

Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met (rs6265) гена мозкового нейротрофічного фактора в передбаченні кінцевих точок після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна¹, М.П. Копиця¹, О.Є. Березін²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – дослідити асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), іншими біомаркерами прогнозу та комбінованою клінічною серцевою точкою, що виникла протягом 6-місячного періоду спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 256 пацієнтів після успішного відновлення кровотоку на рівні TIMI III з приводу STEMI. Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF визначали за допомогою ланцюгової реакції в реальному часі. Спостереження за хворими здійснювали протягом 6 міс.

Результати та обговорення. Комбінована клінічна кінцева точка (великі серцево-судинні події та госпіталізація із серцево-судинних причин) виникла у 61 (23,8 %) пацієнта, у 195 (76,2 %) – ні. Частота ОНП Val66Met гена BDNF була такою: Val66Val – 74,2 % (n=190), Val66Met+Met66Met – 25,8 % (n=66). Не корегований мультivarіантний лінійний регресійний аналіз показав, що піковий рівень тропоніну I, вміст N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-protein natriuretic peptide, NT-proBNP), шкали SYNTAX та TIMI, а також Val66Met+Met66Met генотип ОНП Val66Met гена BDNF були незалежними предикторами виникнення комбінованої клінічної кінцевої точки. Після корекції за шкалами SYNTAX та TIMI генотип Val66Met+Met66Met (відношення шансів 1,5476; 95 % довірчий інтервал 1,1277–4,1426; p=0,0246) та біомаркер NT-proBNP (відношення шансів 1,7546; 95 % довірчий інтервал 1,0219–3,1002; p=0,046) залишилися незалежними предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки. Криві Каплана – Мейєра продемонстрували, що пацієнти – носії генотипу Val66Val мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з носіями генотипу Val66Met+Met66Met (Сох-критерій, p=0,019; log-rang критерій, p=0,03).

Висновки. Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF є незалежним предиктором комбінованої клінічної точки через 6 міс спостереження за пацієнтами, які перенесли STEMI.

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм Val66Met гена BDNF, кінцеві точки.

Незважаючи на те, що останніми роками широко застосовуються ранні реперфузійні стратегії, великі серцево-судинні події (major adverse cardiac events, MACE) та серцева недостатність (СН) залишаються найбільш поширеними причинами передчасної серцево-судинної смертності пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда з

елевацією сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) [20]. Фактично, проті напрямки, засновані на клінічній оцінці, даних трансторакальної ехокардіографії та біомаркерах некрозу міокарда, на сьогодні недостатні, щоб виділити уразливих пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [6]. Хоча деякі біо-

маркери (натрійуретичні пептиди, високочутливі серцеві тропоніни, розчинний супресор туморогенезу-2 (ST2)) використовують для стратифікації ризику в пацієнтів зі STEMI [3], проте оцінка ризику та прогнозування несприятливих клінічних подій після успішного ЧКВ з приводу STEMI залишаються недостатньо вивченими [26]. Існує перелік обмежувачів, що знижують прогностичну цінність біомаркерів, такі як похилий вік, ожиріння, цукровий діабет (ЦД), знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), коморбідне ушкодження нирок та фібриляція передсердь.

Нейротрофіни належать до суперсімейства протеїнів, що регулюють проліферацію, диференціацію, виживаність та пластичність як центральних, так і периферичних нейронів. Мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) – це протеїн, якому притаманні проліферативна, холінергічна, серотонінергічна та допамінергічна активності, він переважно синтезується в центральних та периферичних нейронах [22]. Пізніше експресію мРНК BDNF виявлено в міокарді, судинах, скелетних м'язах, паренхіматозних органах (легенях, селезінці, нирках), а також у вісцеральних епітеліальних клітинах, зрілих та клітинах-попередниках ендотелію [9]. У дослідженнях на тваринах виявили, що BDNF шляхом активації ядерного фактора рецепторів TrkB обумовлює виживаність ендотеліальних клітин та неогенез, а також шляхом зниження апоптозу кардіоміоцитів, посилення ендотеліальної функції, регуляції кровотоку в ішемізованому міокарді та поліпшення функції лівого шлуночка після ішемічного ушкодження забезпечує кардіопротективний ефект [9].

Обсерваційні та клінічні дослідження показали жорстку зворотну асоціацію між рівнями BDNF у периферичній крові та ризиком серцевої смерті й госпіталізації у хворих із помірною і тяжкою СН та інфекційною кардіоміопатією [2, 5]. Однак рівні BDNF у циркуляції демонстрували тісну кореляцію з одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) Val66Met гена BDNF, який передбачає заміну валіну на метіонін у 66-му кодоні [8]. Автори цієї роботи висловили припущення, що ОНП Val66Met посилює внутрішньоцелюлярний процесинг пептиду та приводить до зниження секреції BDNF, що своєю чергою пов'язане із розвитком депресії, асоційованої з ішемічною хворобою серця [18].

Мета роботи – дослідити асоціації між одонуклеотидним поліморфізмом Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора, іншими біомаркерами прогнозу та комбінованою клінічною серцевою точкою, що виникла протягом 6-місячного періоду спостереження в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Із обстежених пацієнтів (n=341), госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом періоду із січня 2016 року до лютого 2019 року, до участі в дослідженні було залучено 256 хворих, які відповідали критеріям залучення (підтвердженій STEMI, вік понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу/ЧКВ) та не мали критеріїв вилучення (відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча, неможливість підписати інформовану згоду). Схему прийняття рішення про залучення в дослідження представлено на *рис. 1*.

Діагноз STEMI встановлено згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [12] та наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Реваскуляризацію міокарда шляхом стентування інфарктзалежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України та переводили до дослідницького центру на 1-шу–3-тю добу після події.

Дослідження виконували згідно з 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 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне ЧКВ з імплантацією непокритого металевго стента в інфарктзалежну коронарну артерію здійснено у 181 пацієнта та в 74 попередньо проводили системний тромболізис з приводу STEMI. У всіх 256 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно краплинно протягом 2 год). Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями [12]. Коронарну ангіографію проводили на апараті Integris Allura із застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значущих стенозів в інфарктзалежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.



Рис. 1. Схема дослідження. ХСН – хронічна серцева недостатність; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ХНН – хронічна ниркова недостатність.

Гіперхолестеринемію діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2019) [19], артеріальну гіпертензію – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [19], СН – згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої і хронічної СН [21], ЦД – за рекомендаціями Асоціації з цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань (2019) [4].

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500 (модель TUS-A500) та через 6 міс спостереження. Оцінювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми лівого шлуночка, ФВЛШ за Сімпсоном, об'єм та розмір лівого передсердя, показник E/e' (відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максима-

льної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця).

Для визначення прогнозу STEMI використовували шкали TIMI та GRACE [7], шкалу SYNTAX – SYNTAX score (SS) – для оцінки тяжкості атеросклерозу коронарних артерій [10].

Гломерулярну фільтрацію розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) [17]. Кров для визначення рівня тропоніну I забирали перед ЧКВ та в наступні 6 та 12 год, визначали ферментативним методом – використовували пікові значення показника. Рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів, глюкози натще визначали ферментативним методом. Усі загальноклінічні дослідження проводили при госпіталізації, рівень маркера біомеханічного стресу – N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-protein brain

natriuretic peptide, NT-proBNP) – визначали імунохемилюмінесцентним методом при госпіталізації та через 6 міс спостереження за допомогою набору NTproBNP-ІФА-БЕСТ (РФ), згідно з інструкцією виробника, який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 3300 пг/мл.

Дослідження однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів TaqMan TMSNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific Assay, США). Усі біохімічні дослідження проводили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Усі хворі, що потрапили до фінальної когорти, мали емоційні порушення субклінічного рівня та були обстежені лікарем-психіатром, який заперечив у них наявність рекурентного депресивного розладу (F 33.0-3) або депресивного епізоду різного ступеня тяжкості (F 32.0-3), також генералізованого тривожного розладу (F 41.1) та змішаного тривожного та депресивного розладу (F41.2) згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Відповідно до рекомендацій спеціаліста, досліджувані хворі не потребували лікування антидепресантами.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розмір вибірки становив щонайменше 250 осіб та був розрахований згідно з розміром очікуваного ефекту (0,99), типом дослідження, статистичної потужності 0,2 та помилки 1-го типу 0,05, внутрішньогоспітальної смертності 7 % і смертності протягом 1 року – 14 %. Первинною кінцевою точкою вважали комбінацію МАСЕ та госпіталізацію, які виникли в перші 6 міс після виписування зі стаціонару. Великі серцево-судинні події охоплювали серцево-судинну смерть, зворотну стенокардію, заново виниклу СН. Постійні змінні представлені як середнє (M) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі або медіана і міжквартильний розмах в іншому разі. Категорійні складові представлені як частота та відсотки. Хі-квадрат тест проводили у разі нормального розподілу для визначення відмінностей між групами. У разі ненормального розподілу використовували тести Манна – Уїтні та Крускала – Волліса. Частоти алелів оцінено, всі поліморфізми протестовані згідно з розподілом Харді – Вайнберга. Для вивчення взаємовідносин між циркулюючими рівнями біомаркерів, коморбідністю та ОНП гена BDNF використовували кореляції Спірмена. Уні- та мультиваріантний лінійний регресійний аналіз використовували для визначення факторів, що передбачують

комбіновану клінічну кінцеву точку. Розрахували коефіцієнт β , стандартні похибки, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Ми також перевірили, чи можна використати 5 загальноприйнятих генетичних моделей (рецесивна, мультиплікативна, адитивна, домінантна, наддомінантна) для пояснення процесів, що досліджуються [10]. Показники площі під кривою – area under curve (AUC), інтегральний дискримінантний індекс та індекс рекласифікації використовували для передбачувального аналізу. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Комбіновану кінцеву точку (МАСЕ та госпіталізація) визначили у 61 (23,8 %) пацієнта, у 195 (76,2 %) хворого – не виявили. Клінічну характеристику пацієнтів наведено в *табл. 1*.

Не виявилось відмінностей у двох групах за демографічними показниками, швидкістю клубочкової фільтрації, факторами ризику, окрім частоти виявлення ЦД 2-го типу та артеріальної гіпертензії, котрі частіше траплялися в пацієнтів з МАСЕ ($p=0,032$ та $p=0,0008$, відповідно; *див. табл. 1*). Пацієнти з МАСЕ були старішими, ніж без МАСЕ ($p=0,027$), в них спостерігалися вищі рівні тропоніну I та NT-proBNP, ніж у тих, що без МАСЕ ($p=0,038$ та $p=0,001$ відповідно).

Частота генотипів Val66Met гена BDNF була такою: Val66Val – 74,2 %, Val66Met+Met66Met – 25,8 %, що відповідало розподілу Харді – Вайнберга ($\chi^2=0,17$; $p>0,05$), проте суттєво відрізнялося від результатів, отриманих у попередньому дослідженні [24].

Усі пацієнти лікувалися згідно з чинним клінічним протоколом. Окрім лікування метформіном, яке частіше призначалося пацієнтам з групи МАСЕ ($p=0,046$), статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось.

Характеристика коронарних судин, прогностичні індекси представлені в *табл. 2*.

Ми виявили, що ризик ТІМІ у пацієнтів з МАСЕ був статистично значуще вищим, ніж без комбінованої кінцевої точки ($p=0,046$). Кількість осіб, що мали індекс SYNTAX 22–32 та ≤ 22 , в когортах статистично значуще не відрізнялася, але частота виявлення тих, в кого було значення індексу > 32 балів, була більшою у групі хворих із МАСЕ ($p=0,011$). Загальний індекс GRACE не відрізнявся в обох групах ($p=0,294$). Статистично значущих відмінностей щодо локалізації STEMІ між двома групами не виявлено, але ураження однієї судини статистично значуще частіше спо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, залучених у дослідження

Показник	Загальна популяція пацієнтів зі STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	χ^2 , p
Вік, роки	58,76±9,85	61,07±9,39	58,13±10,02	0,027
Чоловіки	198 (77,3 %)	42 (68,9 %)	156 (80,0 %)	0,070
Жінки	58 (22,7 %)	19 (31,1 %)	39 (20,0 %)	
Артеріальна гіпертензія	133 (52,0 %)	39 (63,9 %)	94 (48,2 %)	0,032
ЦД 2-го типу	50 (19,5 %)	21 (34,4 %)	29 (14,9 %)	0,0008
Куріння	89 (34,9 %)	27 (44,3 %)	62 (31,8 %)	0,074
Гіперхолестеринемія	163 (63,7 %)	42 (68,9 %)	121 (62,1 %)	0,335
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	96 (37,5 %)	24 (39,3 %)	72 (36,9 %)	0,733
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	104,67±27,56	103,68±27,77	107,50±26,96	0,389
Тропонін I (піковий), нг/мл	18,4 (5,44–87,3)	21,56 (11,55–99,45)	13,18 (5,97–68,5)	0,038
NT-proBNP, пг/мл	246,81 (26,78–610,97)	415,12 (74,45–1305,42)	202,43 (54,48–802,60)	0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	4,97 (4,00–5,75)	5,13 (4,26–5,87)	4,89 (3,97–5,68)	0,192
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,09 (0,90–1,28)	1,12 (0,94–1,28)	1,08 (0,90–1,28)	0,534
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,00 (2,11–3,71)	3,20 (2,45–3,98)	2,86 (2,06–3,63)	0,078
Тригліцериди, ммоль/л	1,53 (1,17–2,02)	1,48 (1,17–1,83)	1,57 (1,17–2,06)	0,455
Однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF				0,272
Val66Val	190 (74,2 %)	42 (68,9 %)	148 (75,9 %)	
Val66Met+Met66Met	66 (25,8 %)	19 (31,1 %)	47 (24,1 %)	
Супутня терапія				
Бета-адреноблокатори	256 (100 %)	61 (100 %)	195 (100 %)	1,00
ІАПФ / БРА II	245 (95,7 %)	58 (95,1 %)	187 (95,9 %)	0,98
Клопідогрель / тикагрелор	252 (98,4 %)	58 (95,1 %)	194 (99,5 %)	0,99
Статини	256 (100 %)	61 (100 %)	195 (100 %)	1,00

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II.

стерігалосся в групі без MACE ($p=0,017$). У пацієнтів з MACE статистично значуще частіше реєстрували ураження обвідної артерії ($p=0,021$). Гемодинамічні характеристики обстежених пацієнтів представлено в *табл. 3*.

Пацієнти з MACE мали нижчу ФВЛШ ($p=0,005$), а також більші об'єм лівого передсердя ($p=0,021$) і показник діастолічної дисфункції E/e' ($p=0,042$), ніж особи, в котрих кінцевих точок не відзначено (*див. табл. 3*). Кореляційний аналіз Спірмена між тяжкістю STEMI, циркулюючими рівнями серцевих біомаркерів, коморбідністю та ОНП Val66Met гена BDNF показав, що статистично значущі асоціації виявлені між рівнем

NT-proBNP та індексом TIMI ($r=-0,33$; $p=0,001$), ФВЛШ при госпіталізації ($r=-0,42$; $p=0,003$), ожирінням ($r=-0,26$; $p=0,012$), віком ($r=0,27$; $p=0,022$) та генотипом Val66Val гена BDNF ($r=-0,41$; $p=0,003$). Шкала SYNTAX негативно корелювала з ФВЛШ ($r=-0,34$; $p=0,001$), генотипом Val66Val гена BDNF ($r=-0,26$; $p=0,001$) та позитивно – із ЦД 2-го типу ($r=0,32$; $p=0,002$).

Уні- та мультівариантний лінійний аналіз виявив, що предикторами для комбінованої клінічної кінцевої точки стали піковий рівень тропоніну I, вміст NT-proBNP, індекси SYNTAX, TIMI, ожиріння, ФВЛШ, генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF (*табл. 4*).

Таблиця 2

Локалізація інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST та уражені коронарні судини в досліджуваних пацієнтів

Показник	Загальна популяція пацієнтів STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	χ^2 , p
Індекс TIMI, бали	6 (4–7)	8 (5–9)	6 (4–8)	0,046
Індекс SYNTAX, бали	28,7±6,15	27,54±6,41	25,65±8,82	0,134
> 32 бали	76 (42,9)	41 (54,6)	35 (34,3)	0,011
22–32 бали	79 (44,6)	38 (50,7)	41 (40,2)	0,167
≤ 22 бали	22 (12,4)	10 (13,3)	12 (11,8)	0,765
Шкала GRACE, бали	150 (120–172)	143 (117–170)	152 (119–176)	0,294
Локалізація STEMI				
Передня	126 (49,2 %)	30 (49,2 %)	96 (49,2 %)	p=0,995
Задня	113 (44,1 %)	22 (36,1 %)	91 (50,8 %)	
Бічна	17 (6,6 %)	9 (14,8 %)	8 (4,1 %)	
Уражені коронарні артерії				
Одна	96 (37,5 %)	15 (24,6 %)	81 (41,5 %)	0,017
Дві	69 (26,9 %)	19 (31,1 %)	51 (26,2 %)	0,445
Три та більше	70 (27,3 %)	22 (36,1 %)	48 (24,6 %)	0,080
Кількість стенозів	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	1,0
Ліва низхідна артерія	185 (72,3 %)	46 (75,4 %)	139 (71,3 %)	0,530
Права коронарна артерія	142 (55,5 %)	42 (68,9 %)	107 (54,9 %)	0,053
Обвідна артерія	106 (41,4 %)	33 (54,1 %)	73 (37,4 %)	0,021
Стовбур	24 (9,4 %)	8 (13,1 %)	16 (8,2 %)	0,92

Некорегований мультиваріантний лінійний регресійний аналіз показав, що піковий рівень тропоніну I, вміст NT-proBNP, індекси SYNTAX та TIMI, генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF були незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки. Після корекції за індексами SYNTAX та TIMI генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF (ВШ 1,5476; 95 % ДІ 1,1277–4,1426; p=0,0246) та рівень NT-proBNP (ВШ 1,7546; 95 % ДІ 1,0219–3,1002; p=0,046) залишилися незалежними предикторами для комбінованої кінцевої точки.

Наступним етапом було проведено дослідження предикторної здатності різних моделей: ми порівняли обидві моделі (генотип Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF та NT-proBNP) зі стандартною моделлю (шкала TIMI), що зазвичай використовується для передбачення клінічних подій після STEMI (табл. 5).

Генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF перевищував NT-proBNP та стандартну модель.

Модель, заснована на генотипі Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF, має адитивний ефект, тобто була визначена завдяки такому співвідношенню: $VШ_2 = 2 - 1 / VШ_1$. Це означає, що розподіл генотипу Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF справді не є випадковим для оцінюваних прогностичних моделей та робить додатковий внесок у прогнозування кінцевої точки (табл. 6).

Криві Каплана – Мейера показали, що пацієнти – носії генотипу Val66Val гена BDNF мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з носіями комбінації Val66Met+Met66Met (критерій Кокса, p=0,019; log-ранг критерій, p=0,03) (рис. 2).

Таким чином, результати нашого дослідження показали негативні асоціації між генотипом

Таблиця 3

Гемодинамічні характеристики обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST при госпіталізації

Показник	Загальна популяція пацієнтів зі STEMI (n=256)	Пацієнти з MACE (n=61)	Пацієнти без MACE (n=195)	p
ЧСС за 1 хв	76±15	79±16	76±15	0,079
CAT, мм рт. ст.	134±25	123±22	138±25	0,003
ДАТ, мм рт. ст.	80±12	77±12	81±12	0,019
КДО ЛШ, мл	136±37	137±45	136±35	0,930
КСО ЛШ, мл	64±28	69±36	63±25	0,516
ФВЛШ, %	51±10	48±11	52±10	0,005
Діаметр ЛП, см	4,10±0,51	3,68±0,54	4,04±0,53	0,477
Об'єм ЛП, мл	56±7	57±10	54±9	0,021
E/e'	11,60±4,28	12,89±5,34	11,31±4,86	0,042

ЧСС – частота серцевих скорочень; CAT – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; ЛШ – лівий шлуночок; ЛП – ліве передсердя.

Таблиця 4

Фактори, що призводять до комбінованої клінічної кінцевої точки через 6 місяців спостереження з приводу інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: результати уні- та мультіваріантного лінійного регресійного аналізу

Показник	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=22,917$; $p=0,0182$)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=15,244$; $p=0,0042$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Вік	0,03101	1,0315	1,0000–1,0640	0,0503	–	–	–	–
Тропонін I (піковий)	0,74033	2,0966	1,0945–4,4990	0,0470	0,86154	1,6132	1,0751–4,2210	0,0480
NT-proBNP	0,8244	2,4746	1,1233–4,6833	0,0410	0,92370	1,8144	1,0330–3,1122	0,0420
Індекс SYNTAX	1,17560	1,9428	1,2493–3,5422	0,0244	1,41380	1,6844	1,1830–2,3655	0,0234
Індекс TIMI	1,37250	1,8970	0,9720–2,880	0,0410	1,17280	1,0940	1,010–1,3240	0,0420
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	1,12320	2,1448	0,4607–3,8995	0,0383	1,02	1,9560	0,0774–3,4539	0,0526
ЦД 2-го типу	–0,3267	0,7213	0,5020–1,0364	0,0773	–	–	–	–
Генотип Val66Met + + Met66Met гена BDNF	0,74033	2,0966	1,0945–4,4990	0,0470	0,68301	1,9798	1,1545–4,1065	0,0395
Куріння	0,088830	1,0929	0,5289–2,2583	0,8104	–	–	–	–
Передня локалізація STEMI	0,37969	1,4618	0,8738–2,4455	0,1481	–	–	–	–
ФВЛШ	–0,035797	0,9648	0,9346–0,9961	0,0276	–0,036369	0,9643	0,9319–0,9978	0,0574
Константа	–2,789400	–	–	–	–	–	–	–

Таблиця 5

Порівняння предикторних моделей за допомогою інтегральних дискримінантних індексів та показників рекласифікаційного поліпшення

Моделі	Залежна складова: комбінована кінцева точка								
	AUC			Індекс рекласифікації			Інтегральний дискримінантний індекс		
	М	95 % ДІ	р	М	95 % ДІ	р	М	95 % ДІ	р
Стандартна модель (шкала TIMI)	0,547	0,450–0,620	–	–	–	–	–	–	–
Генотип Val66Met+Met66Met гена BDNF + стандартна модель проти стандартної моделі	0,709	0,610–0,810	0,0232	0,31	0,27–0,36	0,044	0,068	0,057–0,077	0,049
NT-proBNP + стандартна модель проти стандартної моделі	0,697	0,592–0,795	0,0480	0,30	0,22–0,41	0,057	0,046	0,020–0,061	0,180

Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF та кінцевою точкою через 6 міс спостереження за пацієнтами після STEMI. Прогностичне значення ОНП Val66Met гена BDNF досліджувалося при STEMI уперше, але існують роботи стосовно нього при гострому коронарному синдромі [15]. Показано, що існує асоціація між рівнем BDNF та тяжкістю СН у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ [2], наявністю ОНП rs6265 гена BDNF та ризиком розвитку кардіальної смерті або інфаркту міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця (у яких, зокрема, було виявлено більш негативну, незалежну прогностичну роль генотипу Val66Val, ніж генотипу Val66Met) [14, 15] та наявністю нестабільної стенокардії [13]. Причини, за умов яких відбувається зниження рівня циркулюючого BDNF у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями, такими як нестабільна стенокардія, гострий коронарний синдром, STEMI та СН, до кінця не з'ясовані. Можливо, BDNF може вивільнятися зі скелетних м'язів та дисфункція скелетної мускулатури в пацієнтів із СН раніше, ніж втрата скелетної маси, може пояснити знижені рівні BDNF при СН зі зниженою ФВЛШ, але неможливо визначити знижені рівні протеїну при несприятливому ремоделюванні лівого шлуночка, СН зі збереженою ФВЛШ. Проте наявність коморбідних станів та пов'язане з ними лікування (наприклад, призначення антидепресантів, травматичні маніпуляції) і складнощі точного лабораторного вимірювання цієї субстанції унеможливають використання BDNF як діагностичного маркера в багатьох випадках [23]. Не встановлено, чи контролюється синтез та вивільнення BDNF розтягненням міокарда і фізичними вправами. У цьому

Таблиця 6

Визначення варіантів генетичних моделей

	Val66Val	Val66Met	Met66Met
Пацієнти з MACE (n=61)	42	14	5
Пацієнти без MACE (n=195)	148	44	3
ВШ1	1,12	–	–
ВШ2	5,23	–	–

контексті знижений циркулюючий рівень BDNF був імовірно забезпечений варіантом Val66Met у гені BDNF, який контролює синтез пептиду.

На моделях тварин та в клінічних дослідженнях показано, що рівні BDNF модулюються завдяки поліморфізму його генів та кардіоваскулярні плейотропні ефекти BDNF можливо залежать від поліморфізму його гена. Проте в дослідженні в пацієнтів з метаболічним синдромом зв'язку між рівнем BDNF та ОНП Val66Met не відзначено, що може бути пояснено пригнічувальним впливом лептину на рівень BDNF у цієї групи хворих [24]. Знижені рівні протеїну BDNF співвідносилися з несприятливим ремоделінгом після STEMI та високими рівнями NT-proBNP [1]. Тим не менше, існують дослідження, в яких не виявили тісних асоціацій між ОНП Val66Met гена BDNF та рівнями протеїну в сироватці крові [1, 24]. Існує гіпотеза, що ОНП Val66Met гена BDNF впливає на функцію серця і серцево-судинний ризик шляхом інших механізмів. Ми виявили асоціацію між рівнем циркулюючого NT-proBNP та поліморфізмом гена BDNF, хоча

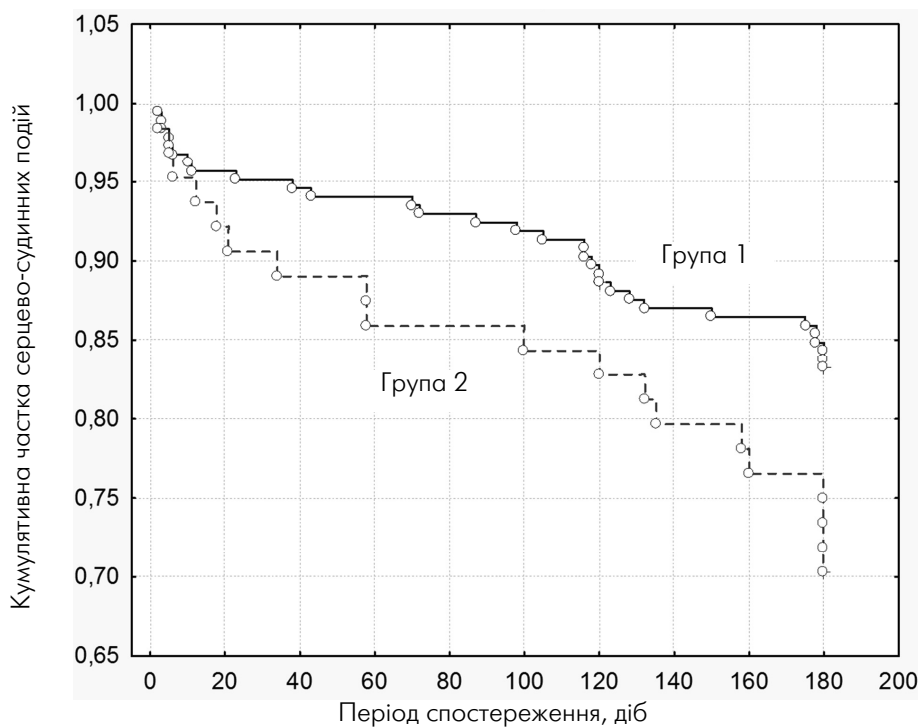


Рис. 2. Акумуляція комбінованої кінцевої точки (метод Каплана – Мейера) у пацієнтів – носіїв генотипу Val66Val гена BDN (група 1) та носіїв генотипу Val66Met+Met66Met (група 2).

попередні дані щодо взаємозв'язку між поліморфізмом гена BDNF та функцією міокарда, тяжкістю атеросклерозу та кардіоваскулярними чинниками ризику, не враховуючи ЦД 2-го типу, є суперечливими. Важливо те, що в попередніх клінічних дослідженнях продемонстровано асоціацію між метаболічними захворюваннями, такими як клінічно значуще ожиріння (за показником окружності руки), та циркулюючими рівнями BDNF, але не з поліморфізмом його гена [24]. Автори припустили, що адипоцитокіни можуть бути тригерами для зниження рівня протеїну, але поліморфізм Val66Met гена BDNF не виявив статистично значущих співвідношень з рівнем лептину [24]. Слід врахувати, що пацієнти, залучені у згадані дослідження, не мали ішемічної хвороби серця або STEMI, тому вони не можуть бути групою порівняння.

Ми припустили, що поліморфізм гена BDNF є незалежним чинником, котрий призводить до MACE та госпіталізації завдяки зниженню циркулюючого рівня пептиду та інших прямих кардіотропних ефектів, механізм яких точно не з'ясований. Унаслідок того, що BDNF специфічно зв'язується з рецептором В тропоміозин-кінази, він діє як модулятор цілого переліку внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Akt, трансформів-

ний фактор росту β /Smad), що пригнічують запалення та оксидативний стрес, здійснюють надрегуляцію життєздатності ішемічної тканини, сприяють диференціації ендотеліальних клітин-попередників, неоваскуляризації та васкулогенезу у відповідь на гіпоксію та ішемічні стимули [9]. Предикторна цінність як ОНП Val66Met гена BDNF, так і рівня NT-proBNP сироватки були практично аналогічними після корекції за тяжкістю атеросклерозу та STEMI. Хоча результати нашого дослідження продемонстрували, що ОНП Val66Met гена BDNF передбачував комбіновану кінцеву точку в пацієнтів, які перенесли STEMI, не існує точного пояснення, завдяки саме яким молекулярним механізмам вдалося досягти цього ефекту. Цей факт потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Генотип Val66Met+Met66Met гена мозкового нейротрофічного фактора є незалежним предиктором комбінованої кінцевої серцевої точки через 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST з відновленням кровотоку TIMI III.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, статистична обробка даних, опрацювання висновків – О.П., М.К., О.Б.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – О.П., критичне рецензування тексту – М.К., О.Б.

Література

- Bahls M., Könemann S., Markus M.R.P. et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP // *Sci Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 15421. doi: 10.1038/s41598-019-51776-8.
- Barman H.A., Şahin I., Atıcı A. et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction // *Anatol. J. Cardiology.*– 2019.– Vol. 22 (6).– P. 309–316. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.37941.
- Berezin A.E. Circulating biomarkers in heart failure // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2018.– Vol. 1067.– P. 89–108. doi: 10.1007/5584_2017_140.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (2).– P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Costa H.S., Lima M.M.O., Figueiredo P.H.S. et al. Prognostic value of serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with Chagas cardiomyopathy // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*– 2018.– Vol. 113.– P. e180224. doi: 10.1590/0074-02760180224.
- Di Chiara A., Clagnan E., Valent F. Epidemiology and mortality in an Italian region after the adoption of the universal definition of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).*– 2020.– Vol. 21 (1).– P. 34–39. doi: 10.2459/JCM.0000000000000893.
- Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291.– P. 2727–2733.
- Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.*– 2003.– Vol. 112 (2).– P. 257–269. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
- Feng N., Huke S., Zhu G. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2015.– Vol. 112 (6).– P. 1880–1885. doi: 10.1073/pnas.1417949112.
- Hayase M., Yoda S., Hatta T. et al. Prognostic Significance of the Residual SYNTAX Score and Ischemic Reduction Detected with Nuclear Cardiology for Prediction of Major Cardiac Events after Revascularization // *Intern. Med.*– 2020. doi: 10.2169/internalmedicine.3397-19. [Epub ahead of print].
- Horita N., Kaneko T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis // *Meta Gene.*– 2015.– Vol. 5.– P. 1–8. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003. PMID: 26042205; PMCID: PMC4443430.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 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) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177.
- Jiang H., Wang R., Liu Y. et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina // *Clin. Chim. Acta.*– 2009.– Vol. 400 (1-2).– P. 3–7. doi: 10.1016/j.cca.2008.10.017.
- Jiang R., Babyak M.A., Brummett B.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort // *Amer. Heart J.*– 2017.– Vol. 190.– P. 40–45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.
- Kim J.M., Stewart R., Kim S.Y. et al. Interaction between BDNF val66met polymorphism and personality on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome // *PLoS One.*– 2019.– Vol. 14 (12).– P. e0226802. doi: 10.1371/journal.pone.0226802.
- László A., Lénárt L., Illésy L. et al. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2019.– Vol. 126 (3).– P. 265–278. doi: 10.1007/s00702-019-01973-6
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al., for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612. [PMCID: PMC2763564]
- Liu Y.Q., Su G.B., Duan C.H. et al. Brain derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease related depression and antidepressant response // *Mol. Med. Rep.*– 2014.– Vol. 10 (6).– P. 3247–3253. doi: 10.3892/mmr.2014.2638.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (1).– P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Paradies V., Zheng H., Chan M.H.H. et al. Impact of time of onset of symptom of ST-segment elevation myocardial infarction on 1-year rehospitalization for heart failure and mortality // *Amer. Heart J.*– 2020.– Vol. 224.– P. 1–9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.011.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 891–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Skaper S.D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.*– 2008.– Vol. 7 (1).– P. 46–62.
- Sookaromdee P., Wiwanitkit V. Brain-derived neurotrophic factor as biomarker // *Anatol. J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 23 (3).– P. 192. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.84699.
- Suriyaprom K., Tungtrongchitr R., Thawnasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome // *Diabetol. Metab. Syndr.*– 2014.– Vol. 6.– P. 6. doi: 10.1186/1758-5996-6-6.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Zhang C., Liu H., Wang H. et al. The Predictive Value of Potential Hematological Biomarkers in Acute Coronary Syndrome // *Clin. Lab.*– 2019.– Vol. 65 (10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.181232.

Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met (rs6265) гена мозгового нейротрофического фактора в прогнозировании конечных точек после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

О.В. Петюнина¹, Н.П. Копица¹, А.Е. Березин²

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы – изучить ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), другими биомаркерами прогноза и комбинированной клинической конечной точкой, которая возникла в течение 6-месячного периода наблюдения за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI).

Материалы и методы. В исследование включено 256 пациентов после успешного восстановления кровотока на уровне TIMI III по поводу STEMI. Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met гена BDNF определяли с помощью цепной реакции в реальном времени. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 мес.

Результаты и обсуждение. Комбинированная клиническая конечная точка (большие сердечно-сосудистые события и госпитализация по сердечно-сосудистой причине) возникла у 61 (23,8 %) пациента, у 195 (76,2 %) – нет. Частота ОНП Val66Met гена BDNF была следующей: Val66Val – 74,2 % (n=190), Val66Met+Met66Met – 25,8 % (n=66). Некорректированный мультивариантный линейный регрессионный анализ показал, что пиковый уровень тропонина I, содержание N-концевого фрагмента предшественника промозгового натрийуретического пептида – NT-protein natriuretic peptide (NT-proBNP), шкалы SYNTAX и TIMI, а также генотип Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF были независимыми предикторами возникновения комбинированной клинической конечной точки. После коррекции по шкалам SYNTAX и TIMI генотип Val66Met+Met66Met (отношение шансов 1,5476; 95 % доверительный интервал 1,1277–4,1426; p=0,0246) и биомаркер NT-proBNP (отношение шансов 1,7546; 95 % доверительный интервал 1,0219–3,1002; p=0,046) остались независимыми предикторами комбинированной клинической конечной точки. Кривые Каплана – Мейера продемонстрировали, что пациенты – носители генотипа Val66Val имели более низкую аккумуляцию комбинированной конечной точки по сравнению с носителями генотипа Val66Met+Met66Met (Сох-критерий, p=0,019; log-rang критерий, p=0,03).

Выводы. Однонуклеотидный полиморфизм Val66Met гена BDNF является независимым предиктором комбинированной конечной точки через 6 месяцев наблюдения за пациентами, которые перенесли STEMI.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм Val66Met гена BDNF, конечные точки.

Single nuclear polymorphism Val66Met (rs6265) of brain derived neurotrophic factor gene in prognostication of outcomes after ST segment elevation myocardial infarction

О.В. Petyunina¹, М.Р. Kopytsya¹, О.Е. Berezin²

¹ L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The aim – to investigate associations between single nucleotide polymorphism (SNP) Val66Met of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and conventional predictive biomarkers and combined 6-month clinical end points in post-ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

Materials and methods. Two hundred and fifty six acute STEMI patients after successful percutaneous coronary intervention with TIMI III blood flow restoring. Single nuclear polymorphism Val66Met of BDNF gene was determined by real-time polymerase chain reaction. Observation behind the patients has been performed during 6-month period.

Results and discussion. The combined clinical end point (MACEs and hospitalization) after 6 month was determined in 61 (23.8 %) post-STEMI patients; 195 (7.2 %) patients did not meet the events. The frequency of Val66Met polymorphous genotypes of BDNF gene in STEMI patients was the following: Val66Val – 74.2 % (n=190), Val66Met + Met66Met – 25.8 % (n=66). Unadjusted multivariate linear regressions has shown that peak Tnl levels, NT-proBNP, SYNTAX score, TIMI score, and Val66Met+Met66Met genotype of BDNF gene, remained independent predictors for combined clinical end point. After adjustment for SYNTAX score and TIMI score, genotype Val66Met+Met66Met of BDNF gene (OR 1.5476, 95 % CI 1.1277–4.1426, p=0.0246) and NT-proBNP (OR 1.7546, 95 % CI 1.0219–3.1002, p=0.046) were independent predictors for combined clinical end point. Kaplan – Meier curves demonstrated that post-STEMI patients having Val66Val genotype of BDNF gene had the lowest accumulation of combined end point when compared with those who had the combination of Val66Met and Met66Met genotypes (Cox-criterion, p=0.019; log-rang criterion, p=0.03).

Conclusions. The Val66Met polymorphism of BDNF gene was found as an independent predictor for combined 6-month clinical end points amid post-STEMI patients treated with percutaneous coronary intervention.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, single nucleotide polymorphism Val66Met, brain derived neurotrophic factor, outcomes.