

DOI: 10.26693/jmbs05.01.115

УДК 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

Копиця М. П., Кутя І. М., Гільова Я. В.

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В НАЙБЛИЖЧИЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»,
Харків, Україна

kutyainna@rambler.ru

Мета дослідження – вивчити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-функціональних змін міокарда, перебігом госпітального та 6 місячного періодів спостереження у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Обстежено 135 пацієнтів з гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3%) жінок, у середньому віці (59,21±8,92) років. Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL GMBH, (Німеччина). Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Розподіл генотипів гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST показав наступну частоту: GG, GC та CC відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%. Подальший аналіз проводився у двох групах – у пацієнтів з GG-генотипом (n=70) та носіїв GC+CC-генотипів (n=65). В носіїв генотипу GC+CC частіше ушкоджувалась передня стінка лівого шлуночка (p=0,022). Виявлено достовірні відмінності у виникненні комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження – її частота була достовірно вища у генотипів GC+CC гена ВЕФР-А (p=0,020). Уніваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що рівні ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, спадковість, ускладнений перебіг гострого періоду гострий інфаркт міокарда та передня локалізація можуть бути предикторами несприятливого перебігу захворювання протягом 6 місяців спостереження (P < 0,0001).

Встановлено, що рівень ВЕФР-А при наявності GC+CC генотипу та ускладнений перебіг в гострому періоді являються чутливими предикторами несприятливих подій протягом 6 місяців спостереження після перенесеного гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), васкулоендотеліальний фактор росту-А.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда», № державної реєстрації 0117U003028.

Вступ. Незважаючи на успіхи в лікуванні гострого інфаркту міокарда, досягнуті останніми роками, віддалений прогноз у частини хворих залишається несприятливим. В зв'язку з цим, велика увага приділяється пошуку факторів, що впливають на перебіг післяінфарктного періоду. Результати численних досліджень свідчать про необхідність комплексного підходу в оцінці ризику несприятливих подій. Розроблені шкали з залученням демографічних, анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних показників, та в жодній з них не враховуються генетичні фактори.

Останні роки зростає інтерес до вивчення процесів ангіо- та артеріогенезу, які активуються під час гострої ішемії та некротичного пошкодження міокарда. Ключовим регулятором ангіогенеза є васкулоендотеліальний фактор роста А (ВЕФР-А). Основним тригером для синтезу ВЕФР-А є гіпоксія, яка сприяє синтезу гіпоксія-індукованого фактора-1 (ГФ-1) і тим самим стимулює вивільнення ВЕФР-А. Даний біомаркер сприяє розвитку колатералей шляхом підвищення судинної проникності, стимуляції експресії ендотеліальних клітин, їх проліферації та міграції, інгібування апоптозу, впливу на продукцію матриксних металопротеїназ, активацію фактора Віллебранда, що призводить до прискорення репарації після травми та зменшення зони пошкодження [1]. Ряд досліджень показали, що у

хворих на ГІМ спостерігається підвищена концентрація ВЕФР-А у порівнянні зі здоровими людьми [2, 3].

В літературних джерелах повідомляється, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули відрізняється між людьми, причому в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовлено [4]. Ген ВЕФР-А розташований на 6p21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відділених сімома інтронами. Визначено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'-нетранслюємій області (UTR) та 3'-UTR. Ряд досліджень показали, що ряд варіантів гена ВЕФР-А корелює з рівнем експресії мРНК та кодуемого ним білка [5]. Було встановлено, що поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [5].

Існує обмежений досвід відносно впливу поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) на перебіг та подальший прогноз у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST.

Мета дослідження – вивчити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін міокарда, перебігом госпітального та 6 місячного періодів спостереження у пацієнтів, що перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження було залучено 135 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3%) жінок, у середньому віці (59,21.±8,92) років. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб ГІМ з елевацією сегмента ST після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST (2017р.) [6] та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з

елевацією сегмента ST" [7]. Дослідження проводили згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинну ЧКВ з використанням bare-metal coronary stent (BMS) проведено 104 пацієнтам, 31 хворому попередньо проводився системний тромболізис протягом 6-12 годин з моменту підтвердження ГІМ з елевацією сегмента ST. У всіх 135 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг в/в болюсно, з урахуванням ваги пацієнта) або альтеплази (100 мг в/в крапельно протягом 90 хвилин). Всі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій: еноксапарин в лікувальній дозі 0,1мг/кг ваги 2 рази на день, ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день, клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40-80 мг 1 раз на день, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-5 день госпіталізації та через 6 місяців спостереження на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оцінювали КДО лівого шлуночка (ЛШ) та КСО ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, діаметр лівого передсердя (ДЛП), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення E (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення A (м/с), їх співвідношення E/A.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності (СН), що потребувала госпіталізації, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті та повторного інфаркту міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно діючих рекомендацій [8]. Для визначення толерантності до фізичного навантаження всім хворим проводився тест з 6-ти хвилинною ходьбою (Т6ХХ).

Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав >140 мм рт.ст., та/або діастолічний артеріальний тиск – >90 мм рт.ст. згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії [9].

Визначення тропоніну I, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПН), холестерину ліпопротеїдів високої

щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), високочувливого С-реактивного білку здійснювали ферментативним методом.

Дослідження аельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва "СИНТОЛ" (РФ). Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL GMBH, (Німеччина). Генетичні та імуно-біохімічні дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМНУ». Рівень НТ-проМНУП визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Вектор-Бест». Кров для визначення ВЕФР-А та НТ-проМНУП в сироватці забирали на 5 день ГІМ з елевацією сегмента ST та через 6 місяців.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) кватилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу - у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод U – критерій Манна Уїтні та χ^2 . Асоціації між поліморфізмом ВЕФР-А та іншими показниками досліджувались за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Використовували юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розподіл генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST показав наступну частоту генотипів GG, GC та CC був відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 420,81[123,76–553,19] пг/мл. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4 % випадків та рівень ВЕФР-А був 80,76[56,20-149,51] пг/мл. що мало достовірні відмінності із групою хворих ($P=0,001$). Такі відмінності в концентрації досліджуваного біомаркера свідчать про активацію синтезу ВЕФР-А внаслідок гострого пошкодження міокарда.

Подальший аналіз проводився у двох групах – у пацієнтів з GG -генотипом ($n=70$) та носіїв GC+CC-генотипів ($n=65$).

При дослідженні НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі рівень був 480,26 [116,81–1558,31] пмоль/л., в контрольній – 35,88[28,24-59,22] пмоль/л, відмінності також були статистично значущими ($P=0,0001$).

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів представлено у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	χ^2 , p
Вік, n	59,30±8,50	59,69±8,85	0,639
Стать ч/ж, n (%)	57/13 (81,4%/19,6%)	52/13 (80%/20%)	0,04 p=0,833
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	56(80)	54(83,1)	0,21 p=0,646
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	15(21,4)	18(27,7)	0,72 p=0,398
Паління, n (%)	33(47,1)	32/49,2	0,06 p=0,808
Обтяжена спадковість ІХС, n (%)	38(54,3)	36(55,4)	0,02 p=0,898
ГІМ до 55 років, n (%)	2(2,9)	2(3,1)	0,01 p=0,940
Стабільна стенокардія в анамнезі, n (%)	20(28,6)	29(44,6)	3,75 p=0,053
Нестабільна стенокардія до ГІМ, n (%)	19(27,1)	27(41,5)	3,11 p=0,078
ГІМ в анамнезі, n (%)	9(12,6)	12(12,5)	0,44 p=0,509
Шкала GRACE, бали	143,81± ±28,45	152,28± ±31,62	0,294

Аналізуючи виділені групи хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST виявлено, що у носіїв генотипів GC+CC в порівнянні з власниками GG генотипу вірогідно частіше діагностувалась стабільна стенокардія ($p=0,053$) та виявлена тенденція до наявності нестабільної стенокардії (0,078), що передували розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST. Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

Аналіз локалізації ГІМ з елевацією сегмента ST показав, що в носіїв генотипу GC+CC вірогідно частіше ушкоджувалась передня стінка ЛШ ($p=0,022$) в порівнянні з групою GG генотипу. Це підтверджувалося даними коронароангіографії, а саме достовірно частішим ураженням лівої коронарної артерії (ЛКА) ($p=0,041$) та передньої низхідної гілки ЛКА ($p=0,095$). Як відомо, ураження передньої стінки

ЛШ має більш несприятливий перебіг хвороби, частіше приводить до дилатації порожнини та дисфункції ЛШ, з подальшим розвитком серцевої недостатності [10] (табл. 2).

Таблиця 2 – Локалізація зони ГІМ та дані коронарографії у обстежених пацієнтів залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	c ² , p
<i>Локалізація ГІМ</i>			
Передній, n (%)	24(34,3)	35(53,8)	5,24 p=0,022
Задній, n (%)	34(48,6)	19(29,2)	5,29 p=0,022
Інший, n (%)	12(17,1)	11(16,9)	0,001 p=0,973
<i>Інфаркт залежна коронарна артерія</i>			
Стовбур ЛКА, n (%)	1(1,4)	6(9,2)	4,17 p=0,041
Права КА, n (%)	10(14,3)	17(26,2)	2,97 p=0,085
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	9(12,9)	8(12,3)	0,01 p=0,923
Передня низхідна гілка ЛКА, n (%)	12(17,1)	19(29,2)	2,78 p=0,095

Примітки: КА-коронарна артерія, ЛКА-ліва коронарна артерія.

Аналіз перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963) не показав достовірних відмінностей в розвитку ускладнень в госпітальний період таких як, гостра лівошлуночкова недостатність, гостра аневризма серця, порушення ритму та госпітальна смертність хворих. Виявлено достовірні відмінності у виникненні комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження – їх частота була достовірно вища у генотипів GC+CC гена ВЕФР-А (p=0,020). Відзначена тенденція до погіршення перебігу захворювання за рахунок підвищення частоти декомпенсації хронічної серцевої недостатності, що потребувало госпіталізації (p=0,088) (табл. 3).

При повторному обстеженні було визначено покращення показників ліпідного обміну, але при порівнянні двох груп хворих статистично значущих відмінностей виявлено не було, як в гострому періоді хвороби так і через півроку. Також не спостерігалось достовірних відмінностей в показниках кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа-МВ (КФК-МВ), маркеру системного запалення СРП, швидкості клубочкової фільтрації (табл. 4). Виявлена тенденція до підвищення НТ-проМНУП в групі GC+CC через 6 місяців в порівнянні з групою GG (p=0,074), що підтверджується погіршенням перебігу СН, яку ми спостерігали в зазначеній групі.

При оцінюванні показників рівня ВЕФР-А були визначені достовірно більш високі концентрації цього цитокіну в гострий період захворювання у

Таблиця 3 – Клінічні події, що відбулися у пацієнтів в гострий та віддалений періоди захворювання, залежно від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963)

<i>Ускладнення ГІМ в госпітальному періоді</i>			
Події	GG	GC+CC	p
Загальна кількість ускладнень, n (%)	32(45,7)	37(56,9)	1,69 p=0,193
СН за Killip II-III, n (%), Killip IV, n (%)	12(17,1) 7(10,0)	14/21,5 4/6,2	0,42 p=0,518 0,67 p=0,414
Гостра аневризма серця, n (%)	3(4,3)	7/10,8	2,07 p=0,151
Порушення ритму	ФП, n (%)	4(5,7)	6/9,4 p=0,326
	ШТ, n (%)	0	3/ 4,6 p=0,217
	ШЕ, n (%)	6(8,6)	3/ 4,6 P=0,565
<i>Події, що відбулися протягом 6 місяців спостереження</i>			
Повторна госпіталізація з приводу ДСН, n (%)	1(1,4)	5(7,7)	0,088
Повторний ГІМ, n (%)	0	1(1,5)	0,482
Смерть, n (%)	3(4,3)	6(9,2)	0,160
Загальна кількість подій, n(%)	9(12,9)	20(30,8)	0,020

Примітки: ШТ - шлуночкова тахікардія, ШЕ - шлуночкова екстрасистолія, ДСН - декомпенсована серцева недостатність.

носіїв генотипу GG, він становив 314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з власниками GC+CC генотипів 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, (p=0,045) (табл. 4). В той час як через 6 місяців відзначається достовірне збільшення ВЕФР-А в групі GC+CC поліморфного варіанту G634C гена з 221,28 [77,58-440,82] пг/мл до 424,56 [230,60-556,93] пг/мл (p=0,018) (табл. 4). Підвищення біомаркеру спостерігалось і у носіїв групи GG, але воно було менш значимим.

Дані в одному дослідженні показують, що носійство генотипу GG асоціювалось з підвищеною концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові пацієнтів [11], в іншому - алель С (генотипи GC, CC) була запорукою більш високих показників біомаркера у хворих на ХСН [12]. В дослідженні проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [4]

Отримані нами результати свідчать, що у носіїв генотипу GG була достовірно вища концентрація ВЕФР-А в гострий період розвитку інфаркту міокарда в порівнянні з носіями GC+CC генотипу. Через 6 місяців нами було встановлено достовірне підвищення біомаркера в групі GC+CC, а міжгрупові розбіжності за рівнем ВЕФР-А втратили достовірність.

При проведенні порівняльного аналізу клініко-гемодинамічних показників зазначених груп хворих показано, що в гострий період в групі GC+CC-генотипів спостерігались достовірні розбіжності по КДО ЛШ ($P=0,044$), КСО ЛШ ($P=0,039$). Це свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда у пацієнтів з GC+CC генотипами. Як відомо, раннє ремоделювання ЛШ спостерігається в перші 24-72 години та до 14 діб від початку ГІМ [10]. Несприятлива зміна геометрії та об'ємів серця в гострий період захворювання може привести до розвитку СН та шлуночковим порушенням ритму, збільшення рівня смертності [13]. Тому виявлення пацієнтів з високою ймовірністю раннього патологічного ремоделювання ЛШ після ГІМ має суттєве значення для стратифікації ризику в гострій фазі ГІМ (табл. 5).

Через 6 місяців після події достовірних відмінностей в розмірах порожнини ЛШ не виявлено. Необхідно відзначити зменшення маси міокарда ЛШ через 6 місяців з $267,28 \pm 77,10$ г до $229,78 \pm 78,47$ г ($p=0,015$) у носіїв GC+CC генотипів. В той час в групі носіїв GG цей показник залишався без суттєвих змін, що призвело до достовірних міжгрупових розбіжностей ($p=0,012$) на користь хворих з GC+CC групи. На ряду з цим ми спостерігали тенденцію до збільшення показника тесту з 6-ти хвилинної ходьбою у представників GG групи ($p=0,085$). Підвищення рівня ВЕФР-А в поєднанні зі зменшенням ММЛШ, стабілізацією показників геометрії ЛШ (КДО, КСО) через 6 міс в групі GC+CC свідчить про важливу роль біомаркера в патогенетичних механізмах післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Як відомо, гіпоксія та ішемія є сильним стимулом продукції ВЕФР-А [14]. Запалення є ще одним важливим фактором активації рівня ВЕФР-А в плазмі крові хворих на ГІМ [15]. На ряду з цим, є ряд клініко-експериментальних досліджень, що свідчать про підвищення синтезу ВЕФР-А при механічному розтягненні кардіоміоцитів, збільшенню діастолічного тиску в ЛШ [16,17,18] та розмірів камер серця, що ми спостерігали в нашому дослідженні.

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та поліморфними варіантами гена ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій в залежності від генотипів з побудовою кумулятивних кривих Каплан-Мейера (рис. 1).

Таблиця 4 – Дані біохімічних досліджень у пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період та через 6 місяців (M \pm s)

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, p
ЗХ, ммоль/л	1	4,97 \pm 1,43	4,91 \pm 1,16	0,850
	2	4,05 \pm 1,21	4,26 \pm 1,13	0,295
	p	0,002	0,004	
ХСЛПНЦ, ммоль/л	1	2,97 \pm 1,23	3,01 \pm 1,01	0,303
	2	2,31 \pm 0,99	2,48 \pm 1,08	0,796
	p	0,002	0,005	
ХСЛПВЦ, ммоль/л	1	1,12 \pm 0,28	1,14 \pm 0,24	0,761
	2	1,06 \pm 0,25	1,06 \pm 0,24	0,996
	p	0,224	0,177	
ТГ, ммоль/л	1	1,90 \pm 0,87	1,61 \pm 0,80	0,023
	2	1,57 \pm 0,67	1,57 \pm 0,91	0,693
	p	0,027	0,620	
Креатинін, мкмоль/л	1	96,75 [86,30-113,20]	104,40 [88,10-123,60]	0,274
Кліренс креатиніну, мл/хв./1,73 м	1	71,00 [61,00-89,00]	67,50 [56,00-88,00]	0,445
КФК-МВ, ммоль/л	1	121,05 [42,30-275,05]	87,00 [44,90-300,10]	0,458
Тропонін I, нг/мл	1	17,70 [6,77-101,00]	23,07 [4,07-75,50]	0,914
ВЕФР-А, пг/мл	1	314,01 [159,94-627,66]	221,28 [77,58-440,82]	0,045
	2	330,24 [162,80-472,14]	424,56 [230,60-556,93]	0,129
	p	0,593	0,018	
СРП, мг/л	1	11,82 \pm 5,19	12,53 \pm 5,03	0,531
НТ- проМНУП, пг/мл	1	515,56 [109,91-1727,77]	219,34 [75,70-440,82]	0,821
	2	280,29 [81,39-718,34]	540,01 [461,99-1217,31]	0,074
	P	0,231	0,487	

Примітка: 1 – дані отримані в гострий період захворювання; 2- показники через 6 місяців ЗХ – загальний холестерин; ХСЛПВЦ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЦ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; КФК-МВ – креатинфосфокіназа МВ; СРП – С-реактивний протеїн; НТ-проМНУП – мозковий натрійуретичний пептид.

Криві Каплан-Мейера демонструють, що пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST та генотипом GG гена ВЕФР-А мали нижчу кумуляцію комбінованої кінцевої крапки у порівнянні з GC+CC генотипами через 6 місяців спостереження (F-Крит. Кокса $p = 0,036$).

Для ідентифікації незалежних факторів, що можуть впливати на 6-місячну комбіновану кінцеву точку, проведено уні- та мультіваріативний логістичний аналіз, який представлений в таблиці 6.

Уніваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівні ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, рівень тропоніну I, ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ та передня локалізація можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 6 місяців спостереження ($P < 0,0001$).

Наші дані співпадають з рядом досліджень, в яких показано, що алель С (генотипи GC/CC) асоціюється з підвищеною концентрацією цитокіна в сироватці крові при хронічній серцевій недостатності [19], ІХС [5] та АГ [20]. Не достатньо вивчалась залежність структурно-функціональної зміни міокарда в гострому періоді від поліморфних варіантів гена ВЕФР-А. Ми спостерігали достовірно вищі показники рівня досліджуваного біомаркера в групі GG в гострий період (на 5-7 день) захворювання. Через 6 місяців власники поліморфного генотипу GC+CC мають достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А в сироватці крові. При аналізі факторів ризику у нашій групі хворих було встановлено, що стабільна стенокардія, що передувала розвитку ГІМ, зустрічалась достовірно частіше в GC+CC групі.

У дослідженні Han X. та співавт. (2015), виявили, що наявність С алелю поліморфного G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) асоційовано з виникненням ішемічної хвороби серця (ІХС) (ВШ = 1,54, 95% ДІ = 1,07-2,22), при генотипі CC ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [21]. Результати, що представлені Lei Li. та співавт. (2016) узгоджуються з попередніми, та підтверджують зв'язок поліморфізму rs2010963 (G634C) з розвитком ІХС. Суб'єкти, з варіантами генотипів (CG/GG), мали знижений ризик розвитку ІХС в порівнянні з генотипом CC (ВШ = 0,78, 95% ДІ = 0,62-0,99, ($P = 0,049$) [22].

Samira Kalayi Nia та співавт. (2016 р.) оцінювали вплив поліморфізму G634C гена ВЕФР-А на тривалість життя та тяжкість перебігу ІХС. Встановили, носії С алелю мали більш високий ризик розвитку ІХС в порівнянні з алелем G (ВШ = 1.66, 95% ДІ = 1.20–2.30; $p = 0,002$). Проте поліморфізм та наявність С алелю не мали зв'язку з кількісним ураженням коронарних судин, що співпадає з результатами

Таблиця 5 – Клініко-гемодинамічна характеристика обстежених хворих з різними генотипами поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період ГІМ та через 6 місяців

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, c ² , p
САТ мм рт.ст., %	1	135,51±24,88	136,11±27,52	0,428
	2	136,11±27,52	130,78±14,32	0,186
	p	0,482	0,307	
ДАТ мм рт.ст.	1	79,19±13,98	82,70±14,39	0,154
	2	82,70±14,36	81,56±11,18	0,484
	p	0,083	0,695	
КДО ЛШ, мл	1	138,85±31,18	150,09±33,09	0,044
	2	144,97±39,70	157,74±50,50	0,261
	P	0,412	0,424	
КСО ЛШ, мл	1	63,53±23,69	73,41±31,09	0,039
	2	69,80±25,95	80,89±39,53	0,308
	P	0,160	0,270	
	P	0,253	0,244	
ДЛП, см	1	4,11±0,47	4,14±0,50	0,606
	2	4,19±0,53		
	P	0,647	0,171	
ФВ, %	1	51,22±13,09	49,97±10,45	0,250
	2	52,54±7,90	49,57±11,96	0,220
	P	0,868	0,620	
Е/А	1	1,03±0,50	1,21±0,52	0,136
	2	1,10±0,45	1,17±0,60	0,687
	P	0,271	0,744	
ММЛШ, г	1	264,78±85,82	267,28±77,10	0,607
	2	267,37±74,09	229,78±78,47	0,012
	P	0,670	0,015	
Тривалість дистації під час Т6ХХ, м		359,04±171,70	348,64±191,52	0,085

Примітки: 1 – гострий період хвороби, 2 – дані через 6 місяців, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, КДОЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСОЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ДЛП – діаметр лівого передсердя.

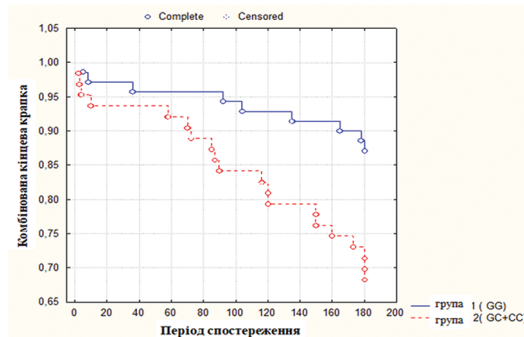


Рис. 1. Криві Каплан-Мейера, що відображають розвиток комбінованої кінцевої точки (смерть/ГІМ/декомпенсація СН/госпіталізація) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду в залежності від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963)

нашого дослідження. Показані результати 5-річного спостереження за пацієнтами, результати якого вказують на те, що варіації в гені ВЕФР-А (G634C) пов'язані з серцево-судинною смертністю ($p=0.004$) [23].

Поліморфізм G634C гена ВЕФР-А асоціюється з несприятливим виходом хворих, після перенесеного ГІМ. Так, Douvaras P., та співав. (2009) показали, що носійство генотипу СС асоційовано з виникненням серцевої недостатності у хворих, що перенесли ГІМ. Автори виявили, що носії генотипу СС мали в 7 разів вищий ризик розвитку СН зі зниженою ФВЛШ в порівнянні з GC генотипом ($p=0.016$) та в 5 разів більший ризик розвитку СН ніж у носіїв генотипу GG ($p=0,05$) [24]. Хоча в нашій популяції достовірної різниці в зміні ФВ не виявлено, проте виявлено більш висока частота декомпенсованої СН, достовірно зростання НТ-пронМУП, зменшення толерантності до фізичного навантаження.

Petrović D. та співав. (2007) виявили, що генотип СС може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з CG/GG генотипами (17,5 проти 9,2%, $p = 0,019$) [12]. В нашому дослідженні у групі носіїв GC+CC була більш висока частота ЦД 27,7% проти 21,4%, але ці відмінності не були статистично достовірними. Наявність ЦД, вірогідно із-за недостатньої кількості обстежених, достовірно не впливала на перебіг захворювання при 6-місячному періоді спостереження.

Ймовірно, що окремі генотипи гена ВЕФР-А можуть бути причиною низької концентрації цитокина в сироватці крові, та в свою чергу, порушень колатерального та мікроциркуляторного русла в зоні ішемії міокарда і, як наслідок, збільшення зони некрозу. Таким чином, поліморфізм гена ВЕФР 634 (G/C) потенційно можливо розглядати як маркер ризику ІХС та несприятливого клінічного перебігу

Таблиця 6 – Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Дані	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
<i>Уніваріативний логістичний аналіз ($c^2=61,293$; $P < 0,0001$)</i>				
ВЕФР, пг/мл	-0,0054671	1,0055	1,0007 - 1,0103	0,0241
Тропонін І, нг/мл	-1,8578	1,0111	1,0007 - 1,0215	0,0358
ГХ в анамнезі	1,61655	5,0357	0,2234 - 113,4925	0,3091
ГІМ_в_анамнезі	0,25425	1,2895	0,0477 - 34,8451	0,8798
Killip II-III ст.	-0,98743	0,3725	0,0536 - 2,5869	0,3179
Куріння	-0,49898	0,6071	0,0328 - 11,2510	0,7376
Передня локалізація ГІМ	1,98807	7,3014	1,1181 - 47,6782	0,0378
ЗХС, ммоль/л	-0,75157	0,4716	0,0000 - 2143662,5773	0,9234
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,27601	0,7588	0,0000 - 3485188,0009	0,9719
ЛПВЩ, ммоль/л	-7,55919	0,0005	0,0000 - 15327,2551	0,3889
ТГ, ммоль/л	-0,82802	0,4369	0,0000 - 8,0009	0,9447
Порушення серцевого ритму	-2,00347	0,1349	0,0157 - 1,1565	0,0676
Спадковість	-5,48592	0,0041	0,0000 - 0,4361	0,0209
Нестабільна стенокардія до ІМ	-1,55459	0,2113	0,0149 - 2,9884	0,2501
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	6,80237	899,9741	4,0151 - 201726,2408	0,0138
ЦД 2Т	2,98372	19,7611	0,8341 - 468,1875	0,0647
Багатосудинне ураження	1,37022	3,9362	0,8228 - 18,8312	0,0862
GC/CC генотип гена ВЕФР-А	5,89420	362,9263	2,5366 - 51925,3407	0,0199
САД, мм.рт.ст	-0,11089	0,8950	0,7972 - 1,0049	0,0604
ДАД, мм.рт.ст	0,20922	1,2327	0,9721 - 1,5631	0,0842
<i>Мультиваріативний логістичний аналіз ($c^2=32,140$; $P < 0,0001$)</i>				
ВЕФР-А, пг/мл	-0,0015896	1,0016	1,0002 - 1,0029	0,0201
Тропонін І, нг/мл	-0,012610	1,0127	1,0016 - 1,0239	0,0247
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	2,23331	9,3307	2,4408 - 35,6689	0,0011
GC+CC генотип гена ВЕФР-А	1,72401	5,6070	1,4777 - 21,2745	0,0113

ГІМ. Отримані результати нашого дослідження дозволяють припустити, що комбінація генетичного тестування з традиційними факторами ризику можуть значно підвищити точність прогнозування, персоналізувати терапевтичні схеми лікування.

Висновки

1. Виявлено достовірно вищі рівні ВЕФР-А у носіїв генотипу GG в порівнянні з генотипами GC+CC та більш виражені зміни геометрії лівого шлуночка у хворих в гострому періоді інфаркту міокарда.

- Встановлено, що рівень ВЕФР-А при наявності GC+CC генотипу та ускладнений перебіг в гострому періоді являються чутливими предикторами несприятливих подій протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на сучасні підходи в лікуванні гострого інфа-

ркту міокарда, летальність в цій групі хворих залишається високою. Тому удосконалення стратифікації ризику на сьогоднішній день залишається актуальним. У подальших дослідженнях планується детально дослідити взаємозв'язок рівня ВЕФР-А та ефективності антитромбоцитарної терапії у зазначеній групі хворих.

Referenses

- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res.* 2009; 153: 347–58. PMID: 19027922 PMCID: PMC2728016. doi: 10.1016/j.jss.2008.04.023
- Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, Miñana G, Nuñez J, Ruiz-Sauri A, et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(11): 928–34. PMID: 26253860. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.016
- Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 968–73. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00632-4
- Al-Habboubi HH, Sater MS, Almawi AW, Al-Khateeb GM, Almawi WY. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22(3): 154-8. PMID: 21982816. doi: 10.1684/ecn.2011.0289
- Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. C. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine.* 2000; 12(8): 1232–5. PMID: 10930302. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2017; 66: 1–66. PMID: 28886621. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- Nakaz № 455 MOZ Ukrayiny vid 02.07.2014.* Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstremoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Gostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu segmenta ST». Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMD_GKS.pdf.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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 J Heart Fail.* 2016; 18: 891–975. PMID: 27206819. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti R E, Michel A, Michel B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018 Sep 1; 39(33): 3021–104. PMID: 30165516. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Sutton J M, Scott CN. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? *Europ Heart J.* 2002; 23: 509-11. PMID: 11922636. doi: 10.1053/ehj.2001.3026
- Vander MP, De Boer RA, White HL, Van der Steege G, Hall AS, Voors AA, et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail.* 2005; 11(4): 279-84. PMID: 15880336. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.11.006
- Petrovic D, Verhovec R, Globocnik Petrovic M, Osredkar J, Peterlin B. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology.* 2007; 107(4): 291–5. PMID: 17264508. doi: 10.1159/000099064
- Olivier H, Stefano C, Selton-Suty C, Juillièrè Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2016 Dec 30. PMID: 28036335. PMCID: PMC5201304. doi: 10.1371/journal.pone.0168349
- Ebrahimian TG, Tamarat R, Clergue M, Duriez M, Levy BI, Silvestre JS. Dual effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on angiogenesis in type 1 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(1): 65–70. PMID: 15528473. doi: 10.1161/01.ATV.0000149377.90852.d8
- Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, Rundek T, Guadagni F, Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10(4): 479–93. doi: 10.2174/157016112800812836
- Leychenko A., Konorev E., Jijiwa M., Matter M.. Stretch-Induced Hypertrophy Activates NFκB-Mediated VEGF Secretion in Adult Cardiomyocytes. *PLoS ONE.* 2011 Dec 13; 6. PMID: 22174951. PMCID: PMC3236775. Doi: 10.1371/journal.pone.0029055
- Li J, Hampton T, Morgan J P, Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *J Clin Invest.* 1997 Jul 1; 100(1): 18–24. PMID: 9202052. PMCID: PMC508160. doi: 10.1172/JCI119510

18. Zheng W, Seftor EA, Meininger CJ, Hendrix MJ, Tomanek RJ. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Feb; 280(2): H909-17. PMID:11158993. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909
19. Wojakowski W, Maslankiewicz K, Ochala A, Wyderka R, Zuk-Popiolek I, Flak Z, et al. The pro- and anti-inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction and chronic stable angina. *Int J Mol Med.* 2004 Aug; 14(2): 317-22. PMID: 15254785. doi: 10.3892/ijmm.14.2.317
20. Lacchini R, Luizon MR, Gasparini S, Ferreira-Sae MS, Schreiber R, Nadruz W, et al. Effect of Genetic Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 491e496. PMID: 24321896. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.034
21. Han X, Liu L, Niu J, Yang J, Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(1): 922-7.
22. Li L, Pan Y, Zhang D. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 31–40. PMID: 26726843. PMCID: PMC4706102. doi: 10.12659/MSM.895163
23. Nia SK, Ziaee S, Boroumand MA, Anvari MS, Pourgholi L, Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2017; 31(4): e22066. PMID: 27704620. doi: 10.1002/jcla.22066
24. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, Patsilinos S, Chouliaras G, Christou A, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology.* 2009; 114(1): 11-8. PMID: 19332989. doi: 10.1159/000210189

УДК 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА G634C ГЕНА ВЭФР-А У БОЛЬНЫХ С ОСТРИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОДЫ

Копица Н. П., Кутя И. Н., Гилева Я. В.

Цель исследования – изучить ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963) с факторами сердечно-сосудистого риска, степенью коронарного повреждения, характером структурно-функциональных изменений миокарда, течением госпитального и 6 месячного периода наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Обследовано 135 пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, 109 (80,7%) мужчин и 26 (19,3%) женщин, в среднем возрасте (59,21±8,92) лет. Уровень ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов IBLINTERNATIONAL GMBH, (Германия). Исследование аллельного полиморфизма G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Распределение генотипов гена ВЭФР-А (rs 2010963) у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST показали следующую частоту: GG, GC и CC соответственно – 51,9%, 47,4%, и 0,7%. Дальнейший анализ проводился в двух группах – у пациентов с GG-генотипом (n=70) и носителей GC+CC-генотипов (n=65). У носителей генотипа GC+CC чаще повреждалась передняя стенка левого желудочка (p=0,022). Частота возникновения комбинированной конечной точки через 6 месяцев была достоверно выше у генотипов GC+CC гена ВЭФР-А (p=0,020). Унивариантный регрессионный логистический анализ показал, что уровни ВЭФР-А в сочетании с его генотипами GC+CC, наследственность, осложненное течение острого периода инфаркта миокарда и передняя локализация могут быть предикторами неблагоприятного течения заболевания на протяжении 6 месяцев наблюдения (p<0,0001).

Установлено, что уровень ВЭФР-А при наличии GC+CC генотипа и осложненное течение в остром периоде являются чувствительными предикторами неблагоприятных событий на протяжении 6 месяцев наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм G634C гена ВЭФР-А (rs2010963), васкулоэндотелиальный фактор роста-A.

UDC 616.127-005.8-036.11-037:575.174.015.3

The Role of Mononucleotide G634c VEGF-A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction in Acute and Remote Periods

Kopytsa N. P., Kutya I. N., Hilova Ya. V.

Abstract. *The purpose of the research* was to study the relationship of mononucleotide G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963) and factors of cardiovascular risk, degree of coronary damage, pattern of structural and functional changes of myocardium, course patients with ST-segment elevation myocardial infarction during hospital and remote (6 months) periods.

Material and methods. 135 patients with STEMI were examined. There were 109 (80.7%) males and 26 (19.3%) females, with average age (59.21±8.92) years. The level of VEGF-A was determined with the help of enzyme immunoassay method by using the IBLINTERNATIONAL GMBH reagent kit, (Germany). Allelic G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963) was detected by using the polymerase chain reaction (PCR) method in real time. Blood for determination of VEGF-A level and genetic studies was collected on 5th day after ST-segment elevation myocardial infarction.

Results and discussion. Genotype distribution of the polymorphic G634C VEGF-A gene (rs 2010963) in patients with ST segment elevation GIM had the following frequency: GG – 51.9%, GC – 47.4%, and CC – 0.7%. Further analysis was performed out in two groups: in patients with a GG-genotype (n=70) and with GC- and CC-genotypes (n=65). Patients with GC+CC genotypes had damaged anterior wall of left ventricle more frequently (p=0,022). Significant difference was detected in the occurrence of combined endpoint after 6 months of observation. Its frequency was significantly higher in the GC+CC-genotypes group (p=0,020). Significantly higher concentration of VEGF-A level was determined in the acute period of the disease in patients with GG-genotype: its level was 314.01 [159.94-627.66] pg/ml, and in GC+CC- genotypes group it was 221.28 [77.58- 440.82] pg/ml, (p = 0.045). In the acute period, there were significant differences in left ventricle end-diastolic volume (P=0.044) and left ventricle end-systolic volume (P=0.039) in the GC+CC-genotypes group. After 6 months no difference in the size of left ventricle cavity was detected. Univariate regression logistic analysis showed that VEGF-A levels in combination with GC+CC-genotypes, heredity, complicated anterior myocardial infarction. The latter could be predictors of adverse events within 6 months (P<0.0001).

Conclusion. The patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction had significantly higher levels of VEGF-A, and more expressed pronounced changes in left ventricular geometry in GG-genotype group compared to the GC+CC-genotypes group. VEGF-A level, GC+CC-genotypes and complicated course in acute period were high-sensitive predictors of adverse events within 6 months after ST-segment elevation myocardial infarction.

Keywords: acute ST-segment elevation myocardial infarction, vasculoendothelial growth factor-A (VEGF-A), G634C VEGF-A gene polymorphism (rs 2010963).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування