

*О. В. Петюніна, М. П. Копиця, О. В. Скринник***РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ VAL66MET ГЕНА BDNF
У ФОРМУВАННІ КІНЦЕВИХ ТОЧОК ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST***О. В. Петюніна, Н. П. Копица, О. В. Скринник***Роль однонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF в формировании конечных точек
после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST***О. V. Petyunina, M. P. Kopytsya, O. V. Skrynnyuk***The role of single nucleotide polymorphism Val66Met in BDNF gene in the formation of end points
after ST segment elevation myocardial infarction**

Метою дослідження стало вивчення можливих асоціацій однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF з виникненням кінцевих точок через 6 місяців спостереження після перенесеного інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Для участі у дослідженні було залучено 256 пацієнтів, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» протягом періоду з січня 2016 до лютого 2019, та відповідали критеріям включення. Всім пацієнтам вдалося відновити коронарний кровоток на рівні TIMI III. Частота генотипів поліморфізму Val66Met гена BDNF у пацієнтів на STEMI ($n = 256$) була такою: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). Дослідження однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” виробництва Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Емоційний стан пацієнтів та його зв'язок зі стресом оцінювали за допомогою опитувальника “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. Виявилось, що поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стрес та тривога за 10—14 днів до події поряд зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку асоціюються з несприятливим прогнозом виникнення кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI та є її незалежними предикторами.

Ключові слова: STEMI, поліморфізм Val66Met гена BDNF, прогноз

Целью настоящего исследования стало изучение возможных ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF с возникновением конечных точек через 6 месяцев наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Для участия в исследовании было привлечено 256 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» в течение периода с января 2016 до февраля 2019, которые соответствовали всем критериям включения. Всем пациентам удалось восстановить кровоток на уровне TIMI III. Частота генотипов полиморфизма Val66Met гена BDNF у пациентов STEMI ($n = 256$) была следующей: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). Исследование однонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием реагентов “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” производства Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Эмоциональное состояние пациентов и его связь со стрессом оценивали с помощью опросника “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. Оказалось, что полиморфизм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стресс и тревога за 10—14 дней до события наряду со сниженной фракцией выброса левого желудочка ассоциируются с неблагоприятным прогнозом возникновения комбинированной конечной точки через 6 месяцев после STEMI и являются ее независимыми предикторами.

Ключевые слова: STEMI, полиморфизм Val66Met гена BDNF, прогноз

The purpose of this study was to research the possible associations of single-nucleotide polymorphism of Val66Met BDNF gene with the occurrence of endpoints after 6 months of follow-up after a myocardial infarction with ST elevation segment — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). To participate in the study, 256 patients which met all the inclusion criteria were hospitalized in the department of intensive care, State Institution “L. T. Malaya Therapy National Institute NAMSU” from January 2016 to February 2019. Blood flow to all patients was restored at the level TIMI III. The frequency of genotypes Val66Met gene for BDNF in STEMI patients ($n = 256$) was the following: 66ValVal — 74.2 % ($n = 190$), 66ValMet + 66MetMet — 25.8 % ($n = 66$). The study of single-nucleotide polymorphism of Val66Met gene BDNF (rs6265) was performed by real-time polymerase chain reaction using the “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” production of Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. The emotional state of the patients and its relationship with stress were assessed with the questionnaire “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. It turned out that the 66ValMet + 66MetMet polymorphism of the BDNF gene, stress and anxiety 10—14 days before the event, as well as reduced left ventricular ejection fraction, are associated with an unfavorable prognosis of the combined end point 6 months after STEMI and are its independent predictors.

Key words: STEMI, polymorphism Val66Met of BDNF gene, prognosis

Серцево-судинна захворюваність та депресія — коморбідні стани, які часто співіснують. Депресія та стрес підвищують ризик смерті після перенесеної серцево-судинної події у 2—4 рази [1]. Нещодавні дослідження фокусують увагу на вивченні гомеостазу між центральною нервовою системою (ЦНС) та серцево-судинною — визначені механізми, завдяки яким психологічний стрес підвищує ризик серцево-судинних подій (ускладнення коронарного атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, запалення, погіршення фібринолізу) [2, 3]. Навіть більше, нейропоетичні властивості суперродини нейротрофінів можуть бути модифіковані традиційними факторами кардіоваскуляр-

ного ризику та прозапальною активацією, яка властива ішемічному та реперфузійному пошкодженню міокарда.

Нейротрофіни належать до групи регуляторних протеїнів, що відіграють важливу роль у проліферації, диференціації, виживаності та пластичності нейронів ЦНС та периферичної нервової системи. Нейротрофічний фактор головного мозку — *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) є найбільш вивченим та важливим протеїном з нейротрофінів, він зумовлює проліферацію, виживаність холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів, дефіцит BDNF знижує пластичність нейронів, порушує пам'ять та здатність до навчання, когнітивні функції [4, 5]. Він відіграє важливу роль протягом розвитку серцево-судинної системи: активація

TrkB-рецепторів приводить до виживаності ендотеліальних клітин та формування серцевих судин [6–8]. Дефіцит BDNF у ембріональному періоді погіршує розвиток внутрішньоміокардіальних судин [9]. Завдяки BDNF відбувається посилення кровотоку та регуляція реваскуляризації у ішемізованій тканині [7], поліпшення функції лівого шлуночку після ішемічної події [10].

Як серцево-судинні захворювання, так і тривожно-депресивні стани є комплексними порушеннями, що зумовлені генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. У цьому контексті однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF є можливим кандидатом, що асоціюється як із розвитком психопатології, так і поєднує цей стан з серцево-судинними подіями: заміна валіну на метіонін у кодоні 66 (Val66Met) молекули проBDNF, впливає на внутрішньоклітинний процесінг та секреції BDNF. Алеель Met пов'язана зі зниженням активності секреції BDNF та передбачає підвищення ризику депресії [11]. У хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) роль поліморфізму BDNF при депресії вивчали у поодиноких дослідженнях.

Метою дослідження стало вивчення можливих асоціацій однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF з виникненням кінцевих точок через 6 місяців спостереження після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) з підйомом сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Для участі у дослідженні було залучено 320 пацієнтів, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» протягом періоду з січня 2016 до лютого 2019, 256 з яких відповідали критеріям включення (підтверджений STEMI, вік — понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу та/або черезшкірного коронарного втручання та не мали критеріїв виключення (відома онкологічна патологія, важка супутня патологія, як-от анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча, неможливість підписати інформовану згоду).

Діагноз STEMI був встановлений відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) [12] 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 елевацией сегмента ST». Реваскуляризацію міокарда за допомогою стентування інфаркт-залежної коронарної артерії проводили в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

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 № 8, 29.08.2016). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне черезшкірне коронарне втручання з використанням стентів з оголеного металу (BMS) проведено в 181 пацієнта та 74 попередньо проводили системний тромболізис протягом 6–12 годин з моменту підтвердження STEMI. В усіх 256 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III за шкалою TIMI Flow Grade — нормальний кровоток. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно крапельно

протягом 2 годин). Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних рекомендацій [12].

Коронарну ангиографію проводили на апараті "Integris Allura" з застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значимих стенозів в інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

Гіперхолестеринемію встановлювали в разі рівня загального холестерину (3Х) понад 5,2 ммоль/л, та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) понад 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) понад 1,7 ммоль/л, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) [13]. Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив більш ніж 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) — більш ніж 90 мм рт. ст. відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [14].

Ехокардіографію здійснювали протягом стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, при виписці зі стаціонару та через 6 місяців спостереження. Оцінювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночку (ЛШ), кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімсоном, об'єм та розмір лівого передсердя, поздовжній стрейн (ϵ) та ранню трансмітральну швидкість (Е) в стаціонарному періоді та через 6 місяців.

Кров для визначення рівня тропоніну І забирали перед черезшкірним коронарним втручанням та у наступні 6 та 12 годин, визначали ферментативним методом — використовували пікові значення показника. Загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди, глюкозу натще визначали ферментативним методом. Дослідження однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів "TaqMan TMSNP Genotyping Assays" виробництва Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Усі біохімічні дослідження проводили в 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 точку: виникнення серцевої недостатності, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті, госпіталізації. Діагноз серцевої недостатності встановлювали відповідно до чинних рекомендацій [15].

Усі хворі, що потрапили до фінальної когорти, мали емоційні порушення субклінічного рівня та були обстежені лікарем-психіатром, який виключив у них наявність рекурентного депресивного розладу (F33.0 — F33.3) або депресивного епізоду різного ступеня важкості (F32.0 — F32.3), також генералізованого тривожного розладу (F41.1) та змішаного тривожного та депресивного розладу (F41.2) відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Емоційний стан пацієнтів та його зв'язок зі стресом оцінювали за допомогою опитувальника "Depression, Anxiety and Stress Scale-21". Про наявність тривоги говорили при загальному рівні однойменної шкали 9 балів та вище, про зниження настрою — при показниках шкали депресії більше ніж 11 балів, а стресу — понад

13 балів за відповідною шкалою. На 2—3 добу після ре-васкуляризації, коли пацієнт був емоційно стабільним, він самостійно заповнював опитувальник. Відповідаючи на запитання анкети, хворий оцінював свій психологічний стан за 10—14 днів до події.

Статистичне оброблення 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) квартилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу — у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу для ненормального розподілу. Для оцінення міжгрупових відмінностей застосовували метод *U*-критерій Манна — Уїтні та Вальда — Вольфовиця, χ^2 . Асоціації між поліморфізмом BDNF та іншими показниками досліджували за результатами юні- та мультиваріантного лог-регресійного аналізу

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 $P < 0,05$.

У зв'язку з тим, що частота генотипу 66MetMet була недостатньою у обстежених хворих для статистичного оброблення, цей генотип поєднали з 66ValMet. Частота генотипів поліморфізму Val66Met гена BDNF у пацієнтів зі STEMI ($n = 256$) була такою: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). У контрольній групі здорових осіб генотип 66ValVal спостерігався у 64 % ($n = 32$), 66ValMet+66MetMet — у 36 % ($n = 18$) випадків. Як у групі STEMI, так і у контрольній групі частоти генотипів відповідали рівновазі Харді — Вайнберга ($\chi^2 = 0,17$ та $\chi^2 = 0,46$ відповідно, $P > 0,005$).

Клінічну характеристику хворих наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів зі STEMI, що залучені у дослідження, залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF

Показники	Всі STEMI пацієнти ($n = 256$)	66ValVal ($n = 190$)	66ValMet+66MetMet ($n = 66$)	χ^2, P
Вік, років	58,76 $\pm$ 9,85	59,29 $\pm$ 9,65	57,24 $\pm$ 10,31	0,149
Чоловіки, n (%)	198 (77,3)	142 (74,7)	56 (84,8)	2,86; $p = 0,091$
Жінки, n (%)	58 (22,7)	48 (25,3)	10 (15,2)	
Гіпертензія, n (%)	133 (52,0)	105 (55,3)	28 (42,4)	3,23; $p = 0,072$
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	50 (19,5)	32 (16,8)	18 (27,3)	3,39; $p = 0,066$
Куріння, n (%)	89 (34,9)	71 (37,4)	18 (27,3)	2,20 $p = 0,138$
Гіперхолестеринемія, n (%)	163 (63,7)	122 (64,2)	41 (62,1)	0,09; $p = 0,761$
IMT > 30 кг/м ² , n (%)	96 (37,5)	67 (35,3)	29 (43,9)	1,57; $p = 0,210$
Пікове значення TnI, нг/мл	18,4 [5,44—87,3]	17,46 [8,55—78,5]	18,1 [5,97—99,8]	$p = 0,681$
Загальний холестерин, ммоль/л	4,97 [4,00—5,75]	4,93 [3,98—5,74]	5,08 [4,10—5,79]	0,994
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,09 [0,90—1,28]	1,11 [0,90—1,31]	1,01 [0,90—1,20]	0,079
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,00 [2,11—3,71]	2,93 [2,11—3,67]	3,14 [2,07—3,99]	0,722
Тригліцериди, ммоль/л	1,53 [1,17—2,02]	1,63 [1,19—2,06]	1,45 [1,13—1,91]	0,123
Кліренс креатиніну, мл/хв	104,67 $\pm$ 27,56	103,68 $\pm$ 27,77	107,50 $\pm$ 26,96	0,255

Примітки: n — абсолютна кількість осіб; IMT — індекс маси тіла; TnI — тропонін I

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів — носіїв генотипу 66ValVal гена BDNF вірогідно частіше спостерігалось ушкодження правої коронарної артерії ($P = 0,0001$). У носіїв 66ValMet+66MetMet гена BDNF виявлені статистично значущі відмінності за частотою виникнення серцевої

недостатності ($P = 0,028$), зворотної стенокардії ($P = 0,023$), комбінованої серцевої точки ($P = 0,004$) через 6 місяців спостереження. Відмінностей у частоті ускладнень гострого періоду STEMI залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF не виявлено.

Таблиця 2. Локалізація STEMI, ушкодження коронарних судин, ускладнення залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF

Показники	Всі STEMI пацієнти (<i>n</i> = 256)	66ValVal (<i>n</i> = 190)	66ValMet+66MetMet (<i>n</i> = 66)	χ^2, P
Локалізація STEMI				
Передній, <i>n</i> (%)	126 (49,2)	92 (48,4)	34 (51,5)	0,19; <i>P</i> = 0,665
Задній, <i>n</i> (%)	130 (50,8)	98 (51,6)	32 (48,5)	
Ушкоджені коронарні судини				
Односудинне ушкодження, <i>n</i> (%)	96 (37,5)	73 (38,4)	23 (34,8)	0,27; <i>P</i> = 0,606
Двосудинне ушкодження, <i>n</i> (%)	69 (26,9)	51 (26,8)	18 (27,3)	0,03; <i>P</i> = 0,864
Ушкодження трьох та більше судин, <i>n</i> (%)	70 (27,3)	53 (27,9)	17 (25,8)	0,11; <i>P</i> = 0,737
Кількість стенозів	2,0 [1,0—4,0]	2,0 [1,0—4,0]	2,0 [1,0—3,0]	0,336
Ліва низхідна, <i>n</i> (%)	185 (72,3)	136 (71,6)	49 (74,2)	0,17; <i>P</i> = 0,677

Продовження табл. 2

Показники	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal (n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	χ^2, P
Права коронарна артерія, n (%)	138 (53,9)	116 (61,1)	22 (33,3)	15,15; $P = 0,0001$
Огинаюча артерія, n (%)	106 (41,4)	81 (42,6)	25 (37,9)	0,02; $P = 0,895$
Стовбур, n (%)	24 (9,4)	19 (10,0)	5 (7,6)	0,34; $P = 0,561$
Ускладнення під час госпітального періоду STEMI				
Загальна кількість ускладнень, n (%)	87 (34,0)	66 (34,7)	21 (31,8)	0,19; $P = 0,666$
II—III Killip клас серцевої недостатності, n (%)	31 (12,1)	27 (14,2)	4 (6,1)	$P = 0,057$
IV Killip клас серцевої недостатності, n (%)	13 (5,1)	8 (4,2)	5 (7,6)	$P = 0,221$
Події через 6 місяців спостереження				
Серцева недостатність, n (%)	34 (13,3 %)	20 (10,5 %)	14 (21,2 %)	0,028
Серцево-судинна смерть, n (%)	7 (2,7 %)	6 (3,2 %)	1 (1,5 %)	0,469
Госпіталізація, n (%)	8 (3,1 %)	5 (2,6 %)	3 (4,5 %)	0,443
Зворотна стенокардія, n (%)	11 (4,3 %)	5 (2,6 %)	6 (9,1 %)	0,023
Комбінована кінцева точка, n (%)	60 (23,4 %)	36 (18,9 %)	24 (36,4 %)	0,004

У хворих — носіїв генотипу 66ValMet+66MetMet гена BDNF як у гострому періоді, так і через 6 місяців спостереження величина показника E/ϵ була найбільшою (табл. 3), що свідчить про більш виражену діастолічну дисфункцію, що через 6 місяців спостереження набувало статистичної значущості ($P = 0,01$). Вірогідно

відрізнялись показники ФВЛШ, ДЛП та ОЛП через 6 місяців спостереження ($P = 0,008$, $P = 0,0001$ та $P = 0,002$ відповідно). Виявлені вірогідні відмінності у рівні САТ у гострому періоді ($P = 0,045$), а також САТ та ДАТ — через 6 місяців спостереження ($P = 0,004$ та $P = 0,002$ відповідно).

Таблиця 3. Гемодинаміка пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF під час госпітального періоду та через 6 місяців спостереження

Показники	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal(n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	P
При госпіталізації				
ЧСС, за хвилину	76,89 ± 15,52	77,72 ± 14,73	74,45 ± 17,52	0,142
САТ, мм рт. ст.	134,87 ± 25,83	136,76 ± 26,27	129,34 ± 23,83	0,045
ДАТ, мм рт. ст.	80,62 ± 12,53	81,36 ± 12,56	78,43 ± 12,28	0,103
КДОЛШ, мл	136,71 ± 37,67	136,06 ± 38,90	138,38 ± 33,63	0,664
КСОЛШ, мл	64,76 ± 28,32	65,29 ± 29,27	63,04 ± 25,20	0,638
ДЛП, см	4,10 ± 0,51	4,09 ± 0,49	4,12 ± 0,56	0,702
ОЛП, мл	56,2 ± 7,91	55,2 ± 9,8	57,8 ± 10,7	0,071
ФВЛШ, %	51,82 ± 10,53	51,23 ± 10,62	53,55 ± 10,13	0,125
ММЛШ, г	250,16 ± 74,25	248,12 ± 74,23	255,95 ± 74,61	0,473
E/ϵ	11,6 ± 4,28	11,4 ± 4,86	12,8 ± 5,34	0,055
Через 6 місяців спостереження				
ЧСС, за хвилину	68,71 ± 11,53	67,25 ± 13,14	70,00 ± 14,00	0,151
САТ, мм рт. ст.	135,07 ± 15,64	135,42 ± 20,28	143,33 ± 15,28	0,004
ДАТ, мм рт. ст.	83,29 ± 10,98	81,42 ± 20,07	91,67 ± 28,41	0,002
КДОЛШ, мл	143,75 ± 44,61	142,69 ± 55,46	140,08 ± 39,53	0,725
КСОЛШ, мл	68,74 ± 21,58	68,89 ± 22,52	66,37 ± 26,71	0,457
ДЛП, см	4,74 ± 0,76	3,96 ± 0,54	4,89 ± 0,60	0,0001
ОЛП, мл	58,3 ± 10,34	56,4 ± 11,3	61,3 ± 10,8	0,002
ФВЛШ, %	50,38 ± 11,75	52,54 ± 13,3	47,49 ± 12,8	0,008
ММЛШ, г	254,8 ± 78,34	258,00 ± 87,11	253,29 ± 92,35	0,710
E/ϵ	14,85 ± 4,7	14,5 ± 4,3	16,4 ± 5,7	0,01

Примітки: ДЛП — діаметр лівого передсердя; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночку; ОЛП — об'єм лівого передсердя; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночку; ЧСС — частота серцевих скорочень

Як видно з таблиці 4, кількість балів за шкалою Депресія опитувальника DASS-21 була вірогідно вищою в групі з генотипом 66ValMet+66MetMet гена BDNF ($P = 0,045$).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що генотип 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF поряд зі збільшенням балів за ступенем тривоги та стресу, а також ФВЛШ, залишився незалежним предиктором виникнення комбінованої серцевої точки ($P = 0,0395$), що демонструє вірогідні асоціації між генотипом 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF та подіями після успішної ревазуляризації з приводу STEMI (табл. 5).

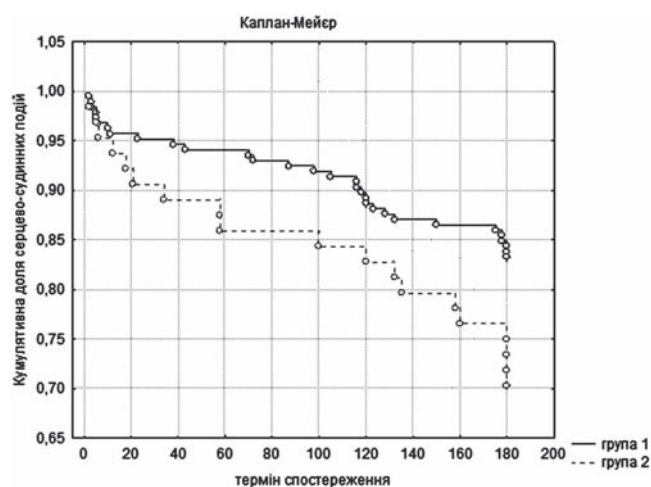
Таблиця 4. Показники тривожності, депресії та стресу за 10—14 діб до індексної події за DASS-21 у пацієнтів зі STEMI

Шкали	Показники за шкалами DASS-21			P
	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal (n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	
Стрес	6,6 [3,0—9,0]	5,9 [3,0—9,0]	6,8 [3,0—9,0]	0,169
Тривога	5,6 [2,0—8,0]	5,3 [2,0—7,0]	5,7 [3,0—8,0]	0,620
Депресія	5,5 [2,0—8,0]	4,3 [1,0—6,0]	5,9 [2,0—9,0]	0,045

Таблиця 5. Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Показники	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 22,917$; $P = 0,0182$)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 15,244$; $P = 0,0042$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P
Генотип 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF	0,74033	2,0966	1,0945—4,4990	0,0470	0,68301	1,9798	1,1545—4,1065	0,0395
Спадковість за ІХС	-0,40874	0,6645	0,3265—1,3523	0,2596	—	—	—	—
Стрес за DASS-21	0,14080	1,1512	1,0187—1,3009	0,0240	0,14206	1,1526	1,0255—1,2955	0,0172
Тривога за DASS-21	-0,13844	0,8707	0,7502—1,0106	0,0686	-0,12465	0,8828	0,7889—0,9879	0,0299
Куріння	0,088830	1,0929	0,5289—2,2583	0,8104	—	—	—	—
Killip II—III	0,056253	1,0579	0,7136—1,5683	0,7794	—	—	—	—
Передня локалізація STEMI	0,37969	1,4618	0,8738—2,4455	0,1481	—	—	—	—
Депресія за DASS-21	0,034709	1,0353	0,8950—1,1977	0,6404	—	—	—	—
Нестабільна стенокардія до STEMI	-0,77821	0,4592	0,1980—1,0653	0,0699	—	—	—	—
Ускладнений гострий період STEMI	0,45080	1,5696	0,7377—3,3395	0,2419	—	—	—	—
ФВЛШ	-0,036369	0,9643	0,9319—0,9978	0,0574	-0,035797	0,9648	0,9346—0,9961	0,0276

Криві Каплан — Мейєра демонструють, що пацієнти зі STEMI та генотипом 66ValVal поліморфізму гена BDNF мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з 66ValMet+66MetMet через 6 місяців спостереження (Сох-критерій, $P = 0,019$; лог-ранговий критерій, $P = 0,03$) (див. рисунок).



Акумуляція комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF: група 1 — генотип 66ValVal, група 2 — 66ValMet+66MetMet

Відповідно до нашого дослідження, виявлені негативні асоціації між поліморфізмом 66ValMet+66MetMet гена BDNF з несприятливими результатами після перенесеного STEMI. За даними літератури, у постнатальному періоді BDNF контролює виживаність ендотеліальних клітин, гладеньком'язових клітин та кардіоміоцитів, регулює ангиогенез, васкулогенез за допомогою аутокринних та паракринних механізмів [16]. У низці досліджень показано, що у пацієнтів з гострим коронарним синдромом рівень BDNF плазми/сироватки крові був зниженим — вважають, що зниження рівня BDNF можна пояснити стресом та гіперкортизолемією, що асоціюється з гострим коронарним синдромом [2, 17, 18].

Накопичені дані про кардіопротекторний ефект BDNF, що опосередкований його впливом на ангиогенез. BDNF сприяв неоваскуляризації ішемізованої тканини через залучення ендотеліальних клітин [7]. BDNF, що секретується M1- та M2-макрофагами, індукує ангиогенез у серці при гострому ІМ [19]. Показано, що BDNF здійснює кардіопротективну дію через TrkB-рецептори. Зокрема, в експерименті у мишей без TrkB-рецепторів спостерігалось порушення скоротливості та релаксації серця, що доказує конститутивну дію зв'язку BDNF — TrkB для підтримки роботи серця. Автори вважають, що дефіцит у цієї системі робить додатковий внесок у розвиток гострої або хронічної кардіальної дисфункції [20]. Дослідження показали, що екзогенне надходження BDNF до ішемізованого серця посилює ангиогенез та функцію лівого шлуночку [19, 21].

Отже, BDNF має подвійну ангіогенну роль — один аспект пов'язаний з локальною активацією рецепторів TrkB, що експресуються на ендотеліальних клітинах, другий — з залученням кістково-мозкових клітин, що сприяють неоваскуляризації [7, 22]. Знижений рівень BDNF у носіїв алелі Met [11] підтверджує нашу концепцію.

У доступній літературі виявлені суперечливі дані — зокрема, у дослідженні Jiang R. et al. (2017), на підставі вивчення більш ніж 5 500 пацієнтів з ІХС та вираженням (75 % і більше) стенозом коронарної судини у межах дослідження CATHGEN (CATHeterization GENetics) показано, що генотип 66ValVal гена BDNF асоціювався з більшою тяжкістю ІХС та виникненням ІХС-залежних клінічних подій через 6 років спостереження [18]. У попередньому дослідженні Jiang R. et al. (2009) показали, що генотип 66MetMet мав захисний ефект проти виникнення нестабільної стенокардії при ретроспективному аналізі [23]. У дослідженні Bozzini S. et al. (2009) виявлені відмінності у частоті алелів гена BDNF у жінок з ІХС порівняно зі здоровими жінками: частота G-алелі, що кодує валін, була нижче у пацієнтів порівняно з контролем, тоді як частота A-алелі, що кодує метіонін, була вище у хворих на ІХС жінок. Виявлені відмінності у частотах генотипів GG та AA: частота GG (ValVal) була нижче, а AA (MetMet) — вище у пацієнтів з ІХС порівняно з контролем. Така асоціація може бути наслідком позитивного трофічного ефекту, який здійснює BDNF на ендотеліальні клітини судин, у комбінації з гормональними факторами (зокрема — серотоніном) та може приводити жінок зі зниженим BDNF (внаслідок AA-генотипу) до більшого ризику розвитку атеросклеротичних ушкоджень [24]. Zhao M. et al. (2018), у метааналізі 21 060 учасників показали, що наявність стресових подій з раннього дитинства у сукупності з алеллю Met незалежно приводить до розвитку депресії, тобто носії алелі Met частіше хворіють на депресію при тривалому впливі на них стресових факторів середовища [25]. Отримані Amadio P. et al. (2017) дані свідчать, у дослідженні на мишах, що активація тромбоцитів, зміни у процесах коагуляції та експресії 66MetMet гена BDNF у стінці судин відображають процеси, що відбуваються під час тривоги та депресії. Дані цих авторів підтверджують, що поліморфізм Val66Met передбачає індивідуальну схильність до артеріального тромбозу, який відбувається при гострому інфаркті міокарда [26]. У роботі Gonzalez-Castro T. B. et al. (2018) вказано на те, що алель Met підвищує ризик виникнення генералізованого тривожного розладу у популяції мексиканців [27]. У малайській популяції Aldoghachi A. F. et al. (2019) оцінювали пацієнтів з великою депресією — виявилось, що алель A (Met) підвищувала ризик розвитку цього стану, та підтвердили можливу роль BDNF у етіології розладу [28]. Kang H.-J. et al. (2016) вивчали поліморфізм Val66Met гена BDNF у 969 пацієнтів з гострим коронарним синдромом — 711 з них оцінили через 1 рік спостереження. Наявність депресії оцінювали як на початку дослідження, так і через рік. Виявилось, що превалювання та персистенція депресивних порушень (але не виникнення) вірогідно асоціювались з Met алеллю гена BDNF [29]. Alexander N. et al. (2010) вивчали асоціації поліморфізму Val66Met гена BDNF з реактивністю гіпоталамо-пітuitarно-адреналової вісі на стрес у здорових добровольців — виявилось, що носії Met-алелі продемонстрували більш м'яку відповідь на стресори, ніж пацієнти з ValVal генотипом. Це проявлялось меншою частотою серцевих скорочень, нижчим рівнем кортизолу, та нижчим рівнем сприйнятливості стресу та нервозності [30].

Отже, аналіз наших даних дозволив стверджувати, що поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стрес та тривога за 10—14 днів до події, поряд зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку, асоціюються з несприятливим прогнозом виникнення кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI та є її незалежними предикторами. Можна припустити, що вище вказаний поліморфізм поєднує у собі такі особливості гомеостазу організму людини, що при наявності несприятливих факторів середовища сприяють більш вираженій дії стресорів, що проявляється в подальшому розвитку серцево-судинних подій.

Поряд з наявністю стресу та тривоги за 10—14 днів до STEMI, поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF є незалежним предиктором виникнення комбінованої кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI.

Список літератури

1. Depression and coronary heart disease: 2018 ESC position paper of the working group of coronary pathophysiology and microcirculation developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / Vaccarino V., Badimon L., Bremner J. D. [et al.] ; ESC Scientific Document Group Reviewers // *European Heart Journal*. 2018. 28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
2. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes / Manni L., Nikolova V., Vyagova D. [et al.] // *Int J Cardiol*. 2005. Vol. 102(1), No. 22. P. 169—171. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.
3. Jiang H., Liu Y., Zhang Y., Chen Z. Y. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris // *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 415(1), No. 11. P. 99—103. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.020.
4. Skaper S. D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview // *Methods Mol Biol*. 2012. Vol. 846. P. 1—12. DOI: 10.1007/978-1-61779-536-7_1.
5. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections / László A., Lénárt L., Illésy L. [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Vol. 126(3). P. 265—278. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-6.
6. Emanueli C., Meloni M., Hasan W., Habecker B. A. The biology of neurotrophins: cardiovascular function // *Handb Exp Pharmacol*. 2014. Vol. 220. P. 309—328. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_12.
7. Kermani P., Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis // *Trends Cardiovasc Med*. 2007. Vol. 17, Issue 4. P. 140—143. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.03.002.
8. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression / Prigent-Tessier A., Quiríe A., Maguin-Gaté K. [et al.] // *Cardiovascular Research*. 2013. Vol. 100(3), No. 1. P. 374—382. URL: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt219>.
9. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization / Donovan M. J., Lin M. I., Wiegand P. [et al.] // *Development*. 2000. Vol. 127(21). P. 4531—4540.
10. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response / Liu Y. Q., Su G. B., Duan C. H. [et al.] // *Mol Med Rep*. 2014. Vol. 10(6). P. 3247—3253. DOI: 10.3892/mmr.2014.2638. PMID: 11023857.
11. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / Egan M. F., Kojima M., Callicott J. H. [et al.] // *Cell*. 2003. Vol. 112(2), No. 24. P. 257—269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
12. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

of the European Society of Cardiology (ESC) / Ibanez B., James S., Agewall S. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2018. Vol. 39(2). P. 119—177 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

13. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias / Catapano A. L., Graham I., De Backer G. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2016 Oct 14; Vol. 37(39): 2999—3058. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv272>.

14. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021—3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

15. 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 / Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18. P. 891—975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

16. Caporali A., Emanueli C. Cardiovascular actions of neurotrophins // Physiol Rev. 2009 Jan; 89(1): 279—308. DOI: 10.1152/physrev.00007.2008.

17. Taşçı I., Kabul H. K., Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases // Anadolu Kardiyol Derg. 2012. Vol. 12(8). P. 684—688. DOI: 10.5152/akd.2012.221.

18. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort / Jiang R., Babyak M. A., Brummett B. H. [et al.] // Am Heart J. 2017. Vol. 190. P. 40—45. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.

19. BDNF expression of macrophages and angiogenesis after myocardial infarction / Hong J. H., Park H. M., Byun K. H. [et al.] // Int J Cardiol. 2014. Vol. 176(3), No. 20. P. 1405—1408. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.019.

20. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation / Feng N., Huke S., Zhu G. [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. Vol. 112(6), No. 10. P. 1880—1885. DOI: 10.1073/pnas.1417949112.

21. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway / Okada S., Yokoyama M., Toko H. [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012. Vol. 32(8). P. 1902—1909. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.

22. Reduced BDNF attenuates inflammation and angiogenesis to improve survival and cardiac function following myocardial infarction in mice / Halade G. V., Ma Y., Ramirez T. A. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013. Vol. 305(12). P. 1830—1842. DOI: 10.1152/ajpheart.00224.2013.

23. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina / Jiang H., Wang R., Liu Y. [et al.] // Clin Chim Acta. 2009. Vol. 400(1—2). P. 3—7. DOI: 10.1016/j.cca.2008.10.017.

24. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms / Bozzini S., Gambelli P., Boiocchi C. [et al.] // Int J Mol Med. 2009. Vol. 24(6). P. 813—818. DOI: 10.3892/ijmm_00000297.

25. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction / Zhao M., Chen L., Yang J. [et al.] // J Affect Disord. 2018. Vol. 227. P. 226—235. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.024.

26. BDNFVal66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis / Amadio P., Colombo G. I., Tarantino E. [et al.] // Eur Heart J. 2017. Vol. 38(18), No. 7. P. 1426—1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv655.

27. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review / González-Castro T. B., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I. E. [et al.] // J Psychiatr Res. 2017. Vol. 94. P. 208—217. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.020.

28. Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients / Aldoghachi A. F., Tor Y. S., Redzun S. Z. [et al.] // PLoS ONE. 2019. Vol. 14(1). e0211241. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211241>.

29. BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome / Kang J., Bae K. Y., Kim S. W. [et al.] // J Affect Disord. 2016. Vol. 194. P. 1—8. DOI: 10.1016/j.jad.2016.01.033.

30. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress / Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35(6). P. 949—953. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.008.

Надійшла до редакції 25.06.2019 р.

ПЕТЮНІНА Ольга Вячеславівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: o_petyunina@ukr.net

КОПИЦЯ Микола Павлович, доктор медичних наук, завідувач відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: n_kopitsa@ukr.net

СКРИННИК Ольга Вячеславівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», асистент кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна, e-mail: olskrynnik@yahoo.com

PETYUNINA Olga, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions of the State Institution "L. T. Malaya's Therapy National Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine. e-mail: o_petyunina@ukr.net

KOPYTSYA Mykola, MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for the prevention and treatment of emergency conditions of the "L. T. Malaya's Therapy National Institute NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: n_kopitsa@ukr.net

SKRYNNYK Olga, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical, Social and Child Psychiatry of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" SI, Assistant of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: olskrynnik@yahoo.com