяжении 2 лет, отмечено уменьшение рисков ПГ (0,519 (0,278–0,967), $p = 0,037$) и ККТ (ОШ=0,494 (0,271–0,900); $p = 0,030$).

Анализ связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмами генов b_1 - и b_2 -АР с учетом ПГ, смертности и развития ККТ у больных СН на протяжении 2 лет лечения значимых закономерностей не выявил.

На следующем этапе анализа больных СН, принимавших бисопролол, разделили на две группы: I - 86 (45,3%) пациентов, у которых во время титрации ввиду побочных эффектов доза препарата ≥ 5 мг не достигнута; II группа – 104 (54,7%) больных, у которых максимально-переносимая доза бисопролола была > 5 мг (таблица 5). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Пациенты, принимавшие бисопролол в дозе > 5 мг имели тенденцию к снижению риска ПГ в сравнении с больными, которые принимали препарат в меньшей дозе (ОШ = 0,511 (0,256–1,017), $p = 0,054$).

Анализ связи эффективности применения бисопролола в разных дозовых режимах с полиморфизмами генов b_1 - и b_2 -АР с учетом развития ККТ на протяжении 2 лет лечения представлен в таблице 5.

В таблице 6 представлен данные анализа зависимости течения СН от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -АР и дозы β -АБ

Таблица 4. Характеристика групп больных СН в зависимости от лечения (без β -АБ/с бисопрололом) ($n=251$)

	Лечение		χ^2 ; p	ОШ (95 % ДИ)
	Без β -АБ (n = 61)	С β -АБ (бисопролол) (n=190)		
Возраст, лет	58,00 [58,00-65,50]	58,00 [58,00-66,00]	NA; 0,996	NA
Мужчины, n (%)	42 (68,9)	137 (72,1)	0,239; 0,629	
Женщины, n (%)	19 (31,1)	53 (27,9)		
ПГ, n (%)	22 (36,1)	43 (22,6)	4,343; 0,037	0,519 (0,278-0,967)
Смерть, n (%)	5 (8,2)	11 (5,8)	0,448; 0,503	0,688 (0,229-2,065)
ККТ, n (%)	26 (42,6)	51 (26,8)	5,407; 0,030	0,494 (0,271-0,900)

Таблица 5. Характеристика групп больных СН, принимавших бисопролол в разных дозах ($n=190$)

Параметры	Доза бисопролола		χ^2 ; p	ОШ (95 % ДИ)
	≤5 мг (n=86)	>5 мг (n=104)		
Возраст, лет	57,00 [51,00 – 65,25]	58,00 [54,25 – 66,00]	NA; 0,146	-
Мужчины, n (%)	60 (69,8)	71 (68,3)	0,049; 0,876	
Женщины, n (%)	26 (30,2)	33 (31,7)		
ПГ, n (%)	25 (29,1)	18 (17,3)	3,719; 0,054	0,511 (0,256-1,017)
Смерть, n (%)	4 (4,7)	7 (6,7)	0,373; 0,541	1,479 (0,418-5,232)
ККТ, n (%)	26 (30,2)	25 (24,0)	0,920; 0,338	0,738 (0,384-1,390)

Таблица 6. Зависимость течения СН от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -АР и дозы β -АБ

Полиморфизм Gly389Arg (c.1165G>C) гена β_1 -АР (n=186)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=83)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
G / G	34	12	1,00	46	16	1,02 (0,42-2,45)
G / C	16	10	1,63 (0,58-4,62)	25	9	1,00 (0,36-2,74)
C / C	9	2	0,63 (0,12-3,40)	7	0	0,00
p = 0,30						
Полиморфизм Ser49Gly (c.145A>G) гена β_1 -АР (n=189)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=104)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
G / G	45	18	1,00	47	23	1,29 (0,61-2,73)
G / A	13	8	1,76 (0,61-5,10)	30	2	0,18 (0,04-0,84)
A / A	1	0	0,00	2	0	0,00
p = 0,014						
Полиморфизм Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (n=188)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
C / C	20	11	1,00	37	3	0,14 (0,04-0,58)
C / G	30	12	0,64 (0,23-1,77)	26	18	1,18 (0,45-3,08)
G / G	9	3	0,54 (0,12-2,47)	15	4	0,45 (0,12-1,75)
p = 0,006						

Таблица 7. Зависимость риска ПГ больных СН от полиморфизма Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (n=188) и дозы β -АБ

Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ПГ	С ПГ	ОШ (95% ДИ)	Без ПГ	С ПГ	ОШ (95% ДИ)
C / C	20	11	1,00	38	2	0,09 (0,02 - 0,46)
C / G	31	11	0,60 (0,21-1,67)	32	12	0,64 (0,23 – 1,74)
G / G	9	3	0,57 (0,13-2,59)	15	4	0,43 (0,11-1,66)
p = 0,018						

Анализ не продемонстрировал значимой связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмом Gly389Arg (c.1165G>C) гена β_1 -АР (таблица 6).

Лечение больных СН бисопрололом в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ККТ при наличии G/A полиморфизма Ser49Gly (c.145A>G) гена β_1 -АР (ОШ=0,18 (0,04 – 0,84), при $p=0,014$). Так в данной когорте, ККТ была зарегистрирована у 2 (1,9%) больных, против 8 (9,4%) пациентов с данным полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг (таблица 6).

Анализ продемонстрировал, что применение бисопролола в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ККТ у больных СН, которые являются гомозиготами по аллели С (C/C) полиморфизма Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,14 (0,04–0,58), при $p=0,006$) (таблица 6). В данной подгруппе ККТ зарегистрирована у 3 (2,9%) больных против 11 (12,9%) пациентов с этим полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг.

Выявлено, что применение бисопролола в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ПГ у больных СН, которые являются гомозиготами по аллели С (C/C) полиморфизма Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02–0,46), при $p=0,018$) (таблица 7). В этой подгруппе ПГ зарегистрирована у 2 (1,9%) больных против 11 (12,9%) пациен-

тов с данным полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг.

Статистический анализ связи эффективности бисопролола с полиморфизмами Gly389Arg и Ser49Gly гена β_1 -АР с учетом риска ПГ не выявил.

Анализ не выявил также достоверной зависимости эффективности бисопролола от полиморфизмов Gly389Arg и Ser49Gly гена β_1 -АР и полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -АР с учетом риска смерти больных с СН в течение 2 лет лечения.

В 1980–1990-х гг. сформулирована нейрогуморальная модель патогенеза СН, и взгляд на лечение заболевания изменился коренным образом: доказана связь устойчивого повышения активности симпатoadренальной системы с прогрессированием дисфункции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), неуклонным снижением миокардиального резерва, ускоренным разрушением кардиомиоцитов вследствие некроза и апоптоза и, в конечном счете – с неблагоприятным прогнозом для больных [14]. В результате клинических и экспериментальных исследований зарегистрированы такие эффекты β -АБ как способность предотвращать ремоделирование ЛЖ, замедлять дилатацию камер сердца, даже улучшать сократительную функцию кардио-

миоцитов. Длительное применение б-АБ в экспериментальных исследованиях приводит к снижению скорости апоптоза кардиомиоцитов [33]. До начала XXI столетия проведено 16 крупных исследований по применению различных б-АБ у больных СН в дополнение к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и мочегонными препаратами, в которых продемонстрировано, что лечение б-АБ снижает риск смерти, в среднем, на 22%, повторной госпитализации – на 24% у больных с данной патологией [5]. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в настоящее время препаратов из данной группы является бисопролол. Это селективный β_1 -антагонист без внутренней симпатомиметической активности и вазодилатирующих свойств [1].

Влияние гемодинамических эффектов бисопролола на прогноз у больных СН изучено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [19]. Продemonстрировано значимое снижение частоты ПГ в связи с декомпенсацией СН (61 против 90 в группе плацебо). Достоверного различия в показателях общей смертности и внезапной смерти не отмечено, хотя тенденция к более низким показателям в группе бисопролола была очевидной [19]. Результаты CIBIS I послужили основанием для исследования CIBIS II. Планировался 3-летний период наблюдения. Основная цель исследования состояла в оценке влияния лечения бисопрололом на смертность больных СН [40]. Исследование было досрочно остановлено после проведения второго промежуточного анализа. Средняя продолжительность наблюдения на тот момент составила 1,3 года. В группе активного лечения общая смертность оказалась ниже, чем в группе плацебо (11,8% против 17,3%, $p < 0,0001$), частота внезапной смерти на фоне приема бисопролола также была достоверно ниже – 3,6% против 6,3%, $p < 0,0011$. Результаты не зависели от возраста, генеза и исходной тяжести заболевания [40]. В нашем исследовании установлено, что применение бисопролола на протяжении 2 лет приводит к значимому снижению рисков ПГ (ОШ=0,519 (0,278–0,967); $p=0,037$) и ККТ (ОШ=0,494 (0,271–0,900); $p=0,030$).

Во многих исследованиях [11,20,22,24,25,38,42] оценено влияние полиморфизмов генов β_1 -АР на эффективность б-АБ. Из них: в 2 исследования были включены пациенты с СН из Восточной Азии, в 3 – включены европейцы и 3 исследования были смешанными (проходили в Южной Америке, преимущественно включали афроамериканцев и бывших европейцев). Показатели внутрисердечной гемодинамики (данные эхо-кардиоскопии и радионуклидной вентрикулографии) использованы для оценки эффективности терапии б-АБ, которые применялись минимум в течение 3

месяцев. Применяли разные виды б-АБ, как селективные (метопролол и бисопролол) так и неселективные (карведилол, буциндолол). Доза б-АБ была целевой или максимально переносимой. Значимых различий в снижении ЧСС между гомозиготами Arg389 и носителями Gly389 (ОШ=20,47 (21,65–0,71), при $p=0,43$) не выявлено. Даже с учетом этнических аспектов снижение ЧСС при лечении б-АБ не отличалось у гомозигот Arg389 и Gly389. Выявлено значимое улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики у гомозигот по Arg389 (ОШ=1,83 (0,72–2,94), при $p=0,01$) в сравнении с носителями Gly389. Еще один метаанализ, включавший 3 исследования [8,24,41] и 477 пациентов, показал, что улучшение параметров ЛЖ имели характер тенденции у гомозигот по Arg389 в сравнении с носителями Gly389-аллели (ОШ=20,16 (20,35–0,02), при $p=0,07$). В другом групповом анализе увеличение показателя фракции выброса у гомозиготных больных по Arg389 аллели было значительно выше, чем у носителей Gly389 (ОШ=2,08 (0,94–3,22), при $p=0,01$) только при лечении селективными б-АБ в противовес больным, принимавшим неселективный б-АБ (ОШ=1,90 (20,46–4,26), при $p=0,11$) [31].

В 10 исследованиях оценено влияние полиморфизма β_1 -АР на течение СН (учитывали смерть и/или ККТ). В 2 из них применяли селективные б-АБ, метопролол CR/XL (исследование MERIT-HF) и буциндолол (исследование – BEST), при этом все больные принимали β_1 -АБ. В других 8 исследованиях минимум 70% больных принимали β_1 -АБ, виды и дозы препаратов назначали врачи (бисопролол, карведилол и метопролол). Больные были преимущественно европеоидной расы. Этиология СН была разной (ИБС, дилатационная кардиомиопатия, артериальная гипертензия). Существенного различия между гомозиготными больными по Arg389 и Gly389 по общей смертности (ОР=1,07 (0,94–1,21), при $p = 0,29$) или ККТ (ОР=1,05 (0,95–16,16), при $p=0,37$) не установлено [31].

Достоверной связи эффективности бисопролола (в целом и в разных дозовых режимах) с полиморфизмом Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -АР с учетом снижения риска ПГ, ККТ и смертности выявить не удалось.

Следует отметить, что согласно данным проведенного нами исследования для полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР наблюдалось отклонение от равновесия Харди-Вайнберга как в целом по группе больных СН ($p=0,034$) (таблица 3), так и в подгруппах с ККТ ($p=0,0078$), с ПГ ($p=0,01$) и летальными случаями (ЛС) ($p=0,03$). Следует предположить, что данный феномен обусловлен недостатком гетерозигот этого генотипа. Так, в целом по группе пациентов с СН и в подгруппах с благоприятным течением заболевания, процент гетерозиготных больных составил менее 33 (таблица 8).

Таблица 8. Точный тест равновесия Харди-Вайнберга (полиморфизм Gly389Arg гена β_1 -АР)

Группы больных	Аллели					
	N1-1	N1-2	N2-2	N1	N2	p
Все больные (n=187)	109	60 (32,1%)	18	278	96	0,034
Без ККТ (n=138)	81	41 (29,7%)	16	203	73	0,0078
С ККТ (n=49)	28	19 (38,8%)	2	75	23	1
Без ПГ (n=146)	86	44 (30,1%)	16	216	76	0,01
С ПГ (n=41)	23	16 (39,0%)	2	62	20	1
Без ЛС (n=176)	102	56 (31,8%)	18	260	92	0,03
С ЛС (n=11)	7	4 (36,4%)	0	18	4	1

По другим полиморфизмам отклонений равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось (таблица 3). Тот факт, что все изученные нами полиморфизмы в контрольной группе и у больных СН были в равновесии Харди-Вайнберга, исключает ошибку генотипирования. Вероятными причинами отклонения от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР в группе больных СН, на наш взгляд, была ее малая численность и большая миграция населения в регионе исследования [2].

Относительно данных о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена β_1 -АР на течение СН, в исследованиях установлено, что Gly49-аллель значительно повышает риск развития СН (ОР=1,22 (1,04-1,43), при $p=0,02$) в сравнении с Ser49 [31]. В этническом аспекте Gly49 аллель значительно повышает риск СН в сравнении с Ser49 (ОР=1,18 (1,06-1,31), при $p=0,01$) у восточных азиатов, однако данные носили противоречивый характер в разных исследованиях [31]. Кумулятивная смертность среди гомозиготных по Ser49 аллели больных СН значимо не отличалась от таковой в группе Gly49-носителей (ОР=1,36 (0,93-2,01), при $p=0,12$), аналогичные результаты получены и по ККТ (ОР=0,94 (0,61-1,44), при $p=0,76$) [31].

В многоцентровом исследовании MERIT-HF изучалась связь полиморфного маркера Gly49Ser с эффективностью метопролола у больных СН. Полиморфный маркер Gly49Ser не ассоциирован с развитием данной патологии. Аллель 49Ser связан с относительно большей потребностью в сопутствующих лекарственных средствах во время начальной фазы титрования метопролола, однако это не повлияло на максимально переносимую дозу метопролола, на результаты 6-минутного теста или качество жизни. На фоне длительного приема метопролола выявлено более выраженное снижение конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов-носителей аллеля 49Gly [39]. Однако связи полиморфизма с изменением фракции выброса на фоне лечения β -АБ (метопролол, карведилол и бисопролол) не наблюдалось. Госпитализация и показатели смертности за пять лет были значительно ниже среди пациентов, имевших в генотипе аллель 49Ser и принимавших β -АБ, а у пациентов с аллелем «дикого типа», не принимавших β -АБ, был менее благоприятный прогноз. Аллель 49Ser также связан с улучшением выживания на протяжении пяти лет у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, которые принимали β -АБ [28].

Наше исследование продемонстрировало, что лечение больных бисопрололом в дозе >5 мг приводит к снижению риска ККТ при наличии G/A - полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ОШ=0,18 (0,04-0,84), при $p=0,014$).

Однонуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) в положении 79 гена β_2 -АР приводит к замене глутамина (Gln) на глутаминовую кислоту (Glu) в 27 кодоне (rs1042714) [6]. Аллель C называют аллелем «дикого типа», поскольку он чаще встречается в популяции, а аллель глутаминовой кислоты встречается реже, поэтому называется «мутантной» [6]. Полиморфизм в 27 кодоне не меняет способность связывать катехоламины β_2 -АР и не влияет на аденилатциклазную активность [4]. Тем не менее, исследования продемонстрировали, что этот полиморфизм тесно связан с чувствительностью данного рецептора к понижающей регуляции [37]. Исследования *in vitro* показали, что Glu27 аллельный вариант имеет большую степень десенсибилизации по отношению к Gln27 варианту после введения изопrenalина [29]. Предполагается, что мутантный аллель имеет большую

устойчивость к понижающей регуляции, чем дикий, поскольку он вызывает изменения в конформации β_2 -АР [29]. Имеется исследование, в котором продемонстрировано, что гомозиготы Gln27Gln, которые характеризуются сниженной экспрессией гена в сравнении с Glu27Glu отличались меньшей выживаемостью при СН [21]. Covolo L. et al. [9] предположили, что данный полиморфизм гена β_2 -АР не влияет на риск развития СН, однако влияет на течение уже развившегося заболевания. Обнаружить исследования о связи данного полиморфизма с эффективностью селективных β_1 -АБ нам не удалось. Имеется только одно исследование, свидетельствующее, что применение неселективного β -АБ карведилола у больных СН, носителей С-аллели полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -АР в комбинации с гомозиготным (Arg389) генотипом полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР, приводит к двукратному снижению смертности [26].

По результатам проведенного нами исследования, применение бисопролола в дозе >5 мг приводит к снижению риска ПГ и ККТ при наличии гомозиготного генотипа C/C полиморфизма Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно). Объяснением данного результата может быть благоприятное влияние бисопролола в максимальной дозе при данном полиморфизме с позиции предотвращения развития желудочковой эктопической активности. В ряде исследований продемонстрирована связь полиморфизма гена β_2 -АР с риском развития желудочковых нарушений ритма. В доклиническом исследовании на модели трансгенных мышей показана роль Gln27-генотипа гена β_2 -АР в возникновении желудочковой тахикардии [27]. В клиническом исследовании показано, что гаплотип Gly16/Gln27 является фактором риска медикаментозно-индуцированной желудочковой тахикардии типа torsades de pointes [17]. Другие ученые показали, что гомозиготный генотип β_2 -АР Gln27 связан с высоким риском развития внезапной сердечной смерти и высокой частотой аритмогенной смерти среди больных острым коронарным синдромом, переставших принимать β -АБ [18,36]. Риск развития внезапной смерти в группе гомозигот Gln27 достигал 64% [36].

Наше исследование предполагает наличие связи дозозависимого эффекта селективного β_1 -АБ бисопролола с гетерозиготным (G/A) гаплотипом полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР и потенциально проаритмогенным C/C гаплотипом полиморфизма Gln27Glu β_2 -АР.

Выводы.

1. Лечение сердечной недостаточности бисопрололом в течение 2 лет приводит к снижению риска повторной госпитализации (ОШ=0,519 (0,278-0,967); $p=0,037$) и комбинированной конечной точки (ОШ=0,494 (0,271-0,900); $p=0,030$).
2. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что врожденные генетические отличия в путях β -адренорецепции могут влиять на эффективность применения бисопролола при сердечной недостаточности. Лечение больных бисопрололом в дозе >5 мг приводит к снижению риска комбинированной конечной точки при наличии G/A полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -адренорецепторов (ОШ=0,18 (0,04-0,84), при $p=0,014$). Применение данного препарата в этой дозе также приводит к уменьшению риска повторной госпитализации и комбинированной конечной точки при наличии гомозиготного генотипа C (C/C) полиморфизма Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторов (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно).

Перспективы дальнейших исследований. Поскольку проведенное исследование ограничено небольшим количеством больных и малым периодом наблюдения, это уменьшает силу статистических данных и требует дальнейшего набора пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затеишкова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности // РМЖ 2015; 15: 854.
2. Сьомченко В.В., Рубан А.А. Аналіз внутрішнього та зовнішнього міграційного руху населення України. Економіка і суспільство. 2018; 16: 959-964.
3. Biolo A, Clausell N, Santos KG, et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2008;102:726-732.
4. Biolo, A., Salvaro, R., Clausell, et al. Impact of beta-2 Thr164Ile and combined beta-adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients. *Braz J Med Biol.* 2010; 43: 565-71.
5. Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001; 15 (2): 95–109.
6. Brodde O.E. Beta(1) and beta(2) adrenoreceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther.* 2008; 117: 1-29
7. Cappola T.P., Dorn G.W 2nd. Clinical considerations of heritable factors in common heart failure. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4: 701-709.
8. Chen L., Meyers D., Javorsky G., et al. Arg389Glybeta1- adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17: 941-949.
9. 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; 25: 1534–1541.
10. Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP, et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 432-444.
11. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15: 137–142.
12. Filigheddu F. Genetic prediction of heart failure incidence, prognosis and beta-blocker response. *Mol Diagn Ther* 2013;17:205-219.
13. Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, 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* 2013;15:258-266.
14. Francis G.S. J Neurohumoral activation and progression of heart failure: hypothetical and clinical considerations. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (Suppl. 1): 16–21.
15. Hae-Young Lee , Wook-Jin Chung , Hui-Kyung Jeon, 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.* 2016; 31: 277-287.
16. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(1): 44-52.
17. Kanki, H., Yang, P., Xie, H.G., et al. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 13(3), 252-256.
18. Lanfear, D.E., Jones, P.G., Marsh, S. (2005). Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *Jama.*, 28; 294 (12), 1526–1533.
19. Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. et al. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 2197–2200.
20. Liggett SB, Miale-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, et al. (2006) A polymorphism within a conserved beta (1) - adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 11288–11293.
21. Lobmeyer, M.T., Gong, Y., Terra, S.G. (2007). 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 *Pharmacogenet. Genom.*, 17., 277-282.
22. Luo M, Bi Y, Xu YX (2007) Effects of metoprolol on beta1 adrenergic receptor polymorphism and receptor density in urban Chinese patients with heart failure. *Chin Med J (Engl)* 120: 1720–1723.
23. Mahesh Kumar KN, Ramu P, Rajan S, Shewade DG, Balachander J, Adithan C. Genetic polymorphisms of beta1 adrenergic receptor and their influence on the cardiovascular responses to metoprolol in a South Indian population. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:459-466.
24. Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zaca` V, Bugatti S, et al. (2010) Role of betaadrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of betablockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 24: 49–60.
25. Miale Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, et al. (2003) Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 9: 1300–1305.
26. Morten Petersen. Jon T. Andersen. Brian R. Hjervang. Kasper Broedbaek. Shoaib Afzal. Mette Nyegaard. Anders D. Børglum, Steen Stender. Lars Køber. Christian Torp-Pedersen, & Henrik E. Poulsen. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011 71:4 / 556–565
27. Nguyen, MN, Kiriazis, H, Ruggiero, D, Gao, XM, Su, Y, Jian, A, Han, LP, McMullen, JR, Du, XJ. (2015) Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β 2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, Sep;309(5), H946-57.
28. Pacanowski, A.M. ADRB1 Gene Summary / A.M. Pacanowski, J.A. Johnson // *Pharmacological Reviews.* – 2007. – Vol. 59. – № 1. – P. 2-4.
29. Panebra, A. Wang, W.C., Malone, M.M., Pitter, D.R., Weiss, S.T., Hawkins, G.A., Liggett, S.B. (2010). Common ADRB2 haplotypes derived from 26 polymorphic sites direct beta2-adrenergic receptor expression and regulation phenotypes. *PLoS One.* 29., e11819.
30. Ponikowski P, Voors A., Anker 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 Cardiol-

ogy (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2016; 8: 123.

31. 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 2013;1:21-28.

32. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. J Clin Invest 2007;117:229-235.

33. Sabbah H.N. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure // Heart Fail. Rev. 2004. Vol. 9 (2). P. 91-97.

34. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med 2002;347:1135-1142.

35. Sole, X., Guino, E., Valls, J., Iniesta, R., Moreno, V. (2006) SNPStats: a web tool for the analysis of association studies Bioinformatics, 22, 1928-1929.

36. Sotoodehnia, N., Siscovick, D.S., Vatta, M., Psaty, B.M., Tracy, R.P., Towbin, J.A., Lemaitre, R.N., Rea, T.D., Durda, J.P., Chang, J.M., Lumley, T.S., Kuller, L.H., Burke, G.L., Heckbert, S.R. (2006) Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. Circulation., Apr 18, Vol. 113(15), 1842-1848.

37. Taira, C.A. Carranza, A., Mayer, M., Di Verniero C., Opezzo, J.A., Höcht, C. (2008) Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmacodynamic properties. Curr Clin Pharmacol., 3., 174-84.

38. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, et al. (2005) Beta1- adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. Pharmacogenet Genomics 15: 227-234.

39. Terra, S.G. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure / S.G. Terra, D.F. Pauly, C.R. Lee et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77(3). – P.127-137.

40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and Committees // Lancet. 1999. Vol. 353, № 9146. P. 9-13.

41. Yu WP, Lou M, Deng B, Song HM, Wang HB (2006) Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 34: 776-780.

SUMMARY

POLYMORPHISM OF THE BETA₁- AND BETA₂-ADRENORECEPTOR GENES AND BISOPROLOL EFFICIENCY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Pyvovar S., Rudyk I., Isayeva G., Lozyk T., Galchinskaya V., Bondar T.

The Government Institution "L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The work was aimed at studying the relationship between the efficiency of bisoprolol and the polymorphism of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors (β -AR) genes in patients with heart failure.

The two-year study included 251 patients with heart failure (with myocardial infarction on the background of coronary heart disease). During hospitalization, a standardized examination and prescription of therapy was carried out, including β -adrenergic blocking agent (β_1 -AB) - bisoprolol. Afterward, 61 (24.4%) patients stopped taking β_1 -AB (bisoprolol) as a result of intolerance or violation of compliance; 190 patients took bisoprolol for 2 years. The frequency of rehospitalization (RH) due to decompensation of heart failure (HF) (or intravenous injection of loop diuretics), mortality, and the development of a composite endpoint (CE) for 2 years was taken into account. The control group consisted of 55 healthy individuals. Genotyping was performed using 3 polymorphisms (Gly389Arg of the β_1 -AR gene, Ser49Gly of the β_1 -AR gene, Gln27Glu of the β_2 -AR gene) using the polymerase chain reaction. Genetic and epidemiological analysis was carried out using the SNPStats program.

The use of bisoprolol with HF reduces the risk of re-hospitalization (odds ratio (OR)=0.519 (0.278-0.967); $p=0.037$) and CE (OR=0.494 (0.271-0.900); $p=0.030$) for 2 years of treatment. Treatment of patients with bisoprolol in a dose of >5 mg leads to a decrease in the risk of CE with G/A polymorphism Ser49Gly (c.145A>G) of the β_1 -AR gene (OR=0.18 (0.04-0.84), with $p=0.014$). The use of this drug at this dose also leads to a decrease in the frequency of RH and CE with the homozygous genotype C (C/C) of the Gln27Glu polymorphism (c.79C>G) of the β_2 -AR gene (OR=0.09 (0.02-0.46), at $p=0.018$ and OR=0.14 (0.04-0.58), at $p=0.006$, respectively).

Keywords: heart failure, polymorphism, gene, β_1 -adrenergic receptors, β_2 -adrenergic receptors, bisoprolol, efficiency.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА₁- И БЕТА₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондар Т.Н.

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

Исследование проведено с целью изучить связь эффективности применения бисопролола с полиморфизмом генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов (β -АР) у больных с сердечной недостаточностью (СН).

В двухлетнее исследование включено 251 пациентов с СН (с перенесенным инфарктом миокарда на фоне ишемической болезни сердца). При госпитализации проведено стандартизированное обследование и назначение терапии, в том числе и β -адреноблокатора (β_1 -АБ) - бисопролол. В последующем 61 (24,4 %) больных перестали принимать β_1 -АБ (бисопролол) в результате intolerance или нарушения комплайнса; 190 больных принимали бисопролол на протяжении 2 лет. Учитывали частоту повторной госпитализации (ПГ) (или внутривенное введение петлевых диуретиков) из-за декомпенсации СН, смертность и развитие комбинированной конечной точки (ККТ) на протяжении 2 лет. Контрольную группу составили 55 здоровых лиц. Выполнялось генотипирование по 3 полиморфизмам (Gly389Arg гена β_1 -АР, Ser49Gly гена β_1 -АР, Gln27Glu гена β_2 -АР) при помощи полимеразно-цепной реакции. Генетико-эпидемиологический ана-

лиз осуществлялся с помощью программы SNPStats. Применение биспролола при СН приводит к уменьшению риска повторной госпитализации (отношение шансов (ОШ)=0,519 (0,278-0,967); $p=0,037$) и ККТ (ОШ = 0,494 (0,271-0,900); $p=0,030$) на протяжении 2 лет лечения. Лечение больных биспрололом в дозе >5 мг приводит к уменьшению риска ККТ при G/A полиморфизме Ser49Gly (c.145A>G) гена β_1 -АР (ОШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$). Использование этого препарата в данной дозе также приводит к снижению частоты ПГ и ККТ при гомозиготном генотипе С (C/C) полиморфизма Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно).

რეზიუმე

ბეტა₁- და ბეტა₂-ადრენორეცეპტორების გენების პოლიმორფიზმი და ბისოპროლოლის ეფექტურობა პაციენტებში გულის უკმარისობით

ს. პივოვარი, ი. რუდიკი, ა. ისაევა, ტ. ლოზიკი,
ვ. გალჩინსკაია, ტ. ბონდარი

ღ მაღლის სახელობის თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბისოპროლოლის გამოყენების ეფექტურობის კავშირის შეფასება β_1 - და β_2 -ადრენორეცეპტორების გენების პოლიმორფიზმთან პაციენტებში გულის უკმარისობით.

ორწლიან კვლევაში ჩართული იყო 251 პაციენტი გულის უკმარისობით (გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით გულის იშემიური დაავადების ფონზე). ჰოსპიტალიზაციის ეტაპზე ჩატარდა სტანდარტიზებული გამოკვლევა და დაინიშნა მკურნალობა, მათ შორის β_1 -ადრენობლოკატორი – ბისოპროლოლი.

შემდგომ 61 (24,4 %) პაციენტმა ინტელერანტობის ან კომპლაინსის დარღვევის გამო შეწყვიტა ბისოპროლოლის მიღება; 190 პაციენტი ბისოპროლოლს იღებდა ორი წლის განმავლობაში. მხედველობაში მიიღებოდა განმეორებითი ჰოსპიტალიზაცია (ან მარეჟუვანი ღირებულებების ინტრავენური შეყვანა) გულის უკმარისობის დეკომპენსაციის გამო, სიკვდილობა და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარება ორი წლის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 55 ჯანმრთელმა პირმა. გენოტიპირება ხორციელდებოდა სამი პოლიმორფიზმის მიხედვით (β_1 -ადრენორეცეპტორის გენის Gly389Arg და Ser49Gly, β_2 -ადრენორეცეპტორის გენის Gln27Glu) პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის მეშვეობით. გენეტიკურ-ეპიდემიოლოგიური ანალიზი განხორციელდა პროგრამით SNPStats.

ბისოპროლოლის გამოყენება გულის უკმარისობის დროს განსაზღვრავს განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის რისკის (შანსების თანაფარდობა=0,519 (0,278-0,967); $p = 0,037$) და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარების (შანსების თანაფარდობა=0,494 (0,271-0,900); $p = 0,030$) შემცირებას მკურნალობის ორი წლის მანძილზე. პაციენტების მკურნალობა ბისოპროლოლით 5 მგ-ზე მეტი დოზით განაპირობებს კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარებას β_1 -ადრენორეცეპტორის Ser49Gly გენის G/A პოლიმორფიზმის დროს (c.145A>G) (შანსების თანაფარდობა=0,18 (0,04-0,84), $p = 0,014$). ამ პრეპარატის გამოყენება მოცემული დოზით ასევე განსაზღვრავს განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარების შემცირებას β_2 -ადრენორეცეპტორის Gln27Glu გენის C/C პოლიმორფიზმის (c.79C>G) პომოზიგოტური C გენოტიპის დროს (შანსების თანაფარდობა=0,09 (0,02-0,46), $p = 0,018$ და შანსების თანაფარდობა=0,14 (0,04-0,58), $p = 0,006$, შესაბამისად).

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКГ СИГНАЛА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

^{1,2,3}Попов В.В., ¹Явися А.М., ^{1,4}Буланова Н.А., ^{4,6}Иванов Г.Г., ⁵Хамидова Х.А., ⁵Панченкова Л.А., ⁵Маргын А.И.

¹Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра фармазии; ³Негосударственное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва; ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России Научно-исследовательский отдел кардиологии Научно-технологического парка биомедицины; ⁵ФГБОУ ВО Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №1; ⁶ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

Госпитализация является серьезным событием в жизни пациента, как правило, следствием значительного ухудшения состояния его здоровья, исходом которого может быть смерть.

Одним из подходов, направленных на более точную оценку развития заболевания у конкретного больного и эффективное использование лечебных ресурсов, являет-