

Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих на гострий інфаркт міокарда

Мета роботи – вивчити асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпST).

Матеріали та методи. Обстежено 91 пацієнта з ГІМпST, 70 (76,9 %) чоловіків та 21 (23,1 %) жінку середнього віку ($59,21 \pm 8,92$) року. Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина). Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Кров для визначення рівня ВЕФР-А та генетичних досліджень забирали на 7-й день ГІМпST.

Результати та обговорення. Рівень ВЕФР-А у сироватці крові хворих на ГІМпST, яким проведено реперфузійне втручання (ангіопластика/стенгування), був достовірно вищим у порівнянні з групою контролю: $160,33 [83,82-299,62]$ пг/мл проти $112,30 [75,45-164,65]$ пг/мл ($p = 0,05$). При генетичному дослідженні визначено достовірне підвищення концентрації цього цитокіну у носіїв генотипу GG $194,10 [115,02-398,86]$ пг/мл у порівнянні з групою генотипу GC $148,44 [68,84-221,28]$ пг/мл ($p = 0,047$). Частота ГІМпST передньої локалізації за наявності генотипу GC була в 2,58 рази вищою, ніж у групі GG-генотипу ($p = 0,027$). У групі генотипу GC виявлено достовірне збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) ($p = 0,049$), кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) ($p = 0,045$), кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ($p = 0,034$), кінцево-систоличного розміру лівого шлуночка (КСР ЛШ) ($p = 0,035$) та маси міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) ($p = 0,04$).

Висновки. Визначено достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А у носіїв генотипу GG у порівнянні з групою GC-генотипу ($p = 0,047$). Наявність генотипу GC у хворих на ГІМпST асоціюється з більш вираженими змінами геометрії ЛШ.

Ключові слова:

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

Один з важливих та специфічних факторів, що регулює процеси ангіо- та артеріогенезу після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) є васкулоендотеліальний фактор росту А (ВЕФР-А), який синтезується ендотеліоцитами, судинними гладком'язовими клітинами та макрофагами у відповідь на ішемію тканин. Це потужний мітоген, який сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність стінки судин, регулює та прискорює розвиток колатерального кровообігу ішемізованого міокарда. ВЕФР-А впливає на підвищення щільності капілярної мережі, сприяє зменшенню розміру інфаркту міокарда в моделях на тваринах [5]. Низка досліджень показали, що у хворих на ГІМ спостерігається підвищена концентрація ВЕФР-А у порівнянні із здоровими людьми [9, 10]. Однак незаперечним є той факт, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули різниться у людей,



**М.П. Копиця,
І.М. Кутя**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копиця Микола Павлович
д. мед. н., зав. відділу профілактики та лікування невідкладних станів гострого інфаркту міокарда

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
25 червня 2018 р.

причому в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовленим [6].

Ген ВЕФР-А розташований на 6р21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відокремлених сімома ітронами. Виділено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'- та 3'-нетрансльованій ділянці (UTR). Функціональні дослідження показали, що низка варіантів гена ВЕФР-А корелює з рівнем експресії мРНК та кодуючого ним білка [18].

Мета роботи — вивчити асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін лівого шлуночка у хворих на ГІМ з підйомом сегмента ST (ГІМпST).

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 91 пацієнта з ГІМпST, 70 (76,9 %) чоловіків та 21 (23,1 %) жінку середнього віку ($59,21 \pm 8,92$) року. Пацієнти були госпіталізовані у 2016–2017 рр. у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом перших трьох діб ГІМпST після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева та КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Групу контролю склали 12 практично здорових осіб, порівнянних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМпST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хворих на ГІМпST (2017 р.) [4] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Дослідження проводили відповідно до положення 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.). Усі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій (β-адреноблокатори, подвійна антитромбоцитарна терапія, статини, інгібітори АПФ). Розподіл тактики ревазуляризації виглядав наступним чином: 57 пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронар-

не втручання (ЧКВ) у вигляді стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, 22 — тромболітична терапія з наступним ЧКВ, 6 — тромболітична терапія фібринспецифічним препаратом «Металізе» (tenecteplase), 6 пацієнтам не було проведено ревазуляризацію через відсутність технічних можливостей виконання ангіопластики стентуванням.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3–5-й день госпіталізації на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систоличний (КСО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систоличний (КСД) та кінцево-діастолічний (КДД) діаметри ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ), 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.

Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва «Синтол» (РФ) у лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина) у лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Кров для визначення ВЕФР-А у сироватці забирали на 7-й день ГІМпST. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав $160,33 [83,82–299,62]$ пг/мл, у контрольній — $112,30 [75,45–164,65]$ пг/мл, що мало достовірні відмінності ($p = 0,05$). Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав > 140 мм рт. ст. та / або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт. ст. згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, 2013. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилей вибірки, а також у вигляді середнього \pm стандартна похибка середнього ($M \pm s$). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна–Уїтні, χ^2 , відношення шансів (ВШ).

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), абс. (%)

Показник	GG	GC	χ^2 (p)
	N = 48 (52,7)	N = 43 (47,3)	
Вік, роки	59,4 ± 8,6	59,0 ± 9,4	0,827
Стать, ч./ж.	37 (77,1)/11 (22,9)	33 (76,7)/10 (23,3)	0,001 (p = 0,97)
Артеріальна гіпертензія	43 (89,6)	35 (81,4)	1,24 (p = 0,265)
Цукровий діабет 2 типу	12 (25,0)	13 (30,2)	0,31 (p = 0,577)
Куріння	20 (41,6)	16 (37,2)	0,19 (p = 0,664)
Обтяжена спадковість за ІХС	33 (68,8)	26 (60,5)	0,68 (p = 0,409)
ІХС до 55 років	18 (37,5)	18 (41,9)	0,18 (p = 0,671)
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	41 (85,4)	33 (76,7)	1,12 (p = 0,289)
САТ ≥ 140 мм рт. ст.	16 (33,3)	16 (37,2)	0,15 (p = 0,699)
ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	6 (12,5)	13 (30,2)	4,32 (p = 0,038)
Стабільна стенокардія в анамнезі	15 (31,3)	20 (46,5)	2,23 (p = 0,135)
Нестабільна стенокардія до ІМ	17 (35,4)	19 (44,2)	0,73 (p = 0,393)
ІМ в анамнезі	8 (16,7)	8 (18,6)	0,06 (p = 0,808)

Таблиця 2. Клініко-біохімічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) (M ± δ)

Показник	GG	GC	M-U, p
	N = 48 (52,7 %)	N = 43 (47,3 %)	
ЗХ, ммоль/л	5,14 ± 1,49	4,93 ± 1,19	0,799
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,11 ± 1,30	2,96 ± 1,00	0,897
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ± 0,27	1,18 ± 0,21	0,678
ТГ, ммоль/л	1,86 ± 0,93	1,72 ± 0,34	0,354
Креатинін, мкмоль/л	98,95 [84,95—113,60]	100,20 [88,00—117,10]	0,946
Кліренс креатиніну (Кокрофт—Голт), мл/хв/1,73 м ²	71,50 [60,50—89,50]	72,00 [59,00—91,00]	0,970
КФК, ммоль/л	129,20 [44,90—319,10]	81,80 [44,90—275,80]	0,448
Тропонін, нг/мл	16,75 [5,41—115,00]	23,70 [6,34—75,50]	0,408
ВЕФР-А, пг/мл	194,10 [115,02—398,86]	148,44 [68,84—221,28]	0,047

Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл алелів і генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМпСТ відповідав закону Харді—Вейнберга. Спостерігалась наступна частота алелів: G — 76 % та C — 24 %, генотипів GG, GC — 52 % та 48 %. Гомозиготи за генотипом CC не виявили, тому подальший аналіз проводився в двох групах: у носіїв GG (n = 48) та GC-генотипу (n = 43).

При проведенні порівняльного аналізу хворих на ГІМпСТ у групі з генотипом GC достовірно частіше зустрічались підвищені показники ДАТ (p = 0,038). Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

При оцінюванні показників рівнів ВЕФР-А було визначено достовірне підвищення концентрації цього цитокіну в носіїв генотипу GG 194,10 [115,02—398,86] пг/мл у порівнянні з володарями генотипу GC 148,44 [68,84—221,28] пг/мл (p = 0,047) (табл. 1). Отримані дані співпадають

з результатами попередніх досліджень, де показано, що генотип GG асоціюється з підвищеною концентрацією ВЕФР-А у сироватці крові пацієнтів [18]. В іншому дослідженні, проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [7].

При аналізі біохімічних показників у хворих на ГІМпСТ не знайдено зв'язку між генотипами поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) та показниками ліпідного обміну, концентрацією та кліренсом креатиніну. Також не спостерігалось достовірних відмінностей у показниках кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа (КФК) (табл. 2).

Аналіз локалізації ГІМпСТ виявив, що в носіїв генотипу GC достовірно частіше ушкоджувалась передня стінка ЛШ, ВШ = 2,58; 95 % ДІ [1,09—5,82] (p = 0,027) у порівнянні з групою генотипу GG, де пацієнти здебільшого мали задню локалізацію ГІМпСТ, ВШ = 2,58; 95 % ДІ [1,09—5,82] (p = 0,027). Як відомо, ураження передньої стінки ЛШ має більш несприятливий перебіг хвороби, частіше призводить до дилатації

Таблиця 3. Клініко-інструментальна характеристика інфаркту міокарда обстежених хворих залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N = 48 (52,7 %)	GC N = 43 (47,3 %)	χ^2 (p)	ВШ 95 % ДІ
<i>Локалізація інфаркту міокарда</i>				
Передній ІМ	19 (39,6 %)	27 (62,8 %)	4,89 (p = 0,027)	2,58 [1,09—5,82]
Задній ІМ	29 (60,4 %)	16 (37,2 %)	4,89 (p = 0,027)	
<i>Ступінь коронарного ушкодження за даними СКГ</i>				
Одна КА > 50 %	18 (37,5 %)	17 (39,5 %)	0,04 (p = 0,842)	
Дві КА > 50 %	10 (20,8 %)	11 (25,6 %)	0,29 (p = 0,591)	
Три КА > 50 %	19 (39,6 %)	13 (30,2 %)	0,87 (p = 0,351)	
<i>Дані ультразвукового дослідження</i>				
КДД ЛШ, см	5,37 ± 0,63	5,68 ± 0,74		p = 0,034
КСД ЛШ, см	3,61 ± 0,60	3,92 ± 0,78		p = 0,035
КДО ЛШ, см	139,22 ± 36,16	154,73 ± 38,01		p = 0,049
КСО ЛШ, см	62,03 ± 21,85	71,68 ± 23,45		p = 0,045
ФВ ЛШ, см	52,58 ± 13,48	52,98 ± 9,58		p = 0,544
ММ ЛШ, г	214,27 ± 75,43	249,97 ± 87,68		p = 0,0397
Е/А	0,95 ± 0,69	1,00 ± 0,38		p = 0,299

порожнини та дисфункції ЛШ, що надалі зумовлює розвиток серцевої недостатності (СН) [11]. При порівнянні ехокардіографічних показників у групі GC-генотипу спостерігалось достовірне збільшення КДО ЛШ (p = 0,049), КСО ЛШ (p = 0,045), КДР ЛШ (p = 0,034), КСР ЛШ (p = 0,035) та маси міокарда ЛШ (p = 0,04) (табл. 3). Це свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда у пацієнтів з генотипом GC. Як відомо, раннє ремоделювання ЛШ реєструється в перші 24–72 год та до 14 діб від початку ГІМ. Ступінь вираженості процесу залежить від величини ураження міокарда, рівня пошкодження коронарного русла, стану тканинної перфузії та збереження життєздатного міокарда в зоні некрозу [11].

У дослідженні Han X. та співавт. (2015) показано, що наявність С алеля 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 СС ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [18]. Результати, представлені Lei Li та співавт. (2016), узгоджуються з попередніми та підтверджують зв'язок поліморфізму rs 2010963 (G634C) з розвитком ІХС. Суб'єкти з варіантами генотипів (CG/GG) мали знижений ризик розвитку ІХС у порівнянні з генотипом СС (ВШ = 0,78; 95 % ДІ = 0,62–0,99 (p = 0,049) [13]. Поліморфізм G634C гена ВЕФР-А асоціюється з несприятливим виходом у хворих, що перенесли ГІМ. Так, Douvaras P. та співавт. (2009) показали, що носійство генотипу СС асоційовано з виникненням СН у хворих, що перенесли ГІМ. Автори виявили, що носії генотипу СС мали в 7 разів вищий ризик розвитку СН зі зниженою

ФВ ЛШ у порівнянні з генотипом GC (p = 0,016) та в 5 разів вищий ризик розвитку СН, ніж у носіїв генотипу GG (p = 0,05) [3]. Petrovic D. та співавт. (2007) виявили, що генотип СС може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в порівнянні з CG/GG-генотипами (17,5 проти 9,2 %; p = 0,019) [16]. Результати дослідження P. Vander Meer (2005) показали, що наявність СС-генотипу гена ВЕФР-А асоційована з несприятливим клінічним перебігом у хворих на ХСН [15]. Цей генотип був пов'язаний з більш низькою концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові, що свідчить про вплив поліморфізму гена ВЕФР-А на продукцію кодуючого ним білка. У більшості вищенаведених досліджень саме алель С асоціюється з вищим ризиком розвитку ІХС [13, 18], СН [3, 15], ризиком виникнення ГІМ у пацієнтів з ЦД 2 типу [16] та прогресуванням СН [3].

Висновки

1. Визначено достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А у носіїв генотипу GG у порівнянні з володарями генотипу GC (p = 0,047).

2. Встановлено, що носійство генотипу GC у хворих на ГІМпST асоціюється з більш вираженими змінами геометрії ЛШ.

3. За наявності генотипу GC більш ніж у 2,5 рази підвищується ризик розвитку переднього інфаркту міокарда (p = 0,027).

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для визначення характеру пізнього післяінфарктного ремоделювання залежно від несприятливого поліморфізму GC гена ВЕФР-А (rs 2010963).

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редактування статті — М.П. Копиця; збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — І.М. Кутя.

Список літератури

- Berezin A.E. Predictive Role of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-1 in Patients with Cardiovascular Diseases // J. Dis. Markers.— 2014.— N 1 (3).— P. 1—6.
- Bodi V. et al. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry // Radiology.— 2016.— N 278.— P. 54—63.
- Douvaras P., Antonatos D.G., Kekou K. et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction // Cardiology.— 2009.— Vol. 114 (1).— P. 11—18.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J.— 2017.— Vol. 66.— P. 1—66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Hagikura K., Fukuda N., Yokoyama S., Yuxin L. et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene // Int. J. Cardiol.— 2010.— N 142.— P. 56—64.
- Heba H. Al-Habboubi, Mai S. Sater, Ahmad W. Almawi, Ghada M. Al-Khateeb, Wassim Y. Almawi. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population // Eur. Cytokine Netw.— 2011.— Vol. 22 (3).— P. 154—158.
- Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. CAPTURE (c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable REfractory angina) Investigators: Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes // Circulation.— 2003.— N 107.— P. 524—530.
- Hervas A. et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction // Rev. Esp. Cardiol.— 2015.— N 68.— P. 928—934.
- Hojo Y., Ikeda U., Zhu Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— N 35.— P. 968—973.
- John Sutton M., Scott C.N. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23.— P. 509—511.
- Kondo H., Ninomiya T., Hata J. et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism Enhances the Effect of Hypercholesterolemia on the Risk of Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study // J. Atheroscler. Thromb.— 2014.— P. 1—14.
- Lei Li, Yongquan Pan, Dongming Zhang. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease // Med. Sci. Monit.— 2016.— N 22.— P. 31—40. doi: 10.12659/MSM.895163
- Niu J., Han X., Qi H. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction // Experimental and Therapeutic Medicine.— 2016.— Vol. 12 (1).— P. 475—479. doi: 10.3892/etm.2016.3286.
- Petrovic D., Verhovc R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes // Cardiology.— 2007.— Vol. 107 (4).— P. 291—295.
- Shimokawahara H., Jougasaki M., Setoguchi M. et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction // J. Cardiol.— 2014.— Vol. 64 (5).— P. 360—365. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017.
- Vander Meer P., De Boer R.A., White H.L. 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. Cardiol. Fail.— 2005.— N 11 (4).— P. 279—284. PMID: 15880336.
- Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E.C. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // Cytokine.— 2000.— N 12 (8).— P. 1232—1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
- Xia Han, L. Liu, J. Niu, J. Yang, Z. Zhang. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility // Int. J. Clin. Exp. Pathol.— 2015.— N 8 (1).— P. 922—927. www.ijcep.com.

Н.П. Копица, И.Н. Кутя

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

Васкулоэндотелиальный фактор роста А и полиморфизм G634C гена ВЭФР-А у больных с острым инфарктом миокарда

Цель работы — изучить ассоциацию полиморфных вариантов гена ВЭФР-А (G634C) с факторами сердечно-сосудистого риска, степенью коронарного повреждения, характером структурно-морфологических изменений миокарда левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

Материалы и методы. Обследован 91 пациент с ОИМпST, 70 (76,9 %) мужчин и 21 (23,1 %) женщина, средний возраст (59,21 ± 8,92) года. Уровень ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов IBL International GmbH (Германия). Исследование аллельного полиморфизма G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Кровь для определения уровня ВЭФР-А и генетических исследований набирали на 7-й день ОИМпST.

Результаты и обсуждение. Уровень ВЭФР-А в сыворотке крови больных с ОИМпST, которым проведено реперфузионное вмешательство (ангиопластика/стентирование), был достоверно выше в сравнении с группой контроля 160,33 [83,82—299,62] пг/мл против 112,30 [75,45—164,65] пг/мл (p = 0,05). При генетическом исследовании установлено достоверное повышение концентрации этого цитокина у носителей генотипа GG 194,10 [115,02—398,86] пг/мл в сравнении с группой генотипа GC 148,44 [68,84—221,28] пг/мл (p = 0,047). Частота ОИМпST передней локализации при наличии генотипа GC в 2,58 раза выше, чем у носителей GG-генотипа (p = 0,027). В группе GC-генотипа выявлено достоверное увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) (p = 0,049), конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) (p = 0,045), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) (p = 0,034), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ) (p = 0,035) и массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) (p = 0,04).

Выводы. Определено достоверное увеличение концентрации ВЭФР-А у носителей генотипа GG в сравнении с группой GC-генотипа (p = 0,047). Наличие генотипа GC у больных с ОИМпST ассоциируется с более выраженными изменениями геометрии ЛЖ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, полиморфизм G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963), васкулоэндотелиальный фактор роста А.

M.P. Kopytsya, I.M. Kutya

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

Vascular endothelial growth factor A and G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction

Objective – to investigate the association of polymorphic variants of the gene VEGF-A (G634C) with the cardiovascular risk factors, with the severity of coronary damage, character of structural and morphological changes of the left ventricular myocardium in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation.

Materials and methods. The examinations involved 91 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), 70 (76.9 %) men and 21 (23.1 %) women, the mean age of (59.21 ± 8.92) years. The VEGF-A level was determined by the enzyme immunoassay using a set of reagents IBL International GmbH (Germany). The study of gene polymorphism G634C of the VEGF-A (rs 2010963) was carried out by polymerase chain reaction (PCR) in real time. Blood sampling was done on day 7 of STEMI.

Results and discussion. The blood serum levels of VEGF-A in patients with STEMI, who underwent reperfusion surgery (angioplasty/stenting) was significantly higher in comparison with the control group 160.33 [83.82– 299.62] pg/ml vs. 112.30 [75.45–164.65] pg/ml ($p = 0.05$). Genetic analyses showed significant increase of this cytokine in the GG genotype: 194.10 [115.02–398.86] pg/ml in comparison with the GC-genotype: 148.44 [68.84–221.28] pg/ml ($p = 0.047$). The STEMI of anterior localization frequency in the GC-genotype is 2.58 times higher than in the GG-genotype carriers ($p = 0.027$). GC-genotype showed a significant increase of the left ventricular EDV ($p = 0.049$), the left ventricular ESV ($p = 0.045$), the left ventricular EDD ($p = 0.034$), the left ventricular ESD ($p = 0.035$) and the left ventricular myocardial mass ($p = 0.04$).

Conclusions. A significant increase of the VEGF-A levels was determined in the GG-genotype in comparison with the GC-genotype group ($p = 0.047$). The presence of GC-genotype in patients with STEMI is associated with more pronounced changes of left ventricle geometry.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, G634C polymorphism of the VEGF-A gene (rs 2010963), vascular endothelial growth factor A.