

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СВЯЗЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VEGFR2* С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Николаев К. Ю.<sup>1,2</sup>, Урванцева И. А.<sup>3</sup>, Батуева К. Ю.<sup>3</sup>, Апарцин К. А.<sup>4,5</sup>, Горохова А. В.<sup>5</sup>, Ганюков В. И.<sup>6</sup>, Кочергин Н. А.<sup>6</sup>, Зеленская Е. М.<sup>7</sup>, Лифшиц Г. И.<sup>7,2</sup>

**Цель.** Оценка ассоциаций аллельного варианта гена *VEGFR2* rs2305948 с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере (Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (СФО) (Новосибирск, Иркутск и Кемерово).

**Материал и методы.** Обследовано 258 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (Сургут, 78 пациентов) и СФО (Новосибирск, Иркутск и Кемерово, 180 пациентов). Всем пациентам выполнена коронарография и генетическое исследование (определение аллельного варианта гена *VEGFR2* rs2305948).

**Результаты.** У пациентов из Сургута аллельный вариант *VEGFR2*\*CC прямо связан с поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70% (ПТА) ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,031$ ), ПТА или стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50% ( $\chi^2=7,02$ ;  $p=0,008$ ), а у больных из городов СФО *VEGFR2* \*CT + \*TT прямо ассоциировано с гиперхолестеринемией (ГХС) ( $\chi^2=8,53$ ;  $p=0,003$ ). Сочетание аллельного варианта *VEGFR2*\*CC с ГХС прямо влияет на ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50% у пациентов с ОКС из Сургута (Exp (B) = 4,441; 95% CI (1,351; 14,601);  $p=0,014$ ). Комбинация аллельного варианта *VEGFR2*\*CC с ГХС прямо влияет на наличие стенозов не менее 70% в не менее, чем трех коронарных артерий как у пациентов из Сургута (Exp (B): 3,697; 95% CI (1,304; 10,486);  $p=0,014$ ), так и у пациентов из городов СФО Exp (B): 4,460; 95% CI (1,306; 15,236);  $p=0,017$ ).

**Заключение.** Аллельный вариант *VEGFR2*\*CC прямо влияет на наличие коронарного атеросклероза различной степени выраженности у пациентов с ОКС на Севере, а при сочетании *VEGFR2*\*CC с ГХС является фактором риска коронарного атеросклероза не только на Севере, но и в городах СФО.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 61–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-61-65>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, коронарный атеросклероз, аллельные варианты гена *VEGFR2*, гиперхолестеринемия, Север.

<sup>1</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск; <sup>3</sup>Сургутский государственный университет, Сургут; <sup>4</sup>ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск; <sup>5</sup>ГБУЗ Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск; <sup>6</sup>ФГБУН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>7</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Николаев К. Ю.\* — профессор кафедры внутренних болезней, зав. лабораторией неотложной терапии, Урванцева И. А. — зав. кафедрой кардиологии, Батуева К. Ю. — аспирант кафедры, Апарцин К. А. — зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, зав. лабораторией клинических исследований, Горохова А. В. — н.с. лаборатории клинических исследований, врач, Ганюков В. И. — зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Кочергин Н. А. — н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[nikolaevky@yandex.ru](mailto:nikolaevky@yandex.ru)

ГХС — гиперхолестеринемия, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий, СФО — Сибирский федеральный округ, *VEGFR2* — рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов.

Рукопись получена 29.06.2017

Рецензия получена 09.08.2017

Принята к публикации 16.08.2017

## REGIONAL ASPECTS OF THE GENE POLYMORPHISM *VEGFR2* WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Nikolaev K. Yu.<sup>1,2</sup>, Urvantseva I. A.<sup>3</sup>, Batueva K. Yu.<sup>3</sup>, Apartsin K. A.<sup>4,5</sup>, Gorokhova A. V.<sup>5</sup>, Ganyukov V. I.<sup>6</sup>, Kochergin N. A.<sup>6</sup>, Zelenskaya E. M.<sup>7</sup>, Lifshits G. I.<sup>7,2</sup>

**Aim.** Evaluation of the associations of allele variant of gene *VEGFR2* rs2305948 with atherosclerotic lesion of coronary arteries in acute coronary syndrome (ACS) patients in the North (Surgut city) and big cities of the Siberian Federal District (SFD) (Novosibirsk, Irkutsk, Kemerovo).

**Material and methods.** Totally, 258 consecutive ACS patients investigated, at admission to cardiological in-patient clinics of big cities of the North (Surgut, 78 patients) and SFD (180 patients). All patients underwent coronary arteriography and genetic test (the allele variant assessment *VEGFR2* rs2305948).

**Results.** In Surgut patients the allele variant *VEGFR2*\*CC is directly linked with the lesion of proximal and intermediate part of three main arteries >70% (PTA) ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,031$ ), PTA and left main stem stenosis >50% ( $\chi^2=7,02$ ;  $p=0,008$ ), and in patients from SFD *VEGFR2* \*CT + \*TT is directly associated with hypercholesterolemia (HC) ( $\chi^2=8,53$ ;  $p=0,003$ ). Combination of allele variant *VEGFR2*\*CC with HC directly influences PTA of stem stenosis >50% in ACS patients in Surgut (Exp (B) = 4,441; 95% CI (1,351; 14,601);  $p=0,014$ ). Combination of allele variant *VEGFR2*\*CC with HC directly influences stenosis >70% existence in at least three coronary arteries, in Surgut patients (Exp (B): 3,697; 95% CI (1,304; 10,486);  $p=0,014$ ), as in SFD patients Exp (B): 4,460; 95% CI (1,306; 15,236);  $p=0,017$ ).

**Conclusion.** Allele variant *VEGFR2*\*CC does directly influence the existence of coronary atherosclerosis of various grade severity in patients with ACS in the North, and if combined with *VEGFR2*\*CC and HC is also a risk factor for coronary atherosclerosis not only in the North but in SFD cities as well.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 61–65

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-61-65>

**Key words:** acute coronary syndrome, coronary atherosclerosis, allele variants of *VEGFR2*, hypercholesterolemia, the North.

<sup>1</sup>SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of SD RAS, Novosibirsk;

<sup>2</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk; <sup>3</sup>Surgut State University, Surgut; <sup>4</sup>Irkutsk Scientific Center of SD RAS, Irkutsk; <sup>5</sup>Irkutskaya Oblast Clinical Hospital of the "Sign of Honour" Award, Irkutsk; <sup>6</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>7</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

| Показатели  | Пациенты с ОКС из Сургута (n=78) | Пациенты с ОКС из городов СФО (n=180) | p      |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Мужской пол, n (%)  | 61 (79,2)                        | 134 (74,4)                            | 0,412  |
| Возраст, годы (M±SD)  | 58,1±10,4                        | 59,7±11,4                             | 0,278  |
| ИМ до 45 лет, n (%)   | 5 (6,4)                          | 15 (8,3)                              | 0,596  |
| Ранее перенесенный ИМ, n (%)                                | 23 (20,2)                        | 27 (14,9)                             | 0,241  |
| Наличие АГ, n (%)   | 61 (78,2)                        | 126 (70,0)                            | 0,175  |
| Наличие ГХС, n (%)  | 25 (32,1)                        | 25 (13,9)                             | 0,001  |
| ФВ <45%, n (%)  | 6 (7,7)                          | 7 (3,9)                               | 0,200  |
| ХБП, n (%)  | 0 (0)                            | 1 (0,6)                               | 0,510  |
| СД, n (%)   | 13 (16,7)                        | 20 (11,1)                             | 0,220  |
| Наследственная отягощенность по ССЗ, n (%)                  | 10 (12,8)                        | 30 (16,7)                             | 0,433  |
| Курение, n (%)  | 36 (46,2)                        | 97 (53,4)                             | 0,254  |
| Бифуркационный стеноз КА, n (%)                             | 14 (17,9)                        | 9 (5,0)                               | 0,001  |
| Наличие стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА, n (%) | 25 (32,1)                        | 36 (20,0)                             | 0,039  |
| Стеноз ствола ЛКА не менее 50%, n (%)                       | 5 (6,4)                          | 2 (1,1)                               | 0,028  |
| ПТА, n (%)  | 13 (16,7)                        | 17 (9,4)                              | 0,097  |
| ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50%, n (%)                  | 18 (23,1)                        | 19 (10,6)                             | 0,008  |
| VEGFR2 *CC, n (%)   | 60 (76,9)                        | 141 (78,3)                            | 0,802  |
| VEGFR2 *CT + *TT, n (%)                                     | 18 (23,1)                        | 39 (21,7)                             | 0,802  |
| VEGFR2 *TT, n (%)   | 0 (0)                            | 3 (1,7)                               | 0,566  |
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС, n (%)                             | 21 (26,9)                        | 14 (7,8)                              | 0,0004 |

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертония, ГХС — гиперхолестеринемия, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, VEGFR2 — рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов.

Известно, что эндотелиальная дисфункция при коронарном атеросклерозе ассоциирована с полиморфизмом ряда генов, определяющих функцию эндотелия [1, 2]. В последние годы активно изучается влияние аллельных вариантов гена рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*), регулирующего функцию эндотелия, на течение коронарной болезни сердца [3]. Ввиду того, что в российских регионах и в частности в Сибири отмечаются существенные различия в этнической структуре населения [4] целью настоящего исследования явилась оценка ассоциаций аллельного варианта гена *VEGFR2* rs2305948 с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере (Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (Новосибирск, Иркутск и Кемерово).

### Материал и методы

В исследование включено 258 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 78 пациентов) и Сибирского федерального округа (СФО) России (гг. Новосибирск, Иркутск и Кемерово, 180 пациентов). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одо-

брено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. Всем пациентам проведена коронарография и эхокардиография. Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) не менее 50%, а также поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий (ПТА) более 70%, или стеноз ствола ЛКА более 50% рассматривались как проявления тяжелого коронарного атеросклероза [5]. Кроме этого, определялось наличие бифуркационного стеноза КА и наличие стенозов не менее 70% в не менее чем в трех КА. Также всем пациентам было проведено генетическое исследование. Определение *VEGFR2* rs2305948 проводили методом полимеразной цепной реакции на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Гиперхолестеринемия (ГХС) определялась по критериям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016г).

При статистической обработке ассоциации между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Для многофакторного анализа применялись бинарная логистическая регрессия. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимо-

Таблица 2

**Ассоциации аллельных вариантов VEGFR2 с характеристиками коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО**

| Ассоциации  | Пациенты с ОКС из Сургута (n=78) | Пациенты с ОКС из городов СФО (n=180) |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|
| VEGFR2 *CC — ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50%                                | $\chi^2=7,02$ ; p=0,008          | $\chi^2=0,432$ ; p=0,511              |
| VEGFR2 *CC — ПТА  | $\chi^2=4,68$ ; p=0,031          | $\chi^2=1,09$ ; p=0,372               |
| VEGFR2 *AA — Количество стенозов КА   | r=0,263; p=0,020                 | r=-0,013; p=0,867                     |
| VEGFR2 *CT + *TT — ГХС  | $\chi^2=1,04$ ; p=0,308          | $\chi^2=8,53$ ; p=0,003               |
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС — Стеноз ствола ЛКА                                    | r=0,289; p=0,010                 | r=0,013; p=0,863                      |
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС — ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50%                  | $\chi^2=9,75$ ; p=0,002          | $\chi^2=1,90$ ; p=0,171               |
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС — Стеноз ствола ЛКА более 50%                          | $\chi^2=7,65$ ; p=0,017          | $\chi^2=0,71$ ; p=1                   |
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС — Наличие стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА | $\chi^2=11,76$ ; p=0,001         | $\chi^2=5,92$ ; p=0,015               |

**Сокращения:** VEGFR2 — рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, ЛКА — левая коронарная артерия, КА — коронарные артерии, ГХС — гиперхолестеринемия.

сти для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

### Результаты

Результаты сопоставления клинических характеристик сравниваемых групп пациентов с ОКС представлены в таблице 1.

Определено, что в группе пациентов из Сургута чаще, чем в группе больных из городов СФО отмечалась ГХС, бифуркационный стеноз КА, наличие стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА, стеноз ствола ЛКА не менее 50%, а также ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50%. По частоте аллельных вариантов VEGFR2 сравниваемые группы не различались, при этом, сочетание аллельного варианта VEGFR2 \*CC с ГХС встречалось чаще у пациентов с ОКС из г. Сургут.

Оценены ассоциации с характеристиками тяжести поражения коронарного русла (табл. 2).

У пациентов с ОКС из Сургута аллельный вариант VEGFR2 \*CC прямо связан с ПТА, ПТА или стенозом ствола ЛКА более 50%, а у больных из городов СФО VEGFR2 \*CT+\*TT прямо ассоциирован с ГХС. Сочетание аллельного варианта VEGFR2 \*CC с ГХС у пациентов с ОКС из г. Сургут прямо связано со стенозом ствола ЛКА, стенозом ствола ЛКА более 50%, а также ПТА или стенозом ствола ЛКА более 50%. Кроме этого, вышеуказанное сочетание в обеих группах положительно коррелировало с наличием стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА.

Проведен многофакторный анализ влияния основных факторов риска коронарного атеросклероза и аллельного варианта VEGFR2 \*CC в сочетании с ГХС на ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50% у пациентов с ОКС из Сургута (табл. 3).

Выявлено, что сочетание аллельного варианта VEGFR2 \*CC с ГХС прямо влияет на ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50% у больных с ОКС из г. Сургут независимо от мужского пола, возраста и курения.

Таблица 3

**Многофакторный анализ влияния ряда факторов риска и аллельного варианта VEGFR2 \*CC в сочетании с ГХС на ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50% у пациентов с ОКС из Сургута**

| Независимые переменные   | Exp (B) | 95% CI (Lower; Upper) | p     |
|--------------------------|---------|-----------------------|-------|
| VEGFR2 *CC + Наличие ГХС | 4,441   | 1,351; 14,601         | 0,014 |
| Мужской пол              | 1,517   | 0,295; 7,810          | 0,618 |
| Возраст                  | 1,047   | 0,981; 1,118          | 0,169 |
| Курение                  | 1,284   | 0,336; 4,905          | 0,714 |

**Сокращения:** VEGFR2 — рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов, ГХС — гиперхолестеринемия.

Кроме этого, с помощью регрессионных анализов определено, что сочетание VEGFR2 \*CC и ГХС и прямо определяло наличие стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА также независимо от вышеперечисленных факторов, как у пациентов с ОКС из Сургута (Exp (B): 3,697; 95% CI (1,304; 10,486); p=0,014), так и у больных из городов СФО (Exp (B): 4,460; 95% CI (1,306; 15,236); p=0,017).

### Обсуждение

Ранее продемонстрировано, что дисфункция эндотелия прямо сопряжена с тяжестью течения ОКС и коронарного атеросклероза [6, 7]. Рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) играет ключевую роль в регуляции функции эндотелия сосудов, участвует в специфических внутриклеточных сигнальных каскадах, приводящих к пролиферации эндотелиальных клеток, а также определяющих выживаемость и проницаемость эндотелия [8]. Атерогенное значение VEGFR2 в настоящее время активно обсуждается ввиду того, что на экспериментальных моделях продемонстрирован его атерогенный эффект, связанный с тем, что дефицит гена

*VEGFR2* проявляется аномалиями сосудистого русла и дефектами в образовании эндотелиальных клеток. При этом, идентифицировано три однонуклеотидных полиморфизма гена *VEGFR2*, значимо ассоциированных с коронарным атеросклерозом: +1192C > T (rs2305948), -604T > C (rs2071559), и +1719A > T (rs1870377) [9, 10]. В нашем исследовании изучался однонуклеотидный полиморфизм +1192C > T (rs2305948) и обнаружено, что у пациентов с ОКС из Сургута аллельный вариант *VEGFR2* \*CC прямо связан с тяжелым коронарным атеросклерозом (ПТА, а также ПТА или поражение ствола ЛКА более 50%). В ранее проведенном исследовании, в китайской популяции у пациентов с коронарной болезнью сердца определено преобладание другого аллельного варианта — *VEGFR2* \*TT (56% случаев), а у лиц без этого заболевания данный вариант встречался существенно реже (36%) [11]. Следует отметить, что среди больных с ОКС в Сургуте аллельный вариант *VEGFR2* \*TT не выявлен вообще, а в Новосибирске, Иркутске и Кемерово встречался крайне редко (1,7%). Таким образом, в российской популяции, у проживающих на Севере пациентов с ОКС, аллельный вариант *VEGFR2* \*CC ассоциирован с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла. Кроме этого у больных с ОКС в Сургуте обнаружены прямые ассоциации тяжелого коронарного атеросклероза с сочетанием аллельного варианта *VEGFR2* \*CC и ГХС и определено прямое влияние этого сочетания на поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70% или поражение ствола ЛКА более 50%. Также прямая связь такого сочетания и его определяющее влияние на наличие стенозов не менее 70% в не менее чем 3-х КА определена как у пациентов с ОКС в Сургуте, так и у больных из Новосибирска, Иркутска и Кемерово. В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о влиянии сочетания однонуклеотидных полиморфизмов гена *VEGFR2* с дислипидемиями на характеристики коронарного атеросклероза. Предполагаем, что у пациентов с ОКС, проживающих в городах Севера и Сибири такое сочетание является определяющим фактором в поражении коронарных артерий различной степени тяжести. Возможным механизмом этого является негативное влияние ГХС на количество *VEGFR2* в эндотелии вследствие их эндосом-

альной деградации [12] и как следствие, усиление выявленного в настоящем исследовании атерогенного эффекта аллельного варианта *VEGFR2* \*CC. Хотя в нашем исследовании не изучался этнический состав сравниваемых групп, мы полагаем, что различия в ассоциациях аллельного варианта *VEGFR2* \*CC с показателями коронарного атеросклероза в сравниваемых выборках пациентов связаны с региональными этническими особенностями. Так, в Сургуте русские составляют 73,2%, украинцы 6,8%, татары 6,0%, башкиры 2,0%. В Иркутске доля русских — 93,5%, украинцев — 1,4%, бурятов — 1,0%, а в Кемерово русские составляют 94,4%, татары — 1,3% [13].

В проведенном нами исследовании выявлена прямая ассоциация ГХС с аллельным вариантом *VEGFR2* \*СТ+\*ТТ у пациентов с ОКС из городов СФО. ГХС, участвуя в активации перекисного окисления липидов, является одним из ключевых факторов дисфункции эндотелия при ОКС [14]. Предполагается, что *VEGFR2* участвует в процессе адаптации к оксидативному стрессу [15] и это, вероятно, обуславливает вышеуказанную связь.

### Заключение

В выборке пациентов с ОКС из Сургута аллельный вариант *VEGFR2* \*CC прямо связан с тяжелым коронарным атеросклерозом (поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, а также наличие такого поражения или стеноза ствола ЛКА более 50%). В этой выборке пациентов аллельный вариант *VEGFR2* \*CC является независимым фактором риска поражения проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70% или стеноза ствола ЛКА более 50%). Для пациентов с ОКС как Сургута, так и городов Сибирского федерального округа (Новосибирск, Иркутск и Кемерово) сочетание аллельного варианта *VEGFR2* \*CC с ГХС прямо определяет наличие атеросклеротических стенозов не менее 70% в не менее чем трех КА. Таким образом, аллельный вариант *VEGFR2* \*CC прямо влияет на наличие коронарного атеросклероза различной степени выраженности у пациентов с ОКС на Севере, а при сочетании *VEGFR2* \*CC с ГХС является фактором риска коронарного атеросклероза в городах СФО.

### Литература

1. Popova LV, Nikolaev KYu, Nikolaeva AA, Voronina EN. The features of myocardial infarction clinical course at gene of endothelial NO-synthase polymorphisms. Klin. Med. (Mosk). 2008; 86 (4): 32-5. (In Russ.) Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А., Воронина Е.Н. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы. Клиническая медицина. 2008; 86 (4): 32-5.
2. Kireeva VV, Koch NV, Lifshits GI, Apartsin KA. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutical aspects. Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 64-8 DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-64-68 (In Russ.) Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцын К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2014; 10 (114): 64-8. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
3. Li L, Pan Y, Dai L, et al. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. Med. Sci. Monit. 2016; 22: 31-40.
4. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. Pharmacogenomics Pers Med. 2017; 10: 107-14.
5. Daoulah A, Elkhateeb OE, Nasser SA, et al. Socioeconomic Factors and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Multicentre Study of Arabian Gulf States. Open Cardiovasc Med J. 2017; 11: 47-57.

6. Nikolaeva AA, Lifshits GI, Shterental IS, et al. The characteristics of neuroendocrine regulatory disorders in acute myocardial infarct in relation to the severity of the course of the disease. *Kardiologiia*. 1993; 33 (11): 60-3. (In Russ.) Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш., и др. Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания. *Кардиология*. 1993; 33 (11): 60-3.
7. Popova LV, Nikolaev KYu, Nikolaeva AA. Susceptibility to endothelium-dependent vasoactive agents in patients with coronary artery calcinosis. *Angiol. Sosud. Khir.* 2007; 13 (4): 21-4. (In Russ.) Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. Сосудистая реактивность к эндотелий-зависимым вазоактивным веществам при кальцинозе коронарных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13 (4): 21-4.
8. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal* 2007; 19: 2003-12.
9. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol.* 2017; 12: 18-34.
10. Qiu S, Wu T, Wang P, et al. The association between VEGFR gene polymorphisms and stroke: a meta-analysis. *PloS One.* 2016; 11 (3): e0151371.
11. Liu D, Song J, Ji X. et al. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (19): e3413.
12. Jin F, Hagemann N, Brockmeier U, et al. LDL attenuates VEGF-induced angiogenesis via mechanisms involving VEGFR2 internalization and degradation following endosome-trans-Golgi network trafficking. *Angiogenesis.* 2013; 16 (3): 625-37.
13. Volume of official publication of the results of the 2010 All-Russian Population Census. Volume 4. National composition and language skills, citizenship: 742-845. (In Russ.) Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство: 742-845.
14. Nikolaeva AA, Nikolaev KYu, Nikolaeva EI, et al. Relationship of vascular reactivity to blood lipid spectrum and lipid peroxidation in unstable angina. *Ter. Arkh.* 1998; 70 (12): 13-5. (In Russ.) Николаева А.А., Николаев К.Ю., Николаева Е.И. и др. Соотношение сосудистой реактивности с липидным спектром крови и состоянием перекисного окисления липидов при нестабильной стенокардии. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (12): 13-5.
15. Zhang M, Jiang L. Oxidized low-density lipoprotein decreases VEGFR2 expression in HUVECs and impairs angiogenesis. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12 (6): 3742-8.