

УДК 616.12-008.3-073.96

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ НЕГОМОГЕННОСТЬ МИОКАРДА У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.И. Рузов, П.В. Белогубов, А.А. Бутов, В.Г. Бурмистрова,
Р.Р. Шарафутдинова, К.Н. Белогубова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель – изучить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с электрической негомогенностью миокарда у алкогользависимых пациентов молодого возраста. *Материалы и методы.* Обследовано 60 пациентов: 30 мужчин (средний возраст – $37,23 \pm 4,38$ года) и 30 женщин ($35,97 \pm 4,60$ года), у которых на момент поступления в стационар была диагностирована острая интоксикация алкоголем и синдром алкогольной зависимости второй стадии. Контрольную группу составили здоровые лица: 15 мужчин ($34,20 \pm 6,33$ года) и 15 женщин ($32,86 \pm 6,88$ года). Оценка дисперсии интервала Q-Td проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) в 12 стандартных отведениях. Концентрация этанола в крови определялась хроматографом Agilent 6850 (США). Сывороточная концентрация фактора сосудисто-эндотелиального роста (VEGF) оценивалась в сыворотке крови набором реактивов «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Результаты. В период острой алкогольной интоксикации гендерные различия характеризовались большей частотой встречаемости показателя $Q-Td > 50$ мс у мужчин по сравнению с женщинами. Динамика изменений частоты патологической дисперсии Q-Td в абстинентный период была односторонней и характеризовалась ее увеличением у мужчин и женщин с некоторым преобладанием среди мужчин. Значения показателей электрической негомогенности миокарда как в острый, так и в абстинентный периоды были выше у мужчин. Выявлены достоверные различия по электрофизиологическим параметрам сердца и сывороточной концентрации VEGF между исследуемыми пациентами и контрольной группой в сторону возрастания их у алкогользависимых лиц. Абстинентный период сопровождался негативной динамикой в виде увеличения дисперсии интервала Q-Td у мужчин и женщин. При этом выраженность изменений была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Выводы. Максимальное алкогольиндуцированное повышение концентрации VEGF наблюдается в период острой интоксикации. Повышение сывороточной концентрации VEGF сопряжено с электрической негомогенностью миокарда.

Ключевые слова: VEGF, дисперсия интервала QT-d, интервал QT, интервал QTc, алкогольная зависимость.

Введение. Интенсивное изучение клеточных и молекулярных механизмов физиологического и патологического ангиогенеза позволило определить немаловажную и неоднозначную роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1–7]. Установлено, что физиологические функции VEGF определяются его уровнем в крови, при этом низкие уровни обладают защитными свойствами [3, 8], а повышенные наблюдаются при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз [9–11], сердечная недостаточность [12, 13] и артериальная гипертензия [14, 15]. В ряде ис-

следований выявлена корреляция плазменного содержания VEGF с количеством тромбоцитов, являющихся основным источником фактора роста в циркулирующей крови [10]. Содержание VEGF в тканях здорового организма варьирует, по данным ряда авторов, от 10 до 246 пг/мл, причем у курящих мужчин содержание VEGF выше, чем у некурящих [16]. В то же время другие исследователи отмечают более высокий уровень VEGF у женщин, что связывают с гормональным фоном [15]. Выявлена высокая корреляция максимального уровня сывороточного VEGF с максималь-

ными значениями креатининфосфокиназы [17]. Двойственный характер действия VEGF при патологии сердечно-сосудистой системы выражается в виде сосудистой протекции через механизм стимуляции NO и PGJ2; с другой стороны, индукция неоваскуляризации атеросклеротической бляшки приводит к ее нестабильности [3, 8]. По мнению ряда исследователей, при оценке действия VEGF необходимо учитывать также факторы, определяющие направленность действия: возраст, сердечно-сосудистый риск, инфекционные заболевания, метаболические нарушения [5, 18, 19].

Известно, что в здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов [5]. Следует отметить, что VEGF оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, увеличивает выход из сосудов плазменных белков, что не может не отражаться на структуре тканей сердца [20]. По мнению некоторых исследователей [6], фактор роста эндотелия сосудов участвует в структурно-функциональных изменениях миокарда, обладая высокой экспрессией в кардиомиоцитах и миофибробластах [21–26], играя важную роль в процессах гипертрофии миокарда.

Показано значение VEGF в качестве лабораторного критерия прогноза при ряде сердечно-сосудистых заболеваний [23]. По мнению отдельных авторов, VEGF может оказывать влияние на формирование структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, что, по нашему мнению, не может не отражаться на электрической активности миокарда [27]. Известно, что неомогенность процессов реполяризации желудочков связана с нарушением АТФ-чувствительности калиевых каналов в кардиомиоцитах, которые обуславливают повышение дисперсии реполяризации, чего не наблюдается у здоровых лиц [28].

Цель исследования. Изучить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с электрической неомогенностью миокарда у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

Материалы и методы. В данное проспективное исследование вошли 60 пациентов, поступивших на стационарное лечение в

ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница», с диагностированной на момент поступления острой интоксикацией алкоголем и синдромом алкогольной зависимости второй стадии. Спустя день, при отсутствии этанола в крови, у пациентов был диагностирован абстинентный синдром, вызванный употреблением алкоголя. Все диагнозы выставлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Пациентов выбирали со схожими диагнозами и клиническими симптомами, отсутствием кардиальной патологии, равной возрастной категорией методом случайной выборки. Перед проведением обследования все пациенты давали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство, заполняли согласие на обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница».

Среди пациентов было 30 мужчин и 30 женщин, средний возраст которых составлял соответственно $37,23 \pm 4,38$ и $35,97 \pm 4,60$ года. Длительность запойного пьянства у мужчин и женщин была примерно одинаковой и составляла $11 \pm 4,6$ и $10 \pm 5,7$ года соответственно. Продолжительность алкогольного эксцесса до поступления в стационар – $24,5 \pm 23,6$ дня у мужчин и $21,2 \pm 22,8$ дня у женщин. В контрольную группу вошли здоровые лица: 15 мужчин в возрасте $34,2 \pm 6,33$ года и 15 женщин в возрасте $32,86 \pm 6,88$ года.

Всем пациентам проводилось общеклиническое и электрокардиографическое исследование. Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда и дисперсии интервала QT осуществлялась на аппарате ЭКГ высокого разрешения «Поли-Спектр 8/EX» (Россия) в автоматическом режиме в 12 стандартных отведениях. За патологические параметры дисперсии QT принимались значения более 50 мс, интервала QT – более 430 мс для мужчин и 450 мс для женщин [4, 29–32]. Наличие поздних потенциалов желудочков регистрировалось не менее чем по двум положительным параметрам из трёх: TotQRS > 114 мс, RMS40 < 20 мкВ, LAS40 > 38 мс. Концентрация этанола в крови определялась хромографом Agilent 6850 (США).

Критериями исключения из обследования являлись возраст старше 44 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (что подтверждалось объективными физикальными и инструментальными данными, кардиальными жалобами пациентов), нарушений ритма сердца. Также у пациентов отсутствовала кардиальная коморбидная патология при наличии некардиальной, такой как хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гастрит и хроническая венозная недостаточность вследствие варикозной болезни нижних конечностей.

В момент поступления оценивалось клиническое состояние пациентов, при этом острая алкогольная интоксикация характеризовалась следующими признаками: запах алкоголя изо рта, изменённое поведение (расторженность, отсутствие дистанции, в ряде случаев – агрессивность), дискоординация движений (шаткость походки, сложности при выполнении движений, требующих точности), снижение критики, покраснение лица (либо бледность кожных покровов), лабильность настроения, нарушение внимания.

Сывороточная концентрация фактора сосудисто-эндотелиального роста оценивалась в сыворотке крови набором реактивов «Вектор-Бест» (Россия) (чувствительность 10 пг/мл, диапазон измерений 0–2000 пг/мл) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10,0. Для сравнения показателей в группе мужчин и женщин применялись следующие методы: U-критерий Манна–Уитни для независимых групп, Wilcoxon Matched Pairs Test для зависимых в случаях, если вид распределений количественных признаков не анализировался или был отличен от нормального. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверным при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При сравнении в процентах статистическая значимость определялась с помощью Z-критерия. Проверка на независимость выборки осуществлялась с помощью рангового критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение. При оценке выраженности и частоты негомогенности про-

цессов реполяризации в период острой алкогольной интоксикации были выявлены гендерные различия, которые характеризовались большей частотой встречаемости $Q-Td > 50$ мс у мужчин (50 % случаев) по сравнению с женщинами (37 % случаев), $p < 0,05$. Динамика изменений частоты патологической дисперсии $Q-Td$ в абстинентный период была однопольной и характеризовалась ее увеличением у мужчин и женщин с некоторым преобладанием среди мужчин (на 20 % больше).

Параметры электрической негомогенности миокарда (дисперсия интервала $Q-Td$ более 50 мс) имели большие значения у мужчин как в острый, так и абстинентный периоды (табл. 1). Выявлены достоверные различия по электрофизиологическим параметрам сердца и сывороточной концентрации VEGF между обследуемыми пациентами основной и контрольной групп в сторону возрастания их у алкогользависимых лиц.

Достоверные различия между пациентами контрольной группы нами найдены не были (табл. 1). Полученные данные по уровню VEGF у алкогользависимых лиц говорят о неизученности и противоречивости диагностической значимости, что не позволило представить более обширную информацию и подтверждает актуальность выбранной темы исследования. Абстинентный период сопровождался негативной динамикой в виде увеличения дисперсии интервала $Q-Td$ у мужчин и женщин. При этом выраженность изменений была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. В ходе исследования не выявлено увеличения длительности скорректированного интервала QTc в динамике; обращает на себя внимание некоторое его уменьшение у мужчин (в среднем на 10 мс) по сравнению с острым периодом. Отсутствие динамики на фоне высоких значений дисперсии $Q-Td$ свидетельствует о сохранении нарушений процессов реполяризации в абстинентном периоде у пациентов обследуемых групп. Одним из возможных механизмов, обеспечивающих дальнейший рост числа пациентов с электрической негомогенностью миокарда в абстинентный период, является развивающаяся в этот период локальная экстрацеллюлярная гипокальцие-

мия и гипокалиемия. Сниженные значения калия и кальция обуславливают электролитно-метаболическую гетерогенность кардиомио-

цитов [33], которая возникает под воздействием алкоголя и продуктов его метаболизма в период острой интоксикации и абстиненции.

Таблица 1

Table 1

Выраженность электрической негетерогенности миокарда и VEGF (M±SD)

Expression of electrical myocardial inhomogeneity and VEGF (M±SD)

| Параметр Parameter | Основная группа (n=60) Main group | | | | Контрольная группа (n=30) Control Group (n=30) | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|---|----------------------------|
| | Острый период Acute period | | Абстинентный период Withdrawal period | | Женщины Females (n=15) | Мужчины Males (n=15) |
| | Женщины Females (n=30) | Мужчины Males (n=30) | Женщины Females (n=30) | Мужчины Males (n=30) | | |
| Q-Td, мс Q-Td, ms | 46,9±25,66 (1) | 60,8 ±30,05 (2), (3) | 59,67±37,37 (3) | 69,23±32,80 (3) | 43,53±13,76 | 40,8±14,73 |
| Q-Tcd, мс Q-Tcd, ms | 59,1±33,95 (1), (3) | 76,93±35,99 (2), (3) | 71,93±44,36 (2), (3) | 77,30±41,79 (3) | 48,73±17,93 | 44,86±17,44 |
| Q-Tcdn, у.е. Q-Tcdn, c.u. | 17,37±9,85 | 22,3±10,37 (2), (3) | 20,87±12,87 | 27,67±19,16 (3) | 14,2±4,57 | 13±5,04 |
| QT, мс QT, ms | 376±39,00 (1) | 376,07±33,17 | 393,50±35,43 | 400,97±41,23 (1) | 379,2±34,17 | 377±27,71 |
| QTc, мс QTc, ms | 458,93±38,99 (3) | 477,23±33,39 (2), (3) | 463,63±47,03 (3) | 467,80±39,32 (3) | 422,53±25,01 | 418,53±17,67 |
| VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml | 241,07±101,96 (1), (3) | 274,25±162,98 (3) | 196,39±108,11 (3) | 243,20±131,29 (3) | 107,20±72,17 | 132,07±54,05 |
| VEGF, пг/мл, с Q-td<50 мс VEGF, pg/ml, Q-td<50 ms | 254,3608±107,06 (n=19) | 272,0254±111,20 (n=15) | 221,0549±119,34 (n=15) | 209,7808±108,54 (n=9) | - | - |
| VEGF, пг/мл, с Q-td>50 мс VEGF, pg/ml, Q-td>50 ms | 218,1234±92,73 (n=11) | 276,4683±206,51 (4) (n=15) | 171,7188±93,06 (4) (n=15) | 257,5272±139,86 (4) (n=21) | - | - |

Примечание. Q-Td – дисперсия интервала QT; Q-Tcd – дисперсия скорректированного интервала QTc; Q-Tcdn – нормализованная дисперсия интервала Q-Tc; QT – интервал QT; QTc – скорректированный интервал QT; 1 – достоверные различия показателей в острый и абстинентный периоды у лиц одного пола; 2 – достоверные различия показателей в острый и абстинентный периоды у мужчин и женщин; 3 – достоверные различия показателей у алкогользависимых лиц и контрольной группы; 4/5 – достоверные различия параметров VEGF с Q-td более/менее 50 мс.

Note. Q-Td – QT interval variance; Q-Tcd – variance of corrected QTc interval; Q-Tcdn – normalized variance of Q-Tcd interval; QT – QT interval; QTc – corrected QT interval; 1 – the differences are significant in acute and withdrawal periods for patients of the same sex; 2 – the differences are significant in acute and withdrawal periods for both males and females; 3 – the differences are significant for control group and alcohol-addicted persons; 4/5 – the differences are significant for VEGF parameters with Q-td more/less than 50 ms.

Таким образом, проведенные исследования электрофизиологических свойств миокарда у алкогользависимых лиц молодого воз-

раста без манифестной кардиальной патологии выявили нарушения процессов реполяризации. На фоне гендерных различий электро-

физиологические нарушения проявлялись в частоте и динамике изменений у алкогользависимых пациентов молодого возраста.

Выявленные у 43 % пациентов патологические величины дисперсии интервала Q-Td (более 50 мс) во всех группах обследуемых в остром периоде алкогольной интоксикации с последующим ростом числа пациентов в абстинентный период подтверждают данные литературы, согласно которым наиболее высокая аритмогенная активность миокарда наблюдается именно в период абстиненции [28, 34–36]. При этом изменения на стандартной ЭКГ характеризовались преимущественно предсердной и желудочковой экстрасистолией и не имели гендерных различий. Имеющиеся в литературе сведения о кардиопротективном эффекте малых доз этанола [37–39] не нашли своего подтверждения в нашем исследовании по отношению к электрической негомогенности миокарда, что, очевидно, объясняется относительно небольшой концентрацией этанола

в крови у женщин ($1,5 \pm 0,74$ %) и мужчин ($1,58 \pm 0,67$ %).

В нашем исследовании средние показатели Q-Td не согласуются с результатами исследований ряда авторов, утверждающих, что величина дисперсии интервала Q-Td для здоровых мужчин составляет 90 мс, а для женщин – 80 мс [40]. В контрольной группе регистрировались меньшие показатели дисперсии Q-Td как у мужчин, так и у женщин, в отличие от данных других авторов, что, возможно, связано с использованием различного оборудования для регистрации электрокардиограммы и свидетельствует о необходимости учитывать возрастные особенности при выборе пограничных значений Q-Td [40].

Выводы:

1. Максимальное алкогольиндуцированное повышение концентрации VEGF наблюдается в период острой интоксикации.
2. Повышение сывороточной концентрации VEGF сопряжено с электрической негомогенностью миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз. Кардиология. 2005; 12: 27–42.
2. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. Circulation. 2004; 110 (14): 2032–2038.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. Circulation. 2005; 112: 1248–1250.
4. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. Вестник аритмологии. 2008; 52: 66–71.
5. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Український кардіологічний журнал. 2011; 4: 87–95.
6. Pudil R., Vasatova M., Fucikova A. Vascular Endothelial Growth Factor Is Associated with the Morphologic and Functional Parameters in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 762950.
7. Березин А.Е. Вазкулярный эндотелиальный фактор роста-1 как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии. Результаты одногодичного наблюдения. Ч. I. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; 1: 61–67.
8. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 1512–1520.
9. Leppanen P., Koota S., Kholova J. Gene transfers of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice. Circulation. 2005; 112: 1347–1352.
10. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2007; 194: 182–188.
11. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. Clin. Sci. 2002; 102: 187–194.

12. *Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R.* Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiology.* 2002; 90: 1258–1260.
13. *Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J.* Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 909–917.
14. *Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L.* Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am. J. Cardiology.* 2001; 87: 805–807.
15. *Lieb W., Safa R., Benjamin E.J.* Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1121–1127.
16. *Сенько О.В., Кодрян М.С., Кузнецова А.В., Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Мазиллина А.Н.* Метод оптимальных разбиений для оценки влияния степени оксигенации гемоглобина на фактор роста эндотелия сосудов. *Математическая биология и биоинформатика.* 2018; 13 (2): 563–590.
17. *Hojo Y., Ikeda U., Okada M.* Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 968–973.
18. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrin. Rev.* 2004; 25: 581–611.
19. *Рекалов Д.Г.* Особливості метаболізму факторів росту судин у хворих на гіпертонічну хворобу. Діагностика і лікування ураження серця та нирок при артеріальній гіпертензії: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків; 2004: 83–84.
20. *Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H.* Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart vessels.* 2007; 22: 123–127.
21. *Kubo T., Kitaoka H., Okawa M.* Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology.* 2010; 33 (2): E1–E7.
22. *Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S.* Significance of highsensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62 (14): 1252–1259.
23. *Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry.* 2013; 153 (1): 13–19.
24. *Zhao T., Zhao W., Meng W.* VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *American Journal of Translational Research.* 2015; 7 (4): 697–709.
25. *Cambronero F., Marin F., Roldan V., Hernandez-Romero D., Valdes M., Lip G.Y.H.* Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *European Heart Journal.* 2009; 30 (2): 139–151.
26. *Kaza E., Ablasser K., Poutias D.* Up-regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 prevents angiogenesis in hypertrophied myocardium. *Cardiovascular Research.* 2011; 89 (2): 410–418.
27. *Зангелова Т.Э.* Прогностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017; 12 (4): 361–365.
28. *Аксельрод А.С.* Сердечно-сосудистая патология у пациентов с алкогольной болезнью: проспективное исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2012. 49.
29. *Тайжанова Д.Ж., Романюк Ю.Л.* Синдром удлинённого интервала QT: вопросы диагностики и лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 3 (2): 218–221.
30. *Остроумова О.Д.* Удлинение интервала QT. *Русский медицинский журнал.* 2001; 18: 750–753.
31. *Киркина Н.Ю., Вольнягина А.С.* Синдром удлинённого интервала QT. *Клиническая медицина и фармакология.* 2018; 1: 2–10.
32. *Деягин В.М., Тихомирова Е.А., Демидова Ю.В.* Синдром удлинённого интервала QTс. *Медицинский совет.* 2012; 10: 52–55.
33. *Резников К.М.* Роль биогенной воды организма в формировании фармакологических эффектов лекарственных средств. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2009; 2: 3–7.
34. *Аксельрод А.С., Сыркин А.Л.* Индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 2: 124–131.
35. *Tonelo D., Providência R., Gonçalves L.* Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101 (2): 183–189.

36. Hemery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J.P. Alcohol and rhythm disorders. *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris)*. 2000; 49 (8): 473–479.
37. Pearson T.A. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94 (11): 3023–3025.
38. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J., Mukamal K.J., Ghali W.A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636.
39. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *JACC*. 2010; 55 (13): 1339–1347.
40. Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Шамьюнов М.Р., Фурман Н.В. Значение дисперсии интервалов q-t в оценке электрической нестабильности миокарда у клинически здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 1998; 10: 21–24.

Поступила в редакцию 01.07.2020; принята 14.11.2020.

Авторский коллектив

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Белогубов Павел Васильевич – аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Бутов Александр Александрович – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pm@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8322-9892>.

Бурмистрова Валентина Геннадьевна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valya_220281@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0789-0857>.

Шарафутдинова Ризид Рафаэлевна – аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5452>.

Белогубова Ксения Николаевна – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

Образец цитирования

Рузов В.И., Белогубов П.В., Бутов А.А., Бурмистрова В.Г., Шарафутдинова Р.Р., Белогубова К.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и электрическая негетогенность миокарда у алкогользависимых лиц молодого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 4: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60.

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND MYOCARDIAL ELECTRICAL INHOMOGENEITY IN ALCOHOL-DEPENDENT YOUNG PEOPLE

V.I. Ruzov, P.V. Belogubov, A.A. Butov, V.G. Burmistrova,
R.R. Sharafutdinova, K.N. Belogubova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to examine the relationship between the serum concentration of vascular endothelial growth factor and myocardial electrical inhomogeneity in alcohol-dependent young patients.

Materials and Methods. The study enrolled 60 patients: 30 men (37.23 ± 4.38 years old) and 30 women (35.97 ± 4.60 years old). During hospitalization all patients were diagnosed with acute alcohol intoxication and alcohol dependence syndrome of the second stage. The control group consisted of healthy individuals: 15 men (34.20 ± 6.33 years old) and 15 women (32.86 ± 6.88 years old). Q-Td interval dispersion was assessed using a high-resolution ECG device "Poly-Spectrum 8/EX" (Russia) in 12 standard leads. The ethanol concentration in the blood was determined with Agilent 6850 (USA). Serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was assessed in blood serum using a set of Vector-Best reagents (Russia) on an immunoassay analyzer Hospitex diagnostics Plate Screen (Italy).

Results. During acute alcohol intoxication, gender differences were characterized by a higher frequency of Q-Td occurrence (>50 ms) in men, if compared with women. The changes in the frequency of Q-Td pathological dispersion in the withdrawal period were unidirectional and they were characterized by an increase in both men and women, with some predominance among men. The indicator values of myocardial electrical inhomogeneity in both acute and withdrawal periods were higher in men. Significant differences in the electrophysiological parameters of the heart and serum VEGF concentration were revealed in examined patients and in the control group. These parameters increased in alcohol-dependent individuals. The withdrawal period was accompanied by negative dynamics of Q-Td interval dispersion increase in men and women. At the same time, the severity of the changes was significantly higher in women than in men.

Conclusion. The maximum alcohol-induced increase in VEGF concentration was observed during the period of acute intoxication. An increase in serum VEGF concentration was associated with myocardial electrical inhomogeneity.

Keywords: VEGF, QT-d interval dispersion, QT interval, QTc interval, alcohol dependence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Pisarzhevskiy S.A. Pronitsaemost' endoteliiya i ateroskleroz [Endothelial permeability and atherosclerosis]. *Kardiologiya*. 2005; 12: 27–42 (in Russian).
2. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation*. 2004; 110 (14): 2032–2038.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005; 112: 1248–1250.
4. Limankina I.N. Sindrom udlinennogo intervala QT i problemy bezopasnosti psikhofarmakoterapii [Long QT syndrome and problems of psychopharmacotherapy safety]. *Vestnik aritmologii*. 2008; 52: 66–71 (in Russian).
5. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Sosudisty endotelial'nyy faktor rosta v klinike vnutrennikh zabolevaniy i ego patogeneticheskoe znachenie [Vascular endothelial growth factor in internal diseases and its pathogenetic significance]. *Ukrains'kiy kardiologichnyi zhurnal*. 2011; 4: 87–95 (in Russian).
6. Pudil R., Vasatova M., Fucikova A. Vascular Endothelial Growth Factor Is Associated with the Morphologic and Functional Parameters in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015: 762950.
7. Berezin A.E. Vaskulyarnyy endotelial'nyy faktor rosta-1 kak prediktor neblagopriyatnykh kardiovaskulyarnykh sobytii u patsientov s gipertonicheskoy bolezn'yu III stadii. Rezul'taty odnogodichnogo nablyudeniya. Chast' I [Vascular endothelial growth factor-1 as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with stage 3 hypertension. Results of one-year observation. Part I]. *Mizhnarodniy nevrologichnyi zhurnal*. 2014; 1: 61–67 (in Russian).
8. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20: 1512–1520.
9. Leppanen P., Koota S., Kholova J. Gene transfers of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice. *Circulation*. 2005; 112: 1347–1352.
10. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 182–188.
11. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. *Clin. Sci*. 2002; 102: 187–194.
12. Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R. Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiology*. 2002; 90: 1258–1260.

13. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 909–917.
14. Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L. Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am. J. Cardiology.* 2001; 87: 805–807.
15. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1121–1127.
16. Sen'ko O.V., Kodryan M.S., Kuznetsova A.V., Klimenko L.L., Deev A.I., Baskakov I.S., Mazilina A.N. Metod optimal'nykh razbieniye dlya otsenki vliyaniya stepeni oksigenatsii gemoglobina na faktor rosta endoteliya sosudov [Optimal partitioning method for evaluating the effect of hemoglobin oxygenation on vascular endothelial growth factor]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2018; 13 (2): 563–590 (in Russian).
17. Hojo Y., Ikeda U., Okada M. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 968–973.
18. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrin. Rev.* 2004; 25: 581–611.
19. Rekalov D.G. Osoblivosti metabolizmu faktoriv rostu sudin u khvorikh na gipertonichnu khvorobu [Metabolic characteristics of vascular growth factors in patients with hypertension]. *Diagnostika i likuvannya urazhennya sertsya ta nirok pri arterial'niy gipertenzii: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. Uchastyu* [Diagnosis and treatment of heart and kidney damage in hypertension: Proceedings of science-to-practice conference with international participation]. Kharkiv; 2004: 83–84 (in Ukrainian).
20. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart vessels.* 2007; 22: 123–127.
21. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology.* 2010; 33 (2): E1–E7.
22. Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62 (14): 1252–1259.
23. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry.* 2013; 153 (1): 13–19.
24. Zhao T., Zhao W., Meng W. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. *American Journal of Translational Research.* 2015; 7 (4): 697–709.
25. Cambroner F., Marin F., Roldan V., Hernandez-Romero D., Valdes M., Lip G.Y.H. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *European Heart Journal.* 2009; 30 (2): 139–151.
26. Kaza E., Ablasser K., Poutias D. Up-regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 prevents angiogenesis in hypertrophied myocardium. *Cardiovascular Research.* 2011; 89 (2): 410–418.
27. Zangelova T.E. Prognosticheskaya znachimost' sosudisto-endotelial'nogo faktora rosta u patsientov s prolapsom mitral'nogo klapana pri displazii soedinitel'noy tkan. [Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with mitral valve prolapse with connective tissue dysplasia]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017; 12 (4): 361–365 (in Russian).
28. Aksel'rod A.S. *Serdechno-sosudistaya patologiya u patsientov s alkohol'noy boleznyu: prospektivnoe issledovanie* [Cardiovascular pathology in patients with alcoholic disease]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2012. 49 (in Russian).
29. Tayzhanova D.Zh., Romanyuk Yu.L. Sindrom udlinennogo intervala QT: voprosy diagnostiki i lecheniya [Long QT syndrome: Problems of diagnosis and treatment]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015; 3 (2): 218–221 (in Russian).
30. Ostroumova O.D. Udlinenie intervala QT [Prolongation of QT interval]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 18: 750–753 (in Russian).
31. Kirkina N.Yu., Vol'nyagina A.S. Sindrom udlinennogo intervala QT [Long QT syndrome]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya.* 2018; 1: 2–10 (in Russian).
32. Delyagin V.M., Tikhomirova E.A., Demidova Yu.V. Sindrom udlinennogo intervala QTc [Long QTc syndrome]. *Meditsinskiy sovet.* 2012; 10: 52–55 (in Russian).

33. Reznikov K.M. Rol' biogennoy vody organizma v formirovaniy farmakologicheskikh effektov lekarstvennykh sredstv [Role of biogenic body water in the formation of drug pharmacological effects]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2009; 2: 3–7 (in Russian).
34. Aksel'rod A.S., Syrkin A.L. Indutsirovannyye narusheniya serdechnogo ritma u patsientov s alkogol'noy zavisimost'yu: varianty aritmiy, mekhanizmy ikh vozniknoveniya, osobennosti techeniya i antiaritmicheskoy terapii [Induced cardiac arrhythmias in patients with alcohol dependence: Variants of arrhythmias, mechanisms of occurrence, disease progression and antiarrhythmic therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 2: 124–131 (in Russian).
35. Tonelo D., Providência R., Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013; 101 (2): 183–189.
36. Hemery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J.P. Alcohol and rhythm disorders. *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris)*. 2000; 49 (8): 473–479.
37. Pearson T.A. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94 (11): 3023–3025.
38. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J., Mukamal K.J., Ghali W.A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636.
39. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *JACC*. 2010; 55 (13): 1339–1347.
40. Rybak O.K., Dovgalevskiy P.Ya., Sham'yunov M.R., Furman N.V. Znachenie dispersii intervalov q-t v otsenke elektricheskoy nestabil'nosti miokarda u klinicheski zdorovykh lits [Q-t interval variance in assessing myocardial electrical instability in clinically healthy individuals]. *Vestnik aritmologii*. 1998; 10: 21–24 (in Russian).

Received 01 July 2020; accepted 14 November 2020.

Information about the authors

Ruzov Viktor Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: viruzov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>.

Belogubov Pavel Vasil'evich, Post-graduate Student, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8377-1569>.

Butov Aleksandr Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Chair of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pm@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8322-9892>.

Burmistrova Valentina Gennad'evna, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valya_220281@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0789-0857>.

Sharafutdinova Rizida Rafaelevna, Postgraduate student, Teaching Assistant, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5452>.

Belogubova Kseniya Nikolaevna, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Abramchukks@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2948-1907>.

For citation

Ruzov V.I., Belogubov P.V., Butov A.A., Burmistrova V.G., Sharafutdinova R.R., Belogubova K.N. Faktor rosta endoteliya sosudov i elektricheskaya negomogenost' miokarda u alkogol'zavisimykh lits molodogo vozrasta [Vascular endothelial growth factor and myocardial electrical inhomogeneity in alcohol-dependent young people]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 51–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-51-60 (in Russian).