

Кулаець Н. М., канд. мед. наук, докторант кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

## Асоціація поліморфізмів генів $\beta_1$ -, $\beta_2$ -адренорецепторів та LGALS-3 із перебігом серцевої недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця

### Резюме

**Мета** – вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР) та LGALS-3 із перебігом серцевої недостатності (СН) у хворих з ішемічною хворобою серця.

**Матеріали та методи.** Обстежено 201 пацієнта із СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. До контрольної групи увійшли 43 здорових осіб, зіставного віку та статі. Проводили генотипування за 4 поліморфізмами (rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -АР, rs1042714 гена  $\beta_2$ -АР та rs2274273 гена LGALS-3). Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica for Windows Release 10.0 та SNPStats.

**Результати.** У хворих із СН алель А поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -АР асоціюється зі зниженням ризику повторної госпіталізації (ПГ) протягом року (відношення шансів (ВШ) = 0,44 (0,20–0,98),  $p = 0,036$ , домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику ПГ у хворих із СН за наявності алелі А поліморфізму rs1801252 підтверджуються й у лог-адитивній (ВШ = 0,44 (0,20–0,96),  $p = 0,027$ ) та тенденційно у надмірно домінантній (ВШ = 0,48 (0,21–1,06),  $p = 0,059$ ) моделях спадковості. Аналіз продемонстрував більшу частоту поширеності алелі А поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -АР у групі хворих із СН, які не мали ПГ, порівняно з пацієнтами із ПГ (14,9 проти 7,0 %, відповідно;  $\chi^2 = 4,304$ ;  $p = 0,039$ ). Алель А поліморфізму зазначеного гена також асоційована зі зниженням ризику постійної форми фібриляції передсердь (ФП) (ВШ = 0,34 (0,14–0,84),  $p = 0,018$ , домінантна модель спадковості). Закономірність підтверджується у надмірно-домінантній моделі (ВШ = 0,27 (0,11–0,69),  $p = 0,0048$ ) та у кодомінантній (ВШ = 0,28 (0,11–0,72),  $p = 0,0081$ ) моделях спадковості. Алель А (A/G-A/A) поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 асоційована зі збільшенням ризику ФП у хворих СН (ВШ = 6,63 (1,31–33,53),  $p = 0,032$ , кодомінантна модель спадковості). Дані про збільшення ризику ФП, за умови наявності алелі А поліморфізму rs1801252 підтверджуються й у рецесивній (ВШ = 5,12 (1,08–24,24),  $p = 0,017$ ) та лог-адитивній (ВШ = 2,11 (1,13–3,94),  $p = 0,015$ ) моделях спадковості. Ризик ПГ у хворих із СН і супутнім цукровим діабетом 2-го типу зростає у хворих, які мають гетерозиготний (G/C) поліморфізм rs1801253 гена  $\beta_1$ -АР (ВШ = 3,91 (1,03–14,87),  $p = 0,0041$ ).

**Висновки.** Перебіг СН асоціюється із генетичними відмінностями  $\beta_1$ -АР, зокрема алель А поліморфізму rs1801252 зменшує ризик ПГ протягом року (14,1 проти 27,0 % відповідно; ВШ = 0,44;  $p = 0,036$ , домінантна модель спадковості) та ФП (18,3 проти 39,5 % відповідно; ВШ = 0,34;  $p = 0,018$ , домінантна модель спадковості). Ризик ПГ у хворих із СН і супутнім цукровим діабетом є вищим за умови гетерозиготного (G/C) поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -АР (24,4 проти 11,1 % відповідно; ВШ = 3,91;  $p = 0,0041$ ). Алель А поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 асоційована зі збільшенням ризику ФП у хворих із СН (20,0 проти 4,7 % відповідно; ВШ = 6,63,  $p = 0,032$ , кодомінантна модель спадковості). Не виявлено вірогідної асоціації поліморфізму rs1042714 гена  $\beta_2$ -АР із перебігом СН.

**Ключові слова:** ризик, повторна госпіталізація, фібриляція передсердь, цукровий діабет, післяінфарктний кардіосклероз, мутація.

**Вступ.** Патогенез серцевої недостатності (СН) все ще досконально не вивчений. Продовжуються дослідження як генетичних, так і не епігенетичних чинників [1]. При СН відбувається збільшення сироваткових концентрацій катехоламінів. Останні реалізу-

ють свої ефекти через  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори ( $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -АР) [2]. Але при хронічній активації  $\beta$ -АР відбувається виснаження метаболічних резервів, зокрема зниження скоротливої здатності міокарда, та врешті-решт декомпенсація хворих. Поліморфізми генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -АР, імовірно, відіграють важливу роль у становленні та прогресуванні СН [3]. Відомі дві найбільш поширені несинонімічні заміни у нуклеотидах 145 (A/G), що призводить до кодування амінокислот Ser (осно-

вна алель), або Gly у 49 позаклітинній послідовності  $\beta_1$ -AP (поліморфізм rs1801252). Відповідно до dbSNP, частота алелі А у європейській популяції становить 87,0 %, для G-алелі – 13,0 % [4].

При поліморфізмі у нуклеотиді 1165 (G/C) (rs1801253) відбувається кодування або амінокислоти Arg (основна алель), чи Gly у 389 послідовності інтрацелюлярної частини рецептора [5]. Частота алелі G у європейській популяції становить 29,1 %, для C-алелі – 70,9 % [6]. Rathz et al. (2003) було встановлено, що поліморфізм rs1801253  $\beta_1$ -AP (Arg389) призводить до зменшення чутливості зазначених рецепторів, порівняно із Gly389 [7]. Водночас у дослідженнях із використанням фібробластів китайських хом'яків та клітин ембріональної нирки людини не виявлено відмінностей агоніст-стимульованої взаємодії  $\beta_1$ -AP із аденілатциклазою за умови поєднання із поліморфізмом rs1801252 ( $\beta_1$ -AP (Gly49)) [7]. У той самий час інші науковці на моделі клітин ембріональної нирки людини не виявили збільшення базальної та стимульованої активності циклічного аденозинмонофосфату при rs1801252 поліморфізмі Gly49  $\beta_1$ -AP [8]. Автори зробили припущення, що цей поліморфізм може бути генетичним чинником зниженої чутливості  $\beta$ -AP [8].

Відомо, що  $\beta_1$ -AP чинять тільки активуючу дію на G-протеїн (Gs). Поряд із цим,  $\beta_2$ -AP також може як активувати (Gs), так і пригнічувати зазначений інтрацелюлярний білок (Gi), зменшуючи продукцію циклічного аденозинмонофосфату [9]. Найбільш функціонально значущими поліморфізмами є Gly16Arg, Gln27Glu (rs1042714), Val34Met і Thr164Ile [9]. Gly16Arg та Gln27Glu містяться в екстрацелюлярній частині  $\beta_2$ -AP, у той час як Thr164Ile та Val34Met – на трансмембранному домені. Частота поліморфізмів  $\beta_2$ -AP у популяції сягає: Arg16, Glu27, Ile164 – 39 %, 43 % і менше 5 % відповідно [7]. Заміна цитозину (C) на гуанін (G) у положенні 79 вищезазначеного гена веде до зміни амінокислоти Gln на глютамінову (Glu) у 27 кодони (rs1042714). Частота алелі G у європейській популяції становить 42,4 %, для C-алелі – 57,6 % [10]. Наукові роботи продемонстрували, що зазначений поліморфізм змінює чутливість рецептора до понижуючої регуляції. Водночас, за даними літературних джерел, асоціація поліморфізму Gln27Glu  $\beta_2$ -AP із перебігом СН досить неоднозначна. Так, дослідження толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН продемонстрували, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість, порівняно з групою пацієнтів, які мали Gly16/Gln27 поліморфізм. Також було продемонстровано, що поліморфізм  $\beta_2$ -AP Gln27 може бути пов'язаний із низьким ризиком СН [11]. Але інші науковці не знайшли асоціації поліморфізму Gln27Glu  $\beta_2$ -AP із перебігом СН [12].

Галектин-3 (Г-3), який є маркером міокардіального фіброзу, включено до чинних європейських [2]

та американських рекомендацій щодо діагностики СН. Вважається, що Г-3 є незалежним предиктором погіршення прогнозу хворих із СН, опосередковуючи несприятливе ремоделювання серця через патологічний процес запалення й фіброз [13,14]. Ген LGALS-3, що кодує Г-3, розташований на 14-й хромосомі людини, локус q21-22, і складається з шести екзонів та п'яти інтронів [15]. Попередні дослідження виявили асоціації поліморфізму rs2274273 гена Г-3 із ступенем патологічного післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка [16]; із прогнозом хворих з дилатаційною кардіоміопатією у популяції північно-ханських китайців [17]. Поряд із цим, Zhang Y et al. (2018) [17] виявили суперечність між нижчою величиною фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та зниженням рівня Г-3 в плазмі крові у носіїв мінорного варіанту алелі (А) зазначеного гена. Автори пояснюють цей феномен можливою відмінністю його концентрації в тканинах. Крім того, в дослідженні не було продемонстровано зв'язку зазначеного поліморфізму із серцево-судинною смертю чи смертю від усіх причин [17]. Частота алелі G, вищезазначеного поліморфізму, в європейській популяції становить 61,2 %, для А-алелі – 38,8 % [18].

Подальші дослідження асоціації поліморфізмів (rs1801253, rs1801252, rs1042714 та rs2274273) генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -AP та LGALS-3, ймовірно, допоможуть зрозуміти вплив генетичних чинників на ризик СН, її фенотипи та особливості відповіді на фармакотерапію.

**Мета** – вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторів та LGALS-3 із перебігом серцевої недостатності ішемічного генезу.

**Матеріали та методи.** Протокол дослідження було затверджено локальним Комітетом із питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Методи дослідження проведено з виконанням норм Гельсінської декларації. Хворі включені до дослідження при госпіталізації через декомпенсацію СН.

Обстежено 201 хворого із СН ішемічної етіології європеїдної раси. 88 пацієнтів (43,8 %) мали СН зі зниженою ФВ ЛШ, 60 (29,9 %) – постійну форму фібриляції передсердь (ФП), 45 пацієнтів (22,4 %) – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Критерії включення: підписання інформованої згоди; перенесений інфаркт міокарда, щонайменше за 6 міс. до того; СН стадії С, II–IV функціонального класу за NYHA. Критерії виключення: клапанні вади серця із порушенням гемодинаміки; СН, іншої, ніж ішемічна хвороба серця, етіології; гіпо-/гіпертиреоз; запальні захворювання, декомпенсація цукрового діабету, хронічна хвороба нирок IV ст.

Діагностику та лікування ФП, СН здійснювали згідно з відповідними клінічними протоколами надання медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ

України від 03.07.2006 № 436 та відповідно до рекомендацій ESC (2021) [2].

Контрольну групу становили 43 здорових осіб. Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці за статтю та віком, між контрольною групою та хворими із СН (таблиця 1).

**Таблиця 1**

Характеристика контрольної групи та хворих із СН (n = 244)

Параметри	Групи		$\chi^2$ (p)
	Контрольна (n = 43)	Хворі із СН (n = 201)	
Вік, роки	56,00 [52,00 – 65,00]	58,00 [54,00 – 67,00]	(0,179)
Стать:			
жінки, n (%)	16 (37,2)	62 (30,8)	0,660
чоловіки, n (%)	27 (62,8)	139 (69,2)	(0,417)

У всіх хворих було визначено поліморфізм генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -AP та LGALS-3 (таблиця 2). Співробітники генетичної лабораторії не мали інформації щодо розподілу пацієнтів за групами. З метою контролю якості визначення поліморфізмів, 10 % зразків дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) генотипували повторно.

**Таблиця 2**

Характеристика вивчених поліморфізмів

Ген (поліморфізм)	Нуклеотидна (амінокислотна) заміна
$\beta_1$ -AP (rs1801253)	c.1165G > C (Gly389Arg)
$\beta_1$ -AP (rs1801252)	c.145A > G (Ser49Gly)
$\beta_2$ -AP (rs1042714)	c.79C > G (Gln27Glu)
LGALS-3 (rs2274273)	c.485G > A (Arg162His)

Зразки крові відбирали у вакутайнери з K3EDTA. Виділення зразків ДНК проводили з використанням набору (Ukrainian Genetic Technologies, Україна). Виділену ДНК зберігали, з урахуванням холододового режиму, не більше ніж 3 міс. Генотипування поліморфізмів зазначених генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції реального часу. З метою детекції диких та мutowаних алелей використовували методики TaqMan® SNP Genotyping Assay та Universal PCR Master Mix (USA). Ампліфікацію проводили за допомогою системи CFX96 Touch (Bio Rad, USA). Була задіяна програма CFX Manager Software (USA).

Вивчені поліморфізми були в рівновазі Харді – Вайнберга, за виключенням Gly389Arg гена  $\beta_1$ -AP (таблиця 3). У зазначеному поліморфізмі було відхилення від рівноваги як загалом, так і у групі хворих із СН за рахунок браку алелі G. У контрольній групі відхилення не спостерігалось.

**Таблиця 3**

Аналіз рівноваги Харді – Вайнберга для вивчених поліморфізмів (p)

Поліморфізм	Групи		Загалом
	Контрольна (n = 43)	Хворі із СН (n = 201)	
rs1801253 (Gly389Arg) гена $\beta_1$ -AP	0,17	0,013	0,0029
rs1801252 (Ser49Gly) гена $\beta_1$ -AP	0,18	0,75	0,27
rs1042714 (Gln27Glu) гена $\beta_2$ -AP	0,74	0,76	0,58
rs2274273 гена LGALS-3	0,46	0,57	1

Однорічна частота повторної госпіталізації (ПГ), з приводу декомпенсації СН, становила 31,8 %. Хворі були розподілені у 2 групи: до групи I включено 137 (68,5 %) пацієнтів, які не мали ПГ протягом року; до групи II – 64 (31,8 %) хворих із ПГ. Групи хворих були зіставними за статтю та віком, розподілом ФП, зниженням ФВ ЛШ  $\leq 40$  %, поєднанням ФП та ЦД, однорічною смертністю (таблиця 4). Поряд із цим, у групі хворих, які мали ПГ, вірогідно частіше зустрічався ЦД 2-го типу, порівняно з пацієнтами групи I (31,2 проти 18,2 %, при  $\chi^2 = 4,244$ , p = 0,039).

Тип розподілу цифрового масиву виконували із використанням критерію Шапіро – Уїлка. У зв'язку з тим що розподіл даних відрізнявся від нормального, при описі даних застосовували медіану (Me) та інтерквартильний діапазон (25–75 %). Для порівняння кількісних показників використовували непараметричний

**Таблиця 4**

Характеристика груп хворих із СН (n = 201)

Параметри	Повторна госпіталізація протягом року		$\chi^2$ (p)
	Відсутня (n = 137)	Наявна (n = 64)	
Вік, роки	58,00 [53,50 – 67,00]	58,00 [54,00 – 68,00]	0,885
Стать: жінки, n (%)	40 (29,2)	22 (34,4)	0,548
чоловіки, n (%)	97 (70,8)	42 (65,6)	(0,459)
ФВ ЛШ $\leq 40$ %, n (%)	65 (47,4)	23 (35,9)	2,347 (0,126)
ФП, n (%)	42 (30,7)	18 (28,1)	0,134 (0,715)
ЦД, n (%)	25 (18,2)	20 (31,2)	4,244 (0,039)
ФП та ЦД, n (%)	10 (7,3)	5 (7,8)	0,017 (0,897)
Смерть	6 (4,4)	5 (7,8)	0,994 (0,319)

критерій Манна – Уїтні. Різницю розподілу частот між групами оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Обчислювали відношення шансів (ВШ) та його 95 % довірчий інтервал (ДІ). Статистично-значущою вірогідність вважали при значенні критерію  $p < 0,05$ . Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica for Windows Release 10.0. Генетико-епідеміологічний аналіз здійснювали за допомогою online програми SNPStats (<https://www.snpsstats.net/start.htm>) (Інститут онкології, Каталонія, Іспанія).

**Результати та їх обговорення.** Проведений аналіз продемонстрував, що у хворих із СН, алель А (поліморфізм rs1801253) гена  $\beta_1$ -АР асоціюється зі зниженням ризику ПГ (ВШ = 0,44 (0,20–0,98),

$p = 0,036$ , для домінантної моделі) (таблиця 5). Зниження ризику ПГ у хворих із СН за наявності зазначеної алелі було підтверджено й для лог-адитивної моделі (ВШ = 0,44 (0,20–0,96),  $p = 0,027$ ) та, тенденційно, у надмірно-домінантній (ВШ = 0,48 (0,21–1,06),  $p = 0,059$ ) моделях.

За іншими поліморфізмами вірогідної різниці не виявлено (див. таблицю 5).

Не виявлено вірогідних відхилень від рівноваги Харді – Вайнберга у розподілі алелей поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -АР у всій когорті хворих із СН, як у групах пацієнтів з повторною госпіталізацією, так із сприятливим перебігом захворювання за цим показником (таблиця 6).

Таблиця 5

*Асоціації поліморфізмів генів  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адренорецепторів та LGALS-3 з ризиком повторної госпіталізації протягом років у хворих із серцевою недостатністю*

Модель спадковості	Генотип	Без ПГ	Із ПГ	ВШ (95 % ДІ)	p	КА	ХВР
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена $\beta_1$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	79 (57,7 %)	42 (65,6 %)	1,00	0,22	254,5	264,4
	G/C	42 (30,7 %)	19 (29,7 %)	0,85 (0,44–1,64)			
	C/C	16 (11,7 %)	3 (4,7 %)	0,35 (0,10–1,28)			
Домінантна	G/G	79 (57,7 %)	42 (65,6 %)	1,00	0,28	254,4	261
	G/C-C/C	58 (42,3 %)	22 (34,4 %)	0,71 (0,38–1,32)			
Рецесивна	G/G-G/C	121 (88,3 %)	61 (95,3 %)	1,00	0,095	252,7	259,3
	C/C	16 (11,7 %)	3 (4,7 %)	0,37 (0,10–1,33)			
Надмірно-домінантна	G/G-C/C	95 (69,3 %)	45 (70,3 %)	1,00	0,89	255,5	262,1
	G/C	42 (30,7 %)	19 (29,7 %)	0,96 (0,50–1,83)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,70 (0,43–1,12)	0,31	253,2	259,8
Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена $\beta_1$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	100 (73 %)	55 (85,9 %)	1,00	0,07	252,2	262,1
	A/G	35 (25,6 %)	9 (14,1 %)	0,47 (0,21–1,04)			
	A/A	2 (1,5 %)	0 (0 %)	–			
Домінантна	G/G	100 (73 %)	55 (85,9 %)	1,00	0,036	251,1	257,7
	A/G-A/A	37 (27 %)	9 (14,1 %)	0,44 (0,20–0,98)			
Рецесивна	G/G-A/G	135 (98,5 %)	64 (100 %)	1,00	0,21	254	260,6
	A/A	2 (1,5 %)	0 (0 %)	–			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	102 (74,5 %)	55 (85,9 %)	1,00	0,059	251,9	258,6
	A/G	35 (25,6 %)	9 (14,1 %)	0,48 (0,21–1,06)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,44 (0,20–0,96)	0,027	250,6	257,2
Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена $\beta_2$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	C/C	59 (43,1 %)	23 (35,9 %)	1,00	0,3	255,1	265
	C/G	57 (41,6 %)	34 (53,1 %)	1,53 (0,80–2,91)			
	G/G	21 (15,3 %)	7 (10,9 %)	0,86 (0,32–2,28)			
Домінантна	C/C	59 (43,1 %)	23 (35,9 %)	1,00	0,34	254,6	261,2
	C/G-G/G	78 (56,9 %)	41 (64,1 %)	1,35 (0,73–2,49)			
Рецесивна	C/C-C/G	116 (84,7 %)	57 (89,1 %)	1,00	0,39	254,8	261,4
	G/G	21 (15,3 %)	7 (10,9 %)	0,68 (0,27–1,69)			

Продовження таблиці 5

Модель спадковості	Генотип	Без ПГ	Із ПГ	ВШ (95 % ДІ)	р	КА	ХВР
1	2	3	4	5	6	7	8
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	80 (58,4 %)	30 (46,9 %)	1,00	0,13	253,2	259,8
	C/G	57 (41,6 %)	34 (53,1 %)	1,59 (0,88–2,89)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,06 (0,69–1,63)	0,79	255,4	262,1
Поліморфізм rs2274273 (Arg162His) гена LGALS-3							
Кодомінантна	G/G	75 (54,7 %)	40 (62,5 %)	1,00	0,25	254,7	264,6
	G/A	50 (36,5 %)	22 (34,4 %)	0,83 (0,44–1,55)			
	A/A	12 (8,8 %)	2 (3,1 %)	0,31 (0,07–1,47)			
Домінантна	G/G	75 (54,7 %)	40 (62,5 %)	1,00	0,3	254,4	261
	G/A-A/A	62 (45,3 %)	24 (37,5 %)	0,73 (0,40–1,33)			
Рецесивна	G/G-G/A	125 (91,2 %)	62 (96,9 %)	1,00	0,12	253,1	259,7
	A/A	12 (8,8 %)	2 (3,1 %)	0,34 (0,07–1,55)			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	87 (63,5 %)	42 (65,6 %)	1,00	0,77	255,4	262
	G/A	50 (36,5 %)	22 (34,4 %)	0,91 (0,49–1,70)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,70 (0,42–1,15)	0,15	253,4	260,1

Примітка. КА – критерій Акаїке, ХВР – Харді – Вайнберга рівновага.

Таблиця 6

Тест рівноваги Харді – Вайнберга (поліморфізм rs1801252 гена  $\beta_1$ -AP) у хворих із серцевою недостатністю

Хворі із СН	Генотипи			Алелі		р
	CC	CG	GG	C	G	
Усі (n = 201)	155	44	2	354	48	0,75
Без ПГ (n = 137)	100	35	2	235	39	1
Із ПГ (n = 64)	55	9	0	119	9	1

Подальший аналіз продемонстрував більшу частоту поширеності алелі А поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -AP у групі хворих із СН, які не мали ПГ із приводу декомпенсації протягом року, порівняно з пацієнтами із ПГ (14,9 проти 7,0 % відповідно;  $\chi^2 = 4,304$ ;  $p = 0,039$ ) (таблиця 7).

За розподілом генотипів поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів вірогідної різниці не було виявлено (таблиця 8).

Таблиця 7

Розподіл алелей поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів

Алель	Групи хворих із серцевою недостатністю	
	Без ПГ (n = 137)	Із ПГ (n = 64)
G, n (%)	235 (85,8)	119 (93,0)
A, n (%)	39 (14,9)	9 (7,0)
G + A, n	274	86

Примітка.  $\chi^2 = 4,304$ ;  $p = 0,039$ .

Таблиця 8

Розподіл генотипів поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів

Генотип	Групи хворих із серцевою недостатністю	
	Без ПГ (n = 137)	Із ПГ (n = 64)
GG, n (%)	100 (73,5)	55 (85,9)
GA, n (%)	35 (25,7)	9 (14,1)
AA, n (%)	2 (1,4)	0

Примітка.  $\chi^2 = 4,511$ ;  $p = 0,105$ .

Далі було проаналізовано асоціації поліморфізмів вищезазначених генів із ризиком розвитку ФП, порівняно з групою контролю. Групи не відрізнялися між собою за статтю, віком (таблиця 9).

Аналіз продемонстрував, що алель А (поліморфізм rs1801252, ген  $\beta_1$ -адренорецепторів) асоційована з нижчим ризиком постійної форми ФП (ВШ = 0,34 (0,14–0,84),  $p = 0,018$ , домінантна модель спадковості).

Таблиця 9

Характеристика груп

Параметри	Групи (n = 103)		р
	Контрольна (n = 43)	СН із ФП (n = 60)	
Вік, роки	56,00 [52,00 – 65,00]	57,0 [52,00 – 67,00]	0,659
Стать:			
жінки, n (%)	16 (37,2)	19 (31,7)	0,343;
чоловіки, n (%)	27 (62,8)	41 (68,3)	0,558

Таблиця 10

Взаємозв'язок поліморфізмів генів  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адренорецепторів, LGALS-3 та ризиком розвитку ФП у хворих із СН

Модель спадковості	Генотип	Контрольна група	Хворі із СН із ФП	ВШ (95 % ДІ)	p	КА	ХВР
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена $\beta_1$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	28 (65,1 %)	43 (71,7 %)	1,00	0,43	144,3	152,2
	G/C	11 (25,6 %)	15 (25,0 %)	0,89 (0,36–2,21)			
	C/C	4 (9,3 %)	2 (3,3 %)	0,33 (0,06–1,90)			
Домінантна	G/G	28 (65,1 %)	43 (71,7 %)	1,00	0,48	143,5	148,7
	C/G-C/C	15 (34,9 %)	17 (28,3 %)	0,74 (0,32–1,71)			
Рецесивна	G/G-G/C	39 (90,7 %)	58 (96,7 %)	1,00	0,2	142,4	147,6
	C/C	4 (9,3 %)	2 (3,3 %)	0,34 (0,06–1,93)			
Надмірно-домінантна	G/G-C/C	32 (74,4 %)	45 (75,0 %)	1,00	0,95	144	149,0
	G/C	11 (25,6 %)	15 (25,0 %)	0,97 (0,39–2,39)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,70 (0,36–1,36)	0,29	142,9	148,1
Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена $\beta_1$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	26 (60,5 %)	49 (81,7 %)	1,00	0,0081	136,3	144,2
	A/G	17 (39,5 %)	9 (15 %)	0,28 (0,11–0,72)			
	A/A	0 (0 %)	2 (3,3 %)	NA (0,00–NA)			
Домінантна	G/G	26 (60,5 %)	49 (81,7 %)	1,00	0,018	138,3	143,6
	A/G-A/A	17 (39,5 %)	11 (18,3 %)	0,34 (0,14–0,84)			
Рецесивна	G/G-A/G	43 (100 %)	58 (96,7 %)	1,00	0,14	141,8	147
	A/A	0 (0 %)	2 (3,3 %)	NA (0,00–NA)			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	26 (60,5 %)	51 (85 %)	1,00	0,0048	136,0	141,3
	A/G	17 (39,5 %)	9 (15 %)	0,27 (0,11–0,69)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,48 (0,22–1,08)	0,072	140,7	146,0
Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена $\beta_2$ -адренорецепторів							
Кодомінантна	C/C	19 (44,2 %)	22 (36,7 %)	1,00	0,70	145,2	153,2
	C/G	18 (41,9 %)	30 (50 %)	1,44 (0,62–3,36)			
	G/G	6 (13,9 %)	8 (13,3 %)	1,15 (0,34–3,91)			
Домінантна	C/C	19 (44,2 %)	22 (36,7 %)	1,00	0,44	143,4	148,6
	C/G-G/G	24 (55,8 %)	38 (63,3 %)	1,37 (0,62–3,04)			
Рецесивна	C/C-C/G	37 (86 %)	52 (86,7 %)	1,00	0,93	144,0	149,2
	G/G	6 (13,9 %)	8 (13,3 %)	0,95 (0,30–2,96)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	25 (58,1 %)	30 (50,0 %)	1,00	0,41	143,3	148,6
	C/G	18 (41,9 %)	30 (50,0 %)	1,39 (0,63–3,06)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,16 (0,65–2,07)	0,61	143,7	149
Поліморфізм rs2274273 (Arg162His) гена LGALS-3							
Кодомінантна	G/G	21 (48,8 %)	19 (31,7 %)	1,00	0,032	139,1	147,0
	G/A	20 (46,5 %)	29 (48,3 %)	1,60 (0,69–3,72)			
	A/A	2 (4,7 %)	12 (20 %)	6,63 (1,31–33,53)			
Домінантна	G/G	21 (48,8 %)	19 (31,7 %)	1,00	0,078	140,9	146,1
	A/G-A/A	22 (51,2 %)	41 (68,3 %)	2,06 (0,92–4,62)			
Рецесивна	G/G-G/A	41 (95,3 %)	48 (80 %)	1,00	0,017	138,3	143,6
	A/A	2 (4,7 %)	12 (20 %)	5,12 (1,08–24,24)			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	23 (53,5 %)	31 (51,7 %)	1,00	0,86	143,9	149,2
	G/A	20 (46,5 %)	29 (48,3 %)	1,08 (0,49–2,36)			
Лог-адитивна	–	–	–	2,11 (1,13–3,94)	0,015	138	143,3

Примітка. NA – not applicable.

Таблиця 11

Тест рівноваги Харді – Вайнберга  
(поліморфізм rs1801252 гена  $\beta_1$ -AP)

Хворі із СН	Генотипи			Алелі		p
	GG	GA	AA	G	A	
Усі (n = 103)	75	26	2	176	30	1
СН із ФП (n = 60)	26	17	0	69	17	0,18
Контрольна група (n = 43)	49	9	2	107	13	0,12

Зазначена закономірність підтверджується у надмірно-домінантній (ВШ = 0,27 (0,11–0,69),  $p = 0,0048$ ) та у кодомінантній (ВШ = 0,28 (0,11–0,72),  $p = 0,0081$ ) моделях спадковості (таблиця 10).

Не виявлено відхилення за рівновагою Харді – Вайнберга для поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів у контрольній і групі хворих із СН із ФП (таблиця 11).

Під час вивчення закономірностей розподілу алелей поліморфізму Ser49Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторів виявлено тенденції до зниження частоти алелі А у групі хворих із ФП порівняно з контрольною групою (10,8 проти 19,7 %;  $\chi^2 = 3,214$ ;  $p = 0,074$ ) (таблиця 12).

Також виявлено вірогідне зниження частоти гетерозиготного (GA) генотипу поліморфізму rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів у групі хворих із СН та ФП порівняно з контрольною групою (15,0 проти 39,5 %;  $\chi^2 = 8,953$ ;  $p = 0,012$ ) (таблиця 13).

Таблиця 12

Розподіл алелей поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів

Алель	Групи	
	Хворі із СН із ФП (n = 60)	Контрольна (n = 43)
G, n (%)	107 (89,2)	69 (80,2)
A, n (%)	13 (10,8)	17 (19,7)
G + A, n	120	86

Примітка.  $\chi^2 = 3,214$ ;  $p = 0,074$ .

Таблиця 13

Розподіл генотипів поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів

Генотип	Групи	
	Хворі із СН із ФП (n = 60)	Контрольна (n = 43)
G/G, n (%)	49 (81,7)	26 (60,5)
G/A, n (%)	9 (15,0)	17 (39,5)
A/A, n (%)	2 (3,3)	0

Примітка.  $\chi^2 = 8,953$ ;  $p = 0,012$ .

Не виявлено асоціацій поліморфізму rs1801253 (Gly389Arg) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів та rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів з ризиком розвитку постійної форми ФП (див. таблицю 10).

Поряд із цим, встановлено, що алель А (A/G-A/A) поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 асоційована зі збільшенням ризику ФП у хворих із СН (ВШ = 6,63 (1,31–33,53),  $p = 0,032$ , кодомінантна модель спадковості) (див. таблицю 10). Дані про збільшення ризику ФП, за умови наявності алелі А вищезгаданого поліморфізму підтверджуються й у рецесивній (ВШ = 5,12 (1,08–24,24),  $p = 0,017$ ) та лог-адитивній (ВШ = 2,11 (1,13–3,94),  $p = 0,015$ ) моделях спадковості.

Не виявлено відхилення за рівноваги Харді – Вайнберга для поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 як у всій когорті, так і в групі хворих із ФП, та контрольній групі (таблиця 14).

При проведенні аналізу розподілу частот алелей поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 вияв-

Таблиця 14

Тест рівноваги Харді – Вайнберга поліморфізму rs2274273 гена LGALS-3

Хворі із СН	Генотипи			Алелі		p
	GG	GA	AA	G	A	
Усі (n = 103)	40	49	14	129	77	1
Із ФП (n = 60)	19	29	12	62	24	0,46
Контрольна група (n = 43)	21	20	2	62	24	0,46

Таблиця 15

Частоти алелей поліморфного локусу rs2274273 гена LGALS-3

Алель	Групи	
	Хворі із СН із ФП (n = 60)	Контрольна (n = 43)
G, n (%)	67 (55,8)	62 (72,1)
A, n (%)	53 (44,2)	24 (27,9)
G + A, n	120	86

Примітка.  $\chi^2 = 5,658$ ;  $p = 0,018$ .

Таблиця 16

Частоти генотипів поліморфного локусу rs2274273 гена LGALS-3

Генотип	Групи	
	Хворі із СН із ФП (n = 60)	Контрольна (n = 43)
GG, n (%)	19 (31,7)	21 (48,8)
GA, n (%)	29 (48,3)	20 (46,5)
AA, n (%)	12 (20,0)	2 (4,7)

Примітка.  $\chi^2 = 6,261$ ;  $p = 0,044$ .

лено вірогідно вищу частоту алелі А поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 у групі хворих із СН і ФП, порівняно з контрольною групою (44,2 проти 27,9 %;  $\chi^2 = 5,658$ ;  $p = 0,018$ ) (таблиця 15).

Також виявлено вірогідно більшу частоту генотипу А/А поліморфного локусу rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 у групі хворих із СН і ФП, порівняно з контрольною групою (20,8 проти 4,7 %;  $\chi^2 = 6,261$ ;  $p = 0,044$ ) (таблиця 16).

Не виявлено вірогідних асоціацій поліморфізмів генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -АР та LGALS-3 із ризиком розвитку ЦД у хворих із СН. Не виявлено взаємозв'язку поліморфізму вищезазначених генів із ризиком смерті у хворих із СН протягом року спостереження.

Подальший аналіз виявив підвищення ризику ПГ у хворих із СН із супутнім ЦД, які мають гетерозиготний (GC) поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (ВШ = 3,91 (1,03–14,87),  $p = 0,0041$ ) (таблиця 17).

Не виявлено асоціації поліморфізмів генів, що вивчалися із ризиком ПГ залежно від величини ФВ ЛШ та наявності ФП.

Причинами відхилення від рівноваги Харді – Вайнберга для поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів у групі хворих із СН, ймовірно, є мала її чисельність і міграція населення у регіоні та в державі в цілому [19].

Існують дані про більшу тривалість перебування у стаціонарі хворих із алеллю G поліморфізму rs1801253 після кардіохірургічної інтервенції. Передбачалось, що носії генотипу CC (Arg389Arg) будуть мати нижчий ризик серцево-судинної патології, порівняно з пацієнтами з «диким» (GG) генотипом. Але аналіз його впливу на перебіг серцево-судинних захворювань не продемонстрував добрих результатів [20]. Інше дослідження виявило тенденцію до збільшення ризику гіпертрофії лівого шлуночка при гомозиготному генотипі Arg389Arg [20].

Ми встановили, що ризик ПГ у хворих із СН і супутнім ЦД є вищим за умови гетерозиготного (GC) поліморфізму rs1801253 (Gly389Arg) ген  $\beta_1$ -адренорецепторів (ВШ = 3,91;  $p = 0,0041$ ).

Іншим частим поліморфізмом гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (rs1801253) є заміна амінокислоти Ser (алель А) на Gly (алель G) (поліморфізм Ser49Gly) [21]. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що у носіїв гомозиготного (AA) генотипу є нижчою функціональна активність аденілатциклази, порівняно з носіями алелі G. Але перші є більш чутливими до стимуляції адреналіном [21]. Інші дослідники не виявили відмінностей за базальною активністю аденілатциклази, але підтвердили високу чутливість до тривалого впливу агоністів. Зазначається, що висока чутливість

Таблиця 17

Асоціації частоти повторної госпіталізації із поліморфізмами генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторів та LGALS-3 у хворих із СН і ЦД

Поліморфізм	Поліморфізм rs1801253 гена $\beta_1$ -адренорецепторів (n = 201)						
	Без ЦД			Із ЦД			
	Без ПГ	Із ПГ	ВШ (95% ДІ)	Без ПГ	Із ПГ	ВШ (95% ДІ)	
G/G	63	33	1,00	16	9	1,00	
G/C	36	8	0,42 (0,18–1,02)	5	11	3,91 (1,03–14,87)	
C/C	11	3	0,52 (0,14–2,00)	4	0	0	
$p = 0,0041$							
Поліморфізм	Поліморфізм rs1801252 гена $\beta_1$ -адренорецепторів (n = 201)						
	G/G	80	38	1,00	19	17	1,00
	G/A	27	8	0,62 (0,26–1,50)	7	3	0,48 (0,11–2,15)
	A/A	3	0	0	0	0	–
$p = 0,76$							
Поліморфізм	Поліморфізм rs1042714 гена $\beta_2$ -адренорецепторів (n = 201)						
	C/C	48	19	1,00	11	5	1,00
	C/G	45	24	1,35 (0,65–2,79)	10	11	2,42 (0,62–9,51)
	G/G	16	3	0,47 (0,12–1,81)	5	4	1,76 (0,33–9,51)
$p = 0,46$							
Поліморфізм	Поліморфізм rs2274273 гена LGALS-3 (n = 201)						
	G/G	61	29	1,00	12	11	1,00
	G/A	40	13	0,68 (0,32–1,47)	10	9	0,98 (0,29–3,31)
	A/A	8	4	1,05 (0,29–3,78)	4	0	0
$p = 0,095$							



до тривалої стимуляції катехоламінами проявляється у зменшенні кількості  $\beta$ -адренорецепторів та в ослабленні їх реакції [21].

Продемонстровано, що максимальне споживання кисню є нижчим у реципієнтів з трансплантації серця від донора, носія алелі Gly поліморфізму rs1801253 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів. Дослідники припускають, що пацієнти, донорами яких були носії такого генотипу, потребують високих доз  $\beta$ -адреноблокаторів [22].

В іншому дослідженні обстежено 375 пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією та 492 здорових осіб. У хворих, які отримували нижчі дози атенололу, виживання не було асоційоване з поліморфізмами rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів. Серед пацієнтів із високими дозами атенололу, рівень п'ятирічної смертності був нижчим за умови носійства алелі A, порівняно з хворими, які мали алель G ( $p = 0,020$ ) поліморфізму rs1801252. Дослідники припустили, що хворі з гомозиготним (GG) поліморфізмом rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів мають потребу у вищих дозах атенололу [23].

Ми встановили, що алель A поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -АР знижує ризики повторної госпіталізації протягом року (ВШ = 0,44;  $p = 0,036$ , домінантна модель спадковості).

Дані літератури щодо асоціації поліморфізму rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів із ризиком фібриляції передсердь є суперечливими. Так, в одному з досліджень було продемонстровано, що гетерозиготний генотип гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (поліморфізм rs1801252) є генетичним предиктором фібриляції передсердь. Поряд із цим, інші дослідники встановили, що гомозиготні генотипи Ser49Ser та Arg389Arg асоційовані з високим ризиком розвитку вищезазначеного порушення ритму [23]. У третьому дослідженні (було включено понад 500 хворих з фібриляцією передсердь) не виявлено асоціації між rs1801252 поліморфізмом  $\beta_1$ -адренорецепторів та розвитком цього порушення ритму [24].

Ми продемонстрували, що алель A поліморфізму rs1801252 (ген  $\beta_1$ -адренорецепторів) асоціюється зі зниженням ризику постійної форми ФП (ВШ = 0,34,  $p = 0,018$ , домінантна модель спадковості). Зазначена закономірність підтверджується у надмірно-домінантній моделі (ВШ = 0,27,  $p = 0,0048$ ) та у кодомінантній (ВШ = 0,28,  $p = 0,0081$ ) моделях спадковості.

Щодо поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 у літературі є суперечливі дані. Так, одні автори продемонстрували, що за наявності у генотипі алелі A в жінок із гіпертонічною хворобою реєструються вищі плазмові рівні Г-3, що асоціюються з більш значним погіршенням структурно-функціональних показників у міокарді, порівняно з носіями генотипу GG [13]. Інші науковці відзначають, що носійство алелі

A (ген LGALS3) асоціюється із більш низьким рівнем Г-3 у хворих з дилатаційною кардіоміопатією у лог-адитивній ( $p = 0,032$ ) та домінантній моделях спадковості ( $p = 0,012$ ). Конкордатність між зниженням фракції викиду лівого шлуночка та рівня Г-3 у носіїв алелі A зазначеного гена дослідники пояснюють відмінністю концентрації біомаркера у крові та тканинах. Припускається, що мутація гена не є єдиним фактором динаміки рівня Г-3 у крові. Концентрація Г-3 може зумовлюватися тяжкістю самого захворювання. У зазначеному дослідженні не було продемонстровано жодної асоціації поліморфізмів із серцево-судинною смертю та смертю від усіх причин [17].

Є дані про асоціації рівня Г-3 з формами та тривалістю ФП, а також із поліморфізмами гена, що кодує зазначений біомаркер [25]. Зазначається, що у хворих із більш рідкісними алелями (A) частіше розвиваються порушення ритму [25].

Відповідно до нашого дослідження, алель A (A/G-A/A) поліморфізму rs2274273 (G > A) гена LGALS-3 асоційована зі збільшенням ризику розвитку ФП у хворих із СН (ВШ = 6,63,  $p = 0,032$ , кодомінантна модель спадковості). Дані про збільшення ризику виникнення ФП, за умови наявності алелі A вищезазначеного поліморфізму підтверджуються й у рецесивній (ВШ = 5,12,  $p = 0,017$ ) та лог-адитивній (ВШ = 2,11,  $p = 0,015$ ) моделях спадковості.

### Висновки

1. Перебіг серцевої недостатності асоціюється із генетичними відмінностями  $\beta_1$ -адренорецепторів, зокрема алель A поліморфізму rs1801252 зазначеного гена знижує ризик повторної госпіталізації протягом року (14,1 проти 27,0 % відповідно; ВШ = 0,44;  $p = 0,036$ , домінантна модель спадковості) та постійної форми фібриляції передсердь (18,3 проти 39,5 % відповідно; ВШ = 0,34;  $p = 0,018$ , домінантна модель спадковості).
2. Ризик повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю і супутнім цукровим діабетом є вищим за умови гетерозиготного (G/C) поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (24,4 проти 11,1 % відповідно; ВШ = 3,91;  $p = 0,0041$ ).
3. Алель A поліморфізму rs2274273 гена LGALS-3 асоційована зі збільшенням ризику постійної форми фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю (20,0 проти 4,7 % відповідно; ВШ = 6,63,  $p = 0,032$ , кодомінантна модель спадковості).
4. Не виявлено вірогідної асоціації поліморфізму rs1042714 гена  $\beta_2$ -адренорецепторів із перебігом серцевої недостатності.

**Перспективи подальших досліджень.** Оскільки дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує силу статистичних даних. Результати подальших дослі-

джен, ймовірно, дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом серцевої недостатності.

**Конфлікт інтересів.** Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

**Гонорар:** не задекларовано.

**Конфлікт інтересів.** Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

**Участь авторів:** Кулаєць Н. М. – концепція, збір даних, статистична обробка результатів, написання статті, редагування.

### Список використаних джерел

#### References

- Boned BP, Marco LC, Callejas GI. [Dilated Cardiomyopathy: Presentation of a Clinical Case]. *Arch Med Fam.* 2023;25(2):103-106. Spanish.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Levin MG, Tsao NL, Singhal P, Liu C, Vy HMT, Paranjpe I, et al. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun.* 2022;13(1):6914. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34216-6>
- dbSNP Short Genetic Variations: 1801252 frequency. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801252#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801252#frequency_tab) [cited September 21, 2022].
- Dorn GW 2nd, Liggett SB. Mechanisms of Pharmacogenomic Effects of Genetic Variation within the Cardiac Adrenergic Network in Heart Failure. *Mol Pharmacol.* 2009;76(3):466-480. <https://doi.org/10.1124/mol.109.056572>
- dbSNP Short Genetic Variations: 1801253 frequency. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801253#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801253#frequency_tab) [cited September 21, 2022].
- Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of Polymorphic Variation and Desensitization Permutations Relative to beta 1- and beta 2-Adrenergic Receptor Signaling. *J Biol Chem.* 2003;278(12):10784-10789. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206054200>
- Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The Myocardium-protective Gly-49 Variant of the beta 1-Adrenergic Receptor Exhibits Constitutive Activity and Increased Desensitization and Down-regulation. *J Biol Chem.* 2002;277(34):30429-30435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200>
- Metaxa S, Missouris C, Mavrogianni D, Miliou A, Oikonomou E, Toli E, et al. Polymorphism Gln27Glu of  $\beta_2$  Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6):618-623. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170919180959>
- dbSNP Short Genetic Variations: rs1042714 frequency [Internet]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042714#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042714#frequency_tab) [cited September 21, 2022].
- Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Picciché A, Pezzali N, et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J.* 2004;25(17):1534-1541. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.015>
- Mansur AJ, Fontes RS, Canzi RA, Nishimura R, Alencar AP, de Lima AC, et al. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms Gln27Glu, Arg16Gly in patients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-9-50>
- Polishchuk TV, Zhebel VM. [Parameters of intra-cardiac hemodynamics in women with essential hypertension and heart failure, carriers of different polymorphic variants of the galectin-3 gene (LGALS-3, RS 2274273)]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu.* 2023;27(2):258-263. Ukrainian. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-13)
- Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Matsuo M, et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules.* 2020;10(9):1277. <https://doi.org/10.3390/biom10091277>
- Soares LC, Al-Dalahmah O, Hillis J, Young CC, Asbed I, Sakaguchi M, et al. Novel Galectin-3 Roles in Neurogenesis, Inflammation and Neurological Diseases. *Cells.* 2021;10(11):3047. <https://doi.org/10.3390/cells10113047>
- Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, Stankovic A, Markovic Nikolic N, Alavantic D, et al. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Mol Biol Rep.* 2018;45(6):2227-2236. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4384-4>
- Zhang Y, Wang Y, Zhai M, Gan T, Zhao X, Zhang R, et al. Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene.* 2018;642:293-298. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.026>
- Seferović PM, Jankowska E, Coats AJS, Maggioni AP, Lopatin Y, Milinković I, et al.; Task Force of the HFA Atlas, and the ESC Atlas of Cardiology leadership, developed in collaboration with the National Heart Failure Societies of the ESC member and ESC affiliated member countries. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):638-645. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1768>
- Graffelman J, Weir BS. The transitivity of the Hardy-Weinberg law. *Forensic Sci Int Genet.* 2022;58:102680. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2022.102680>
- Amar J, Brunel J, Cardot Bauters C, Jacques V, Delmas C, Odou MF, et al. Genetic biomarkers of life-threatening pheochromocytoma-induced cardiomyopathy. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(5):267-272. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0373>
- Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Rocha RM, Bittencourt MI, Sales ALF, et al. Ser49Gly Beta1-

- Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4):616-624. <https://doi.org/10.36660/abc.20190187>
22. Pereira-Barretto AC. Short Editorial: Ser49Gly Beta1-adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4):625-626. <https://doi.org/10.36660/abc.20200183>
23. Nascimento BC, Pereira SB, Ribeiro GS, Mesquita ET. Beta1-adrenergic Receptor Polymorphisms Associated with Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):384-389. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000037>
24. Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio JC, Muhammad R, Roden DM, et al. A Common  $\beta_1$ -Adrenergic Receptor Polymorphism Predicts Favorable Response to Rate-Control Therapy in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):49-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.061>
25. Fu H, Nie S, Luo P, Ruan Y, Zhang Z, Miao H, et al. Galectin-3 and acute heart failure: genetic polymorphisms, plasma level, myocardial fibrosis and 1-year outcomes. *Biomark Med.* 2020;14(11):943-954. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0269>

## Association of $\beta_1$ , $\beta_2$ -Adrenoceptor and LGALS-3 Genes Polymorphisms with the Course of Heart Failure in Patients with Ischemic Heart Disease

Nadiia M. Kulaiets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### Abstract

**The aim.** To study the relationship between  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -adrenoceptor ( $\beta$ -AR) and LGALS-3 genes polymorphisms with the course of heart failure (HF) in patients with coronary heart disease.

**Materials and methods.** We examined 201 patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis. Control group included 43 healthy individuals of comparable age and sex. Genotyping was carried out for 4 polymorphisms (rs1801253 and rs1801252 of the  $\beta_1$ -AR gene; rs1042714 of the  $\beta_2$ -AR gene and rs2274273 of the LGALS-3 gene). Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 and SNPStats programs.

**Results.** In patients with HF, the A allele (A/G-A/A) of the rs1801252 polymorphism of the  $\beta_1$ -AR was associated with a reduced risk of rehospitalization (RH) within a year (odds ratio [OR] = 0.44 [0.20-0.98],  $p = 0.036$ , dominant inheritance model). The data on the reduction of the risk of RH in patients with HF in the presence of the A allele of the rs1801252 polymorphism of the  $\beta_1$ -AR gene were also confirmed in the log-additive (OR = 0.44 [0.20-0.96],  $p = 0.027$ ) and, mainly, in excessively dominant (OR = 0.48 [0.21-1.06],  $p = 0.059$ ) inheritance models. The analysis showed a higher frequency of allele A of the rs1801252 polymorphism of the  $\beta_1$ -AR gene in the group of patients with HF who did not have RH due to decompensation during the year, compared to patients with RH (14.9% versus 7.0%, respectively;  $\beta_2 = 4.304$ ;  $p = 0.039$ ). The A allele of the specified gene polymorphism was also associated with a reduced risk of persistent atrial fibrillation (AF) (OR = 0.34 [0.14-0.84],  $p = 0.018$ , dominant inheritance model). This regularity was confirmed in the overdominant (OR = 0.27 [0.11-0.69],  $p = 0.0048$ ) and in the codominant (OR = 0.28 [0.11-0.72],  $p = 0.0081$ ) inheritance models. The A allele (A/G-A/A) of the rs2274273 polymorphism of the LGALS-3 gene was associated with an increased risk of AF in patients with HF (OR = 6.63 [1.31-33.53],  $p = 0.032$ , codominant inheritance model). Data on the increase in the risk of AF, provided that the A allele of the aforementioned polymorphism is present, were also confirmed in the recessive (OR = 5.12 [1.08-24.24],  $p = 0.017$ ) and log-additive (OR = 2.11 [1.13-3.94],  $p = 0.015$ ) inheritance models. The risk of RH in patients with HF and concomitant diabetes mellitus increased in patients with heterozygous (G/C) polymorphism rs1801253 of the  $\beta_1$ -AR gene (OR = 3.91 [1.03-14.87],  $p = 0.0041$ ).

**Conclusions.** The course of HF was associated with genetic differences  $\beta_1$ -AR, in particular: the A allele of the rs1801252 polymorphism of the specified gene reduced the risk of RH within a year (14.1 % vs. 27.0 %; OR = 0.44;  $p = 0.036$ , dominant inheritance model) and AF (18.3 % vs. 39.5 %; OR = 0.34;  $p = 0.018$ , dominant inheritance model). The risk of RH of patients with HF and accompanying diabetes mellitus was higher with heterozygous (G/C) rs1801253 polymorphism of the  $\beta_1$ -AR gene (24.4 % vs. 11.1 %; OR = 3.91;  $p = 0.0041$ ). The A allele of the rs2274273 polymorphism of the LGALS-3 gene was associated with an increased risk of AF in patients with HF (20.0 % vs. 4.7%; OR = 6.63,  $p = 0.032$ , codominant inheritance model). No probable association of the rs1042714 polymorphism of the  $\beta_2$ -AR gene with the course of HF was found.

**Keywords:** risk, rehospitalization, atrial fibrillation, diabetes mellitus, postinfarction atherosclerosis, mutation.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 08.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 03.06.2024

Прийнято до друку / Accepted: 23.06.2024