

18. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує / І.С.Чекман. - Київ: Рада, 2000. - 510 с.

19. Червона Книга України / Упорядник О.Ю. Шапаренко, С.О.Шапаренко. - [2-ге вид., із змінами]. - Харків : Торсінг плюс, 2008. - 384 с.

20. Юрєв К.Л. От частного к общему, или эстафету принимает иммунитет / К.Л.Юрєв // Український медичний часопис. - 2008. - № 3 (65). - С.1-13.

#### Резюме

**Романюк Б.П., Фролов В.М.** Широко застосовувані лікарські рослини та їх сировина, які містять вітаміни.

У статті наведена загальна характеристика лікарських рослин, які широко застосовуються в лікарській практиці, як вітамінні засоби.

**Ключові слова:** грицики звичайні, калина звичайна, кропива дводомна, кукурудза, нагідки, обліпіха, смородина, шипшина, вітаміни.

#### Резюме

**Романюк Б.П., Фролов В.М.** Широко применяемые лекарственные растения и их сырье, которые содержат витамины.

В статье приведена общая характеристика лекарственных растений, которые широко используются во врачебной практике, как витаминные средства.

**Ключевые слова:** пастушья сумка, калина обыкновенная, крапива двудомная, кукуруза обыкновенная, ноготки лекарственные, облепиха крушиновидная, смородина, шиповник, витамины.

#### Summary

**Romanuk B.P., Frolov V.M.** Widely used medicinal herbs and the raw material, which contain vitamins.

General description of medicinal herbs, which are widely used in medical practice as vitamins is highlighted in the article.

**Key words:** capsella bursa pastoris, viburnum opulus, urtica dioica, zea mays, calendula officinalis, hippophae rhamnoides, ribes nigrum, rosa majalis, vitamins.

**Рецензенти:** д.біол.н., проф. С.М.Федченко  
д.біол.н., проф. М.І.Конопля

УДК 616.12-008.46-036.12-037:575.191

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА β<sub>1</sub>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ. ФОКУС ВЫЖИВАЕМОСТИ

М.М.Удовиченко, Ю.С.Рудык, А.Л.Опарин  
ГУ "Институт терапии АМН Украины" (Харьков)

#### Вступление

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире. Несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, частота развития осложнений и смертности при ней остаются высокими как в экономично развитых, так и развивающихся странах [1]. Наряду с этим отмечается глобальный рост другого серьезного заболевания - сахарного диабета (СД). Сочетание СД 2-го типа и ХСН является довольно часто встречающимся синдромом. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 1% до 26% больных с недостаточностью кровообращения страдают СД 2-го типа. Около 12% больных с СД 2-го типа имеют признаки ХСН [4]. На ежегодной сессии Американского колледжа кардиологов в марте 2003 года было сообщено, что 80% больных СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и 75% - проходят стационарное лечение в связи с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как в общей популяции сердечно-сосудистые осложнения являются причиной смерти 8% мужчин и 4% женщин этой возрастной категории [2,9].

Ассоциация СД и ХСН обусловлена мультисистемными нарушениями. Полагают, что в основе взаимосвязей между диабетом и ХСН лежат общие патофизиологические процессы, такие как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс. Ухудшающаяся функция миокарда влечет за собой активацию компенсаторную нейрогу-

моральных систем, т.к. ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadреналовой системы (САС) и других аутокринных и паракринных систем. Главным медиатором симпатoadреналовой системы является норадреналин, концентрация которого при ХСН в тканях сердца увеличивается. Норадреналин через стимуляцию бета-адренорецепторов усиливает синтез ренина, являющегося ключевым звеном в активации РААС [5]. В свою очередь, основным эффектор РААС - ангиотензин II, действуя на пресинаптические рецепторы первого типа, стимулирует повышенное образование норадреналина [8]. На клеточном уровне взаимодействия РААС и САС приводят к повреждению опосредованной через бета-адренорецепторы трансдукции генов и индукции фетальных генетических программ, приводящих к прогрессированию ХСН. Как уже было отмечено, активация адренергической системы ведет к усилению и/или стабилизации сердечной деятельности при ХСН. Чрезмерная миокардиальная адренергическая стимуляция является кардиотоксической, приводя к прогрессированию сердечной недостаточности. Поэтому одним из главных положительных эффектов бета-адреноблокаторов (БАБ) является предупреждение повреждающего действия катехоламинов на сердце, а также на систему кровообращения в целом. Однако результаты многочисленных клинических исследований говорят о том, что среди пациентов с ХСН степень ответа на терапию БАБ часто различается. Предполагается, что существует популяция пациентов, в той или иной степени резистентных к применению БАБ, что, очевидно, связано с полиморфизмом гена, кодирующего  $\beta_1$ -адренорецептор ( $\beta_1$ -АР). Ген  $\beta_1$ -АР локализован на хромосоме 10q24-26. Известно два клинически наиболее значимых полиморфизма гена: в позиции 49 (внеклеточный N-терминальный сайт), связанный с заменой аминокислоты серина (Ser) на глицин (Gly), и в позиции 389 (внутриклеточный карбокситерминальный сайт) - с заменой аргинина (Arg) на глицин [3]. Исследования, направленные на изучение влияния фармакогенетических особенностей применения БАБ на смертность или частоту госпитализаций по поводу ХСН, немногочисленны и требуют дальнейшего исследования.

**Связь работы с научными программами и темами:** работа выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ ГУ "Институт терапии им.Л.Т.Малой АМН Украины", отдела клинической фармакологии и фармакотерапии и представляет собой фрагмент темы "Установить фармакогенетические особенности применения БАБ в лечении пациентов с ХСН и разработать дифференциальные схемы фармакотерапии заболевания" (№ госрегистрации 0104U002455).

**Целью** данной работы было определение связи полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецепторов с частотой летальных исходов у пациентов с ХСН и СД 2-го типа и без него.

#### **Материалы и методы исследования**

Было обследовано 64 больных ХСН, находившихся на лечении и консультациях в клинике ГУ "Институт терапии АМН Украины", с установленной ХСН II - IV ФК по NYHA со сниженной ФВ (менее 45%), в возрасте от 38 до 80 лет (средний возраст  $60,2 \pm 0,92$  года). Пациенты были распределены на две группы: в первую группу был включен 21 пациент с ХСН и сопутствующим СД 2-го типа, вторую группу составили 43 больных с ХСН без СД 2-го типа. Данные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Алгоритм обследования пациентов с ХСН включал анализ жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного осмотра, данных дополнительных инструментальных и лабораторных методов обследования в соответствии с Приказом МОЗ Украины № 436 (2006). Диагноз ХСН был установлен в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения (Приказ МОЗ Украины №436 (2006) и Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2007) и Украинской ассоциации кардиологов (2008)), лечение пациентов также проводилось в рамках данных протоколов и рекомендаций, в качестве БАБ использовался бисопролол ("Конкор", Никомед, Дания).

Определение полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецепторов было выполнено с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по двум точечным мутациям (Ser49Gly та Gly389Arg). Клинический исход "смерть" был зафиксирован путем телефонного



контакта с родственниками пациентов. Статистические расчеты полученных результатов производились на IBM PC с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica, в соответствии с принципами, принятыми в медико-биологических исследованиях. Влияние полиморфизма генов на исход ХСН оценивали путем сравнения долей умерших пациентов с различными типами полиморфизма (по  $z$ -критерию) и по величине точного критерия Фишера.

#### Полученные результаты и их обсуждение

На протяжении года из 64 наблюдавшихся больных с ХСН летальные исходы были зафиксированы у 7 пациентов (10,9%). В первой группе умерли 4 пациента (19%), во второй группе - 3 (7%). Это соответствует данным таких клинических исследований, как SOLVD, BEST и DIG, где СД оказался независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Анализ полученных данных позволил установить, что у всех умерших на протяжении года пациентов с ХСН с СД 2-го типа и без него определялся Ser49Ser полиморфный вариант гена  $\beta_1$ -адренорецепторов. Выявленные различия, однако, не достигли критерия достоверности из-за недостаточного числа наблюдений в исследуемой выборке. В то же время, наши данные согласуются с результатами исследования Borjesson et al., в котором у пациентов с идиопатической кардиомиопатией была выявлена связь между полиморфизмом гена Ser49Gly  $\beta_1$ -адренорецепторов и выживаемостью - у пациентов-гомозигот по Ser49 аллели риск смерти был в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами-носителями Gly49 аллели [6].

Выявлена связь полиморфизма Arg389Gly с частотой летальных исходов: у 6 умерших (85,7%) был зарегистрирован Arg389Gly вариант и лишь у одного (14,3%) - Arg389Arg тип полиморфизма  $\beta_1$ -адренорецепторов ( $p=0,022$ ). Gly389Gly полиморфизм среди умерших не встречался. В группе умерших больных с ХСН и СД 2 типа у 75% был выявлен полиморфный вариант Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов, у 25% - Arg389Arg вариант. У всех умерших второй группы установлен Arg389Gly тип полиморфизма. Анализ связи между выживаемостью больных и гаплотипами  $\beta_1$ -адренорецепторов по-

казал, что наибольшее количество летальных исходов наблюдалось у пациентов с гаплотипом Ser49Ser/Arg389Gly (85,6%), однако из-за недостаточного числа наблюдений выявленные различия не достигали критерия достоверности.

Данные литературы о связи полиморфизма  $\beta_1$ -адренорецепторов и прогнозом больных с ХСН противоречивы. В исследовании BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) было продемонстрировано значительное снижение смертности и госпитализации по поводу ХСН на фоне приема бундиндола у пациентов гомозиготных по Arg389 аллели  $\beta_1$ -адренорецепторов [10]. В то же время, в исследовании MERIT HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) не была установлена связь между генотипом  $\beta_1$ -адренорецепторов, общей смертностью и частотой госпитализацией по поводу сердечной недостаточности. Однако следует учитывать тот факт, что в данном исследовании анализ проводился в общей группе пациентов, как получавших, так и не получавших метопролола сукцинат. Влияние метопролола на выживаемость больных в зависимости от полиморфизма  $\beta_1$ -адренорецепторов не оценивалось. В исследовании Sehnert et al. также не было найдено достоверной связи между полиморфизмом генов  $\beta_1$ -адренорецепторов и снижением общей смертности у пациентов с ХСН, которые получали один из двух БАБ (метопролола сукцинат и карведилол) [10]. Сходные данные были получены в исследовании Groote et al., где в когорте 444 больных европеоидной расы с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка не было установлено достоверного влияния полиморфизма гена  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов на частоту летальных исходов [7]. Противоречивость полученных данных может быть обусловлена различиями в дизайне, организации, длительности исследований, когорте и количестве пациентов, а также фармакологическими отличиями БАБ бундиндола, метопролола, бисопролола и карведилола, что в значительной мере могло повлиять на интерпретацию результатов исследования.

#### Выводы

1. В результате нашего исследования установлено, что у всех умерших на протяжении года пациентов с ХСН с СД 2-го



типа и без него определялся Ser49Ser полиморфный вариант гена  $\beta_1$ -адренорецепторов.

2. Выявлена связь полиморфизма Arg389Gly с частотой летальных исходов больных с ХСН: у 6 умерших (85,7%) был зарегистрирован Arg389Gly вариант и лишь у одного (14,3%) - Arg389Arg тип полиморфизма  $\beta_1$ -адренорецепторов. В группе умерших пациентов с ХСН и СД 2 типа у 75% был выявлен полиморфный вариант Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов, у 25% - Arg389Arg вариант. У всех умерших второй группы установлен Arg389Gly тип полиморфизма.

3. У большинства (85,6%) умерших определялся гаплотип Ser49Ser/ Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов.

4. Полученные данные требуют дальнейшего изучения на большем количестве пациентов и разработки прогностических критериев выживаемости у данной когорты пациентов.

#### Литература

1. Гиляревский С.Р. Метаболический подход к лечению ХСН / С.Р.Гиляревский // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2007. - Том 10, № 2. - С.115-119.
2. Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? / В.Ю.Мареев, Ю.Н. Беленков // Терапевтический архив. - 2003. - № 10. - С.5-11.
3. Рудык Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность и фармакогенетика: фокус на бета-адреноблокаторы / Ю.С.Рудык, С.Н. Пивовар, Т.В.Лозик [и др.] // Серце і судини. - 2010. - № 3. - С.87-94.
4. Стронгин Л.Г. Особенности сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л.Г.Стронгин, И.Г.Починка // Кардиология. - 2005. - № 2. - С. 33-36.
5. Bell D.S. Heart failure. The frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes / D.S. Bell // Diabetes Care. - 2003. - № 26. - P. 2433-2441.

6. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patient with heart failure / S-B. Borjesson, Y. Magnusson, A. Hjalmarson B.Andersson // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21.- P.1853-1859.

7. The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphism on survival in patients with congestive heart failure / P. Groote, N. Lamblin, N. Helbecque [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2005. - Vol. 7. - P.966-973.

8. Lim H.S. Diabetes Mellitus, The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Heart / H.S. Lim, R.J. VacFadyen, G.Y. Lip // Arch. Intern. Med. - 2004. - № 164. - P. 1737-1748.

9. Muthumala A. Role of  $\beta$  adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis / A.Muthumala, F. Drenos, P. M. Elliott // Eur. J. Heart Fail. - 2008. - Vol. 10. - P. 3-13.

10. Lack of Association Between Adrenergic Receptor Genotypes and Survival in Heart Failure Patients Treated with Carvedilol or Metoprolol / A. Sehnert, S. Daniels, M. Elashoff [et al.] // JACC. - 2008. - Vol.52, № 8. - P. 644-651

#### Резюме

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность и полиморфизм гена  $\beta_1$ -адренорецепторов. Фокус выживаемости.

В ходе исследования было обследовано 64 пациента с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка, получавших лечение бисопрололом. В качестве конечной точки была определена смерть от сердечно-сосудистых причин. Нами были генотипированы 2 полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецепторов. Проведенный клинико-генетический анализ позволил установить связь между полиморфизмом гена  $\beta_1$ -адренорецепторов и выживаемостью. Было установлено повышение риска смерти у пациентов с Ser49Ser/ Arg389Gly гаплотипом.

**Ключевые слова:** полиморфизм, сердечная недостаточность, бета-блокаторы.

#### Резюме

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С. Хронічна серцева недостатність та поліморфізм гену  $\beta_1$ -адренорецепторів. Фокус на виживання.

У ході дослідження було обстежено 64 хворих з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, які отримували бісопролол. В якості кінцевої точки визначали смерть від серцево-судинних причин. Нами було генотиповано 2 поліморфізми гену  $\beta_1$ -адренорецепторів. Проведений клініко-генетичний аналіз дозволив встановити зв'язок між поліморфізмом гена  $\beta_1$ -адренорецепторів та виживаністю хворих. Підвищений ризик смерті спостерігався у пацієнтів з Ser49Ser/Arg389Gly гаплотипом.

**Ключові слова:** поліморфізм, серцева недостатність, бета-блокатори.

#### Summary

**Udovychenko M.M., Rudyk I.S.** *Chronic heart failure and polymorphism  $\beta_1$ -adrenoreceptors. Focus on survival.*

We examined 64 patients with HF and left ventricular systolic dysfunction who were treated with bisoprolol. End points (cardiovascular death) were determined through the contacts to the relatives. We genotyped 2 polymorphism in  $\beta_1$ -adrenoreceptor gene and performed a clinical-genetic analysis. Polymorphism of  $\beta_1$ -adrenoreceptor affects survival in our study. It was shown an increase in mortality in patients who had Ser49Ser/Arg389Gly haplotype.

**Key words:** polymorphism, heart failure, beta-blockers.

*Рецензенти: д.біол.н., проф.Б.П.Романюк  
д.мед.н., проф.Л.М.Іванова*

# ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ