

Abstract

O. V. Petyunina,
M. P. Kopytsya,
L. L. Pietienova,

GI “L. T. Malaya Therapy National Institute NAMSU”, 2A Liubovi Maloy av., 61039, Kharkiv, Ukraine

T786C POLYMORPHISM IN THE ENDOTHELIAL NO-SYNTASE GENE, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-A IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION

Purpose. To investigate associations of polymorphism T786C in the eNOS gene with clinical and anamnestic data in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the level of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), clinical course and prognosis of disease.

Material and methods. 177 patients with STEMI (139 (78.5%) were male and 38 (21.5%) were female with the average age of (61.73±9.44) years) admitted to intensive care unit of GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of AMS of Ukraine” between January 2016 and July 2018 were investigated. Polymerase chain reaction was used to determine allele polymorphism T786C of eNOS gene. Serum level of VEGF by enzyme-linked immunosorbent assay (IBL INTERNATIONAL GMBH, Germany) was determined. After a 6-month observation period combined endpoints (afterinfarction angina, chronic heart failure, cardiovascular death) were assessed.

Results. STEMI originated 2.58 times more often in the carriers of 786CC-genotype of eNOS gene in presence of diabetes mellitus type 2 (95% OR (1.10–5.88)), 2.28 times more often in smokers (95% OR (1.03–4.88)), 2.28 times more often – under 55 years (95% OR (1.03–4.88)), 3.03 times more often – in patients with unstable angina before event. Polymorphism 786CC in the eNOS gene was an independent predictor of unfavorable course of postinfarction period (afterinfarction angina, chronic heart failure, cardiovascular death) during 6-month observation period (P = 0.0029). VEGF-A level increased in the carriers of 786TT-genotype of eNOS gene polymorphism with STEMI, and low level was observed in patients with minor 786CC-genotype. These data testifies to possible genetic determinant between VEGF-A level and eNOS gene polymorphism.

Conclusion. Observed findings may show new approach to stratification of patients for unfavorable duration of postinfarction period.

Keywords: STEMI, polymorphism T786C in the endothelial NO-synthase gene, VEGF-A.

Corresponding author: o_petyunina@ukr.net

Резюме

**О. В. Петюніна,
М. П. Копиця,
Л. Л. Петеньова,**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», пр. Любої Малої, 2А, м. Харків, 61039

ПОЛІМОРФІЗМ Т786С ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ, ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ-А ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

З метою вивчення асоціацій поліморфізму Т786С гена eNOS з клініко-анамнестичними показниками хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), рівнем васкулоендо-теліального фактору росту-А (ВЕФР-А), особливостями клінічного перебігу захворювання та його прогнозом, обстежили 177 пацієнтів з STEMI, 139 (78,5 %) – чоловіки та 38 (21,5 %) – жінки, у середньому віці (61,73±9,44) років. Виявили, що STEMI у пацієнтів-носіїв поліморфізму 786СС гена eNOS частіше розвивається при наявності ЦД 2 типу в 2,58 разів (95 % ДІ (1,10–5,88)), в 2,28 раз – у курців (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 2,28 разів – у віці до 55 років (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 3,03 рази – при наявності нестабільної стенокардії. Поліморфізм 786СС гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу післяінфарктного періоду (виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж III функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті) протягом 6 місяців спостереження (P = 0,0029). Збільшення рівня ВЕФР-А у хворих на STEMI – носіїв 786ТТ-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS та зниження показника цитокіну у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипа свідчить про можливу генетичну детермінованість зв'язку ВЕФР-А та eNOS.

Ключові слова: STEMI, поліморфізм Т786С гена ендотеліальної NO-синтази, ВЕФР-А.

Резюме

**О. В. Петюніна,
Н. П. Копиця,
Л. Л. Петенева,**

ГУ "Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України", г. Харків, пр. Любо-ви Малої, 2А, г. Харків, Україна

ПОЛІМОРФИЗМ Т786С ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ, ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА-А ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

С целью изучения ассоциаций полиморфизма Т786С гена eNOS с клинико-анамнестическими показателями больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI), уровнем васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А), особенностями клинического течения заболевания и его прогнозом обследовали 177 пациентов с STEMI, 139 (78,5 %) – мужчины и 38 (21,5 %) – женщины, в среднем возрасте (61,73±9,44) лет. Виявили, что STEMI у пациентов-носителей полиморфизма 786СС гена eNOS развивается чаще в 2,58 раз при наличии сахарного диабета 2 типа (СД2) (95 % ДИ (1,10–5,88)), в 2,28 раз – у курильщиков (95 % ДИ (1,03–4,88)), в 2,28 раз – в возрасте до 55 лет (95 % ДИ (1,03–4,88)), в 3,03 раза – при наличии нестабильной стенокардии. Полиморфизм 786СС гена eNOS был независимым предиктором неблагоприятного течения постинфарктного периода (возникновение хронической сердечной недостаточности не менее чем III функционального класса, постинфарктной стенокардии, сердечно-сосудистой смерти) в течение 6 месяцев наблюдения (P = 0,0029). Увеличение уровня ВЭФР-А у больных STEMI-носителей 786ТТ-генотипа полиморфизма

T786C гена eNOS и снижение показателя цитокина у носителей минорного CC-генотипа свидетельствует о возможной генетической детерминированности связи ВЭФР-А и eNOS.

Ключевые слова: STEMI, полиморфизм T786C гена эндотелиальной NO-синтазы, ВЭФР-А.

Автор, відповідальний за листування: o_petyunina@ukr.net

Вступ

Доведено, що дефіцит молекули оксиду азоту (NO) має важливе значення в патофізіології артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, стабільних форм ІХС, гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності, цукрового діабету, реалізації факторів серцево-судинного ризику. Поряд з ефектом вазодилатації та впливом на тонус судин, артеріальний тиск, периферичний опір, NO притаманні міцні протизапальні та антитромбогенні властивості, гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів та лейкоцитів до ендотелію, пригнічення апоптозу, обмеження міграції та проліферації гладеньких м'язів судин, уповільнення розвитку атеросклерозу в результаті пригнічення окислення ліпопротеїдів низької щільності, антиоксидантні властивості, вплив на скоротливу функцію кардіоміоцитів [1, 2]. NO синтезується в судинному ендотелії внаслідок перетворення L-аргініну в 1 молекулу L-цитруліна та 1 радикал NO за допомогою каталітичної реакції трьох форм фермента NO-синтази – нейрональної (nNOS, NOS1), індукбельної або макрофагальної (iNOS, NOS2), ендотеліальної (eNOS, NOS3). eNOS експресується в клітинах ендотелію, ендокарду, міокарду, фермент є конститутивним, він утворює NO в фізіологічних умовах. Активація eNOS здійснюється комплексом «кальмодулін-кальцій» та залежить від напруження здвигу, змін концентрації кисню, нейрогормонів, васкулоендотеліального фактору росту та інших чинників. Зміна активності фермента та його кількості також залежить від молекулярно-генетичних особливостей експресії гена eNOS [3, 4].

Ген, що кодує eNOS, розташований на довгому плечі 7 хромосоми (7q 35-36), складається з 26 екзонів та 25 інтронів, промотер гена містить кілька доменів та може регулюватися факторами транскрипції [3]. Найбільше клінічне значення набувають поліморфізми T786C (rs2070744) промотера гена eNOS, 4a/в 4-го інтрона та G894N (rs1799983, амінокислотна заміна Glu198Asn) 7 екзону. Промоторний регіон

гена eNOS має ряд поліморфних варіантів, серед яких найбільше функціональне значення має T786C [5]. Заміна Тіміна (Т) на Цитозин (С) в положенні 786 промотера призводить до зниження транскрипційної активності eNOS – Nakayama M., et al., 1999, in vitro, продемонстрував, що T786C поліморфізм знижує активність промотера на 50 %, в результаті у носіїв С-алелю механізм L-аргінін/NO повноцінно не функціонує, відповідно, концентрація NO знижується та виникає дисфункція ендотелію [6, 7]. Достовірну асоціацію поліморфізму T786C гена eNOS з ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), гострого інфаркту міокарда (ГІМ) знайдено в ряді досліджень [6–20], разом з цим є результати, які не підтвердили такого зв'язку [21–23]

Васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) є одним з чинників, що впливають на утворення eNOS. З 7 представників сімейства ВЕФР в кардіологічних дослідженнях найбільш розповсюджено визначення ВЕФР-А, який продукується в ендотеліальних клітинах, гладеньких м'язах судин, серцевих фіброblastах, макрофагах, лімфоцитах, моноцитах, тромбоцитах. ВЕФР-А є промотером утворення колатералей в ішемізованому міокарді, здійснює позитивний вплив на ревазуляризацію міокарду шляхом цілого ряду механізмів, серед яких важливе значення має активація NO-синтази, підвищення вмісту NO та вазодилатація [24–26]. ВЕФР-А стимулює підвищення вмісту протеїну мРНК eNOS внаслідок підвищеної внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які активують eNOS та Akt/ПКВ серін-треонінкіназу [25, 27–29]. В більшості клінічних досліджень визначено підвищення рівня ВЕФР-А при ГІМ в порівнянні зі здоровими та хворими на стабільну та нестабільну стенокардію [30–32]. Представляє інтерес визначення рівня ВЕФР-А при ГІМ залежно від поліморфізму T786C гена eNOS.

Мета: вивчити асоціації поліморфізму T786C гена eNOS з клініко-анамнестичними показниками хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), рівнем

ВЕФР-А, особливостями клінічного перебігу захворювання та його прогнозом.

Матеріал і методи. До дослідження був залучений 177 пацієнт з STEMI, 139 (78,5 %) – чоловіки та 38 (21,5 %) – жінки, у середньому віці (61,73±9,44) років. Діагноз STEMI встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017р.) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. 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 №8, 29.08.2016). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Розподіл тактики реваскуляризації: 110 (62,1 %) пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з використанням bare-metal coronary stent, 32 (18,1 %) – первинний тромболізис з наступною ЧКВ протягом 24 годин, 10 (5,6 %) – лише тромболізис, АКШ - 2 (1,1 %); 22 (12,4 %) пацієнтів відмовились від втручання за особистими причинами. Ад'ювантна терапія проводилась згідно діючих рекомендацій.

Гіперхолестеринемію (ГХЕ) встановлювали в разі рівня загального холестерину (ЗХС) > 5,2 ммоль/л, та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) > 1,7 ммоль/л згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпидемій (2016). Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив > 140 мм рт.ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – > 90 мм рт.ст. згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018). Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2Т) діагностували згідно до нових стандартів (2017).

Дослідження алельного поліморфізму T786C гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату та real-time. Використовували набори реактивів Синтол, (Російська Федерація), NP-554-100 (rs2070744). Рівень Тропоніну I визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу, КФК, КФК-МВ, холестерину та його фракцій – ферментативним методом. Кров для дослідження забирали при надходженні пацієнта. Рівень ВЕФР визначали

імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL INTERNATIONAL GMBH, Германія (діапазон концентрацій стандартів 0,0–1000 пг/мл, контрольні сироватки: Low – 100–200, High – 600–1200 пг/мл). Кров для визначення ВЕФР в сироватці забирали на 7 день ІМзЕСТ. Рівень ВЕФР 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). Дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України».

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву крапку: виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж III функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті.

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 Вальда-Вольфовиця, χ^2 . Асоціації між поліморфізмом eNOS та іншими показниками досліджувались за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Ми використовували юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, які можуть бути предикторами несприятливого перебігу захворювання через 6 місяців спостереження. Ми 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 та їх обговорення. Розподіл алелей і генотипів за поліморфним маркером T786C гена eNOS у хворих на STEMI показав наступну частоту алелей: T – 60 % та C – 40 %, генотипів TT, TC та CC – 42 %, 36 % та 22 % (73, 64 та 40 пацієнтів відповідно).

В українській популяції у здорових осіб генотип 786TT спостерігався у 48,2 %, 786TC – у 45,8 %, 786CC – у 6 % випадків [8, 9, 11]. За даними Пархоменко О. М. та співавт., 2013, 2014

розподіл генотипів у хворих на ГКС був наступним: 786ТТ – 42,5 %, 786ТС – 41,2 %, 786СС – 16,3 %, у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST – 7886ТТ – 42,5 %, 786ТС – 44,3 %, 786СС – 13,2 % (2014). Целуйко В. Й. та співавт., 2017, у хворих на ГІМеST встановили, що 22 (34,4 %) пацієнтів були носіями генотипу ТТ, 34 (53,1 %) – генотипу ТС та 8 (12,5 %) – генотипу СС [8, 9, 11, 13]. Таким чином, отримані нами результати співпадають з представленими даними досліджень українських вчених та свідчать про можливе значення генотипу СС для розвитку ГІМеST та протективну роль генотипу ТТ. З урахуванням того, що eNOS є конститутивним ферментом, дослідження у хворих на STEMI асоціації поліморфізму T786C гена eNOS з факторами ризику, які передували розвитку події, дозволить отримати інформацію про роль такого зв'язку для виникнення ГІМ.

Як видно з таблиці 1, ЦД 2 типу, куріння, виникнення інфаркту міокарда у віці до 55 років, наявність нестабільної стенокардії до STEMI достовірно частіше зустрічались в групі поліморфізму 786СС, ніж 786ТТ гена eNOS ($P = 0,027$; $P = 0,039$; $P = 0,039$; $P = 0,011$ відповідно). За методом відношення шансів виявили, що вірогідність захворіти на STEMI була в 2,58 разів вище у носіїв 786СС поліморфізму, ніж 786ТТ за наявності ЦД 2 типу 95 % ДІ (1,10–5,88), в 2,28 разів вище за наявності куріння в анамнезі 95 % ДІ (1,03–4,88), захворіти на інфаркт міокарда у віці до 55 років – в 2,28 разів частіше 95 % ДІ (1,03–4,88), в 3,03 рази вище – при нестабільній стенокардії до події 95 % ДІ (1,34–6,57).

Роль асоціації ЦД 2 типу та поліморфізму T786C гена eNOS, яка підвищує вірогідність розвитку ГІМ, має наступні пояснення: для ЦД 2 типу характерна дисфункція ендотелію з недостатнім утворенням NO – модератора всіх функцій ендотелію: порушення ендотеліальної вазорелаксації є раннім кроком до розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та діабету 2 типу. З багатьох активностей NO продемонстровано здібність модулювати периферичний та печінковий метаболізм глюкози та секрецію інсуліну. Недостатня продукція NO при цукровому діабеті призводить до зниження релаксації судин та їх спазму, підвищенню проникності судин для білків, ліпопротеїдів, прискоренню проліферації гладеньком'язових клітин, експре-

сії молекул адгезії, тромбоутворенню [33]. Доведено, що у носіїв СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом визначається зниження рівня стабільних метаболітів нітрітів/нітратів, що вказує на дефіцит NO [6, 34–36]. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу Яковлева Л. М., 2013, визначила, що СС-генотип зустрічався достовірно частіше, ніж у пацієнтів на ІХС без діабету ($P < 0,05$) [37]. Целуйко В. Й., та співавт., 2017, у хворих на STEMI знайшли, що ЦД 2 типу частіше спостерігався у носіїв мінорного алелю (генотип ТС + СС), ніж пацієнтів з генотипом ТТ ($P = 0,052$) [13]. Таким чином, наші результати, що свідчать про патологічну роль поєднання ЦД 2 типу та СС-генотипа промотера гена eNOS для розвитку STEMI: цілком логічно вважати, що зниження утворення NO, яке відбувається при ЦД 2 типу та СС-генотипі поліморфізму промотера гена eNOS, надає взаємопотенційний вплив на дисфункцію ендотелію та у кінцевому результаті сприяє розвитку гострих та хронічних форм ІХС.

Куріння і токсичні компоненти цигаркового диму негативно впливають на цикл L-аргінін-eNOS: пригнічує експресію eNOS, зменшує утворення NO, індукує оксидативний стрес, неспецифічне імунозапалення в ендотелії, порушення метаболізму ліпідів. В результаті прогресує атеросклероз, посилюється тромбогенний потенціал, порушується реактивність судин з послабленням ендотелій-залежної вазодилатації, підвищується необхідність міокарда в кисні, знижується коронарний кровотік, розвиваються дистрофічні зміни міокарда. Існують дані про генетичну схильність до спазму коронарних судин у курців. Так, Wang J., et al., 2002, встановив, що асоціація між поліморфізмом eNOS, рівнями протеїну та активністю фермента модулюються курінням – у курців в порівнянні з тими, хто не курить, відбувається зниження рівня протеїну eNOS в обох алелях, при цьому зниження активності eNOS відбувалось тільки в носіїв мінорного алелю [38]. Nakajama M., et al., 2003, показали, що ацетилхолін-індукована вазоконстрикція була найбільш вираженою у курців-носіїв СТ та СС-генотипів у порівнянні з ТТ-генотипом або групою некурящих, тобто поліморфізм T786C та куріння призводило до підвищення ризику коронарного спазму [14].

Таблиця 1 – Клініко-анамнестичні дані пацієнтів з STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	ТТ n = 73	ТС n = 64	СС n = 40	М-U, χ^2 , p	ВШ, 95 % ДІ 786СС-786ТТ
Вік	59,00±10,10	59,27±9,92	58,53±8,29	p ₁₋₂ = 0,904 p ₁₋₃ = 0,916 p ₂₋₃ = 0,846	
Чоловіки	57 (78,1 %)	50 (78,1 %)	32 (80,0 %)	p ₁₋₂ = 0,995 p ₁₋₃ = 0,998 p ₂₋₃ = 0,985	
Жінки	16 (21,9 %)	14 (21,9 %)	8 (20,0 %)		
АГ	60 (82,2 %)	55 (85,9 %)	31 (77,5 %)	p ₁₋₂ = 0,551 p ₁₋₃ = 0,547 p ₂₋₃ = 0,269	
ЦД 2 типу	15 (20,5 %)	13 (20,3 %)	16 (40,0 %)	p ₁₋₂ = 0,973 p ₁₋₃ = 0,027 p ₂₋₃ = 0,029	2,58 (1,10-5,88)
Куріння	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	24 (60,0 %)	p ₁₋₂ = 0,305 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,251	2,28 (1,03-4,88)
Обтяжена спадковість за ІХС	42 (57,5%)	39 (60,9 %)	26 (65,0 %)	p ₁₋₂ = 0,686 p ₁₋₃ = 0,438 p ₂₋₃ = 0,677	
ГХЕ	45 (61,6 %)	37 (57,8 %)	23 (57,5 %)	p ₁₋₂ = 0,648 p ₁₋₃ = 0,667 p ₂₋₃ = 0,975	
ІМТ>30 кг/м ²	29 (39,7 %)	26 (40,6 %)	14 (35,0 %)	p ₁₋₂ = 0,915 p ₁₋₃ = 0,621 p ₂₋₃ = 0,566	
Стабільна стенокардія до ІМ	27 (37,0 %)	21 (32,8 %)	9 (22,5 %)	p ₁₋₂ = 0,674 p ₁₋₃ = 0,166 p ₂₋₃ = 0,306	
Нестабільна стенокардія до ІМ	21 (28,8 %)	24 (37,5 %)	22 (55,0 %)	p ₁₋₂ = 0,278 p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,080	3,03 (1,34-6,57)
ІМ в анамнезі	11 (15,1 %)	7 (10,9 %)	13 (32,5 %)	p ₁₋₂ = 0,084 p ₁₋₃ = 0,204 p ₂₋₃ = 0,480	
ІМ до 55 років	29 (39,7 %)	21 (32,8 %)	24 (60,0 %)	p ₁₋₂ = 0,402 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,007	2,28 (1,03-4,88)
ВЕФР-А, пг/мл	210,80 [107,22-553,33]	162,26 [102,54-248,44]	154,50 [76,96-194,10]	p ₁₋₂ = 0,158 p ₁₋₃ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,277	

Jo et al., 2006, встановили, що мінорний алель 786C асоціювався з ризиком ІМ, при цьому куріння в комбінації з мінорним алелем збільшувало ризик ІМ та підвищувало ВШ до 2,04 [16]. Можна вважати, що генетично детермінована реакція вазодилаторної функції ендотелію на куріння в поєднанні з токсичною дією

куріння на структуру та функцію ендотелію сприяє збільшенню вірогідності розвитку STEMI у курців-носіїв СС-алелю поліморфізму T786C гена eNOS

Звертає увагу, що у пацієнтів у віці до 55 років ІМ розвивався достовірно частіше у носіїв СС-генотипу гена eNOS у порівнянні з

ТТ-генотипом. Схильність пацієнтів молодого віку з поліморфізмом промотора гена eNOS, що є носіями СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом до розвитку ГКС, ГІМ була визначена в ряді досліджень [11, 14, 20]. Відмінною рисою такої асоціації була відсутність або низька вираженість атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях та участь вазоспастичного компонента. Автори вважають, що патогенетичним механізмом розвитку ІМ у молодих носіїв С-алелю та СС-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS є зниження генерації NO та дисфункція ендотелію з неефективністю вазодилатації, гіперкоагуляцією, запаленням, та їх комбінацією. Отримані в даному дослідженні дані про те, що вірогідність прогресування нестабільної стенокардії в STEMI достовірно вище у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом, вірогідно, також відображує внесок вазоспастичних реакцій у носіїв С-алелі в преморбідному стані. При порівнянні частоти інших факторів ризику у хворих на STEMI залежно від поліморфізму Т786С промоторного регіону гена eNOS відмін не знайдено.

Як видно з таблиці 2, при аналізі клінічних характеристик перебігу STEMI в гострому періоді, а саме а саме – локалізації ІМ, кількості уражених судин за даними СКГ, ускладнень ІМ залежно від поліморфізму Т786С гена eNOS достовірних відмінностей не виявлено. Можна вважати, що реакція на некроз міокарда сприяє активації iNOS з «лавиноподібним» посиленням вивільнення NO, виникненням його токсичних властивостей [39] та переважанням саме цих патологічних механізмів в розвитку ускладнень ГІМ у порівнянні з роллю eNOS.

Ми провели юні- та мультivarіативний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, що можуть бути предикторами несприятливого перебігу протягом 6 місяців у пацієнтів, що перенесли STEMI (таблиця 3). За 6 місяців спостерігались наступні кінцеві крапки: виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж ІІІ функціонального класу – 18 (10,2 %) випадків, післяінфарктної стенокардії – 15 (8,5 %), серцево-судинної смерті – 6 (3,4 %). Аналіз отриманих результатів показав, що поліморфізм Т786С гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу післяінфарктного пе-

ріоду протягом 6 місяців спостереження ($P = 0,0029$).

Рівень ВЕФР-А в загальній групі хворих на STEMI склав 160,33 [83,82–299,62] пг/мл, що достовірно відрізнялось від контролю – 112,30 [75,45–164,65] пг/мл; $P = 0,05$) та свідчить про активацію утворення ВЕФР-А внаслідок гострого ІМ. Рівень ВЕФР-А був достовірно вищим в групі з генотипом 786ТТ, ніж 786СС поліморфізму гена eNOS та склав 210,80 [107,22–553,33] пг/мл проти 154,50 [76,96–194,10] пг/мл відповідно ($P = 0,046$). Підвищена експресія ВЕФР, зокрема в інфарктній та періінфарктній зонах, сприяє вазодилатації шляхом стимуляції продукції NO, поліпшує ендотеліальну регенерацію ушкодженої бляшки, стимулює ангиогенез, стабілізує наново утворені судини та кардіоміоцити шляхом зниження апоптозу, що приводить до поліпшення кровопостачання міокарда та підвищення доставки кисню [40, 41]. Дослідження, що присвячені ролі ВЕФР-А для віддаленого прогнозу після перенесеного ГІМ свідчать, що зниження рівня цитокіну в гострій фазі ІМ, при післяінфарктній ХСН є незалежним прогностичним фактором повторних серцево-судинних подій [42–45].

Згідно отриманих нами раніше даних, зниження рівня ВЕФР-А $\leq 172,4$ пг/мл, який визначали на 7 добу STEMI, дозволяє прогнозувати повторні коронарні події з чутливістю 88,9 % та специфічністю 50,9 % (площа під ROC-кривою 0,697, 95 % довірчий інтервал 0,567–0,807, $P = 0,0515$) [46], а його рівень $\leq 201,86$ пг/мл з чутливістю 57,9 % та специфічністю 85,7 % (площа під ROC-кривою 0,711; 95 % довірчий інтервал 0,513–0,908; $P = 0,036$) має прогностичне значення для розвитку несприятливого ремоделювання лівого шлуночку [47]. Підвищення рівня ВЕФР-А при ІМ та індукована ним активація ангиогенезу є важливим адаптивним процесом у відповідь на ішемію міокарда, що впливає також і на репаративні процеси. Оптимальна динаміка структурно-функціональних показників міокарда у хворих з високим рівнем ВЕФР-А в гостру фазу ІМ та негативні зміни в пацієнтів з початково низькими рівнями ВЕФР-А свідчать про протективне значення цитокіну для процесу прогресування фіброзу міокарда та розвитку серцевої недостатності.

Таблиця 2 – Характеристики пербігу STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	ТТ n = 73	ТС n = 64	СС n = 40	М-У, χ^2 , p
Локалізація інфаркту				
Передня	44 (60,3 %)	33 (51,6 %)	20(50,0 %)	p ₁₋₂ = 0,305 p ₁₋₃ = 0,292 p ₂₋₃ = 0,877
Задня	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	20 (50,0 %)	
Кількість уражених судин (за даними СКГ)				
Одна	24 (32,9 %)	18 (33,3 %)	11 (33,3 %)	p ₁₋₂ = 0,916 p ₁₋₃ = 0,871 p ₂₋₃ = 0,945
Дві і більше	45 (61,6 %)	36 (66,6 %)	22 (66,6 %)	p ₁₋₂ = 0,522 p ₁₋₃ = 0,492 p ₂₋₃ = 0,901
Ускладнений ІМ				
Загальна кількість ускладненого ІМ	30 (41,1 %)	22 (34,4 %)	17 (42,5 %)	p ₁₋₂ = 0,419 p ₁₋₃ = 0,885 p ₂₋₃ = 0,405
СН за Killip II-III	16 (21,9 %)	8 (12,5 %)	4 (10,0 %)	p ₁₋₂ = 0,148 p ₁₋₃ = 0,112 p ₂₋₃ = 0,698
Killip IV	5 (6,8 %)	1 (1,6 %)	4 (10 %)	p ₁₋₂ = 0,137 p ₁₋₃ = 0,399 p ₂₋₃ = 0,071
Шлуночкова екстрасистолічна аритмія	9 (12,3 %)	7 (10,9 %)	4 (10,0 %)	p ₁₋₂ = 0,800 p ₁₋₃ = 0,711 p ₂₋₃ = 0,880
ШТ	2 (2,7 %)	0	1 (2,5 %)	p ₁₋₂ = 0,281 p ₁₋₃ = 0,715 p ₂₋₃ = 0,385
ФШ	4 (5,5 %)	0	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,078 p ₁₋₃ = 0,641 p ₂₋₃ = 0,146
Зупинка кровообігу (клін. смерть)	1 (1,4 %)	0	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,533 p ₁₋₃ = 0,285 p ₂₋₃ = 0,146
Ав-блокада 2-3 ступенів	2 (2,7 %)	1 (1,6 %)	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,550 p ₁₋₃ = 0,445 p ₂₋₃ = 0,328
Зворотня стенокардія	1 (1,4 %)	0	0	p ₁₋₂ = 0,282 p ₁₋₃ = 0,415
Рецидив ІМ	3 (4,1 %)	3 (4,7 %)	0	p ₁₋₂ = 0,438 p ₁₋₃ = 0,415 p ₂₋₃ = 0,229
Гостра аневризма серця	9 (12,3 %)	3 (4,7 %)	3 (7,5 %)	p ₁₋₂ = 0,099 p ₁₋₃ = 0,325 p ₂₋₃ = 0,423
Померлі в гострому періоді ІМ	3 (4,1 %)	3 (4,7 %)	0	p ₁₋₂ = 0,595 p ₁₋₃ = 0,265 p ₂₋₃ = 0,229

Примітки: ФШ – фібриляція шлуночків, ШТ – шлуночкова тахікардія

Таблиця 3 – Уніваріативний та мультіваріативний логістичний аналіз впливу факторів ризику STEMI на несприятливий перебіг захворювання

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 10,97$; P = 0,052)				
АГ	-0,24990	0,7789	0,3121 - 1,9440	0,5923
Паління	-0,25575	0,7743	0,3865 - 1,5514	0,4707
Спадковість за ІХС	0,28258	1,3266	0,6314 - 2,7869	0,4556
Поліморфізм 786СС гена eNOS	0,65276	1,9208	1,2215 - 3,0207	0,0047
ІМ в анамнезі	-0,29343	0,7457	0,2563 - 2,1695	0,5902
Мультіваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 9,259$; P = 0,0023)				
Поліморфізм 786СС гена eNOS	0,66499	1,9445	1,2547 - 3,0135	0,0029

Таким чином, більш високий рівень ВЕФР-А у хворих на STEMI з генотипом 786ТТ, що має протективне значення, у порівнянні з меншими показниками цитокіну у носіїв мінорного генотипу 786СС, який сприяє розвитку коронарної

події, свідчать про ймовірність молекулярно-генетичного зв'язку між рівнем ВЕФР-А та генерацією eNOS, NO при STEMI, однак, цей факт потребує подальшого дослідження.

Висновки

STEMI у пацієнтів-носіїв поліморфізму 786СС гена eNOS в 2,58 разів частіше розвивається за наявності ЦД 2 типу (95 % ДІ (1,10–5,88)), в 2,28 разів – у курців (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 2,28 разів – у віці до 55 років (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 3,03 рази – за наявності нестабільної стенокардії, що передуює розвитку події (95 % ДІ (1,34–6,57)).

Поліморфізм 786СС гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу після

ляінфарктного періоду (виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж III функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті) протягом 6 місяців спостереження (P = 0,0029).

Збільшення рівня ВЕФР-А у хворих на STEMI – носіїв 786ТТ-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS та зниження показника цитокіну у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипа свідчить про можливу генетичну детермінованість зв'язку ВЕФР-А та eNOS.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальшого дослідження: планується в майбутньому використовувати визна-

чення поліморфізму Т786С гена eNOS для виявлення схильності до розвитку несприятливого перебігу після перенесеного STEMI.

Подяки та джерело фінансування

Ми висловлюємо подяку Ігорю Полівенку за проведене черезшкірне коронарне втручання, Галині Бугрименко – за ретельне проведення статистичної обробки даних.

Роботу проведено в рамках НДР: «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійно-

го пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» № Держ. реєстр 0117U003028.

References (список літератури)

1. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):923–39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2. Epub 2010 Mar 21.
2. Titov VN. Anatomicheskie i funktsionalnyie osnovyi endoteliiy-zavisimoy vazodilatatsii, oksid azota i endotelin. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2008; 1(69):71-75.

3. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268:17478–17488
4. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002–2012.
5. Karantzoulis-Fegaras F, Antoniou H, Lai SL. Characterization of the human endothelial nitric-oxide synthase promoter. *J Biol Chem* 1999;274:3076–3093.
6. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-786C Mutation in the 5'-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated With Coronary Spasm. *Circulation*. 1999; 99: 2864–2870. PMID: 10359729 24.
7. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, et al. T(-786)→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 628–634. PMID: 10980213
8. Dosenko VIe, Lutai YaM, Parkhomenko AN Alelnyi polimorfizm endotelialnoi NO-syntazy promotora T (-786)S hena yak faktor ryzyku hostroho koronarnoho syndromu. *Fiziolohiia*. 2005; 51(1):72-76 (in Ukr)
9. Dosenko VIe Rol alelnoho polimorfizmu heniiv endotelialnoi NO-syntazy ta proteasomy v patohenezi sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: molekuliarno-henetychni aspekty: Avtoref.dys. d-ra med.nauk. –K., 2006 (in Ukr).
10. Parhomenko AN, Irkin OI, Lutay YaM i soavt. Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s ostrym infarktom miokarda: svyaz s techeniem zabolvaniya. *Ukr Kardiolog Zhurnal*. 2013; 4 (Dodatok):165-166 (in Russ).
11. Parhomenko AN, Lutay YaM, Irkin OI, Kozhuhov SN, Skarzhevskiy AA Kliniko-prognosticheskoe znachenie polimorfizma gena endotelialnoy NO-sintetazyi u bolnykh s ostrymi koronarnymi sindromami. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014; 3(58):45-54 (in Russ)
12. Tseluiko VI, Yakovleva LM Polimorfizm heniiv endotelialnoi NO-syntazy, anhiotenzynperetvorivuiuchoho fermentu ta retseptora anhiotenzynu II typu 1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z arterialnoiu hipertenzieiu. *Arterialnaia hipertenzia*. 2013. 6(32):28-33 (in Ukr).
13. Tseluiko VI, Yakovleva LM, Matuzok OE Kliniko-anamnestychna kharakterystyka ta pokaznyky vnutrishnosertsevoi hemodynamiky u khvorykh z hostryim infarktom miokarda zalezno vid polimorfizmu T(-786)C hena endotelialnoi NO-syntazy. *Sertse i sudyny*. 2017; 2:46-52.
14. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, Shimasaki Y, Nakamura S, Ito T, Abe K, et al. Synergistic interaction of T-786->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm *Pharmacogenetics*. 2003; 13(11):683-8. DOI:10.1097/01.fpc.0000054134.14659.2c
15. Çiftçi C, Melil S, Çebi Y, Ersöz M, Çağatay P et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease *Lipids in Health and Disease* 2008; 7:5 <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-5>
16. Jo I, Moon J, Yoon S, Kim H-T, Kim E, Park H-Y, et al. Interaction between -786TC polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for myocardial infarction in Korean population. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2006; 365: 86–92.
17. Kim IJ, Bae J, Lim SW, Cha DH, Cho HJ, Kim S, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) in Korean patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2007; 119: 579–585. doi: 10.1016/j.thromres.2006.06.005 PMID: 16842840
18. Kong XZ, Zhang ZY, Wei L-H, Li R, Yu J The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis *Med Sci Monit* 2017; 23:759-766. DOI: 10.12659/MSM.899905
19. Xu ZX, Li GQ: Association between endothelial nitric oxide synthase

- gene786T/C polymorphism and myocardial infarction in Xinjiang Uygur and Han population. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2013; 27: 753–55
20. Zigra AM, Rallidis LS, Anastasiou G, Merkouri E, Gialeraki A. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013; 34(6):431-6. doi: 10.3233/DMA-130987.
21. Arun Kumar AS, Umamaheswaran G, Padmapriya R, Balachandar J, Adithan C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of acute myocardial infarction in a South Indian population. *Mol Biol Rep*. 2013 Feb;40(2):1275-81. doi: 10.1007/s11033-012-2170-2. Epub 2012 Oct 29.
22. Da Costa Escobar Piccoli J, Manfredini V, Hamester FI, Bandinelli JB, Turkienicz IM, Chies JA, Peres A, Bodanese LC, Bogo MR. Interaction between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 894G>T and intron 4 a/b) and cardiovascular risk factors in acute coronary syndromes. *Arch Med Res*. 2012 Apr;43(3):205-11. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.03.011. Epub 2012 Apr 1.
23. Kallel A, Sbaï MH, Sediri Y, Abdessalem S, Mourali MS, Feki M, Mechmeche R, Jemaa R, Kaabachi N. Polymorphisms of the NOS3 gene and risk of myocardial infarction in the Tunisian population. *Cytokine*. 2013 Dec;64(3):646-51. doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.005. Epub 2013 Oct 3.
24. Berezin AE Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. *J Dis Markers*. 2014; 1(3): id1013.
25. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parchomenko AN. Vessel endothelial growth factor in the clinic of internal diseases. Its pathogenetic role. *Ukrainian Cardiologic Journal*. 2011; 4:P.87-95 (in Rus).
26. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*. 2004; 56(4): 549-580. Doi:10.1124/pr.56.4.3.
27. Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Kollateralnyy krovotok v miokarde: rol faktora rosta endoteliya sosudov. *Kardiologiya*. 2012; 11:49-55 (in Russ).
28. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF – as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 194(1):182-188. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.025
29. Roslavitseva VV, Salmina AB, Prokopenko SV et al. The role of vascular endothelial growth factor in the regulation of development and functioning of the brain: new target molecules for pharmacotherapy. *Biomedicinskaia khimiia*. 2016; 62(2): 124-133. Doi:10.1809/PBMC20166202124 (in Russ).
30. Devaux Y, Vausort M, Azuaje F et al. Low levels of vascular endothelial growth factor B predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2012; 18(4):P.330-337. Doi: 10.1016/j.cardfail.2012.01.010.
31. 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; 35(4): 968-973. PMID: 10732896
32. Shimokawahara H, Jougasaki M, Setoguchi M et al. Relations between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2014; 64(5): 360-365. Doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017
33. Pieper GM: Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration. *Diabetologia*. 1999; 42:204–213
34. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010 Apr;16(4):314-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013. Epub 2010 Feb 7.

35. Gururajan P, Gurumurthy P, Victor D, Srinivasa Nageswara Rao G, Sai Babu R, et al. (2011) Plasma total nitric oxide and endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) gene polymorphism: a study in a South Indian population. *Biochem Genet* 49(1-2): 96–103.
36. Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zand H, Tavilani H, et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. - 2012. *Pathophysiology* 19(3): 157-162.
37. Yakovleva LM. Polimorfizm heniiv endotelialnoi NO-syntazy, anhiotenzynperetvoriuiuchoho fermentu ta retseptora anhiotenzynu 2 typu 1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z tsukrovym diabetom II typu. *Medychni perspektvy*. 2013; XVIII/4:45-52.
38. Wang J, Dudley D, Wang XL Haplotype-Specific Effects on Endothelial NO Synthase Promoter Efficiency Modifiable by Cigarette Smoking. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 May 1; 22(5): e1–e4. doi: 10.1161/01.ATV.0000016248.51577.1F
39. Zadionchenko VS, Leksina KS, Timofeeva NYu i soavt. Vliyanie inhibitora APF na oksidativniy stress, funktsiyu endoteliya u bolnyih infarktomiokarda. *Kardiologiya*. 2009; 708:32-37. (in Russ)
40. Chintalgattu V, Nair DM, Katwa LC. Cardiac myofibroblasts: a novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Mar; 35(3):277-86. PubMed PMID: 12676542.
41. Taimeh Z, Loughran J, Birks EJ, Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Sep;10(9):519-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.94. Epub 2013 Jul 16.
42. Han Y, Xu W, Zhang W, Liu N, Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology*. 2010; 85: 211–216. doi: 10.1159/000275135 PMID: 20215811
43. Matsudaira K, Maeda K, Okumura N, Yoshikawa D, Morita Y, Mitsunashi H, et al. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month outcome. Results from Nagoya Acute Myocardial Infarction Study. *Circ J*. 2012; 76:1509-16. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1127.
44. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24266. doi: [10.1371/journal.pone.0024266]
45. Niu J, Han X, Qi H, Yin J, Zhang Z, Zhang Z. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2016;12(1):475-479. DOI: 10.3892/etm.2016.3286
46. Teplyakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, Grakova EV, Torim YuYu, Efremova AV i soavt. Patogeneticheskaya i prognosticheskaya znachimost rostovyih faktorov v razvitii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologiya*. 2017; 57(10):20–28. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10039
47. Petyunina OV, Kopytsya MP, Kuznetsov IV, Vyshnevskaya IR Prognostication of clinical outcomes after STEMI: the role of vascular endothelial growth factor *Georgian medical news*: 2018; 6 (279):79-86
48. Petyunina OV, Kopytsya MP Asotsiatsii rivnia vaskuloendotelialnogo faktora rostu A z pokaznykamy hemodynamiky u khvorykh, shcho perenesly infarkt miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2018; 5:45-54. Doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.4553>.

(received 21.12.2018, published online 29.03.2019)

(одержано 21.12.2018, опубліковано 29.03.2019)