

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

## Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

А.С. Воробьев<sup>1, 2</sup>, Г.И. Лифшиц<sup>3</sup>, Е.М. Зеленская<sup>3</sup>, К.Ю. Николаев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО – Югры  
«Сургутский государственный университет»  
Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –  
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>3</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

### Аннотация

Цель: оценить ассоциации полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда. **Материал и методы.** В исследование включено 218 пациентов с острым инфарктом (ИМ), средний возраст  $57,7 \pm 9,9$  года ( $M \pm SD$ ), в том числе женщин 22,5 % ( $54,3 \pm 6,4$  года). После клинического осмотра и подготовки пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аортокоронарным шунтированием. Всем пациентам проведена оценка варианта нуклеотидной последовательности rs2305948 *VEGFR2* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Продолжительность долгосрочного наблюдения за этими пациентами составила 9 лет (с 2015 по 2024 г.). **Результаты.** Определено, что при долгосрочном наблюдении у пациентов носителей генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *VEGFR* в отличие от больных с генотипом С/С чаще фиксировались сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром (ОКС), повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда). С помощью многофакторного анализа определено, что на наступление сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении прямо влияют индекс коморбидности по Charlton ( $p < 0,001$ ) и носительство генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2* ( $p = 0,030$ ). Наступление комбинированной конечной точки прямо определяется индексом коморбидности по Charlton ( $p = 0,014$ ) и rs2305948 *VEGFR2* (С/Т и Т/Т) ( $p = 0,034$ ) и обратно – последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов ( $p < 0,001$ ). В группе женщин достоверные различия не обнаружены. **Заключение.** Наличие у пациентов с ИМ rs2305948 *VEGFR* (С/Т и Т/Т) увеличивает при долгосрочном наблюдении (9 лет) вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки – в 2,10 раза.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, аллельный полиморфизм rs2305948 *VEGFR2*, долгосрочный прогноз.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследова-

ния, в сбор данных, их анализ и интерпретацию, в подготовку статьи и проверку ее значимого интеллектуального содержания, в окончательное одобрение варианта статьи перед подачей к опубликованию.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», № FWNR-2024-0004.

**Автор для переписки.** Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Для цитирования:** Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Николаев К.Ю. Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

## Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction

A.S. Vorobyov<sup>1, 2</sup>, G.I. Lifshits<sup>3</sup>, E.M. Zelenskaya<sup>3</sup>, K.Yu. Nikolaev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> *Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous okrug – Ugra “Surgut State University”*

*1, Lenin av., Surgut, 628400, Russia*

<sup>2</sup> *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –*

*Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences*

*175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

<sup>3</sup> *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine*

*Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences*

*8, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia*

### Abstract

**Aim.** To evaluate the associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with the occurrence of cardiovascular events during long-term follow-up in patients with myocardial infarction. **Material and methods.** The study included 218 patients with acute infarction (MI), mean age  $57.7 \pm 9.9$  years ( $M \pm SD$ ). After clinical examination and preparation, patients urgently underwent coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). All patients underwent determination of the rs2305948 *VEGFR2* allelic variant by polymerase chain reaction. The duration of long-term follow-up of these patients was 9 years (from 2015 to 2024). **Results.** It was determined that during long-term follow-up, patients with rs2305948 *VEGFR* (C/T and T/T), in contrast to patients with rs2305948 *VEGFR* (C/C), were more likely to experience cardiovascular death, recurrent acute coronary syndrome (ACS), recurrent revascularization and a combined end point (cardiovascular death, recurrent ACS, coronary stent/bypass thrombosis, acute ischemic cerebrovascular accident, repeated myocardial revascularization). Using multivariate analysis, it was determined that the occurrence of cardiovascular death during long-term follow-up is directly influenced by the Charlton comorbidity index ( $p < 0.001$ ) and rs2305948 *VEGFR2* (C/T and T/T) ( $p = 0.030$ ). The onset of a combined endpoint is directly determined by the Charlton comorbidity index ( $p = 0.014$ ) and rs2305948 *VEGFR2* (C/T and T/T) ( $p = 0.034$ ) and vice versa by subsequent outpatient treatment with high doses of statins ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** the presence of rs2305948 *VEGFR* (C/T and T/T) in patients with MI increases the likelihood of cardiovascular death by 2.82 times and the combined endpoint by 2.10 times during long-term follow-up (9 years).

**Keywords:** myocardial infarction, rs2305948 *VEGFR2* allelic polymorphism, long-term prognosis.

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

**Contribution of the authors.** All authors made significant contributions to study design, data collection, analysis, and interpretation; in article preparation and validation of meaningful intellectual content; to the final approval of the article version before submission for publication.

**Funding.** The study was carried out within the framework of the budget theme of the Scientific Research Institute of Traumatology and Medicine – a Branch of the Institute of Cytology and Gene-

tics SB RAS “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, No. FWNР-2024-0004.

**Correspondence:** Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Citation:** Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Yu. Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99

## Введение

Известно, что выраженность эндотелиальной дисфункции (ЭД) существенно влияет на течение и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [1,2]. В последние годы активно изучаются прогностические аспекты аллельных вариантов гена рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*), во многом определяющих ЭД [3–5]. Так, в азиатской популяции полиморфизм rs2305948 *VEGFR2* (ТТ/СТ против СС и Т против С) продемонстрировал прямую связь с высоким риском ИБС независимо от образа жизни (курение и употребление алкоголя) и сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия и сахарный диабет) [6]. При этом как среди русских, так и бурятских пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) он не ассоциирован с наступлением сердечно-сосудистых событий в течение 30 суток [7], а сведений о связях полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением долгосрочных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ в доступной литературе мы не обнаружили.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка ассоциаций полиморфизма rs2305948 *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда.

## Материал и методы

В исследование включено 218 пациентов с острым ИМ (74 ИМ 1-го типа (34 %), 144 – 2-го типа (66 %)) при поступлении в приемное отделение Бюджетного учреждения ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (ОКД «ЦДиССХ»), г. Сургут. Продолжительность долгосрочного наблюдения за этими пациентами составила 9 лет (108 месяцев: 2015–2024 гг.). Протокол данного исследования одобрен локальным комитетом по биоэтике ОКД «ЦДиССХ» (протокол № 4 от 12.12.2012), все включенные в исследование пациенты подписали форму информированного согласия.

После клинического осмотра и подготовки пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или аортокоронарным шунтированием (АКШ). При проведении ЧКВ устанавливались стенты с лекарственным покрытием при наличии таковых в клинике, в остальных случаях рентген-хирургами устанавливались голометаллические стенты. Все пациенты как на госпитальном, так и на последующем амбулаторном этапе принимали базисную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адренергические блокаторы, статины, антитромбоцитарные препараты и др.). Во время госпитального лечения всем пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, а также был выполнен забор венозной крови для генетического исследования. ДНК экстрагировали из лейкоцитов по стандартному фенол-хлороформному протоколу. Выделенную ДНК хранили при –80 °С. Аллели rs2305948 *VEGFR2* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Real-Time CFX96 Touch» (производитель Bio-Rad Laboratories, США). После выписки из стационара проводилось амбулаторное наблюдение пациентов с регулярными плановыми визитами к врачам-исследователям ОКД «ЦДиССХ».

Регистрация в динамике наблюдения ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда), тромбоз коронарного стента, тромбоз венозного шунта, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда) осуществлялась с помощью анализа медицинских карт пациентов в случаях повторной госпитализации после индексного ИМ в ОКД «ЦДиССХ», либо медицинская документация, при лечении в других медицинских организациях, запрашивалась у них. Статус смерти постинфарктных пациентов фиксировался по территориальной базе данных полисов медицинского страхования, причина смерти уточнялась в патолого-анатомических службах медицинских организаций по месту их лечения.

Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова — Смирнова и на основании полученных результатов использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по *t*-критерию Стьюдента для нормально распределенных признаков. Для непрерывных показателей с распределением, отличным от нормального, описательная статистика приведена как медиана и межквартильный размах — *Me* [25 %; 75 %]. Для категориальных переменных результаты представлены как абсолютные и относительные величины (*n*, %). При оценке сопряженности качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена, а многофакторный анализ — с помощью бинарной логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимался < 0,05.

### Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Определено, что у пациентов с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) в отличие от больных с rs2305948 VEGFR (C/C) во время стационарного лечения не осуществлялась операция АКШ (*p* = 0,018), при проведении ЧКВ реже использовались стенты с лекарственным покрытием, реже при последующем амбулаторном лечении применялись высокие дозы статинов, а также реже верифицировалась хроническая болезнь почек, при этом индекс коморбидности по Charlton у них был выше. В подгруппе пациентов с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) были ниже значения тропонина Т при поступлении в стационар, глюкозы и креатинина, а при долгосрочном наблюдении чаще фиксировались сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда).

В табл. 2 представлены связи сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ, определенных при долгосрочном наблюдении.

Сердечно-сосудистая смерть прямо ассоциирована с возрастом, индексом коморбидности по Charlton, предшествующим перенесенным инфарктом миокарда, rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) и обратно — с использованием при ЧКВ стентов с лекарственным покрытием, а также

с последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов. Повторный ОКС и повторные реваскуляризации прямо связаны с rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T). Комбинированная конечная точка прямо сопряжена с возрастом, индексом коморбидности по Charlton, rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) и обратно — с использованием при ЧКВ стентов с лекарственным покрытием, а также с последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов.

В табл. 3 отражены результаты многофакторных анализов, в которые включались независимые переменные, ассоциированные с зависимой переменной с уровнем *p* менее 0,01 и отсутствием линейной зависимости между независимыми переменными в регрессионных моделях.

Определено, что на наступление сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении прямо влияли индекс коморбидности по Charlton (*p* < 0,001) и rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) (*p* = 0,030). Наступление комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента/шунта, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда) прямо определялось индексом коморбидности по Charlton (*p* = 0,014) и rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T) (*p* = 0,034) и обратно — последующим амбулаторным лечением высокими дозами статинов (*p* < 0,001).

В группе женщин достоверные различия не обнаружены.

### Обсуждение

Известно, что генотипы C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 ассоциированы со сниженной аффиностью связывания VEGFR2, что, возможно, способствует повышению индивидуальной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям [8]. В ранее проведенном исследовании не определено связей полиморфизма rs2305948 VEGFR2 с наступлением сердечно-сосудистых событий в первые 30 суток после ОКС [7]. В настоящем исследовании установлено, что у пациентов, перенесших ИМ, rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) прямо сопряжен с рядом долгосрочных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторные реваскуляризации и комбинированная конечная точка). При этом наличие у пациентов с ИМ rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) увеличивает при долгосрочном наблюдении вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки в 2,10 раза. Ранее выявлено, что VEGFR2 увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия за счет

Таблица 1

## Клинико-лабораторные и прогностические характеристики обследованных пациентов

Table 1

## Clinical, laboratory and prognostic characteristics of the examined patients

Характеристика	Все пациенты, <i>n</i> = 218	Пациенты с rs2305948 VEGFR (C\C) (1), <i>n</i> = 142	Пациенты с rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) (2), <i>n</i> = 76	<i>p</i> <sub>1-2</sub>
Женщины, <i>n</i> (%)	49 (22,5)	33 (23,2)	16 (21,1)	0,425
Возраст, лет, М ± SD	57,7 ± 9,9	57,4 ± 9,7,	58,2 ± 10,3	0,591
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , М ± SD	29,7 ± 5,5	30,1 ± 5,6	28,9 ± 5,1	0,099
Длительность болевого синдрома до 3-х часов, <i>n</i> (%)	167 (76,6)	104 (73,2)	63 (82,9)	0,168
Предшествующий перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	29 (13,3)	17 (12,0)	12 (15,8)	0,277
Проведение аортокоронарного шунтирования, <i>n</i> (%)	11 (5,0)	11 (7,7)	0 (0)	0,018
Использование стентов с лекарственным покрытием, <i>n</i> (%)	94 (43,1)	70 (53,0)	24 (32,0)	0,003
Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов, <i>n</i> (%)	115 (52,8)	92 (64,8)	23 (30,3)	<0,001
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	52 (23,9)	39 (27,5)	13 (17,1)	0,060
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	179 (82,1)	114 (80,3)	65 (85,5)	0,220
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	74 (33,9)	56 (39,4)	18 (23,7)	0,013
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	15 (6,9)	8 (5,6)	7 (9,2)	0,401
Ожирение, <i>n</i> (%)	91 (41,7)	60 (42,3)	31 (40,8)	0,475
Индекс коморбидности по Charlton, Ме [25 %; 75 %]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,001
Тропонин Т при поступлении в стационар, нг/мл, Ме [25 %; 75 %]	109,6 [45,3; 407,7]	138,5 [49,4; 531,3]	81,8 [40,1; 260,0]	0,037
Общий холестерин, ммоль/л, М ± SD		3,89 ± 1,08	4,20 ± 1,00	0,211
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, М ± SD		2,16 ± 0,96	2,35 ± 0,93	0,225
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	1,04 [0,86; 1,24]	1,03 [0,85; 1,24]	1,06 [0,89; 1,25]	0,514
Триглицериды, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	1,40 [1,03; 1,96]	1,42 [1,04; 1,99]	1,35 [1,02; 1,94]	0,674
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25 %; 75 %]	6,20 [4,93; 8,10]	6,47 [5,21; 8,35]	5,43 [4,44; 6,95]	0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25 %; 75 %]	82,9 [71,9; 94,6]	85,4 [74,0; 96,0]	79,0 [68,2; 89,0]	0,016
Сердечно-сосудистая смерть, <i>n</i> (%)	31 (14,2)	13 (9,2)	18 (23,7)	0,004
Повторный ОКС, <i>n</i> (%)	58 (26,6)	32 (22,5)	26 (34,2)	0,046
Тромбоз коронарного стента или шунта, <i>n</i> (%)	11 (5,0)	8 (5,6)	3 (3,9)	0,751
Повторные реваскуляризации, <i>n</i> (%)	66 (30,3)	37 (26,1)	29 (38,2)	0,046
ОНМК, <i>n</i> (%)	7 (3,2)	3 (2,1)	4 (5,3)	0,241
Комбинированная конечная точка, <i>n</i> (%)	116 (53,2)	61 (43,0)	55 (72,1)	<0,001

Таблица 2

Ассоциации долгосрочных сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов

Table 2

Associations of long-term cardiovascular events in the studied patients

Корреляционные пары	Ассоциации	<i>p</i>
Сердечно-сосудистая смерть – возраст	$r = 0,297$ (прямая)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – индекс коморбидности по Charlton	$r = 0,414$ (прямая)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 8,57$ (прямая)	0,004
Сердечно-сосудистая смерть – использование стентов с лекарственным покрытием	$\chi^2 = 14,56$ (обратная)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	$\chi^2 = 14,56$ (обратная)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть – предшествующий перенесенный инфаркт миокарда	$\chi^2 = 15,42$ (прямая)	0,001
Повторный ОКС – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 3,46$ (прямая)	0,046
Повторные реваскуляризации – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 3,43$ (прямая)	0,046
Комбинированная конечная точка – rs2305948 VEGFR (C/T и T/T)	$\chi^2 = 17,20$ (прямая)	<0,001
Комбинированная конечная точка – возраст	$r = 0,222$ (прямая)	0,001
Комбинированная конечная точка – индекс коморбидности по Charlton	$r = 0,365$ (прямая)	<0,001
Комбинированная конечная точка – последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	$\chi^2 = 33,20$ (обратная)	<0,001
Комбинированная конечная точка – использование стентов с лекарственным покрытием	$\chi^2 = 23,74$ (обратная)	<0,001

Таблица 3

Результаты бинарных регрессионных анализов

Table 3

Results of binary regression analyzes

№ модели	Зависимая переменная	Независимые переменные	Exp (B)	95 % ДИ	<i>p</i>	Характеристика качества модели
1	Сердечно-сосудистая смерть	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,51	0,15–1,77	0,288	$\chi^2 = 49,1$ $p < 0,001$ RI = 37,5 Прогностическая точность 87,9 %;
		Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	1,24	0,37–4,14	0,731	
		Индекс коморбидности по Charlton	2,01	1,56–2,58	<0,001	
		Предшествующий перенесенный инфаркт миокарда	2,6	0,81–8,42	0,108	
		rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T)	2,82	1,11–7,19	0,030	
2	Комбинированная конечная точка	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,92	0,39–2,17	0,854	$\chi^2 = 54,5$ $p < 0,001$ RI = 30,9 Прогностическая точность 71,5 %;
		Последующее амбулаторное лечение высокими дозами статинов	0,26	0,13–0,53	<0,001	
		Индекс коморбидности по Charlton	1,34	1,06–1,69	0,014	
		rs2305948 VEGFR2 (C/T и T/T)	2,10	1,06–4,15	0,034	

активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) посредством АКТ-индуцированного фосфорилирования eNOS или за счет PLCγ-зависимого притока  $\text{Ca}^{2+}$  с последующим увеличением продукции и уровня оксида азота. При полиморфизме rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) в положении +1192 экзона 7 происходит замена аллеля С на Т, что вызывает продукцию VEGFR2 с нарушением его функции [9]. Ввиду того что VEGFR2 является ключевым фактором ангиогенеза, индуцирует развитие коллатералей при ишемии миокарда [10,11], его дисфункция, обусловленная вариантом нуклеотидной последовательности rs2305948 VEGFR (C/T и T/T), может угнетать этот процесс после перенесенного ИМ и обуславливать возникновение отдаленных сердечно-сосудистых событий.

### Заключение

Таким образом, наличие у пациентов с ИМ rs2305948 VEGFR (C/T и T/T) увеличивает при долгосрочном наблюдении (9 лет) вероятность сердечно-сосудистой смерти в 2,82 раза, а комбинированной конечной точки – в 2,10 раза. Вероятно, что дисфункция рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2), обусловленная полиморфизмом rs2305948 VEGFR (C/T и T/T), угнетает развитие коллатералей после перенесенного инфаркта миокарда, что приводит к возникновению отдаленных сердечно-сосудистых событий.

### Список литературы / References

1. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И., Симонова Г.И., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Николаев К.Ю., Рябиков А.Н., Денисова Д.В., Тихонов А.В., Шварц Я.Ш. Вопросы атерогенеза. Новосибирск: Ротапринт СНИИГ-ГиМС, 2005. С. 372. [Nikitin Yu.P., Panin L.E., Voevoda M.I., Simonova G.I., Dushkin M.I., Ragino Yu.I., Nikolaev K.Yu., Ryabikov A.N., Denisova D.V., Tikhonov A.V., Shvarts Ya.Sh. Issues of atherogenesis. Novosibirsk: Rotaprint SNIIGiMS, 2005. P. 372 (In Russ.).]
2. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Малютина С.К., Журавская Э.Я. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск: СО РАН, 2014. С. 132. [Nikitin Yu.P., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Malyutina S.K., Zhuravskaya E.Ya. Endothelial dysfunction, hypertension, atherosclerosis. Novosibirsk: SB RAS, 2014. P. 132. (In Russ.).]
3. Abdel Hamid M., Bakhoun S.W., Sharaf Y., Sabry D., El-Gengehe A.T., Abdel-Latif A. Circulating endothelial cells and endothelial function predict major adverse cardiac events and early adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Interv. Cardiol.*, 2016; 29 (1): 89–98. doi: 10.1111/joic.12269
4. Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., Апарцын К.А., Горохова А.В., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Региональные аспекты связей полиморфизма гена VEGFR2 с атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; (10): 61–65. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-61-65 [Nikolaev K.Yu., Urvantseva I.A., Batueva K.Yu., Apartsin K.A., Gorokhova A.V., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. Regional aspects of the gene polymorphism VEGFR2 with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; (10): 61–65. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-61-65].
5. Hajer F., Hana S., Saoussen C., Abdelhak F., Nadia B., Ameni D., Habib G., Hassen B.A., Amel H.K. Genetic polymorphisms in VEGFA and VEGFR2 genes associated with coronary heart disease susceptibility and severity. *Mol. Biol. Rep.*, 2023; 50 (12): 10169–10177. doi: 10.1007/s11033-023-08899-z
6. Liu D., Song J., Ji X., Liu Z., Cong M., Hu B. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95 (19): e3413. doi: 10.1097/MD.0000000000003413
7. Zelenskaya E.M., Lifshits G.I., Nikolaev K.Y., Donirova O.S., Altayev V.D., Apartsin K.A., Voronina E.N., Protasov K.V., Sychev D.A. The frequency of the minor polymorphisms in the *CYP2C19*, *VEGFR-2* genes, and clinical outcomes in russian and buryat patients with acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2020; 24 (6): 338–342. doi: 10.1089/gtmb.2019.0216
8. Wang L., Ge H., Peng L., Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.*, 2019; 42 (10): 860–865. doi: 10.1002/clc.23233
9. Ahmed A.A., Amber K.I., Hadi N.R. The impact of kinase insert domain (KDR) gene polymorphism rs2305948 on clopidogrel resistance in Iraqi patients undergoing elective Percutaneous Coronary Intervention (PCI). *Acta Inform. Med.*, 2020; 28 (3): 202–208. doi: 10.5455/aim.2020.28.202-208
10. Lungu C.N., Mehedinti M.C. Molecular motifs in vascular morphogenesis: vascular endothelial growth factor A (VEGFA) as the leading promoter of angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (15): 12169. doi: 10.3390/ijms241512169
11. Jamaiyar A., Juguilon C., Wan W., Richardson D., Chinchilla S., Gadd J., Enrick M., Wang T., McCabe C., Wang Y., Kolz C., Clark A., Thodeti S., Ohanyan V., Dong F., Zhou B., Chilian W., Yin L. The essential role for endothelial cell sprouting in coronary collateral growth. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2022; 165: 158–171. doi: 10.1016/j.jmcc.2022.01.005

**Сведения об авторах:**

**Антон Сергеевич Воробьев**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Галина Израилевна Лифшиц**, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: gl62@mail.ru

**Елена Михайловна Зеленская**, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

**Константин Юрьевич Николаев**, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Anton S. Vorobyov**, candidate of medical sciences, associate professor of the department of cardiology, Medical Institute of the Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

**Galina I. Lifshits**, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: gl62@mail.ru

**Elena M. Zelenskaya**, junior researcher laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

**Konstantin Yu. Nikolaev**, doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of emergency therapy of the Research Institute of Pregnancy and Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, prof. of the department of cardiology, Medical Institute of Surgut State University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

*Статья поступила 10.05.2024*

*После доработки 21.05.2024*

*Принята к печати 29.05.2024*

*Received 10.05.2024*

*Revision received 21.05.2024*

*Accepted 29.05.2024*

