

УДК: 616.12-008.46-092-06:616.12-008.313.2:575.174.015.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.183384

ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ СИСТЕМИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

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

Мета роботи: вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю.

Матеріал та методи. Включено 286 хворих з серцевою недостатністю на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. Із них, 25 (8,7 %) хворих мали фібриляцію передсердь. Проводилось генотипування за 4 поліморфізмами (Gly389Arg гена β_1 -адренорецепторів, Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів, Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів та Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїна) за допомогою полімеразноланцюгової реакції. Генетико-епідеміологічний аналіз здійснювався за допомогою програми SNPStats.

Результати. Пацієнти з серцевою недостатністю з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -адренорецепторів мають нижчий ризик розвитку фібриляції передсердь (ВШ=0,14 (0,03-0,61), $p=0,0043$, ко-домінантна модель спадковості).

Дані про зниження ризику фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю при генотипі G/C поліморфізму – Gly389Arg гена β_1 -адренорецепторів підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ=0,15 (0,03–0,64), $p=0,0012$), у домінантній (ВШ=0,23 (0,08–0,69), $p=0,0029$) та лог-аддитивній (ВШ=0,40 (0,17–0,94), $p=0,019$) моделях спадковості.

Висновки. Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що вроджені генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути пов'язані з розвитком фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю

Ключові слова: фібриляція передсердь, β_1 -адренорецептори, β_2 -адренорецептори, G-протеїн, серцева недостатність, поліморфізм, ген, ризик

Copyright © 2019, S. Pyvovar, I. Rudyk, T. Lozyk, V. Galchinskaya, T. Bondar.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Серцева недостатність (СН) – важлива проблема охорони здоров'я в більшості країн світу [1]. Наявність у хворих з СН фібриляції передсердь (ФП) значно обтяжує прогноз і погіршує якість життя. У більшості пацієнтів ФП призводить до подальшого зниження толерантності до фізичного навантаження, зменшує коронарний і церебральний судинні резерви [2]. Поряд з цим, ФП значно підвищує ризик артеріальних емболій [3]. У той же час СН може бути причиною розвитку ФП. Поширена у літніх пацієнтів дисфункція діастолі лівого шлуночка (ЛШ) сприяє розвитку ремодельованню лівого передсердя (ЛП) і асоційована зі збільшенням ризику розвитку ФП в 5,26 разів у порівнянні з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією [4]. Генетична варіабельність становить основу фенотипічної мінливості людини та має величезне значення для пояснення відмінностей у схильних до мультифакторних захворювань. Виявлення генетичних предикторів, що визначають особливості перебігу та прогноз поширених хвороб, є одним з ключових напрямків в сучасній медицині [5]. Дослідження поліморфізмів генів системи β -адренорецепції як при СН так і при ФП вважається перспективними, оскільки активація симпатико-адреналової системи є важливою ланкою патогенезу обох патологій [6].

β -адренорецептори (β -АР) – парні трансмембранні протеїни, що знаходяться на клітинах всього

організму, включаючи кардіоміоцити та гладенькі міоцити судин. Існує три підкласи АР (β_1 , β_2 , β_3). β_1 - та β_2 -АР впливають на фізіологію серцево-судинної системи (ССС). При СН у системі β -адренорецепції виникають зміни, що включають зниження кількості β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) та їх матричної РНК. Активність β_2 -АР, на відміну від β_1 -АР, при СН не пригнічується, тому поліморфізм міокардіальних β_2 -АР може мати велике значення в етіології СН та, можливо, в розвитку ускладнень [7]. β -АР реалізують стимуляцію катехоламінів на внутрішньоклітинні процеси через цитозольний G-протеїн – гетеротример, що складається з трьох субодиниць: α , β та γ . G-протеїни експресуються в усіх клітинах людини. Найбільш частий С825Т поліморфізм гена β_3 -субодиниці (GNB3) пов'язаний з підвищенням активності сигнальних шляхів. У ССС даний поліморфізм першочередно впливає на реактивність судин та ріст кардіоміоцитів [8]. Однак, чи впливає вказана геномна варіація на перебіг СН, в тому числі й на аритмогенез, згідно з попередніми дослідженнями, залишається незрозумілим [8]. У свою чергу в генезі розвитку ФП мають велике значення має гіперкатехолемія [5] що є невід'ємним супутником СН. Реалізуються ці ефекти теж через систему β -адренорецепції. Поряд з цим, дані про генетичні чинники в розвитку та прогресуванні як СН так і ФП є суперечливими [9]. Це спонукає до проведення нових досліджень.

Метою дослідження є вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку ФП у хворих з СН.

2. Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на клінічній базі відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ „Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”. Протокол цього перспективного дослідження було затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Інституту терапії. Усі проведені процедури, за участю пацієнтів, було виконано у відповідності з етичними нормами Гельсінської декларації. З січня 2015 року по червень 2019 року ми включили до дослідження хворих та проводили за ними перспективне спостереження (протягом 2 років). Хворі були залучені до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Включення пацієнтів відбувалося після підписання інформованої згоди та окремої згоди на проведення генетичних досліджень.

У дослідження залучили 286 хворих з СН (86 жінок та 200 чоловіків) європеїдної раси. Критерії залучення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН – II–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, замісна гормональна терапія L-тироксинам, тиреосупресивне лікування, клінічний чи субклінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

Контрольну групу склали 55 здорових осіб (без наявності ішемічної хвороби серця, СН, тиреоїдної патології). Із них 18 жінок (32,7 %) та 37 – чоловіків (67,3 %). Середній вік склав 57,0 [52,0; 65,0] років. Статистичний аналіз не виявив виразної різниці за розподілом частот статі та віку між контрольною групою та хворими з СН (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика популяції, що вивчалася

Параметри	Контрольна група (n=55)	Хворі з СН (n=286)	P
Вік, роки	57,0 [52,0; 65,0]	58,0 [54,0; 67,0]	0,134
Чоловіки, n (%)	37 (67,3)	200 (69,9)	0,854
Жінки, n (%)	18 (32,7)	86 (30,1)	

Діагностування СН та ФП, а також лікування хворих виконали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2, 4].

Хворі з СН були розподілені на 2 групи: у першу увійшли 261 (91,3 %) пацієнти, які не мали в анамнезі фібриляції передсердь; у другу – 25 (8,7 %) хворих

що мали в анамнезі ФП. Групи хворих не відрізнялися між собою за статтю та віком (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика груп хворих з СН за наявністю ФП

Параметри	Групи хворих з СН (n=286)		P
	Без ФП (n=261)	з ФП (n=25)	
Вік, роки	58,0 [54,0; 67,0]	58,0 [55,0; 66,5]	0,870
Стать, чоловіки, n (%)	179 (68,6)	21 (84,0)	0,105

Відбір поліморфізмів і генотипування. При відборі генних поліморфізмів, використовувалися три основних критерії:

- 1) локалізація в генах системи β -адренорецепції;
- 2) частота мінорної алелі в європейській популяції $\geq 5\%$ за даними HarMap;
- 3) мала кількість або відсутність досліджень щодо ролі того чи іншого поліморфізму при ФП.

Для відбору поліморфізмів використовувалися бази даних dbSNP, SNPinfo і SNPnexus [10, 11]. Всього було відібрано 4 поліморфізму в 3 генах. У табл. 3 наведені специфічні праймери для генотипування. Лабораторний персонал не знав, до якої групи належать пацієнти; 10 % всіх зразків ДНК генотипувалися повторно з метою контролю якості.

Кров для молекулярно-генетичних досліджень відбирали в вакуутайнери VACUTEST з K3EDTA (Vacutest, Італія). ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», Російська Федерація). Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі мінус 20 °C не більше 3 місяців. Генотипування поліморфних сайтів генів β_1 -адренорецепторів (β_1 -AP) (rs1801253; c.1165G>C; p.Gly389Arg), β_2 -адренорецепторів (β_2 -AP) (rs1042714; c.79C>G; p.Gln27Glu) і гена β_3 -субодиниці G-протеїну (GN β_3) (rs5443; c.825C>T; p.Ser275) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПЛР РВ) з використанням наборів реактивів («Синтол», Російська Федерація) відповідно до інструкції виробника. Для генотипування поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP (rs1801252; c.145A>G; p.Ser49Gly) використовували TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID C_8898508_10) і Universal PCR Master Mix (Ref. 4304437) (Thermo Fisher Scientific, США) в відповідно до TaqMan® Universal PCR Master Mix USER GUIDE (Applied Biosystems by Life Technologies, США). Ампліфікацію проводили за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad, США). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software (США).

Всі вивчені нами поліморфізми були в рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4). Це виключало ймовірність помилки генотипування.

Таблиця 3

Характеристика вивчених поліморфізмів

Ген	Поліморфізм	Нуклеотидна заміна	Амінокислотна заміна	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймери для полімеразної ланцюгової реакції
β_1 -AP	rs1801253	c.1165G>C	Gly389Arg	F: ccccgactccgcaaggcctccag R: gactgctctgctgcgcgcaggggc
β_1 -AP	rs1801252	c.145A>G	p.Ser49Gly	F: ctggttgctgcctcccgccagcga R: gcccgcagccgctgtctcagcagt
β_2 -AP	rs1042714	c.79C>G	p.Gln27Glu	F: tgcgccggaccacgacgtcacgcag R: aaagggacgaggtgtgggtgtggg
GN β_3	rs5443	c.825C>T	p.Ser275	F: agagcatcatctgcggcatcacgtc R: gtggccttctccctcagtgccgcc

Таблиця 4
Рівновага Харді–Вайнберга (значення р)

Поліморфізм	Контрольна група (n=52)	Хворі з СН (n=286)	Загалом
Gly389Arg гена β_1 -AP	0,55	0,22	0,14
Ser49Gly гена β_1 -AP	0,55	0,44	0,17
Gln27Glu гена β_2 -AP	0,43	0,16	0,09
Ser275 гена GN β_3	0,65	1	1

Статистичну обробку проводили за допомогою програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 (free-download full Version). Застосовували методи біомедицинської статистики: аналіз нормальності розподілу показників – за допомогою критерію Шапіро-Уїлка; кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію – Манна-Уїтні; різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквартильний діапазон (Q25–Q75) (оскільки їх розподіл відрізнявся від нормального).

Генетико-епідеміологічний аналіз здійснювався за допомогою on-line програми SNPStats з поправкою за віком та статтю [12]. Вивчення закономірностей розподілу частот алелів проводили за рівнянням Харді-Вайнберга. Виконували аналіз ризику виникнення залежної ознаки у різних модалях спадковості за допомогою відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p<0,05$.

5. Результати досліджень

У групі хворих на СН генотип G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -AP асоційований зі зниженням ризику розвитку ФП (ВШ=0,14 (0,03–0,61), $p=0,004$, ко-домінантна модель спадковості) (табл. 5).

Дані про зниження ризику розвитку ФП у хворих з СН при генотипі G/C поліморфізму – Gly389A гена β_1 -AP підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ=0,15 (0,03–0,64), $p=0,0012$), у доміантній (ВШ=0,23 (0,08–0,69), $p=0,003$) та лог-аддитивній (ВШ=0,40 (0,17–0,94), $p=0,019$) моделях спадковості. Поправка статистичного аналізу з урахуванням статті та віку не призвела до зміни результатів.

Таблиця 5

Взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -АРі та ризиком розвитку ФП у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Без ФП	З ФП	ВШ (95 % ДІ)	p	ІКА	РХВ
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389A гена β_1 -AP (n=280)							
Кодомінантна	G/G	135 (52,7 %)	20 (83,3 %)	1,00	0,004	160,1	0,22
	G/C	99 (38,7 %)	2 (8,3 %)	0,14 (0,03–0,61)			
	C/C	22 (8,6 %)	2 (8,3 %)	0,64 (0,14–2,93)			
Домінантна	G/G	135 (52,7 %)	20 (83,3 %)	1,00	0,002	160,1	
	G/C-C/C	121 (47,3 %)	4 (16,7 %)	0,23 (0,08–0,69)			
Рецесивна	G/G-G/C	234 (91,4 %)	22 (91,7 %)	1,00	1	169,0	
	C/C	22 (8,6 %)	2 (8,3 %)	1,00 (0,22–4,58)			
Надмірнодомінантна	G/G-C/C	157 (61,3 %)	22 (91,7 %)	1,00	0,001	158,5	
	G/C	99 (38,7 %)	2 (8,3 %)	0,15 (0,03–0,64)			
Лог-аддитивна	–	–	–	0,40 (0,17–0,94)	0,019	163,5	
Поліморфізм Ser49Gly гена β_1 -AP (n=286)							
Кодомінантна	G/G	193 (74,2 %)	18 (72,0 %)	1,00	0,77	176,1	0,44
	A/G	64 (24,6 %)	7 (28,0 %)	1,16 (0,46–2,92)			
	A/A	3 (1,1 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)			

Продовження таблиці 5

1	2	3	4	5	6	7	8
Домінантна	G/G A/G-A/A	193 (74,2 %) 67 (25,8 %)	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)	1,00 1,12 (0,45–2,79)	0,82	174,6	0,44
Рецесивна	G/G-A/G A/A	257 (98,8 %) 3 (1,1 %)	25 (100 %) 0 (0 %)	1,00 0,00 (0,00–NA)	0,49	174,2	
Надмірnodомінантна	G/G-A/A A/G	196 (75,4 %) 64 (24,6 %)	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)	1,00 1,18 (0,47–2,95)	0,73	174,5	
Лог-аддитивна	–	–	–	1,05 (0,44–2,53)	0,91	174,6	
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP (n=284)							
Кодомінантна	C/C	109 (42,1 %)	10 (40 %)	1,00	0,98	176,4	0,16
	C/G	110 (42,5 %)	11 (44 %)	1,10 (0,45–2,69)			
	G/G	40 (15,4 %)	4 (16 %)	1,09 (0,32–3,69)			
Домінантна	C/C	109 (42,1 %)	10 (40 %)	1,00	0,83	174,4	
	C/G-G/G	150 (57,9 %)	15 (60 %)	1,09 (0,47–2,53)			
Рецесивна	C/C-C/G	219 (84,6 %)	21 (84 %)	1,00	0,94	174,5	
	G/G	40 (15,4 %)	4 (16 %)	1,04 (0,34–3,20)			
Надмірnodомінантна	C/C-G/G	149 (57,5 %)	14 (56 %)	1,00	0,88	174,4	
	C/G	110 (42,5 %)	11 (44 %)	1,07 (0,47–2,45)			
Лог-аддитивна	–	–	–	1,07 (0,47–2,45)	0,85	174,4	
Поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$ (n=284)							
Кодомінантна	C/C	134 (51,7 %)	15 (60 %)	1,00	0,71	175,8	1
	C/T	105 (40,5 %)	8 (32 %)	0,69 (0,28–1,68)			
	T/T	20 (7,7 %)	2 (8 %)	0,69 (0,28–1,68)			
Домінантна	C/C	134 (51,7 %)	15 (60 %)	1,00	0,44	173,9	
	C/T-T/T	125 (48,3 %)	10 (40 %)	0,72 (0,31–1,66)			
Рецесивна	C/C-C/T	239 (92,3 %)	23 (92 %)	1,00	0,96	174,5	
	T/T	20 (7,7 %)	2 (8,0 %)	1,04 (0,23–4,74)			
Надмірnodомінантна	C/C-T/T	154 (59,5 %)	17 (68,0 %)	1,00	0,41	173,8	
	C/T	105 (40,5 %)	8 (32,0 %)	0,70 (0,29–1,67)			
Лог-аддитивна	–	–	–	0,82 (0,42–1,61)	0,55	174,1	

Примітки: IKA – інформаційний критерій Акаїке; PXB – рівновага Харді-Вайнберга

Аналіз також продемонстрував, що для поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -AP мало місце відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих з ФП ($p=0,021$) за рахунок браку гетерозигот (8,33 % серед хворих з ФП проти 38,7 % в групі без ФП) (табл. 6).

Таблиця 6

Точний тест рівноваги Харді-Вайнберга
(поліморфізм Gly389A гена β_1 -AP)

Групи хворих	Алелі					
	N1-1	N1-2	N2-2	N1	N2	p*
Усі хворі (n=280)	156	100	24	413	149	0,22
Без ФП (n=256)	136	99	22	371	143	0,53
З ФП (n=24)	20	2	2	42	6	0,02

Примітка: * – вірогідність різниці в розподілу алелів у групі (згідно до розрахунків on-line калькулятора SNPStats [12])

У групі хворих з СН без ФП та у когорті всіх хворих з СН, відхилення рівноваги Харді-Вайнберга не спостерігалось (табл. 6).

За іншими поліморфізмами, що вивчалися, статистично-значущої різниці не було виявлено.

4. Обговорення результатів дослідження

ФП – одна з найбільш поширених та несприятливих аритмій. За даними епідеміологічних досліджень дана патологія подвоює смертність у кардіологічних хворих та є причиною 1/3 тромбоемболічних епізодів [13]. ФП також є фактором розвитку та прогресування СН. Передбачається, що в значній частині випадків ідіопатична ФП є спадково-зумовленою. Поряд з цим, при вторинній ФП не виключається генетичний компонент, оскільки у різних хворих при однаковій тяжкості первинної патології, дане порушення ритму розвивається з різною частотою [14]. Молекулярні дослідження ФП зосереджені в основному в 2 напрямках:

1) виявлення генів, мутації в яких приводять до виникнення аритмії (успадкування таких аритмій здійснюється за класичним Мендельським типом);

2) вивчення поліморфізму різних генів, так званих генів схильності або генів-кандидатів.

Скринінг генів схильності, вивчення їх поліморфізму – важливий напрямок сучасної генетики. Мета цих досліджень – ідентифікувати не тільки тригерні фактори, відповідальні за виникнення пароксизмальних форм ФП, а й чинники, що призводять до її хронізації [14].

Про значущість ролі спадковості у розвитку ФП одним з перших висловилися Н. Gould et al. (1978) [15]. Автори припустили спадкову природу ФП в декількох поколіннях однієї сім'ї, спостереження за якої тривало протягом 36 років [15]. Основна кількість публікацій про генеалогію ФП доводиться на 90-і роки ХХ століття. У класичній роботі описуються окремі сім'ї, серед кількох членів яких мала місце ФП і/або тріпотіння передсердь [16]. За даними Фремінгемського дослідження [17] ФП у батьків збільшує ризик розвитку ФП для потомства. Пріоритет постулювання аутосомно-домінантною моделі ФП належить J. Girona et al. [18]. Вони описали 2 сім'ї, в яких 20 з 70 обстежених мали пароксизмальну або постійну форму ФП. R. Brugada et al. [16] провели клінічне, електрофізіологічне та генетичне дослідження 6 іспанських сімей з ФП. В обстежених родинах ФП виявлено у 50 з 132 родичів. Генетичний аналіз виявив, що ген, відповідальний за ФП в цих сім'ях, локалізована на хромосомі 10q в регіоні 10q22-24. Генотипування хворих з ФП виявило локус патологічного гена між D10S1694 і D10S1786. Захворювання успадковується з високою пенетрантністю. Автори також припускали ймовірність того, що гени, асоційовані з ФП можуть бути гени системи β -адренорецепції (β -АР, α -АР та G-протеїн) [16].

Ген β_1 -АР локалізований в хромосомі 10q24-26. Відомо два клінічно-значущих поліморфізми, пов'язані з одонуклеотидними замінами: в позиції 49 (позаклітинний N-термінальний сайт), асоційований з заміною амінокислоти серина (Ser) на гліцин (Gly) та в позиції 389 (внутрішньоклітинний карбокситермінальний сайт) – з заміною аргініну (Arg) на гліцин. Частота алелі Gly в європейській популяції становить 0,23 [19]. Були очікування, що носії генотипу Arg389Arg (CC) матимуть нижчий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), ніж люди з «диким» генотипом (GG). Тим часом оцінка його впливу на перебіг серцевої патології дала набагато скромніші результати. Вірогідними були відмінності лише в ЧСС та в рівні діастолічного АТ у носіїв різних генотипів [19], в інших же дослідженнях було показано, що люди з генотипом Arg389Arg мали лише незначуще збільшення ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [20]. Щодо асоціації поліморфізму Gly389A гена β_1 -АР з ризиком розвитку ФП, у літературі є досить мало даних. Було виявлено тенденцію в підвищенні ризику розвитку ФП у гетерозиготних (Gly389Arg) хворих [5]. За результатами іншої робо-

ти, генотип Arg389Arg був достовірно асоційований з ФП [21].

Нами було встановлено, що хворі з СН з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик розвитку ФП (ВШ=0,14 (0,03–0,61), $p=0,0043$, ко-домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику розвитку ФП у хворих з СН при генотипі G/C поліморфізму – Gly389A гена β_1 -АР підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ=0,15 (0,03–0,64), $p=0,0012$), у доміантній (ВШ=0,23 (0,08–0,69), $p=0,0029$) та лог-аддитивній (ВШ=0,40 (0,17–0,94), $p=0,019$) моделях спадковості. Ці дані співставні з результатами інших дослідників, котрі встановили, що ФП зустрічалось рідше у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією, що є носіями гетерозиготного генотипу GC гена β_1 -АР (поліморфізм Arg389Gly) (ВШ 0,39 (0,17–0,82) в порівнянні з іншими генотипами [22].

Іншим частим поліморфізмом гена β_1 -АР – є заміна амінокислоти серина (алель А) на гліцин (алель G) в 49-му положенні (Ser49Gly). Частота алелі Gly становить 0,14 в європейській популяції [23]. Дослідження *in vitro* показали, що гомозиготи по Ser (генотип AA) мають нижчу іфункціональну активність аденілатциклази в порівнянні з носіями алелі G, але більш чутливі до стимуляції адреналіном [24]. У іншому дослідженні не було виявлено відмінностей за базальною активністю аденілатциклази, але підтверджено високу чутливість до тривалого впливу агоністів [25]. Висока чутливість до тривалої стимуляції катехоламінами проявляється у зменшенні кількості рецепторів та в ослабленні їх реакції. Тому поліморфізм гена β_1 -АР GG був названий в цих роботах «кардіопротективним». У клінічних дослідженнях гомозиготних хворих за Gly було продемонстровано, що вони мають нижчу ЧСС в спокої [26]. У двох дослідженнях пацієнтів з дилатативною кардіоміопатією було показано, що носії алелі Gly мали нижчий ризик смерті [27, 28]. Автори пов'язували цей факт із впливом на аритмогенез. У доступній літературі є суперечливі дані про вплив вищеприписаного поліморфізму β_1 -АР на ризик ФП при різних захворюваннях. У одному з досліджень, гетерозиготний варіант гена β_1 -АР за поліморфізмом Ser49Gly виявився одним з генетичних предикторів виникнення як первинної, так і вторинної ФП [29]. За результатами іншої роботи, генотипи Ser49Ser і Arg389Arg асоційовані з ФП [21]. Поряд з цим, в іншій роботі з включенням понад 500 осіб з ФП не було виявлено зв'язку між поліморфізмом β_1 -АР Ser49Gly та розвитком ФП [30].

Нам не вдалося виявити вірогідної асоціації ризику розвитку ФП при СН з поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -АР.

Ген β_2 -АР локалізується в хромосомі 5q31_32. У той час, як β_1 -АР тільки активують G-протеїн (Gs), β_2 -АР також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [31]. Значущими мутаціями є Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Ile. Gly16Arg та Gln27Glu знаходяться в позаклітинній частині

рецептора, в той час як Thr164Ile – на трансмембранному домені, а Val34Met є рідкісною мутацією в першому трансмембранному портовому домені [32]. Пропорція малих β_2 -АР поліморфізмів в популяції виглядає наступним чином: Arg16, Glu27, Ile164 – 39 %, 43 % і менше 5 % відповідно, з рідкісною пропорцією Met34 [31]. Для деяких поліморфізмів показана міжнетнічна варіабельність в частоті алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35 %, у афроамериканців – 21 %, у китайців – 7 % [33, 34]. Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) в положенні 79 гена β_2 -АР призводить до заміни глютаміна (Gln) на глютамінову кислоту (Glu) в 27 кодоні (rs1042714). Алель C називають алелем «дикого типу», оскільки найчастіше зустрічається в популяції, а алель глютамінової кислоти, зустрічається в популяції рідше, тому називається «мутантним». Алельні частоти C та G в загальній популяції складають 0,55/0,45 відповідно [32]. Дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний з чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції [34]. Роботи *in vitro* показали, що Glu27 алельний варіант має високу ступінь десенсибілізації по відношенню до Arg16 варіанту, після введення ізопреналіну [31]. Передбачається, що алель Glu27, має більш високий ступінь стійкості до понижуючої регуляції, ніж дикий, оскільки він викликає зміни в конформації β_2 -АР [31]. За даними літератури, асоціація поліморфізму Gln27Glu β_2 -АР з клінічним перебігом СН досить неоднозначна. В 2002 році була досліджена толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН та виявлено, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість, порівнюючи до групи з Gln16/Gln27 поліморфізмом [28]. Вони також звернули увагу, що зниження толерантності до фізичних вправ завжди передують декомпенсації СН [28]. Дослідники вивчали поліморфізм β_2 -АР та β_2 -АР 5' LC Arg19Cys у хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [31]. В ході аналізу було виявлено, що поліморфізм β_2 -АР Arg16 та Gln27 можуть бути пов'язані з низьким ризиком розвитку СН [31]. У той же час, інші вчені в 2004 році дослідили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізми β_1 -АР Arg389Gly, β_2 -АР Arg16Gly і Gln27Glu, але не знайшли значної кореляції з СН [35]. У двох дослідженнях вивчався вплив поліморфізмів гена β_2 -АР на ризик розвитку та прогресування СН. В Італійському дослідженні було включено 236 хворих з СН і 230 здорових добровольців. Не було виявлено асоціацій між поліморфізмами Arg16Gly, Gln27Glu та перебігом СН [35]. Інша група дослідників повідомила про результати рандомізованого дослідження з включенням великої кількості хворих з ішемічною та ідіопатичною кардіоміопатією. Не було виявлено впливу поліморфізму 16 і 27 гена β_2 -АР на ризик розвитку та особливості перебігу СН [36]. Комісарової С. М., та інш. (2015) на основі багатофакторного аналізу встановили, що наявність епізодів нестійкої пароксизмальної ектопічної активності частіше асоціювалося з пацієнтами –

носіями гетерозиготного генотипу GC гена β_2 -АР (поліморфізм Gln27Glu) (ВШ 1,76 (1,02–3,06)) [22].

Нам не вдалося виявити вірогідної асоціації ризику розвитку ФП при СН з поліморфізмом Gln27Glu гена β_2 -АР.

β_1 - та β_2 -АР реалізують стимуляцію катехоламінів на внутрішньоклітинні процеси через цитозольний G-протеїн – гетеротример, що складається з трьох субодиниць: α , β та γ [37]. G-протеїн в свою чергу впливає на класичний шлях цАМФ/протеїнкіназа [38]. Активна форма G-протеїну (Gs), що, зв'язуючись з аллостеричним центром аденілатциклази, активує утворення цАМФ. цАМФ служить регулятором активності багатьох ферментів. β_1 -АР тільки активують G-протеїн (Gs). β_2 -АР, поряд з цим, також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [38]. G-протеїни експресуються в усіх клітинах людини. Найбільш частий C825T поліморфізм гена β_3 -субодиниці (GNB3) [8]. Не зважаючи на те, що T поліморфізм є функціонально неактивним, він призводить до усіченого (альтернативного) сплайсингу екзону 9 (GNB3) і в рештці-решт до „усіченої” β_3 -субодиниці G-протеїну. Така змієна субодиниця підвищує α -адренергічну активацію та пов'язана з підвищенням активності сигнальних шляхів [8]. Даний поліморфізм первинно впливає на реактивність судин та ріст кардіоміоцитів [8]. T-алель має велику поширеність серед представників негроїдної раси, порівняно з європейцями [39]. Приблизно 50 % африканців є гомозиготами за GNB3 TT генотипом. У той же час, лише 10 % європейців є такими. У генетичному дослідженні „Перебіг СН у Афроамериканців” (AHeFT), гомозиготи за T алелем (GNB3 TT) мали найбільш несприятливий перебіг патології в групі плацебо та отримували найбільшу користь від терапії [39]. Є поодинокі та досить суперечливі результати досліджень впливу генотипу GNB3 TT на перебіг СН у європейців. На відміну від цього, в дослідженні AHeFT не отримано даних про вплив генотипу GNB3 TT на ремоделювання міокарду у хворих з СН. В додаток до даних, отриманих в дослідженні AHeFT, в іншій роботі продемонстровано, що алель GNB3 T може асоціюватися зі збільшенням аритмічних подій у хворих з СН [40]. Було також продемонстровано, що мутація гена GNB3 була пов'язана зі зворотнім ремоделюванням після імплантації ресинхронізуючого приладу у хворих з СН [41].

У літературі ми не знайшли даних про вплив даного поліморфізму на ризик розвитку ФП.

Нам також не вдалося знайти вірогідного зв'язку поліморфізму поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$ з ФП.

Проведення статистичного аналізу наших даних продемонструвало, що для поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мало місце відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих з ФП ($p=0,021$), ймовірно, за рахунок браку гетерозигот. Той факт, що всі вивчені нами поліморфізми в контрольній групі були в рівновазі Харді-Вайнберга, мало ймовірно, що мали місце помилки генотипування [42].

За даними літератури [43], умовою виконання закону Харді-Вайнберга є: випадковість схрещування в популяції. Мається на увазі однакову ймовірність схрещування між усіма особинами, що входять до складу популяції. Порушення її у людини можуть бути пов'язані з кровноспоріднених шлюбами. У цьому випадку в популяції підвищується кількість гомозигот.

Ще одна причина порушення закону Харді-Вайнберга – це так звана асортативність шлюбів, яка пов'язана з не випадковістю вибору шлюбного партнера. Наприклад, виявлена певна кореляція між подружжям за коефіцієнтом інтелекту. Асортативність може бути позитивною або негативною і відповідно підвищувати мінливість в популяції або знижувати її. Асортативність впливає не на частоти алелів, а на частоти гомо- і гетерозигот.

Умовами для виконання закону Харді-Вайнберга також є: відсутність мутацій та міграцій як в популяцію, так і з неї; не повинно бути природного відбору; популяція повинна мати досить великі розміри, в іншому випадку навіть при дотриманні інших умов будуть спостерігатися чисто випадкові коливання частот генів (так званий дрейф генів).

На нашу думку, ймовірними причинами відхилення рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих з ФП з поліморфізмом Gly389A гена β_1 -АР є мала її чисельність та велика міграція населення у регіоні [44].

Обмеження дослідження. Наше дослідження обмежене кількістю хворих, видами поліморфізмів, що вивчалися та періодом спостереження. Це не дало змоги проводити аналіз асоціації генів з частотою виникнення інших видів, окрім ФП, ектопічної активності міокарда.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення генетичних предикторів ектопічної активності міокарда та описання їх фенотипу є актуальним завданням сучасної кардіології, оскільки порушення ритму значно погіршує перебіг СН. Досягнення даної мети дає змогу стратифікації групи хворих СН високого ризику ускладнень та оптимізації їх медикаментозної/інтервенційної терапії.

Збільшення числа хворих з СН. Тривалості спостереження, видів поліморфізмів, допоможе виділити більш чутливі предиктори розвитку порушення ектопії міокарда у даній категорії пацієнтів.

7. Висновки

1. Вроджені генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути пов'язані з розвитком ФП у хворих з СН.

2. Пацієнти з СН з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик розвитку ФП (ВШ=0,14 (0,03–0,61), $p=0,004$, ко-домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику розвитку ФП у хворих з СН при генотипі G/C поліморфізму – Gly389A гена β_1 -АР підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ=0,15 (0,03–0,64), $p=0,001$), у доміантній (ВШ=0,23 (0,08–0,69), $p=0,003$) та лог-аддитивній (ВШ=0,40 (0,17–0,94), $p=0,019$) моделях спадковості.

3. Не виявлено вірогідного впливу поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР, поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР та поліморфізму Ser275 гена GNB₃ на ризик розвитку ФП у хворих з СН.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Henkel, D. M., Redfield, M. M., Weston, S. A., Gerber, Y., Roger, V. L. (2008). Death in heart failure: a community perspective. *Death in Heart Failure. Circulation: Heart Failure*, 1 (2), 91–97. doi: <http://doi.org/10.1161/circheartfailure.107.743146>
2. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37 (27), 2129–2200. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
3. You, J. J., Singer, D. E., Howard, P. A., Lane, D. A., Eckman, M. H., Fang, M. C. et al. (2012). Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (2), e531S–e575S. doi: <http://doi.org/10.1378/chest.11-2304>
4. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B. Et. al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37 (38), 2893–2962. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
5. Бабенко, А. Ю., Костарева, А. А., Гринева, Е. Н., Савицкая, Д. А., Солнцев, В. Н. (2014). Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β_1 -адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая медицина*, 10 (2), 22–31.
6. Bielecka-Dabrowa, A., Sakowicz, A., Pietrucha, T., Misztal, M., Chruściel, P., Rysz, J., Banach, M. (2017). The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Scientific Reports*, 7 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09564-9>
7. Metaxa, S., Missouri, C., Mavrogianni, D., Miliou, A., Oikonomou, E., Toli, E. et al. (2018). Polymorphism Gln27Glu of β_2 Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Current Vascular Pharmacology*, 16 (6), 618–623. doi: <http://doi.org/10.2174/1570161115666170919180959>
8. Sheppard, R., Hsieh, E., Damp, J., Elkayam, U., Kealey, A., Ramani, G. et al. (2016). GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, 9 (3). doi: <http://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002683>
9. Olesen, M. S., Nielsen, M. W., Haunsø, S., Svendsen, J. H. (2013). Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *European Journal of Human Genetics*, 22 (3), 297–306. doi: <http://doi.org/10.1038/ejhg.2013.139>

10. Dayem Ullah, A. Z., Lemoine, N. R., Chelala, C. (2012). SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Research*, 40 (W1), W65–W70. doi: <http://doi.org/10.1093/nar/gks364>
11. Xu, Z., Taylor, J. A. (2009). SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Research*, 37 (suppl_2), W600–W605. doi: <http://doi.org/10.1093/nar/gkp290>
12. Sole, X., Guino, E., Valls, J., Iñiesta, R., Moreno, V. (2006). SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 22 (15), 1928–1929. doi: <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
13. Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J. et al. (2014). Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 129 (8), 837–847. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005119>
14. Шульман, В. А., Никулина, С. Ю., Исаченко, О. О., Аксюткина, Н. В., Романенко, С. Н., Максимов, В. Н. и др. (2006). Генетические аспекты фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*, 46, 57–60.
15. Gould, L., Ramana Reddy, C. V., Becker, W. H. (1978). The sick sinus syndrome. A study of 50 cases. *Journal of Electrocardiology*, 11 (1), 11–14. doi: [http://doi.org/10.1016/s0022-0736\(78\)80023-5](http://doi.org/10.1016/s0022-0736(78)80023-5)
16. Brugada, R., Tapscott, T., Czernuszewicz, G. Z., Marian, A. J., Iglesias, A., Mont, L. et al. (1997). Identification of a Genetic Locus for Familial Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 336 (13), 905–911. doi: <http://doi.org/10.1056/nejm199703273361302>
17. Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R. B. et al. (2004). Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 291, 2851–2855. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.291.23.2851>
18. Girona, J., Domingo, A., Albert, D., Casaldàliga, J., Mont, L., Brugada, J., Brugada, R. (1997). Fibrilación auricular familiar. *Revista Española de Cardiología*, 50 (8), 548–551. doi: [http://doi.org/10.1016/s0300-8932\(97\)73262-7](http://doi.org/10.1016/s0300-8932(97)73262-7)
19. Jones, A. (2002). The Gly389Arg beta-1 adrenoceptor polymorphism and cardiovascular disease: time for a rethink in the funding of genetic studies? *European Heart Journal*, 23 (14), 1071–1074. doi: <http://doi.org/10.1053/euhj.2001.3150>
20. Fu, C., Wang, H., Wang, S., Shi, Y., Zhou, X., Sun, K. et al. (2008). Association of beta (1)-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clinical Biochemistry*, 41 (10-11), 773–778. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.02.002>
21. Nascimento, B. C. do, Pereira, S. B., Ribeiro, G. S., Mesquita, E. T. (2012). Beta1 – adrenergic receptor polymorphisms associated with atrial fibrillation in systolic heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 98 (5), 384–389. doi: <http://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000037>
22. Комиссарова, С. М., Ниязова, С. С., Чакова, Н. Н., Красько, О. В. (2015). Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*, 6 (122), 75–80. doi: <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-6-75-80>
23. Aquilante, C. L., Yarandi, H. N., Cavallari, L. H., Andrisin, T. E., Terra, S. G., Lewis, J. F. et al. (2008). β -Adrenergic receptor gene polymorphisms and hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. *The Pharmacogenomics Journal*, 8 (6), 408–415. doi: <http://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500490>
24. Levin, M. C., Marullo, S., Muntaner, O., Andersson, B., Magnusson, Y. (2002). The Myocardium-protective Gly-49 Variant of the β 1-Adrenergic Receptor Exhibits Constitutive Activity and Increased Desensitization and Down-regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (34), 30429–30435. doi: <http://doi.org/10.1074/jbc.m200681200>
25. Rathz, D. A., Brown, K. M., Kramer, L. A., Liggett, S. B. (2002). Amino Acid 49 Polymorphisms of the Human β 1 - Adrenergic Receptor Affect Agonist-Promoted Trafficking. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 39 (2), 155–160. doi: <http://doi.org/10.1097/00005344-200202000-00001>
26. Ranade, K., Jorgenson, E., Sheu, W. H.-H., Pei, D., Hsiung, C. A., Chiang, F. et al. (2002). A Polymorphism in the β 1 Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. *The American Journal of Human Genetics*, 70 (4), 935–942. doi: <http://doi.org/10.1086/339621>
27. Borjesson, M., Magnusson, Y., Hjalmarson, A. et al. (2000). A novel polymorphism in the gene coding for the β 1 adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *European Heart Journal*, 21 (22), 1853–1858. doi: <http://doi.org/10.1053/euhj.1999.1994>
28. Wagoner, L. E., Craft, L. L., Zengel, P., McGuire, N., Rathz, D. A., Dorn, G. W., Liggett, S. B. (2002). Polymorphisms of the β 1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *American Heart Journal*, 144 (5), 840–846. doi: <http://doi.org/10.1067/mhj.2002.125325>
29. Никулина, С. Ю., Шульман, В. А., Кузнецова, О. О. и др. (2008). Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 4 (2), 13–18.
30. Parvez, B., Chopra, N., Rowan, S., Vaglio, J. C., Muhammad, R., Roden, D. M., Darbar, D. (2012). A Common β 1-Adrenergic Receptor Polymorphism Predicts Favorable Response to Rate-Control Therapy in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 59 (1), 49–56. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.061>
31. Panebra, A., Wang, W. C., Malone, M. M., Pitter, D. R. G., Weiss, S. T., Hawkins, G. A., Liggett, S. B. (2010). Common ADRB2 Haplotypes Derived from 26 Polymorphic Sites Direct β 2-Adrenergic Receptor Expression and Regulation Phenotypes. *PLoS ONE*, 5 (7), e11819. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0011819>
32. Brodde, O.-E. (2008). β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacology & Therapeutics*, 117 (1), 1–29. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.07.002>

33. Biolo, A., Salvaro, R., Clausell, N., Silvello, D., Santos, K. G., Rohde, L. E. (2010). Impact of β -2 Thr164Ile and combined β -adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43 (6), 565–571. doi: <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500052>
34. Taira, C., Carranza, A., Mayer, M., Di Verniero, C., Opezzo, J., Hocht, C. (2008). Therapeutic Implications of Beta-Adrenergic Receptor Pharmacodynamic Properties. *Current Clinical Pharmacology*, 3 (3), 174–184. doi: <http://doi.org/10.2174/157488408785747719>
35. Covolo, L., Gelatti, U., Metra, M., Nodari, S., Picciche, A., Pezzali, N. et al. (2004). Role of β 1- and β 2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *European Heart Journal*, 25 (17), 1534–1541. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.015>
36. Matkovich, S. J., Van Booven, D. J., Hindes, A., Kang, M. Y., Druley, T. E., Vallania, F. L. M. et al. (2010). Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *Journal of Clinical Investigation*, 120 (1), 280–289. doi: <http://doi.org/10.1172/jci39085>
37. Naga Prasad, S. V., Nienaber, J., Rockman, H. A. (2001). β -Adrenergic axis and heart disease. *Trends in Genetics*, 17 (10), S44–S49. doi: [http://doi.org/10.1016/s0168-9525\(01\)02487-8](http://doi.org/10.1016/s0168-9525(01)02487-8)
38. Xiao, R. P. (2001). Beta-adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the beta2-adrenergic receptor to G(s) and G(i) proteins. *Science Signaling*, 2001 (104), re15–re15. doi: <http://doi.org/10.1126/stke.2001.104.re15>
39. McNamara, D. M., Taylor, A. L., Tam, S. W., Worcel, M., Yancy, C. W., Hanley-Yanez, K. et al. (2014). G-Protein Beta-3 Subunit Genotype Predicts Enhanced Benefit of Fixed-Dose Isosorbide Dinitrate and Hydralazine. *JACC: Heart Failure*, 2 (6), 551–557. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.04.016>
40. Chemello, D., Rohde, L. E., Santos, K. G., Silvello, D., Goldraich, L., Pimentel, M. et al. (2010). Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Europace*, 12 (5), 686–691. doi: <http://doi.org/10.1093/europace/euq040>
41. Schmitz, B., De Maria, R., Gatsios, D., Chrysanthakopoulou, T., Landolina, M., Gasparini, M. et al. (2014). Identification of genetic markers for treatment success in heart failure patients: insight from cardiac resynchronization therapy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 7 (6), 760–770. doi: <http://doi.org/10.1161/circgenetics.113.000384>
42. Понасенко, А. В., Кутихин, А. Г., Хуторная, М. В., Рутковская, Н. В., Кондюкова, Н. В., Одаренко, Ю. Н. и др. (2017). Влияние полиморфизмов генов иммунного ответа, фосфорнокальциевого и липидного обмена на риск развития инфекционного эндокардита. *Инфекция и иммунитет*, 7 (2), 130–140. doi: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-130-140>
43. Георгиевский, А. Б. (2011). К истории закона Харди–Вейнберга. *Историко-биологические исследования*, 3 (1), 63–75.
44. Сьомченко, В. В., Рубан, А. А. (2018). Аналіз внутрішнього та зовнішнього міграційного руху населення України. *Економіка і суспільство*, 16, 959–964.

Received date 09.09.2019

Accepted date 12.11.2019

Published date 30.11.2019

Пивовар Сергій Миколайович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039
E-mail: sn_p@ukr.net

Рудик Юрій Степанович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачий відділом, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039

Лозик Тетяна Валентинівна, науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039

Гальчінська Валентина Юрївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії, лабораторія імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039

Бондар Тетяна Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, лабораторія імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, Державна установа «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пр. Л. Малої, 2 а, м. Харків, Україна, 61039