

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда

А.С. Воробьев^{1, 2, 4}, Г.И. Лифшиц³, И.А. Урванцева^{1, 4}, М.Ю. Донников¹, Л.В. Коваленко¹,
Е.М. Зеленская^{1, 3}, И.Д. Астраханцева^{1, 4}, И.В. Марков², К.Ю. Николаев^{1, 2}

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

² 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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

⁴ Бюджетное учреждение ХМАО – Югры Окружной кардиологической диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1

Аннотация

Цель исследования – анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, состояния коллатерального коронарного кровотока, а также интенсивности статинотерапии с развитием структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда (ИМ). **Материал и методы.** В проспективное обсервационное исследование включен 51 больной острым ИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам проведена коронароангиография и ангиопластика со стентированием коронарных артерий, а также эхокардиография и лабораторная диагностика с оценкой биомаркеров на госпитальном этапе и в динамике (36 месяцев). Также определены генотипы rs2305948 *KDR (VEGFR2)* при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для дальнейшего наблюдения выделены две группы: 1 – со слабо развитыми коронарными коллатеральными (n = 25), 2 – с хорошо развитыми коронарными коллатеральными (ХКК) (n = 26). Продолжительность амбулаторного наблюдения и лечения обеих групп пациентов с регистрацией ишемических сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ составила 108 месяцев. **Результаты и их обсуждение.** В группе 1 по сравнению с группой 2 оказались больше частота развития выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка (ВСФР ЛЖ) на протяжении 36 месяцев (p = 0,0380), комбинированной конечной точки (ККТ) на протяжении 108 месяцев (p = 0,0001), носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 *KDR (VEGFR2)* (p = 0,0002), а также размер зоны острого и перенесенного ИМ (по величине индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ) (p = 0,0107 и p = 0,0443 соответственно); на постинфарктном этапе – все эхокардиографические параметры ВСФР ЛЖ (p < 0,05). По данным анализа логистической регрессии на развитие ВСФР ЛЖ прямо влияла гипертоническая болезнь (p = 0,037) и обратно – наличие ХКК в зоне ИМ (p = 0,024); наступление ККТ прямо определялось индексом коморбидности (p = 0,041) и обратно – наличием ХКК (p < 0,0001), а также долгосрочным лечением высокими дозами статинов (p = 0,043). **Заключение.** Развитие ВСФР ЛЖ и наступление

пление ККТ сопряжено с генотипами rs2305948 *KDR (VEGFR2)*, степенью развития коронарных коллатералей, размером зоны ИМ, а также долгосрочным использованием высокодозной статинотерапии у постинфарктных пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотипы rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, коллатеральный коронарный кровоток, статины, ремоделирование миокарда, ишемические события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследования, 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., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Зеленская Е.М., Астраханцева И.Д., Марков И.В., Николаев К.Ю. Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 49–59. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Analysis of associations of rs2305948 genotypes of *KDR (VEGFR2)* gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction

A.S. Vorobyov^{1, 2, 4}, G.I. Lifshits³, I.A. Urvantseva^{1, 4}, M.Yu. Donnikov¹, L.V. Kovalenko¹, E.M. Zelenskaya^{1, 3}, I.D. Astrakhantseva^{1, 4}, I.V. Markov², K.Yu. Nikolaev^{1, 2}

¹ *Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University” 1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia*

² *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

³ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 8, Academician Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia*

⁴ *Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery” 69/1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia*

Abstract

The aim of the study was to analyze the associations of rs2305948 *KDR (VEGFR2)* genotypes, the state of collateral coronary blood flow, as well as the intensity of statin therapy with the development of structural and functional remodeling of the left ventricle and the onset of ischemic cardiovascular events during long-term observation in patients with myocardial infarction (MI). **Material and methods.** The prospective observational study included 51 patients with acute MI with ST-segment elevation. All patients underwent coronary angiography and angioplasty with stenting of the coronary arteries, as well as echocardiography and laboratory diagnostics with biomarker assessment at the hospital stage and over time (36 months). Also, the rs2305948 genotypes of the *KDR (VEGFR2)* gene were determined using real-time polymerase chain reaction. Two groups were allocated for further observation: 1 – with poor coronary collaterals ($n = 25$), 2 – with good coronary collaterals ($n = 26$). The duration of outpatient observation and treatment of both groups of patients with registration of ischemic cardiovascular events after MI was 108 months. **Results and discussion.** In group 1, compared with group 2, there was a higher incidence of severe left ventricular structural

and functional remodeling (LVSFR) over 36 months ($p = 0.0380$), the combined end point (CEP) over 108 months ($p = 0.0001$), carriage of genotypes C/T and T/T rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) ($p = 0.0002$), as well as the size of the acute and past MI zone (according to the value of the LV local contractility impairment index) ($p = 0.0107$ and $p = 0.0443$, respectively); at the post-infarction stage – all echocardiographic parameters of LVSFR ($p < 0.05$). According to the logistic regression analysis, the development of LVSFR was directly affected by hypertension ($p = 0.037$) and inversely by the presence of good coronary collaterals in the MI zone ($p = 0.024$); the onset of CEP was directly determined by the comorbidity index ($p = 0.041$) and inversely by the presence of good coronary collaterals ($p < 0.0001$), as well as long-term treatment with high doses of statins ($p = 0.043$). **Conclusions.** The development of LVSFR and the onset of CEP are associated with the rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*), the status of coronary collaterals, the size of the MI zone, as well as long-term use of high-dose statin therapy in post-infarction patients.

Keywords: myocardial infarction, rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*) gene, collateral coronary blood flow, statins, myocardial remodeling, ischemic events.

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

Contribution of the authors. All authors made a significant contribution to the development of the study design, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article and checking its significant intellectual content, and 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 Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, No. FWNR-2024-0004.

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

Citation: Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Zelenskaya E.M., Astrakhantseva I.D., Markov I.V., Nikolaev K.Yu. Analysis of associations of rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*) gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 49–59. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются основной причиной смерти в России и в большинстве стран мира. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) развитое коронарное коллатеральное кровообращение способствует уменьшению размера зоны ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и снижению смертности [1–3].

Во время острой окклюзии инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА) кровоснабжение зоны инфаркта миокарда (ИМ) в объеме 20–25 % в состоянии покоя пациента считается достаточным для предотвращения распространения зоны некроза [4]. По данным разных авторов, развитый коллатеральный коронарный кровоток визуализируется при проведении коронароангиографии у 25–52 % больных ИМ с подъемом сегмента ST. Причины этого до конца не изучены, но, вероятно, важное значение имеют генетические и клинические факторы [5–9]. Среди клинических факторов, влияющих на развитие коллатерального коронарного кро-

вообращения, выделяют длительность ИБС, выраженность коронарных стенозов, наличие хронических окклюзий, перманентно низкая частота сердечных сокращений [4–9].

Ангиогенез является одним из ключевых факторов сохранения и восстановления миокарда в зоне ИМ. При развитии окклюзии ИЗКА наличие уже существующих или формирование *de novo* артерио-артериальных анастомозов из не-ИЗКА в зону ИМ рассматривается как компенсаторный механизм. Образование коллатералей КА дистальнее коронарного стеноза / окклюзии ИЗКА может обеспечить «естественные обходные пути» к ишемизированному миокарду и предотвратить ишемические сердечно-сосудистые события в постинфарктном периоде [3, 9].

Роль эндотелиальных сосудистых факторов роста (VEGF), особенно типов А и В, в ангиогенезе имеет решающее значение. Разрабатываются и исследуются различные методы доставки VEGF в миокард, включая ДНК-плазмиды, вирусные векторы и наночастицы, содержащие отдельные гены, а также множественные изоформы VEGF и его мРНК, которые демонстрируют многообещающие результаты при остром

ИМ. В ряде научных работ показано влияние статинов на повышение ангиогенной активности VEGF при остром ИМ. Однако, несмотря на перспективы терапевтического ангиогенеза с использованием VEGF, их низкая аффинность с соответствующими рецепторами 1 и 2 типов представляется естественным ограничением для запуска каскада сигнальных реакций и последующих биологических эффектов по неоваскуляризации миокарда [10].

Одним из генетических факторов, обуславливающих нарушение сродства лиганда (VEGF) и его рецептора 2 типа (VEGFR2), являются полиморфизмы гена *KDR* (kinase domain receptor, или *VEGFR2*). Нами ранее показана связь генотипов rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) с клиническими характеристиками и наступлением долгосрочных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ [11, 12]. Отдельный научно-практический интерес представляет изучение степени выраженности коллатерального коронарного кровотока при остром ИМ у лиц с различными генотипами rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*). В этой связи целью настоящего исследования явился анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* (*VEGFR2*), состояния коллатерального коронарного кровотока, а также интенсивности статинотерапии с развитием структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных ИМ.

Материал и методы

В проспективное обсервационное исследование включен 51 больной острым ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, проходивший курс стационарного лечения в Бюджетном учреждении ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (г. Сургут). Продолжительность наблюдения за пациентами после перенесенного ИМ составила 9 лет (108 месяцев, 2015–2024 гг.). Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения (протокол № 2 от 12.12.2012). Критерии включения: возраст ≥ 40 лет, ИМ с подъемом сегмента ST, минимальный антеградный кровоток в ИЗКА или его отсутствие (TIMI 0-1), стаж ИБС ≥ 5 лет. Критерии исключения: беременность и лактация, непереносимость йодсодержащего контраста, противопоказания к приему статинов, низкая приверженность к лечению, конкурентные заболевания, модифицирующие жизненный

прогноз (инфицированность ВИЧ, онкопатология).

Все включенные лица подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании в процессе первичного осмотра врачом-кардиологом на этапе приемного отделения. Далее все пациенты были транспортированы в рентген-операционный блок для проведения экстренной коронароангиографии и выполнения ангиопластики и стентирования ИЗКА. В рамках коронароангиографии проводилась оценка степени развития коллатералей из не-ИЗКА в участки дистальнее окклюзии ИЗКА, кровоснабжающие зону ИМ по классификации К.Р. Rentrop et al. [13]: 0 – видимых коллатералей нет; 1 – коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви артерии, в которой раздувается баллон; 2 – коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент КА, расположенный дистальнее баллонной окклюзии; 3 – проходящий по коллатералам контраст хорошо заполняет дистальный сегмент стенозированной КА, а также ветви данной КА. В зависимости от степени развития коллатерального коронарного кровотока все пациенты с ИМ были разделены на две группы: 0–1 балл – группа 1 со слабо развитыми коронарными коллатералами ($n = 25$), 2–3 балла – группа 2 с хорошо развитыми коронарными коллатералами ($n = 26$). На последующих этапах больные ИМ проходили курс стационарного обследования и лечения в клинике и были выписаны для дальнейшего амбулаторного наблюдения.

На стационарном этапе у всех пациентов была взята периферическая венозная кровь для выполнения стандартных лабораторных анализов с оценкой содержания тропонина Т и липидограммы. Также проводился забор целевой крови в пробирки с ЭДТА с последующей транспортировкой в научную лабораторию «Биобанк Югры» Сургутского государственного университета для формирования коллекции образцов биоматериала, размещенной на долговременное хранение при -80 °С. Далее определяли генотипы rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Real-Time CFX96 Touch» (Bio-Rad Laboratories, США), при этом аллели с наличием нуклеотида тимина (Т) расценивались как несущие повышенный сердечно-сосудистый риск у больных ИМ [12]. Частоты аллелей (С – распространенного, Т – альтернативного) рассчитаны с использованием формулы Харди – Вайнберга.

На амбулаторном этапе серийно проводилось лабораторное и инструментальное обследо-

дование, через 3 года (36 месяцев) наблюдения дополнительно определялись липидограмма, содержание высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и выполнялась трансторакальная эхокардиография на ультразвуковых системах IE33 (Philips, Нидерланды) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США). По динамике эхокардиографических показателей оценивалось развитие выраженного структурно-функционального ремоделирования (ВСФР) ЛЖ при наличии как минимум одного из следующих критериев: дилатация ЛЖ при увеличении индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ на 20 % и более от исходных величин, достижение индекса конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ 35 мл/м² и более от исходных значений, величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 % [14].

Оценка сократимости ишемизированных и интактных участков миокарда ЛЖ в покое проводилась с подсчетом индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ. В соответствии с общепринятой методикой камеру ЛЖ подразделяли на 16 сегментов, для каждого из которых предусматривали следующие иерархические индексы особенностей движения: 1 – нормальное движение, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия (разнонаправленное движение). Значения ИНЛС более 1,0 рассматривали как наличие инфаркт-обусловленного ИЛС миокарда ЛЖ.

В процессе постинфарктного наблюдения при повторном поступлении в стационар клиники или по данным амбулаторных медицинских карт пациентов регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). При статистическом анализе все перечисленные ишемические события были собраны в комбинированную конечную точку (ККТ) для каждого пациента, у которого зарегистрировано как минимум одно событие в постинфарктном периоде на протяжении 9 лет (108 месяцев).

Все изучаемые клинические показатели больных ИМ были внесены в базу данных Microsoft Excel, а затем проанализированы в статистических пакетах STATISTICA 13.0 (TIBCO, США), SPSS 25 (IBM, США). В процессе анализа непрерывные данные (при распределении, отличном от нормального) были описаны как медиана и квартили (Me [Q1; Q3]), к ним применены непараметрические критерии для попарного сравнения показателей. Ассоциации между признаками устанавливали посредством анализа таблиц сопряженности (χ^2), многофак-

торный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии. Уровень $p < 0,05$ считали достаточным для отклонения нулевой гипотезы.

Результаты

На этапе стационарного обследования группы пациентов не различались по клинико-anamнестическим показателям (табл. 1). При этом в первой группе со слабо развитыми коронарными коллатеральными выявлено статистически значимо большее количество лиц с многососудистым коронарным поражением ($p = 0,0161$), хронической болезнью почек (стадия \geq С3а, $p = 0,0164$), а также генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* ($p = 0,0002$) в сравнении с больными второй группы, имеющими хорошо развитые коронарные коллатерали на этапе острого ИМ. В первой группе лиц, наряду с гетерозиготными (С/Т) и гомозиготными (Т/Т) генотипами rs230594 гена 8 *KDR (VEGFR2)*, также определено 7 (28 %) случаев с гомозиготным генотипом С/С, а во второй группе – 21 (81 %) случаев. Частоты аллелей С (распространенного) и Т (альтернативного) составили 0,765 и 0,235 соответственно. При этом аналогичные показатели общепопуляционных генетических баз данных ClinVar и RUSeq демонстрируют существенно меньшие значения частоты аллеля Т (глобальная частота минорного аллеля (GMAF) – 0,153, частота минорного аллеля (AF) – 0,108) в сравнении с анализируемой выборкой больных ИМ.

При анализе постинфарктных показателей определено, что сопоставимые доли лиц обеих групп без достоверного межгруппового различия ($p > 0,05$) в рамках базисной медикаментозной терапии принимали статины в высоких дозах (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут) не менее 12 месяцев от начала ИМ с высокой приверженностью (6–8 баллов по шкале Мориски – Грин). Важно отметить, что частота развития ВСФР ЛЖ на протяжении 3 лет (36 месяцев) и ККТ на протяжении 9 лет (108 месяцев) оказалась статистически значимо выше в группе 1 в сравнении с группой 2 ($p = 0,0380$ и $p = 0,0001$ соответственно). Установлена прямая корреляционная связь между наличием генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* и формированием ВСФР ЛЖ на протяжении 36 месяцев ($r = 0,59$; $p = 0,00006$), а также наступлением ККТ на протяжении 108 месяцев ($r = 0,46$; $p = 0,0007$).

В табл. 2 представлена характеристика лабораторных и инструментальных показателей на госпитальном этапе лечения острого ИМ и

Таблица 1

Клинические, визуализирующие, генетические показатели и исходы обследованных пациентов, n (%)

Table 1

Clinical, imaging, genetic indicators and outcomes of patients, n (%)

Показатель / Indicators	Группа 1 / Group 1 n = 25	Группа 2 / Group 2 n = 26	χ^2	p
Госпитальный этап – острый ИМ / In-patient stage – acute MI				
Количество женщин / Women	4 (16)	4 (15)	0,01	0,9518
Возраст < 50 лет / Age < 50 years	2 (8)	3 (12)	2,16	0,1412
Базисная терапия в анамнезе / Medical therapy before index MI	6 (24)	10 (39)	1,24	0,2659
ИМ передней стенки ЛЖ / LV anterior wall MI	12 (48)	10 (39)	0,47	0,4917
Высокий класс по Killip (III–IV) / High Killip classes (III–IV)	0 (0)	1 (4)	0,98	0,3220
Болевой синдром до трех часов / Pain syndrome < 3 hours	18 (72)	22 (85)	1,20	0,2735
Тромболизис до чрескожного коронарного вмешательства / Thrombolysis prior to PCI	6 (24)	6 (23)	0,02	0,8792
Многососудистое поражение КА / Multivessel lesions of CA	18 (72)	10 (39)	5,79	0,0161
Гипертоническая болезнь / Hypertension	22 (88)	21 (81)	0,50	0,4778
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus	5 (20)	6 (23)	0,70	0,7894
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	5 (20)	0 (0)	5,77	0,0164
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	17 (65)	19 (73)	0,16	0,6908
Генотипы С/Т и Т/Т (rs2305948) / C/T and T/T genotypes (rs2305948)	18 (72)	5 (19)	14,3	0,0002
Амбулаторный этап – постинфарктный период / Outpatient stage – post-infarction period				
Прием высокодозных статинов / High-dose statins	8 (32)	15 (58)	3,40	0,0660
ВСФР ЛЖ / LV SSFR	16 (64)	8 (31)	8,4	0,0380
ККТ / СЕР	22 (88)	5 (19)	24,2	0,0001

на постинфарктном этапе (36 месяцев) у пациентов обеих групп. Размер зоны ИМ, который с использованием эхокардиографии оценивался по величине ИНЛС ЛЖ, значимо больше в группе 1 со слабо развитыми коронарными коллатеральными по сравнению с группой 2, имеющей хорошо развитые коллатерали в зону ишемии миокарда, как в острой фазе ИМ, так и в постинфарктном периоде, при формировании зоны фиброза миокарда. Дополнительным показателем, отражающим «биохимический» размер зоны ИМ, оказалось несколько большее содержание тропонина Т в группе 1 по сравнению с группой 2 при поступлении пациентов в клинику.

При остром ИМ по величине ИКДО ЛЖ и ФВ ЛЖ статистически значимо группы не различались, при этом ИКСО ЛЖ, отражающий его систолическую дисфункцию, оказался значимо выше в группе 1 с большим размером зоны ИМ

(согласно величине ИНДС ЛЖ и содержанию тропонина Т) в сравнении с группой 2, имевшей меньший размер зоны ИМ. На постинфарктном этапе все эхокардиографические параметры ВСФР ЛЖ (ИКДО ЛЖ, ИКСО ЛЖ, ФВ ЛЖ) оказались статистически значимо больше в первой группе по сравнению со второй группой, что соответствует значимо ($p = 0,038$) более высокой частоте ВСФР ЛЖ у лиц первой группы (см. табл. 1). С величиной постинфарктной зоны фиброза миокарда и выраженностью ремоделирования ЛЖ через 36 месяцев также соотносится статистически значимо более высокая активность миокардиального воспаления у больных группы 1 в сравнении с группой 2, которую мы оценивали по уровню вч-СРБ (см. табл. 2). Необходимо констатировать отсутствие различий между группами по показателям липидограммы на госпитальном и амбулаторном этапах, что можно объяснить сопоставимостью

Эхокардиографические и лабораторные показатели у больных инфарктом миокарда в динамике наблюдения (36 месяцев)

Echocardiographic and laboratory parameters of patients with myocardial infarction during the follow-up (36 months)

Показатель / Indicators	Группа 1 / Group 1 n = 25	Группа 2 / Group 2 n = 26	p
Эхокардиографические показатели / Echocardiographic indicators			
ИНЛС ₁ ЛЖ, ед. / LV WMPI ₁ , units	1,19 [1,06; 1,25]	1,00 [1,00; 1,13]	0,0107
ИНЛС ₂ ЛЖ, ед. / LV WMPI ₂ , units	1,25 [1,06; 1,31]	1,03 [1,00; 1,13]	0,0443
ИКДО ₁ ЛЖ, мл/м ² / LV EDVI ₁ , ml/m ²	70 [58; 76]	59 [58; 69]	0,1986
ИКДО ₂ ЛЖ, мл/м ² / LV EDVI ₂ , ml/m ²	76 [67; 86]	60 [56; 71]	0,0037
ИКСО ₁ ЛЖ, мл/м ² / LV ESVI ₁ , ml/m ²	32 [27; 45]	27 [23; 35]	0,0441
ИКСО ₂ ЛЖ, мл/м ² / LV ESVI ₂ , ml/m ²	40 [35; 49]	27 [22; 40]	0,0064
ФВ ₁ ЛЖ, % / LV EF ₁ , %	49 [45; 56]	56 [47; 60]	0,1453
ФВ ₂ ЛЖ, % / LV EF ₂ , %	45 [40; 52]	58 [49; 60]	0,0020
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Содержание тропонина Т, нг/л / TnT -ED, ng/l	82 [29; 282]	50 [16; 79]	0,0919
Содержание вч-СРБ ₂ , нг/л / hs-CRP ₂ , ng/l	9,56 [4,01; 17,80]	1,86 [0,92; 2,78]	<0,0001
Содержание ОХС ₁ , ммоль/л / TC ₁ , mmol/l	4,36 [3,69; 4,81]	4,61 [4,15; 5,15]	0,1256
Содержание ОХС ₂ , ммоль/л / TC ₂ , mmol/l	4,39 [3,56; 5,04]	3,88 [3,38; 4,91]	0,4571
Содержание ХС ЛПНП ₁ , ммоль/л / LDL-C ₁ , mmol/l	2,60 [1,98; 3,03]	2,70 [2,30; 3,46]	0,4677
Содержание ХС ЛПНП ₂ , ммоль/л / LDL-C ₂ , mmol/l	2,66 [1,87; 3,83]	1,88 [1,69; 2,79]	0,1679
Содержание ХС ЛПВП ₁ , ммоль/л / HDL-C ₁ , mmol/l	0,99 [0,84; 1,24]	1,09 [0,88; 1,40]	0,2638
Содержание ХС ЛПВП ₂ , ммоль/л / HDL-C ₂ , mmol/l	1,03 [0,86; 1,19]	1,21 [0,95; 1,59]	0,0649
Содержание триглицеридов ₁ , ммоль/л / Tg ₁ , mmol/l	1,28 [1,02; 1,69]	1,51 [0,92; 2,21]	0,8944
Содержание триглицеридов ₂ , ммоль/л / Tg ₂ , mmol/l	1,39 [1,25; 1,58]	1,26 [0,98; 1,26]	0,2454

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, показатель₁ – на госпитальном этапе, показатель₂ – на постинфарктном этапе (36 месяцев).

Notes. EDVI – end-diastolic volume index; EF – ejection fraction; ESVI – end-systolic volume index; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; indicator LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LV – left ventricle; TC – total cholesterol; Tg – triglycerides; TnT-ED – troponin T, determined in the emergency department; WMPI – wall motion impairment index; 1 – at the in-patient stage; indicator 2 – at the post-infarction outpatient stage (36 months).

базисной гиполлипидемической терапии (в частности, приемом статинов в высоких дозах).

По результатам анализа бинарной логистической регрессии нами созданы предиктивные модели отдаленных исходов (ВСФР ЛЖ, ККТ) у больных в постинфарктном периоде (табл. 3). Установлено, что на развитие ВСФР ЛЖ у пациентов при среднесрочном наблюдении (36 месяцев) прямо влияло наличие гипертонической болезни и обратно – наличие хорошо развитых коронарных коллатералей в зону ИМ. Наступление ККТ (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) прямо определялось индексом коморбидности по

Charlson и обратно – наличием высококоразвитых коронарных коллатералей в зону ИМ, а также лечением высокими дозами статинов не менее 12 месяцев от начала ИМ.

Обсуждение

По данным опубликованных ранее исследований пациенты, которые при остром ИМ имели хорошо развитое коллатеральное коронарное кровообращение, демонстрировали более благоприятный прогноз в отношении госпитальной и долгосрочной выживаемости, а также более низкий риск развития кардиогенного шока на этапе стационарного лечения. Более того, у

Результаты анализа бинарной логистической регрессии

Table 3

Results of binary logistic regression analysis

№ модели / Model №	Исход / Outcome	Независимые переменные / Independent variables	Отношение шансов / Exp (B)	95 % ДИ / 95 % CI	p
1	ВСФР ЛЖ / LV SSFR	Гипертоническая болезнь	11,03	1,11–109,4	0,037
		Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,22	0,06–0,82	0,024
		Женский пол	0,19	0,03–1,19	0,076
2	ККТ / ККТ	Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,03	0,01–0,16	< 0,0001
		Индекс коморбидности по Charlson	1,98	1,03–3,82	0,041
3	ККТ / ККТ	Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,04	0,01–0,20	< 0,0001
		Высокодозная терапия статинами (≥ 12 мес.)	0,97	0,94–0,99	0,043

пациентов со стабильной ИБС и хорошо развитыми коронарными коллатералими уровень смертности от всех причин был на 36 % ниже, чем у лиц, имеющих слабо развитое коронарное кровообращение в зоне ишемии миокарда [15, 16]. Несмотря на проводимую реперфузию в ИЗКА, неудовлетворительная перфузия зоны ИМ наблюдается почти у 50 % пациентов. По всей видимости, данное явление вызвано дисфункцией или обструкцией микроциркуляторного русла миокарда и связано с отрицательным сердечно-сосудистым прогнозом. Это явилось основанием разработки новых терапевтических подходов на основе доставки VEGF в ишемизированный миокард для его неоваскуляризации, снижения темпов ремоделирования, облегчения симптомов стенокардии, а также оптимизации прогноза при ИБС и ИМ [10, 17].

Семейство VEGF состоит из нескольких факторов, экспрессируемых у людей, – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты (PlGF). Каждый из них играет важную роль, связываясь со специфическими рецепторами тирозинкиназы или рецепторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) – VEGFR1 и VEGFR2, экспрессируемыми эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов, или VEGFR3, экспрессируемым лимфатическими эндотелиальными клетками. Основная функция конкретного VEGF выражается путем его связывания с несколькими рецепторами. Активация VEGFR1 приводит к стимуляции ангиогенеза и антиапоптотическому и антиоксидант-

ному эффекту, а VEGFR2 разделяет с VEGFR1 проангиогенные и антиоксидантные функции. Активация VEGFR2 также связана с повышенной проницаемостью сосудов и провоспалительным механизмом действия.

Установлено выраженное влияние всех четырех VEGF (A–D) на липидный обмен. Существует четыре варианта VEGF-A – 121, 165, 189 и 206, состоящих из соответствующего числа аминокислот, которые образуют определенные изоформы вследствие альтернативного сплайсинга гена *VEGF-A*, однако все они имеют сродство к VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B (изоформы VEG-B167 и VEGF-B186) также активирует VEGFR1 и VEGFR2 с запуском аналогичных внутриэндотелиальных сигнальных путей и биологических эффектов [10, 18]. Важно отметить, что аффинность VEGF-A в 10 раз выше к VEGFR2, чем к VEGFR1, что и определяет выраженность биологических эффектов этого фактора роста. При этом показано, что альтернативные варианты rs2305948 и rs1870377 гена *KDR (VEGFR2)* кодируют сборку рецепторов VEGFR2, не обладающих столь высоким сродством к VEGF-A [12, 18–20], что обуславливает у таких носителей более низкую активность ангиогенеза [21], вероятно, и в процессе образования коронарных коллатералей в ишемизированном миокарде при ИБС. Можно предположить, что в том числе и генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* ассоциированы со снижением аффинности VEGF-A к VEGFR2,

однако в литературе нами таких данных не найдено.

С нашей точки зрения, данная научная гипотеза подтверждается в настоящем исследовании тем фактом, что частота носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* оказалась достоверно выше в первой группе больных со слабо развитыми коллатеральными, чем во второй группе пациентов, которые продемонстрировали на этапе коронароангиографии хорошо развитое коллатеральное кровообращение, дистальнее полной окклюзии ИЗКА в зону ИМ из не-ИЗКА. Частота альтернативного аллеля Т в данной выборке больных ИМ (0,235) оказалась в 2 раза выше, чем в общепопуляционных генетических базах данных (0,153 (ClinVar), 0,108 (RUSeq)), что указывает на возможную патогенность альтернативного аллеля. Однако данное предположение требует проведения дальнейших исследований по генотипированию rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* в более крупных выборках пациентов с ИМ.

В настоящее время представлены различные сведения о клинической значимости rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*. В единственном открытом источнике (база генетических данных ClinVar, <https://clck.ru/3GbYmD>, доступ от 25.02.2025) обозначена его «доброкачественность». В то же время имеются убедительные данные о достоверных ассоциациях rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ишемическими событиями (ИМ, ишемический инсульт) [11, 12, 19, 20].

Известно, что сопряжение VEGF-A и VEGFR2 запускает Akt-зависимый сигнальный путь с участием протеинкиназы В, а также путь MAPK/ERK (он же Ras-Raf-MEK-ERK) с участием MAP-киназы и протеинкиназы С, что приводит к повышению проницаемости артерий и сосудистого воспаления и тем самым создает условия для инициации и поддержания ангиогенеза, в том числе образования коронарных коллатералей [10, 22].

Показано, что статины через ось miRNA221/VEGF-A стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников, их миграционную способность и ангиогенез в миокарде у пациентов с ИМ [10, 18, 22]. Механизм действия статинов обусловлен конкурентным ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, что не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых ГТФ-связывающих белков (Ras, Rac, RhoA), а следовательно, способствует подавлению окислительного стресса, клеточного апоптоза, пролиферации миофибро-

бластов, продукции эндотелина-1, а также стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота. Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, стимулируют экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП, продукцию оксида азота и обладают защитными свойствами для эндотелия [22].

Вероятно, высокодозная терапия статинами у больных ИМ с носительством генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* и низкой аффинностью VEGFR2 к VEGF-A запускает ось miRNA221/VEGF-A через VEGFR1, тем самым существенно повышая его сродство с VEGF-A. По нашему мнению, выглядит обоснованным предположение о синергии биологических эффектов VEGF-A посредством влияния высокодозных статинов на его взаимодействие с VEGFR1 (в условиях носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*) или с обоими рецепторами, VEGFR1 и VEGFR2, при носительстве распространенного генотипа С/С, а также собственно плейотропных эффектов статинов в высоких дозах. Согласно данным научной литературы, синергичные эффекты VEGF-A и высокодозных статинов выражаются в подавлении воспаления, окислительного стресса и фиброза, а также в перестройке энергетического метаболизма (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот) [10, 18, 22] и возможном запуске коронарного коллатерального ангиогенеза в ишемизированном миокарде в ходе ИМ.

Высказанное выше предположение подтверждается в настоящем исследовании тем, что у больных группы 2 с хорошо развитыми коронарными коллатеральными по сравнению с лицами группы 1 со слабо развитыми коллатеральными меньше размер зоны ИМ, исходя из величины ИНДС ЛЖ и содержания тропонина Т, зоны фиброза и воспаления миокарда через 36 месяцев после перенесенного ИМ (согласно величине ИНДС ЛЖ и концентрации вч-СРБ), а следовательно, и более низкие показатели постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

При долгосрочном наблюдении вышеперечисленные патофизиологические феномены отразились на частоте ККТ, собравшей все ишемические сердечно-сосудистые события, которая в группе 2 также оказалась ниже, чем в группе 1. Отсутствие достоверных различий между наблюдаемыми группами в показателях липидограммы, а также долях пациентов, принимавших статины в высоких дозах, позволяет исключить вклад липидного фактора в структуру ишемического кардиоваскулярного риска в обеих группах исследования.

Заключение

Развитие выраженного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и наступление ишемических сердечно-сосудистых событий сопряжено с генотипами rs2305948 гена *VEGFR2*, степенью коллатерального коронарного кровотока, размером зоны острого и перенесенного ИМ, а также долгосрочным использованием высокодозной статинотерапии у постинфарктных пациентов.

Список литературы / References

1. Traupe T., Gloekler S., de Marchi S.F., Werner G.S., Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*, 2010; 122 (12): 1210–1220. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930651
2. Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome. *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2013; 6 (6): 719–728. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000555
3. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. *Swiss Med. Wkly*, 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154
4. Meier P., Schirmer S.H., Lansky A.J., Timmis A., Pitt B., Seiler C. The collateral circulation of the heart. *BMC Med.*, 2013; 11: 143. doi: 10.1186/1741-7015-11-143
5. Reichel N., Kodali V. Visualizing myocardial salvage: new methods, new insights. *JACC Cardiovasc. Imaging.*, 2010; 3 (5): 501–503. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.006
6. Kim E.K., Choi J.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Chang S.A., Park S.J., Lee S.C., Choi S.H., Choe Y.H., Park S.W., Gwon H.C. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 2016; 171(1): 56–63. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.016
7. Elsman P., van Hof A.W., de Boer M.J., Hoornstje J.C., Suryapranata H., Dambrink J.H., Zijlstra F.; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur. Heart J.*, 2004; 25 (10): 854–858. doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.005
8. Ortiz-Pérez J.T., Lee D.C., Meyers S.N., Davidson C.J., Bonow R.O., Wu E. Determinants of myocardial salvage during acute myocardial infarction: evaluation with a combined angiographic and CMR myocardial salvage index. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2010; 3 (5): 491–500. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.02.004
9. Steg P.G., Kerner A., Mancini G.B., Reynolds H.R., Carvalho A.C., Fridrich V., White H.D., Forman S.A., Lamas G.A., Hochman J.S., Buller C.E.; OAT Investigators. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: a report from the randomized occluded artery trial. *Circulation*, 2010; 121 (25): 2724–2730. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933200
10. Florek K., Mendyka D., Gomułka K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the cardiovascular system. *Biomedicines*, 2024; 12 (5): 1055. doi: 10.3390/biomedicines12051055
11. 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 [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. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99
12. Kirdeev A., Burkin K., Vorobev A., Zbirovskaya E., Lifshits G., Nikolaev K., Zelenskaya E., Donnikov M., Kovalenko L., Urvantseva I., Poptsova M. Machine learning models for predicting risks of MACEs for myocardial infarction patients with different *VEGFR2* genotypes. *Front. Med. (Lausanne)*, 2024; 11:1452239. doi: 10.3389/fmed.2024.1452239
13. Козлова Е.В., Старостин И.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Карпов Ю.А. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*, 2016; 11 (128): 17–22. [Kozlova E.V., Starostin I.V., Bulkina O.S., Lopukhova V.V., Karpov Yu.A. Clinical significance of collateral coronary blood flow in patients with coronary heart disease. *Doctor.Ru*, 2016; 11 (128): 17–22. (In Russ.)].
14. Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C., Achenbach S., Demaria A.N., Daniel W.G. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2011; 32 (3): 272–283. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq446>.
15. Alsanjari O., Chouari T., Williams T., Myat A., Sambu N., Blows L., Cockburn J., de Belder A., Hildick-Smith D. Angiographically visible coronary artery collateral circulation improves prognosis in patients presenting with acute ST segment-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2020; 96 (3): 528–533. doi: 10.1002/ccd.28532
16. Allahwala U.K., Nour D., Alsanjari O., Bhatia K., Nagaraja V., Khatri J.J., Cockburn J., Hildick-Smith D., Sakata Y., Ward M., Weaver J.C., Bhindi R. Prognostic implications of the rapid recruitment of coronary collaterals during ST elevation myocardial infarction (STEMI): a meta-analysis of over 14,000 patients. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2021; 51 (4): 1005–1016. doi: 10.1007/s11239-020-02282-6
17. Meier P., Hemingway H., Lansky A.J., Knapp G., Pitt B., Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2012; 33 (5): 614–621. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308
18. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The role of the VEGF family in coronary heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325

19. Медведева М.В. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) с риском развития ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований*, 2021; 7 (1): 32–43. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3 [Medvedeva M.V. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (*KDR*) gene with the risk of coronary heart disease. *Research Results in Biomedicine*, 2021; 7 (1): 32–43 (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3
20. 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
21. Buyschaert I., Schmidt T., Roncal C., Carmeliet P., Lambrechts D. Genetics, epigenetics and pharmacogenomics in angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008; 12 (6B): 2533–2551. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00515.x
22. Астраханцева И.Д., Урванцева И.А., Воробьев А.С., Николаев К.Ю. Патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции аторвастатином в высоких дозах у пациентов с острым коронарным синдромом. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 78–83. doi: 10.15372/ATER20180312 [Astrakhtantseva I.D., Urvantseva I.A., Vorobyev A.S., Nikolaev K.Yu. Pathophysiological and clinical aspects of high-dose atorvastatin cardioprotection in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2018; 14 (3): 78–83. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20180312

Сведения об авторах:

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, врач-кардиолог, 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, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Ирина Александровна Урванцева, канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, главный врач, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Максим Юрьевич Донников, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Людмила Васильевна Коваленко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Елена Михайловна Зеленская, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, аспирант кафедры кардиологии, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Ирина Дмитриевна Астраханцева, канд. мед. наук, зав. организационно-методическим отделом, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-1468-9780, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Игорь Валерьевич Марков, научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, e-mail: awilu@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, профессор кафедры кардиологии, Сургут, 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, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Galina I. Lifshits, doctor of medical sciences, head of the laboratory of personalized medicine, associate professor, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology, chief physician, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Maxim Yu. Donnikov, candidate of medical sciences, senior researcher, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Lyudmila V. Kovalenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of general pathology and pathophysiology, director of the Medical Institute, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Elena M. Zelenskaya, junior researcher at the laboratory of personalized medicine, graduate student of the department of cardiology, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Irina D. Astrakhtantseva, candidate of medical sciences, head of organizational and methodological department, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-1468-9780, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Igor V. Markov, researcher of the laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: awilu@mail.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of emergency therapy, professor of the department of cardiology, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Статья поступила 14.02.2025

После доработки 26.02.2025

Принята к печати 10.03.2025

Received 14.02.2025

Revision received 26.02.2025

Accepted 10.03.2025

