

Поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів та віддалений прогноз хворих із серцевою недостатністю

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) на віддалений прогноз хворих із серцевою недостатністю (СН).

Матеріали та методи. Обстежено 195 хворих із СН II–IV ФК за NYHA (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік $(61,7 \pm 2,9)$ року). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ). Контрольну групу склали 30 осіб відповідного віку та статі без ознак СН. Титрування дози β -адреноблокаторів проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016). Для визначення типу поліморфізму гена β_1 -АР проводили забір венозної крові з подальшим виділенням ДНК із лімфоцитів за методом Вольфганга. Були синтезовані праймери гена β_1 -АР (за двома алелями — 49 і 389). За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часовому режимі визначали типи поліморфізму гена.

Результати та обговорення. У хворих із СН поліморфізм гена β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічається в 76,9 %, Ser49Gly — в 23,1 %. Поліморфізм гена β_1 -АР типу Arg389Arg зустрічається в 53,3 % хворих з хронічною серцевою недостатністю, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пацієнтів є гомозиготами за Gly389. Гаплотип гена β_1 -АР типу Ser49Ser-Arg389Arg зустрічається у 40,5 % хворих із СН, 28,7 % пацієнтів мають гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg та 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly. Виявлено зв'язок поліморфізму гена β_1 -АР з морфофункціональними параметрами серця при СН: хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри ЛШ (на 20,4 %) порівняно з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %) у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg). Хворі із СН та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %), а також негативну динаміку фракції викиду ЛШ (на — 5,2 %) протягом року. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із СН та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Згідно з проспективним спостережним дослідженням перебігу СН упродовж 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із СН, незалежно від поліморфізму гена β_1 -АР, відбувається погіршення систолічної функції ЛШ (зменшення величини фракції викиду) на тлі невисокої ЧСС. Найбільша смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β -адреноблокаторів Gly389Gly (55,6 %). Восьмирічна смертність хворих із СН має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -АР порівняно з гетерозиготними Ser49Gly (на 12,6 %; $p > 0,05$), та Gly389Gly (на 16,4 %; $p = 0,064$) порівняно з Arg389Gly.

Висновки. Хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри ЛШ у порівнянні з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя та правого шлуночка у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg). Хворі із СН та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя та правого шлуночка, а також негативну динаміку фракції викиду ЛШ протягом року. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із СН та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Упродовж 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із СН, незалежно від поліморфізму гена β_1 -АР, відбувається погіршення систолічної функції ЛШ на тлі невисокої ЧСС. Найбільша



**С.М. Пивовар,
Ю.С. Рудик,
Т.В. Лозик,
О.Б. Кротова**

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 фармакогенетики неінфекційних захворювань

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

Стаття надійшла до редакції
10 квітня 2018 р.

смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β_1 -АР Gly389Gly. Восьмирічна смертність хворих має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -АР.

Ключові слова:

серцева недостатність, β -адреноблокатори, β_1 -адренорецептори, ген, поліморфізм.

На сьогодні β -адреноблокатори (β -АБ) є обов'язковою складовою медикаментозного лікування хворих із серцевою недостатністю (СН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Їх застосування є логічним, оскільки активація симпатoadреналової системи, поряд з ренін-ангіотензиною, відіграє ключову роль на усіх етапах серцево-судинного континууму [3–5, 7, 16, 19].

Індивідуальний режим прийому та дозування препарату призначається лікарем методом спроб та помилок. На сьогодні невідомо про жодні біомаркери, які дозволили б прогнозувати дію препарату, що в когось із хворих в обраній дозі буде більш ефективним, на іншого не подіє, а в деякого спричинить небажану побічну дію терапії. У даному аспекті одним з можливих раціональних підходів до призначення препаратів, а саме β -АБ, може бути оцінка взаємовідношення реакції на лікування з урахуванням генетичних особливостей конкретного хворого [8–10].

Генетичну залежність дії ліків почали вивчати задовго до повного розшифрування геному. Чим більше вивчали геном людини, тим більше розуміли, що в основі індивідуальної реакції на лікарський засіб може лежати поліморфізм одного нуклеотиду — SNP (single nucleotide polymorphism). SNP — одностановковий варіант нуклеотидної послідовності в геномі, для котрої в певній популяції є різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкий алель зустрічається з частотою не менше 1 % [6].

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що генетичний поліморфізм β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) дозволяє виділити серед пацієнтів із СН «респондентів» до β -АБ, а висока поширеність в популяції окремих видів поліморфізму генів β_1 -АР робить можливим розробку індивідуальних схем лікування з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнтів [10, 11, 13].

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму гена β_1 -АР на віддалений прогноз хворих із СН.

Матеріали та методи

Обстежено 195 хворих із СН II–IV ФК за НУНА (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік $(61,7 \pm 2,9)$ року). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція ЛШ. Контрольну групу склали 30 осіб

відповідного віку та статі без ознак СН. Титування дози β -АБ проводили у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016) [18]. Для визначення типу поліморфізму гена β_1 -АР проводили забір венозної крові в пробірку з 0,3 мл 4 % цитрату натрію. У подальшому в ДНК з лімфоцитів за методом Вольфганга [2] були синтезовані праймери гена β_1 -АР (за двома алелями — 49 та 389). Прямі та зворотні праймери мали відповідно наступні нуклеотидні послідовності [17]:

5`-CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTCC-3`
та 5`-TGGGCTTCGAGTTCACCTGCT ATC-3`.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часовому режимі визначали типи поліморфізму гена за двома алелями — 49 та 389 [2].

Перевірку гіпотези про рівність середніх величин за двома групами проводили за допомогою двовибіркового t-критерію. Оцінку різниці серед частот ознак у групах проводили методом Пуассона. Під час перевірки статистичної гіпотези про рівність середніх для більш ніж двох груп одночасно застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA — Analysis of Variance). Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M — середня величина, SD — стандартне відхилення. Розрахунки проводились за допомогою пакета прикладної програми Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Встановлено, що у хворих із СН поліморфізм β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічався у 150 випадках (76,9 %), Gly49Ser — у 45 хворих (23,1 %) (табл. 1).

Серед осіб контрольної групи поліморфізм гена β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічався в 22 випадках (73,3 %), Gly49Ser — у 8 (26,7 %) (див. табл. 1). Достовірної різниці за частотою поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР між групами не виявлено.

Таблиця 1. Частота поліморфізму Ser49 гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		P
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Ser49Ser	150 (76,9 %)	22 (73,3 %)	> 0,05
Gly49Ser	45 (23,1 %)	8 (26,7 %)	> 0,05
Gly49Gly	0	0	—

104 хворих із СН (53,3 %) мали поліморфізм гена β_1 -АР Arg389Arg, 76 пацієнтів (40 %) — поліморфізм Arg389Gly, 15 (7,7 %) — Gly389Gly (табл. 2).

Серед осіб контрольної групи поліморфізм β_1 -АР типу Arg389Arg зустрічався в 17 випадках (56,7 %), поліморфізм типу Arg389Gly — у 10 (33,3 %), Gly389Gly — у 3 (10,0 %) (див. табл. 2). Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці за частотою даного поліморфізму між групами. Аналіз не виявив гендерних відмінностей у розподілі поліморфізмів гена β_1 -АР.

Проаналізовано частоти поєднання різних мутацій гена (гаплотип у хворих із СН та в контрольній групі) (табл. 3).

Не виявлено достовірної різниці в розподілі гаплотипів гена β_1 -АР у хворих із СН у порівнянні з референтною групою (див. табл. 3).

У ході дослідження було встановлено, що у хворих із СН та поліморфізмом гена β_1 -АР типу Ser49Gly кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ на 8,2 % більший порівняно з хворими з генотипом Ser49Ser ($p < 0,05$) та кінцево-систолический розмір (КСР) ЛШ — на 11,8 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Вилучення з даної групи хворих з цукровим діабетом (ЦД) продемонструвало підвищення достовірності різниці за величинами КДР та КСР ЛШ (табл. 5). Так, у хворих, що мають поліморфізм гена Ser49Ser, КДР ЛШ на 20,4 % менший у порівнянні з пацієнтами з поліморфізмом Gly49Ser ($p < 0,01$). Подібна закономірність спостерігалась й стосовно КСР ЛШ.

Подальші статистичні розрахунки дозволили встановити, що гомозиготні хворі за Gly389Gly мають значно більші порожнини правого шлуночка (ПШ) та лівого передсердя (ЛП) порівняно з носіями алеля Arg389Gly (табл. 6).

У ході дослідження встановлено, що хворі з гаплотипом гена β_1 -АР типу Ser49Ser-Gly389Gly мають достовірно більші розміри ЛП (на 22,5 %) та ПШ (на 42,3 %) порівняно з хворими з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg (табл. 7).

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у хворих з поліморфізмом гена типу Ser49Ser на тлі застосування β -АБ відбувається достовірне зниження ЧСС (на 12,4 %; $p < 0,05$) та підвищення фракції викиду ЛШ впродовж 1 року (на 9,8 %; $p < 0,05$) (табл. 8).

Водночас зменшення ЧСС на тлі застосування β -АБ у хворих з поліморфізмом гена Gly49Ser не має достовірного характеру. Величина ФВ ЛШ у цій підгрупі хворих також недостовірна (див. табл. 8).

У хворих з поліморфізмом гена типу Arg389Arg на тлі застосування β -АБ відбувається достовірне зниження ЧСС (на 15,5 %; $p < 0,05$) та підви-

Таблиця 2. Частота поліморфізму Arg389 гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		p
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Arg389Arg	104 (53,3 %)	17 (56,7 %)	> 0,05
Arg389Gly	76 (40 %)	10 (33,3 %)	> 0,05
Gly389Gly	15 (7,7 %)	3 (10,0 %)	> 0,05

Таблиця 3. Частота та вид гаплотипів гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		p
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Ser49Ser/Gly389Gly	15 (7,7 %)	3 (10,0 %)	> 0,05
Ser49Ser/Arg 389Gly	56 (28,7 %)	7 (23,3 %)	> 0,05
Ser49Ser/Arg389Arg	79 (40,5 %)	9 (30,0 %)	> 0,05
Ser49Gly/Arg389Arg	25 (12,8 %)	8 (26,7 %)	> 0,05
Ser49Gly/Arg 389 Gly	20 (10,3 %)	3 (10,0 %)	> 0,05

Таблиця 4. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛШ

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів		p
	Ser49Ser (n = 150)	Gly49Ser (n = 45)	
	КДР, см	6,1 ± 0,4	
КСР, см	4,8 ± 0,2	5,4 ± 0,3	< 0,05

Таблиця 5. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛШ у хворих із СН без ЦД

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів		p
	Ser49Ser (n = 102)	Gly49Ser (n = 30)	
	КДР, см	5,97 ± 0,3	
КСР, см	4,65 ± 0,4	5,89 ± 0,3	< 0,02

Таблиця 6. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛП та ПШ у хворих із СН

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів			p
	Gly389Gly (n = 15)	Arg389Gly (n = 76)	Arg389Arg (n = 104)	
	ЛП, см	4,9 ± 0,4*	3,9 ± 0,3*	
ПШ, см	3,7 ± 0,2*	2,7 ± 0,2*	2,5 ± 0,3*	< 0,05

Примітка. * — достовірність відмінностей між групами хворих. Розташування позначки на одному рівні свідчить про відсутність різниці, на різних рівнях — про значущу відмінність. Так само в табл. 10.

Таблиця 7. Гаплотип гена β_1 -АР та розміри ЛП і ПШ у хворих із СН

Параметри	Гаплотип		p
	Ser49Ser-Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser-Arg389Arg (n = 79)	
	ЛП, см	4,9 ± 0,4	
ПШ, см	3,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	< 0,05

Таблиця 8. Динаміка ЧСС, ФВ ЛШ та поліморфізм Ser49 гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Поліморфізм		p
	Ser49Ser (n = 150)	Gly49Ser (n = 45)	
Δ ЧСС, %	-12,4 \pm 0,4*	-10,5 \pm 0,6	< 0,05
Δ ФВ ЛШ, %	+9,8 \pm 0,2*	+8,2 \pm 0,2	> 0,05

Примітка. *Достовірність різниці параметрів у динаміці спостереження ($p < 0,05$). Так само в табл. 9—11.

Таблиця 9. Динаміка ЧСС, ФВ ЛШ та поліморфізм Arg389 гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Поліморфізм		
	Arg389Arg (n = 104)	Arg389Gly (n = 76)	Gly389Gly (n = 76)
Δ ЧСС, %	-15,5 \pm 0,5*	-12,8 \pm 0,3*	-5,3 \pm 0,6
Δ ФВ ЛШ, %	+11,7 \pm 0,3*	+9,3 \pm 0,3*	-8,3 \pm 0,1

щення фракції викиду ЛШ впродовж 1 року (на 11,7 %; $p < 0,05$) (табл. 9).

Достовірною динамікою вказаних параметрів спостерігалась і у хворих з поліморфізмом Arg389Gly, відсутній достовірний рівень змін при поліморфізмі Gly389Gly (див. табл. 9). Подальший аналіз дозволив встановити, що хворі із СН та гаплотипом гена β_1 -АР Ser49Ser-Gly389Gly мають негативну динаміку величини ФВ ЛШ (табл. 10).

Так, через 1 рік спостереження у підгрупі пацієнтів з гаплотипом гена Ser49Ser-Gly389Gly спостерігалось зниження величини ФВ ЛШ на 5,2 % ($p < 0,05$) (див. табл. 10) та відсутність динаміки ЧСС.

У хворих з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg величина ФВ ЛШ підвищилась на 8,8 % ($p < 0,05$), а ЧСС знизилась на 12,6 % ($p < 0,05$).

У підгрупах хворих з гаплотипами Ser49Gly-Arg389Arg та Ser49Gly-Arg389Gly не спостеріга-

лося достовірної динаміки величини ФВ ЛШ та ЧСС. У хворих з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Gly гена спостерігалось достовірне підвищення ФВ ЛШ — до 5,6 % та зниження ЧСС до 11,6 %.

У ході дослідження було визначено, що хворі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мають найбільшу частоту госпіталізацій впродовж 2 років у зв'язку з декомпенсацією СН (86,7 %). Ці дані є більш достовірними порівняно з частотою госпіталізацій у групі хворих з гаплотипами Ser49Ser/Arg389Gly, Ser49Ser/Arg389Arg і Ser49Gly/Arg389Arg (табл. 11).

Таким чином, аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що найбільш несприятливим гаплотипом гена β_1 -АР для перебігу СН є тип Ser49Ser/Gly389Gly. Хворі з даним гаплотипом мають негативну динаміку величини ФВ ЛШ протягом періоду спостереження (подаліше погіршення скоротливої здатності міокарда), погану хронотропну відповідь на застосування β -АБ та найбільшу частоту госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання.

У подальшому було досліджено 5-річний перебіг СН. У пацієнтів було визначено поліморфізм гена β_1 -АР за 389 та 49 алейями. Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 12.

Статистичний аналіз продемонстрував, що впродовж 1 року терапії β -АБ (бісопролол) відбувалося статистично значуще зростання величини ФВ ЛШ у групі хворих з поліморфізмом β_1 -АР Arg389Arg (на 11,7 %; $p < 0,05$); у групі з поліморфізмом Arg389Gly — на 6,1 % ($p < 0,05$). У групі хворих з поліморфізмом Gly389Gly відбувалося недостовірне зниження ФВ ЛШ (на 4,1 %; $p > 0,05$) (табл. 13).

Вищеописані зміни ФВ ЛШ відбувалися на тлі достовірного зниження ЧСС у групі хворих з поліморфізмом β_1 -АР Arg389Arg (на 19,1 %; $p < 0,05$); з поліморфізмом Arg389Gly (на 12,8 %; $p < 0,05$). Однак у групі хворих з поліморфізмом

Таблиця 10. Залежність динаміки ЧСС та ФВ ЛШ від гаплотипу гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Гаплотип				
	Ser49Ser/Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/Arg389Arg (n = 25)	Ser49Gly/Arg389Gly (n = 20)
Δ ФВ ЛШ, %	-5,2 \pm 0,2*	+5,6 \pm 0,3*	+8,8 \pm 0,4*	+6,2 \pm 0,3	+3,1 \pm 0,2
Δ ЧСС, %	-1,2 \pm 0,2	-11,6 \pm 0,8*	-12,6 \pm 0,6*	-11,1 \pm 0,8	-10,8 \pm 0,9

Таблиця 11. Частота госпіталізацій хворих впродовж 2 років та гаплотип β_1 -АР

Гаплотип	p			
		Ser49Ser/Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/Arg389Arg (n = 79)
13 (86,7 %)*	< 0,05			
19 (33,9 %)*				
25 (31,6 %)*				
12 (48,0 %)*				
11 (55 %)*				

Gly389Gly не спостерігалось достовірного зниження ЧСС (табл. 14).

Аналіз добової максимально переносимої дози бісопрололу показав, що у групі хворих з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly вона на 11,5 % більша порівняно з хворими з іншими гаплотипами (табл. 15).

У даній групі хворих (гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly), незважаючи на більшу добову дозу бісопрололу, зменшення ЧСС було тільки на 10,2/хв, порівняно з 18,1/хв у хворих з іншими гаплотипами ($p < 0,05$) (табл. 16).

При аналізі динаміки величини ФВ ЛШ впродовж 5 років спостереження виявлено її зменшення незалежно від виду поліморфізму гена (табл. 17).

Слід зазначити, що в динаміці спостереження ЧСС була достовірно нижчою через 5 років терапії, порівняно з періодом включення до НДР. Так, у групі хворих з поліморфізмом гена Arg389Arg ЧСС зменшилася на 16,1 % ($p < 0,05$), з поліморфізмом Arg389Gly – на 12,5 % ($p < 0,05$). У групі хворих з поліморфізмом Gly389Gly достовірного зниження ЧСС не спостерігалось (табл. 18).

При аналізі 5-річної смертності було встановлено, що в групі хворих з поліморфізмом гена Gly389Gly вона склала 55,6 %, тоді як серед хворих «носіїв» Arg389 – 19,0 % ($p < 0,05$) (табл. 19).

Статистичний аналіз також продемонстрував, що серед гомозиготних хворих за гліцином (Gly389Gly), які померли впродовж 5 років спостереження, величина ФВ ЛШ була на 36 % меншою, ніж у групі гомо- та гетерозиготних хворих за аргініном (Arg389Arg + Arg389Gly) ($p = 0,051$) (табл. 20).

Достовірної різниці в 5-річній смертності серед груп хворих з різним типом поліморфізму гена β_1 -АР типу Ser49Gly не виявлено (табл. 21).

Проведено аналіз смертності хворих із СН впродовж 8 років спостереження (табл. 22). Статистичний розрахунок із застосуванням методу χ^2 не продемонстрував достовірного впливу поліморфізму на виживання хворих.

Подальший аналіз дозволив побудувати криві виживання (Каплана–Мейера). Встановлено, що гомозиготне носійство алеля Ser49 на рівні тенденції підвищує кумулятивний ризик смерті впродовж 8 років на 12,6 % ($p > 0,05$).

Дані щодо залежності 8-річної смертності хворих із СН та поліморфізм Arg389Gly гена β_1 -АР представлені в табл. 23.

При побудові кривих виживання Каплана–Мейера було встановлено, що гомозиготне носійство алеля Gly389Gly підвищує кумулятивний ризик смерті впродовж 8 років на 16,4 % ($p = 0,064$).

Таблиця 12. Характеристика хворих із СН, що ввійшли до когорти 5-річного спостереження ($n = 106$)

Показник	Абс. (%)
Чоловіки	62 (58,5)
Жінки	44 (41,5)
Середній вік, роки (M \pm m)	(66,9 \pm 1,0)
Післяінфарктний кардіосклероз	72 (67,9)
Гіпертонічна хвороба	106 (100)

Таблиця 13. Динаміка величини ФВ ЛШ у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до дослідження	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 53)	34,1 \pm 5,6	38,1 \pm 2,3	< 0,05
Arg389Gly (n = 40)	34,6 \pm 2,3	36,7 \pm 1,6	< 0,05
Gly389Gly (n = 13)	33,9 \pm 1,2	32,5 \pm 1,6	> 0,05

Таблиця 14. Динаміка ЧСС у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 53)	82,1 \pm 7,7	66,4 \pm 3,5	< 0,05
Arg389Gly (n = 40)	80,5 \pm 3,1	70,2 \pm 1,2	< 0,05
Gly389Gly (n = 13)	79,8 \pm 2,5	73,7 \pm 1,9	> 0,05

Таблиця 15. Середня добова доза бісопрололу у хворих із СН

Ser49Ser/Gly389Gly	Інші гаплотипи	p
7,25 \pm 5,3	6,5 \pm 7,5	= 0,06

Таблиця 16. Динаміка величини ЧСС у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ залежно від гаплотипу гена β_1 -АР

Ser49Ser/Gly389Gly	Інші гаплотипи	P
-10,2 \pm 2,1	-18,1 \pm 6,3	< 0,05

Таблиця 17. Динаміка ФВ ЛШ у хворих із СН впродовж 5 років лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 5 років спостереження	p
Arg389Arg (n = 45)	38,8 \pm 6,1	34,5 \pm 5,3	= 0,32
Arg389Gly (n = 36)	36,5 \pm 3,1	35,1 \pm 2,8	= 0,45
Gly389Gly (n = 8)	34,3 \pm 2,8	31,8 \pm 3,1	= 0,88

Таблиця 18. Динаміка ЧСС у хворих із СН впродовж 5 років лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 45)	80,3 \pm 6,3	67,4 \pm 2,3	< 0,05
Arg389Gly (n = 36)	78,4 \pm 2,8	68,6 \pm 4,3	< 0,05
Gly389Gly (n = 8)	85,5 \pm 3,7	72,6 \pm 5,9	> 0,05

Таблиця 19. П'ятирічна смертність хворих із СН та поліморфізм гена β_1 -АР (Arg389Gly)

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Arg389Arg + Arg389Gly	Gly389Gly	
19,0 %	55,6 %	< 0,05

Таблиця 20. Величина ФВ ЛШ у хворих із СН, які померли впродовж 5 років

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Arg389Arg + Arg389Gly	Gly389Gly	
43,1 ± 5,3 %	31,5 ± 3,5 %	= 0,051

Таблиця 21. П'ятирічна смертність хворих із СН та поліморфізм гена β_1 -АР Ser49Gly

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Ser49Ser	Ser49Gly	
25,9 %	13,3 %	> 0,05

Таблиця 22. Восьмирічна смертність хворих із СН та поліморфізм Ser49Gly (n = 105)

Результат захворювання	Поліморфізм гена β_1 -АР		Достовірність
	Ser49Ser	Ser49Gly	
Виживання	62 (59,0 %)	19 (18,1 %)	$\chi^2 = 1,34$
Смерть	21 (20,0 %)	3 (2,9 %)	p > 0,05

Таблиця 23. Восьмирічна смертність пацієнтів із СН та поліморфізм Arg389Gly (n = 100)

Результат захворювання	Поліморфізм гена β_1 -АР			Достовірність
	Arg389Arg	Arg389Gly	Gly389Gly	
Виживання	36 (36,0 %)	29 (29,0 %)	9 (9,0 %)	$\chi^2 = 1,28$
Смерть	16 (16,0 %)	5 (5,0 %)	5 (5,0 %)	p > 0,05

За даними літератури, 64,3 % американського населення є гомозиготним за нуклеотидом Arg389 гена β_1 -АР, 28,6 % — гетерозиготи (Arg/Gly389), 7,1 % — гомозиготи (Gly389) [13]. Даних про поширеність поліморфізму β_1 -АР у слов'янській популяції нами не знайдено. Є дані про те, що частота мутації гена Gly389 серед осіб європейської раси досягає 30 % [17].

Незважаючи на те, що виявлені тенденції носять попередній характер у зв'язку з невеликою кількістю обстежених хворих, можна припустити, що найбільш несприятливим для клінічного перебігу СН є гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly. У пацієнтів з цим гаплотипом, частота якого, за нашими даними, не перевищує 10 %, незважаючи на терапію β -АБ, спостерігається подальше зниження ФВ ЛШ і найбільша частота госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією СН. Отримані дані погоджуються з даними інших літературних джерел, котрі свідчать, що полімор-

фізм β_1 -АР може мати суттєвий вплив на лікування β -АБ. Передбачається, що результати аналізу будуть покладені в основу створення фармакогенетичного профілю пацієнта, що дозволить запропонувати максимально ефективну схему лікувальних заходів для запобігання розвитку СН і підвищити ефективність лікування [1, 14, 15].

На сьогодні в багатьох лікарів існує помилкове уявлення про фармакогенетичне тестування як про дуже складний, вартісний і недоступний метод. Фармакогенетичне тестування ґрунтується на рутинній полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) і, що не менш важливо, проводиться лише один раз у житті. При цьому у хворого потрібно взяти лише 1 мл крові з вени, і немає значення, коли береться матеріал для фармакогенетичного тестування: при загостренні захворювання або в період ремісії, до або після їди, й т. ін. Що стосується вартості, то для визначення одного поліморфізму вона не перевищує вартості інших досліджень, що виконуються за допомогою ПЛР (наприклад, на вірусний гепатит або ВІЛ). Крім того, нині активно розробляються так звані ДНК-чипи, за допомогою яких у хворого можна швидко виявити кілька десятків генетичних поліморфізмів, що визначають чутливість до тих чи інших лікарських засобів. Один такий фармакогенетичний ДНК-чип дозволено до застосування в Європі (Амплічип Р-450), і він створений для вибору нейролептиків і антидепресантів, а також режимів їх дозування. Ймовірно, незабаром будуть створені кардіологічні, пульмонологічні, гастроентерологічні, онкологічні, психіатричні та інші чипи. Йдеться про створення в недалекому майбутньому фармакогенетичного паспорта пацієнта. При цьому лікар, навіть при першій зустрічі з пацієнтом, за допомогою його фармакогенетичних даних може обрати найбільш ефективний і безпечний препарат в оптимальному дозуванні [20].

Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів типу Ser49Ser зустрічається у 76,9 %, Ser49Gly — у 23,1 %. Поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів типу Arg389Arg зустрічається у 53,3 % хворих з хронічною серцевою недостатністю, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пацієнтів є гомозиготами за Gly389.

2. Гаплотип гена β_1 -адренорецепторів типу Ser49Ser-Arg389Arg зустрічається у 40,5 % хворих із серцевою недостатністю; 28,7 % пацієнтів мають гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg та 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly.

3. Виявлено зв'язок поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів з морфофункціональними параметрами серця при серцевій недостатності: хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри лівого шлуночка (на 20,4 %) у порівнянні з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %) у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg).

4. Хворі з хронічною серцевою недостатністю та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %), а також негативну динаміку фракції викиду лівого шлуночка (на 5,2 %) впродовж 1 року.

5. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із серцевою

недостатністю та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -адренорецепторів.

6. Згідно із проспективним спостережним дослідженням перебігу серцевої недостатності протягом 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із серцевою недостатністю, незалежно від поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів, відбувається погіршення систолічної функції лівого шлуночка (зменшення величини фракції викиду) на тлі невисокої ЧСС. Найбільша смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β -адренорецепторів Gly389Gly (55,6 %).

7. Восьмирічна смертність хворих із серцевою недостатністю має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -адренорецепторів порівняно з гетерозиготними Ser49Gly (на 12,6 %; $p > 0,05$), та Gly389Gly (на 16,4 %; $p = 0,064$) порівняно з Arg389Gly.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар; збір даних — С.М. Пивовар, О.Б. Кротова; лабораторне обстеження хворих — Т.В. Лозик; статистична обробка — С.М. Пивовар; огляд літератури — С.М. Пивовар; написання тексту — С.М. Пивовар; редагування статті — Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик, О.Б. Кротова.

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. — № 1. — С. 24—31.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
3. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів // Укр. тер. журн. — 2016. — № 3. — С. 50—55.
4. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у дорослих / Ред. Л.Г. Воронков. — К.: Четверта хвиля, 2014. — 47 с.
5. Рудик Ю.С., Попович А.С., Висоцька О.В., Страшненко Г.М. Поліморфізм C825T (rs5443) гена b3-субодиниці G-протеїну та перебіг серцевої недостатності // Укр. тер. журн. — 2016. — № 2. — С. 46—52.
6. Brookes A.J. The essence of SNP // Gene. — 1999. — Vol. 234. — P. 177—186.
7. Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 6. — P. 2111—2115. doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.041.
8. Cresci S., Kelly R.J., Cappola T.P. et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 432—444. doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.009.
9. Fiuzat M., Neely M.L., Starr A.Z. 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. — Vol. 15. — P. 258—266. doi.org/10.3410/f.717961685.793464442.
10. Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — P. 451—458.
11. Hae-Young Lee, Wook-Jin Chung, Hui-Kyung Jeon. 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. — Vol. 31. — P. 277—287. doi.org/10.3904/kjim.2015.043.
12. 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.
13. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-adrenergic receptor genotype influence the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // Pharmacogenetics. — 2003. — Vol. 13. — P. 379—382. doi.org/10.1097/00008571-200307000-00002.
14. Lee H.Y., Cho H.J., Kim H.Y. et al. Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study // Korean J. Intern. Med. — 2014. — Vol. 29. — P. 754—763. doi.org/10.3904/kjim.2014.29.6.754.
15. Lee S.E., Cho H.J., Lee H.Y. et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry // Eur. J. Heart Fail. — 2014. — Vol. 16. — P. 700—708. doi.org/10.1002/ejhf.91.
16. Leonid Voronkov, Elena Filatova, Alina Lyashenko et al. 36 months survivability and its predictors in patients with chronic heart failure and decreased fraction of left ventricular ejection depending on sex // Eureka: health sciences. — 2017. — N 5. — P. 44—49. doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00408.
17. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G. et al. The polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay // Lancet. — 1999. — Vol. 13. — P. 353—356. doi.org/10.1016/s0140-6736(99)00549-8.
18. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.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 // Eur. Heart J. — 2016. — P. 123 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
19. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and

outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.*— 2013.— Vol. 1.— P. 21—28. doi.org/10.1016/j.jchf.2012.09.002.

20. Yoguev D., Basheer M., Blotnick S., Caraco Y., Muszkat M. Effects

of sex and the common ADRB1 389 genetic polymorphism on the hemodynamic response to dobutamine. *Pharmacogenet Genomics.*— 2015.— Vol. 25.— P. 555—563. doi.org/10.1097/fpc.000000000000174.

С.Н. Пивовар, Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик, О.Б. Кротова

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

Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов и отдаленный прогноз больных с сердечной недостаточностью

Цель работы — исследовать влияние полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) на отдаленный прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 195 больных с СН II–IV ФК по NYHA (130 мужчин и 65 женщин, средний возраст $(61,7 \pm 2,9)$ года). Критериями включения были: подписание информированного согласия, систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Контрольную группу составили 30 человек соответствующего возраста и пола без признаков СН. Титрование дозы β -адреноблокаторов проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2016). При определении типа полиморфизма гена β_1 -АР проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК из лимфоцитов методом Вольфганга. Синтезированы праймеры гена β_1 -АР (по двум аллелям — 49 и 389). С помощью полимеразной цепной реакции в реальном временном режиме определяли типы полиморфизма гена.

Результаты и обсуждение. У больных с СН полиморфизм гена β_1 -АР типа Ser49Ser встречается в 76,9 %, Ser49Gly — в 23,1 %. Полиморфизм гена β_1 -АР типа Arg389Arg встречается у 53,3 % больных с СН, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пациентов являются гомозиготами по Gly389. Гаплотип гена β_1 -АР типа Ser49Ser-Arg389Arg встречается у 40,5 % больных с СН, у 28,7 % — гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg и 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly. Выявлена связь полиморфизма гена β_1 -АР с морфофункциональными параметрами сердца при СН: больные с полиморфизмом Ser49Gly имеют большие размеры ЛЖ (на 20,4 %) по сравнению с гомозиготами (Ser49Ser). Больные с полиморфизмом типа Gly389Gly имеют большие размеры левого предсердия (на 22,5 %) и правого желудочка (на 42,3 %) по сравнению с гетерозиготными (Gly389Arg). Больные с СН и гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly имеют низкую ЧСС, большие полости левого предсердия (на 22,5 %) и правого желудочка (на 42,3 %), а также негативную динамику фракции выброса ЛЖ (на 5,2 %) на протяжении года. Наиболее положительное влияние β -адреноблокаторов наблюдается у больных с СН и гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Согласно данным проспективного наблюдательного исследования течения СН на протяжении 5 лет, несмотря на применение бисопролола, у больных с СН, независимо от полиморфизма гена β_1 -АР, происходит ухудшение систолической функции ЛЖ (уменьшение фракции выброса) на фоне невысокой ЧСС. Наибольшая смертность наблюдается у больных с полиморфизмом гена β_1 -АР Gly389Gly (55,6 %). Восемилетняя смертность больных с СН имеет тенденцию к увеличению у гомозиготных носителей аллеля Ser49Ser β_1 -АР по отношению к гетерозиготам Ser49Gly (на 12,6 %; $p < 0,05$) и на 16,4 % ($p = 0,064$) при Gly389Gly генотипе по сравнению с носителями Arg389Gly аллеля.

Выводы. Больные с полиморфизмом Ser49Gly имеют большие размеры ЛЖ в сравнении с гомозиготами (Ser49Ser). Больные с полиморфизмом типа Gly389Gly имеют большие размеры левого предсердия и правого желудочка по сравнению с гетерозиготными (Gly389Arg). Больные с СН и гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly имеют низкую ЧСС, большие полости левого предсердия и правого желудочка, а также негативную динамику фракции выброса ЛЖ на протяжении года. Наиболее положительное влияние β -адреноблокаторов наблюдается у больных с СН и гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. На протяжении 5 лет, несмотря на применение бисопролола, у больных с СН, независимо от полиморфизма гена β_1 -АР, происходит ухудшение систолической функции ЛЖ на фоне невысокой ЧСС. Наибольшая смертность наблюдается у больных с полиморфизмом гена β_1 -АР Gly389Gly. Восемилетняя смертность больных имеет тенденцию к увеличению у гомозиготных носителей аллеля Ser49Ser β_1 -АР.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, β_1 -адренорецепторы, ген, полиморфизм.

S.M. Pyvovar, Yu.S. Rudyk, T.V. Lozyk, O.B. Krotova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

The polymorphism of a gene β_1 -adrenoreceptors and a long-term forecast of patients with heart failure

Objective — to investigate of the effect of polymorphism β_1 -adrenoreceptors (β_1 -AR) gene on the long-term prognosis of patients with heart failure (HF).

Materials and methods. The investigation involved 195 patients with NYHA HF II–IV (130 men and 65 women, mean age was (61.7 ± 2.9)). The following inclusion criteria were applied: the signed informed consent, systolic left ventricular dysfunction. The control group consisted of 30 age- and sex-matched subjects without HF signs. The titration of the dose of β -adrenoblockers was carried out in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of HF (2016). To determine the type of β_1 -AR gene polymorphism,

venous blood was sampled, followed by isolation of DNA from lymphocytes by the Wolfgang method. Primers of the β_1 -AR gene were synthesized (two 49 and 389 alleles). With the help of polymerase chain reaction in real time mode, the types of polymorphism of the gene were determined.

Results and discussion. In patients with HF, the polymorphism of the β_1 -AR gene of the Ser49Ser type occurs in 76.9 %, Ser49Gly in 23.1 %. Polymorphism of the β_1 -AR gene of the Arg389Arg type occurs in 53.3 % of patients with HF, Gly389Arg in 40 %, 7.7 % of patients are homozygous for Gly389. The haplotype of the β_1 -AR gene of the Ser49Ser-Arg389Arg type is found in 40.5 % of patients with HF; 28.7 % of the patients had a haplotype of Ser49Ser-Gly389Arg, 10.3 % of Ser49Gly-Gly389Arg, 12.8 % of Ser49Gly-Arg389Arg, and 7.7 % of Ser49Ser-Gly389Gly. The polymorphism β_1 -AR gene was correlated with morpho-functional heart parameters: the patients with Ser49Gly polymorphism had large left ventricle sizes (by 20.4 %) in comparison with homozygotes (Ser49Ser). The patients with polymorphism such as Gly389Gly have large dimensions of the left atrium (by 22.5 %) and a right ventricle (by 42.3 %) in comparison with heterozygous (Gly389Arg). The patients with HF and with the haplotype Ser49Ser-Gly389Gly have lower heart rate, large cavities of the left atrium (by 22.5 %) and right ventricle (by 42.3 %), as well as negative dynamics of the left ventricular ejection fraction (by 5.2 %) throughout the year. The most positive impact β -adrenoblockers is observed in patients with HF with the haplotype Ser49Ser-Arg389Arg β_1 -AR gene. According to the prospective observational study of HF flow for 5 years, despite the use of bisoprolol in patients with HF, independence from the polymorphism β_1 -AR gene, there is a worsening of left ventricular systolic function (reduction of ejection fraction) against a background of low heart rate. The highest mortality is observed in patients with polymorphism β_1 -AR Gly389Gly gene (55.6 %). The 8-year mortality of patients with HF tends to increase in the homozygous carriers of Ser49Ser β_1 -AR allele with respect to Ser49Gly heterozygotes (by 12.6 %, $p < 0.05$) and by 16.4 % ($p = 0.064$) with Gly389Gly genotype, compared with carriers of Arg389Gly alleles.

Conclusions. The patients with polymorphism of Ser49Gly have larger left ventricle sizes in comparison with homozygotes (Ser49Ser). The patients with polymorphism such as Gly389Gly have large dimensions of the left atrium and right ventricle as compared to heterozygous (Gly389Arg). The patients with HF and with the haplotype Ser49Ser-Gly389Gly have a low heart rate, large cavities of the left atrium and right ventricle, as well as negative dynamics of the left ventricular ejection fraction throughout the year. The most positive effect of β -adrenoblockers is observed in patients with HF with a Ser49Ser-Arg389Arg haplotype β_1 -AR gene. For 5 years, despite the use of bisoprolol, in patients with HF, regardless of the polymorphism of the β_1 -AR gene, there is a deterioration in the systolic function of the left ventricle against a background of low heart rate. The highest mortality was observed in patients with polymorphism of the β_1 -AR Gly389Gly gene. The 8-year mortality of patients tends to increase in the homozygous carriers of Ser49Ser β_1 -AR allele.

Key words: heart failure, β -adrenoblockers, β -adrenergic receptors, gene, polymorphism.