

ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ А ТА ПОЛІМОРФІЗМ G634C ГЕНА ВЕФР-А У ХВОРИХ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В ГОСТРИЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ

Копиця М. П., д. мед. н.

Кутя І. М., к. мед. н.

Родіонова Ю. В.

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

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30082018/6061

ARTICLE INFO

Received: 04 July 2018

Accepted: 22 August 2018

Published: 30 August 2018

KEYWORDS

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A),
acute myocardial infarction
ST-elevation STEMI,
VEGF-A gene polymorphism (G634C),
left ventricle remodeling.

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) promotes the survival of endothelial cells during acute myocardial infarction, accelerates the development of collateral blood supply to ischemic myocardium, and affects the size diminishing of the necrotic lesion area. The synthesis of the VEGF-A in response to standard stimuli is different between people that is genetically determined. The aim was to study the association of polymorphous variants of the VEGF-A gene (G634C) with the dynamics of structural and functional parameters of left ventricle in patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) during a 6-month period.

A significantly higher VEGF-A concentration was determined in the carriers of the GG genotype compared to the GC genotype ($p = 0.047$) in the acute period. It has been established that the genotype GC in patients with acute myocardial infarction ST-elevation (STEMI) is associated with more pronounced changes in the left ventricular geometry during the acute period. The GC genotype is associated with a better blood pressure control and a decrease in the left ventricle mass after 6 months' observation.

Citation: Копиця М. П., Кутя І. М., Родіонова Ю. В. (2018) Vaskuloendotelialnyi Faktor Rostu a ta Polimorfizm G634c Hena Vefr-A u Khvorykh Infarktomyokarda v Hostryi ta Viddalenyi Periody. *World Science*. 8(36), Vol.2. doi: 0.31435/rsglobal_ws/30082018/6061

Copyright: © 2018 Копиця М. П., Кутя І. М., Родіонова Ю. В. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Одним з важливих напрямків дослідження в кардіології є вивчення ролі ангиогенезу в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) являється одним з основних та грізних проявів захворювання системи кровообігу та вносить вагомий внесок у рівень смертності в усьому світі. В літературі накопичені дані про суттєві зміни в системі артеріо- та ангиогенезу при гострій ішемії, некротичному ураженні міокарда, проте значення цих змін дотепер залишається не до кінця зрозумілим.

Васкулоендотеліальний фактор росту-А (ВЕФР-А) - специфічний цитокін, що регулює процеси ангио- та артеріогенезу при гострому інфаркті міокарда (ГІМ). Було показано, що різні типи клітин, в тому числі і кардіоміоцити [9, 20] здатні синтезувати даний біомаркер у відповідь на ішемію тканин [5, 6]. ВЕФР-А сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникливість 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 [2].

Та синтез ВЕФР-А у відповідь на співставні стимули відрізняється між людьми, так в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовлено [10]. Ген ВЕФР-А розташований на бр21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відділених сімома ітронами. Виділено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'-нетранслюємій області (UTR) та 3'-UTR. Було встановлено, що поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [17].

На сьогоднішній день немає досліджень, котрі б вивчали вплив поліморфізму гена ВЕФР-А (G634C) на синтез кодує чого ним білка у хворих на ГІМ з підйомом сегменту ST (ГІМпST), та асоціацію поліморфних варіантів зі зміною геометрії лівого шлуночку (ЛШ).

Метою нашої роботи стало вивчення асоціації поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ускладненнями та динамікою структурно-функціональних параметрів міокарда ЛШ у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST протягом 6-місячного періоду.

Матеріали і методи. До дослідження було залучено 91 пацієнта з ГІМпST, 70 (76,9%) чоловіків та 21 (23,1%) жінок, у середньому віці (59,21±8,92) років. 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, котре проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева та КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Групу контролю склали 12 практично здорових осіб, співставних 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 (2017р.) [4] 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". 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). Спостереження за хворими здійснювали протягом 6 місяців. Для повторного обстеження звернулось 57 пацієнтів. На госпітальному етапі помер 1 хворий, протягом 6 місяців спостереження – 2 хворих.

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. Розподіл пацієнтів згідно тактики реваскуляризації виглядав наступним чином: 57 - було проведено первинне черезшкірне коронарне 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 реваскуляризацію через відсутність технічних можливостей.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-5 день госпіталізації та через 6 місяців спостереження на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єм ЛШ, кінцево-систолічний (КСД) та кінцево-діастолічний (КДД) діаметри 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.

Для визначення толерантності до фізичного навантаження всім хворим проводився тест з 6-ти хвилинною ходьбою (Т6ХХ).

Дослідження алельного 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». Кров для визначення ВЕФР-А в сироватці забирали на 5-7 день ГІМпST та через 6 місяців від події. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 160,33 [83,82 – 299,62] пг/мл., в 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 до рекомендацій 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 ($M\pm\sigma$). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U – критерій Манна Уїтні, χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

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

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів обох груп 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
Вік, років	59,08 \pm 8,55	59,35 \pm 9,42	0,886
Стать ч/ж – n (%)	37/11 (77,1%/22,9%)	33/10 (76,7%/23,3%)	0,04 p=0,833
Артеріальна гіпертензія в анамнезі– n (%)	43 (89,6%)	35 (81,4%)	0,66 p=0,415
Цукровий діабет 2 типу– n (%)	13 (27,1%)	12 (27,9%)	0,01 p=0,930
Паління– n (%)	20 (41,7%)	17 (39,5%)	0,04 p=0,836
Обтяжена спадковість– n (%)	33 (68,8%)	26 (60,5%)	0,68 p=0,409
ІМ до 55 років, n (%)	1 (2,1%)	1 (2,3%)	0,41 p=0,524
ІМТ \geq 25 кг/м ² , n (%)	42 (87,5%)	33 (76,7%)	1,14 p=0,285
Стабільна стенокардія в анамнезі, n (%)	15 (31,3%)	20 (46,5%)	2,23 p=0,135
Нестабільна стенокардія до ІМ, n (%)	16 (33,3%)	20 (46,5%)	1,65 p=0,199
ІМ в анамнезі, n (%)	7 (14,6%)	9 (20,9%)	0,27 p=0,604
Ускладнення ІМ в гострий період			
ФК СН по Killip I-II, n (%)	40 (83,3 %)	40 (93,0%)	1,20 p=0,274
ФК СН по Killip III-IV, n (%)	8 (16,7 %)	3 (7,0 %)	

При проведенні порівняльного аналізу в групах хворих на ГІМпСТ статистично значущих відмінностей для факторів серцево-судинного ризику та частоти ускладнень не було виявлено.

Таблиця 2. Клініко-біохімічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період та через 6 місяців ($M\pm\sigma$)

Показник	GG N= 48 (52,7%)		GC N =43 (47,3%)	M-U, p
	1	2		
ЗХ, ммоль/л	1	5,14 \pm 1,49	4,93 \pm 1,19	0,799
	2	3,98 \pm 1,10	4,38 \pm 1,19	0,194
	p	0,0003	0,032	
ХСЛПНЦ, ммоль/л	1	3,11 \pm 1,30	2,96 \pm 1,00	0,897
	2	2,25 \pm 0,90	2,64 \pm 1,12	0,179
	p	0,002	0,104	
ХСЛПВЦ, ммоль/л	1	1,19 \pm 0,27	1,18 \pm 0,21	0,678
	2	1,04 \pm 0,25	1,05 \pm 0,24	0,862
	p	0,011	0,035	
ТГ, ммоль/л	1	1,86 \pm 0,93	1,72 \pm 0,34	0,354
	2	1,60 \pm 0,70	1,46 \pm 0,75	0,471
	p	0,118	0,942	

Продолжение таблицы 1

ШКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин/1,73м ²	1	71,50 [60,50-89,50]	72,00 [59,00-91,00]	0,970
КФК-МВ, ммоль/л	1	129,20 [44,90-319,10]	81,80 [44,90-275,80]	0,448
Тропонін, нг/мл	1	16,75 [5,41-115,00]	23,70 [6,34-75,50]	0,408
ВЕФР-А, пг/мл	1	194,10 [115,02-398,86]	148,44 [68,84-221,28]	0,047
	2	300,58 [154,50-459,92]	444,18 [236,42-685,58]	0,220
	p	0,246	0,003	

Примітки: 1 – дані обстеження у період первинної госпіталізації, 2 – дані через 6 місяців спостереження.

При повторному обстеженні було визначено зменшення 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, креатинфосфокіназа (КФК), швидкість клубочкової фільтрації (табл. 2).

При оцінюванні показників рівня ВЕФР-А були визначені достовірно більш високі концентрації цього цитокіну в гострий період захворювання у носіїв генотипу GG 194,10 [115,02-398,86] пг/мл в порівнянні з власниками GC генотипу 148,44 [68,84-221,28] пг/мл, (p=0,047) (табл. 2). В той час як через 6 місяців відзначається достовірне збільшення ВЕФР-А в групі GC поліморфного варіанту G634C гена з 148,44 [68,84-221,28] пг/мл до 444,18 [236,42-685,58] пг/мл (p=0,003) (табл. 2). Підвищення біомаркери спостерігалось і у носіїв групи GG, але воно було менш значимим.

В літературних джерелах думки науковців розійшлися, ряд публікацій свідчать, що носійство генотипу GG асоціюється з підвищеною концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові пацієнтів [17], інші вказують на те, що алель С (генотипи GC, CC) є запорукою більш високих показників біомаркера у хворих на ХСН [15]. В дослідженні проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [4].

Отримані нами результати можуть вказувати на те, що носії генотипу GG більш швидко реагують на виникнення гострої ішемії, про що свідчить достовірно вища концентрація ВЕФР-А в гострий період розвитку інфаркту міокарда в порівнянні з носіями GC генотипу. Через 6 місяців нами було визначено достовірне підвищення біомаркера в групі GC, а міжгрупові розбіжності за рівнем ВЕФР-А втратили достовірність.

Таблиця 3. Клініко-інструментальна характеристика обстежених хворих залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період ІМ та через 6 місяців.

Показник		GG N= 48 (52,7%)	GC N =43 (47,3%)	M-U, χ^2 , p
	1	2	3	4
САТ \geq 140 мм рт.ст.	1	25 (52,1 %)	16 (37,2 %)	2,03 p=0,154
	2	18 (37,5 %)	7 (16,3 %)	4,12 p=0,043
	p	0,151	0,028	
ДАТ \geq 90 мм рт.ст.	1	12 (12,5 %)	15 (30,2 %)	4,32 p=0,038
	2	18 (37,5 %)	6 (14,0 %)	5,32 p=0,021
	p	0,187	0,045	
КДО ЛШ, мл	1	139,22 \pm 36,16	154,73 \pm 38,01	p=0,049
	2	142,73 \pm 34,42	149,04 \pm 33,60	p=0,497
	P	0,779	0,667	
КСО ЛШ, мл	1	62,03 \pm 21,85	71,68 \pm 23,45	P=0,045
	2	66,50 \pm 20,83	71,69 \pm 26,55	p=0,421
	P	0,509	0,845	

Продолжение таблицы 2

1		2	3	4
КДД ЛШ, см	1	5,37±0,63	5,68±0,74	p=0,034
	2	5,33±0,61	5,44±0,67	p=0,508
	P	0,897	0,815	
КСД ЛШ, см	1	3,61±0,60	3,92±0,78	p=0,035
	2	3,85±0,54	4,04±0,53	p=0,272
	P	0,870	0,358	
ДЛШ, см	1	4,08±0,48	4,16±0,54	
	2	4,16±0,54	4,19±,53	p=0,847
	P	0,475	0,541	
ФВ, %	1	52,58±13,48	52,98±9,58	p=0,544
	2	54,15±6,65	51,84±11,19	p=0,331
	P	0,475	0,331	
Е/А	1	0,95±0,69	1,00±0,38	p=0,299
	2	1,18±0,50	1,05±0,52	p=0,379
	P	0,249	0,701	
ММЛШ, г	1	214,27±75,43	249,97±87,68	p=0,0397
	2	262,35±77,92	213,96±53,03	p=0,011
	P	0,737	0,039	
Т6ХХ, м		437,41±133,30	448,22±139,17	0,792
Повторні коронарні події через 6 міс		16 (33,3%)	22 (51,1%)	2,96 p=0,085

При повторному обстеженні у пацієнтів – носіїв генотипу GC виявлено достовірне зниження САТ (p=0,028) та ДАТ (p=0,045), та в порівнянні з власниками GG генотипу (p=0,043) і (p=0,021) відповідно.

Порівнюючи ехокардіографічні показники в гострий період хвороби в групі GC-генотипу спостерігались достовірні розбіжності по 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). Однак, через 6 місяців після події достовірних відмінностей в розмірах порожнини ЛШ не виявлено. Необхідно відзначити зменшення маси міокарда ЛШ через 6 місяців з 249,97±87,68 г до 213,96±53,03 г (p=0,039) у носіїв GC-генотипу. В той час в групі GG генотипу цей показник хоча і не достовірно, але збільшився (з 214,27±75,43 до 262,35±77,92, p=0,737), що призвело до достовірних міжгрупових змін (p=0,011) на користь хворих з GC генотипом. Підвищення рівня ВЕФР-А в поєднанні зі зменшенням ММЛШ, стабілізацією показників геометрії ЛШ (КДО, КСО) та ФВ через 6 міс в групі GC свідчить про позитивну роль біомаркера в патогенетичних механізмах післяінфарктного ремоделювання.

Нами не виявлено відмінностей між пацієнтами обох груп у величині показників тесту з 6-ти хвилинної ходьбою та частоті повторних коронарних подій. Можливо це пов'язано з коротким терміном спостереження

Залишається не до кінця вивчені точні механізми підйому рівня ВЕФР-А в плазмі хворих ІМ в гострому та віддаленому періоді. Так, гіпоксія та ішемія є сильним стимулом продукції цитокіну [2]. Запалення є ще одним важливим фактором активації рівня ВЕФР в плазмі крові хворих на ГІМ [1]. Також, є ряд клініко-експериментальних досліджень, що свідчать про підвищення синтезу ВЕФР-А при механічному розтягненні кардіоміоцитів та збільшенню діастолічного тиску в ЛШ. Li J. та співав. (1997), повідомляли, що індукція міокардіального розтягнення шляхом нагнітання в порожнині ЛШ тиску до 35 мм.рт.ст протягом 30 хвилин призвела майже до шестикратного збільшення продукції ВЕФР-А не тільки в порожнині ЛШ, а й системно [9]. Потім ці результати підтвердили Zheng W. та співавт (2001), було виявлено в експериментальних умовах, що концентрація ВЕФР-А збільшується в двічі після 1 часу розтягнення кардіоміоцитів. В цьому дослідженні було встановлено, що ВЕФР здатен збільшити щільність капілярної сітки на 23% [20]. Згодом Leuchenko A. та співавтори (2011) в експериментальному дослідженні виявили, що при циклічному механічному розтягненні кардіоміоцитів, імітуючи гіпертрофічні реакції, відбувається троєкратне підвищення секреції ВЕФР-А в порівнянні з контролем без розтягнення [8]. Хоча роль гіпоксії та ішемії в підвищенні концентрації ВЕФР-А добре відома, дані дослідження показують, що

збільшення діастолічного тиску в ЛШ та слідом за цим розмірів камер серця забезпечують механічні стимули та призводять до адаптаційної активації процесів ангиогенезу.

Shimokawahara H. та співавт. (2014 г.) також вивчали вплив рівня ВЕФР на розміри ЛШ після перенесеного ГІМ. Прийшли до висновку, що чим вищі показники рівня ВЕФР в гострій фазі захворювання, тим менше змінюються розміри ЛШ в хронічний період (через 6 місяців спостереження) хвороби [12].

Вивчення генетичного поліморфізму гена ВЕФР-А є актуальною проблемою на сьогоднішній день, так як досліджуваний нами гаплотип G634C являється функціональним та впливає на секрецію біомаркера. Наші дані, які ми отримали через 6 місяців після перенесеного ГІМ, співпадають з рядом досліджень, де показано що алель С (генотипи GC/CC) асоціюється з підвищеною концентрацією цитокіна в сировотці крові при хронічній серцевій недостатності [18], ІХС [17] та АГ [7]. Проте, в літературних джерелах немає досліджень де б вивчали асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А з структурною перебудовою міокарду в гострий період хвороби. Ми спостерігали достовірно вищі показники рівня досліджуваного біомаркера в групі GG в гострий період (на 5-7 день) розвитку інфаркту міокарда. Це може вказувати на те, що при гострій ішемії тканин носії генотипу GG більш швидко реагують на провокуючі стимули в результаті чого концентрація біомаркеру зростає. Разом з тим, в цій групі не спостерігалось значних змін в геометрії ЛШ. Та протягом 6-місячного періоду, власники поліморфного генотипу GC мають достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А в сировотці крові. Також, Oliveira-Paula G. (2015 р.) повідомляють що поліморфні варіанти гена ВЕФР-А можуть впливати на антигіпертинзивну відповідь при лікуванні інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) [11]. Показано, що ІАПФ, в свою чергу, сприяють збільшенню концентрації ВЕФР-А [3, 5, 13]. Сукупність даних факторів в поєднанні з збільшенням розмірів порожнини ЛШ яку ми спостерігали в гострий період захворювання, імовірно, вплинули на суттєве підвищення цитокіна в даній групі хворих у віддаленому періоді. Таким чином, активується процес ангиогенезу та покращення функції ендотелію судин, що позитивно впливає на рівень АТ, сприяє зменшенню маси міокарда ЛШ у віддалений період.

Висновки.

1. Визначено достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А у носіїв генотипу GG в порівнянні з власниками GC генотипу ($p=0,047$) в гострий період ГІМпСТ.

2. Встановлено, що носійство генотипу GC у хворих на ГІМпСТ асоціюється з більш вираженими змінами геометрії ЛШ в гострий період,

3. Генотип GC асоціюється з кращим контролем АГ та зменшенням маси міокарда ЛШ через 6 місяців спостереження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ebrahimian TG, Tamarat R, Clergue M, Duriez M, Levy BI, Silvestre JS (2005) Dual effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on angiogenesis in type I diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(1):65–70
2. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, Rundek T, Guadagni F, Roselli M (2012) Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol* 10(4):479–493
3. Hagikura K, Fukuda N, Yokoyama S, Yuxin L, Kusumi Y, Matsumoto T, et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene. *Int J Cardiol* 2010.-№. – p. 142:56– 64.
4. 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 n° 3, p. 154-8
5. Hervas, A. et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol.* - 2015. № 68.- p. 928–934.
6. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, Fujikawa H, Katsuki T, Shimada K. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* - 2000.- № 35.-p. 968–73.
7. Lacchini R., Luizon M. R., Gasparini S., Ferreira-Sae M.S, Schreiber R., Nadruz W., Tanus-Santos J. E. Effect of Genetic Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor on Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 2014; 113:491e496 <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.034>

8. Leychenko A., Konorev E., Jijiwa M., Matter M. Stretch-Induced Hypertrophy Activates NFkB-Mediated VEGF Secretion in Adult Cardiomyocytes. PLoS ONE. - December 13,2011.- № 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029055>
9. 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. doi: 10.1172/JCI119510.
10. Li P, Kondo T, Numaguchi Y, Kobayashi K, Aoki M, Inoue N, Okumura K, Murohara T (2008) Role of bradykinin, nitric oxide, and angiotensin II type 2 receptor in imidapril-induced angiogenesis. Hypertension 51(2):252–258
11. Oliveira-Paula G., Lacchini R, Fontana V, Silva PS, Biagi C, Tanus-Santos JE. Polymorphisms in VEGFA gene affect the antihypertensive responses to enalapril. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Aug;71(8):949-57. doi: 10.1007/s00228-015-1872-5. Epub 2015 May 24. doi:10.1007/s00228-015-1872-5
12. Shimokawahara H., Jougasaki H., Setoguchi M. et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction// J Cardiol. - 2014 № 5. P. 360–365. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.02.017
13. Silvestre JS, Kamsu-Kom N, Clergue M, Duriez M, Levy BI (2002) Very-low-dose combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic indapamide induces an early and sustained increase in neovascularization in rat ischemic legs. J Pharmacol Exp Ther 303(3):1038–1043
14. Soeki T., Tamura Y., Shinohara H., Tanaka H., Bando K., Fukuda N., Serial Changes in Serum VEGF and HGF in Patients with Acute Myocardial Infarction. Cardiology 2000;93:168–174. DOI:10.1159/000007022
15. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. Томск: STT, 2015. — 400 с. — ISBN 978-5-93629-542-3
16. Toblli JE, Cao G, DeRosa G, Di Gennaro F, Forcada P (2004) Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiogenesis in myocardium of obese Zucker rats. Am J Hypertens 17(2):172–180
17. 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.-№ 12(8). - p.1232–1235. doi:10.1006/cyto.2000.0692.
18. Wojakowski W, Maslankiewicz K, Ochala A, Wyderka R, Zuk-Popiolek I, Flak Z, Mroz I, Tendera M. 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.
19. Yazawa H, Miyachi M, Furukawa M, Takahashi K, Takatsu M, Tsuboi K, Ohtake M, Murase T, Hattori T, Kato Y, Murohara T, Nagata K (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibition promotes coronary angiogenesis in the failing heart of Dahl salt-sensitive hypertensive rats. J Card Fail 17(12):1041–1050
20. 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.