

ПОЛИМОРФИЗМ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF RS699947 И RS3025039) У ПАЦИЕНТОВ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19

Шевченко А. В.¹,
Коненков В. И.¹,
Карасева А. А.¹,
Афанасьева А. Д.¹,
Логвиненко И. И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация.

POLYMORPHISM OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR GENE REGULATORY REGIONS (VEGF RS699947 AND RS3025039) IN PATIENTS OF THE WEST SIBERIAN OF RUSSIA WHO HAD COVID-19

Shevchenko A.V.^a,
Konenkov V. I.^a,
Karaseva A. A.^a,
Afanaseva A. D.^a,
Logvinenko I. I.^a

^a Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation.

Резюме

VEGF-A считается одним из значимых цитокинов, связанных с ангиогенезом, повышение сывороточного уровня которого выявлено при коронавирусной инфекции COVID - 19 и показана его ассоциированность с тяжестью течения и смертностью. В регуляторных областях кодирующего VEGF гена выявлен ряд полиморфных сайтов, влияющих на уровень экспрессии и связанных с уровнем его белковой продукции. Полиморфизм *VEGF*-2758 C/A (rs699947) расположен в промоторной области гена. При этом *VEGF*-2578 CC генотип ассоциирован с более высоким уровнем продукции относительно других генотипов. Полиморфизм *VEGF* 936 C/T (rs3025039) расположен в 3' нетранслируемой области гена *VEGF* и аллель T ассоциирован со сниженным плазменным уровнем белка. Цель исследования – анализ ассоциированности полиморфных позиций регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) с тяжестью течения заболевания и сердечно-сосудистыми проблемами у пациентов Западно-Сибирского региона России перенесших COVID - 19. В исследование включено 260 пациентов, переболевших COVID - 19 с разной степенью тяжести. При обследовании учитывалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе и впервые возникших после COVID - 19. Генотипирование *VEGF* rs699947 и *VEGF* rs3025039 осуществляли методом TagMan зондов. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера. Нами не выявлено различий в распределении частот генотипов единичных полиморфных позиций и сложного генотипа *VEGF*-2578/ *VEGF*+936 между группами с разной степенью тяжести протекания заболевания – тяжелой - средней – легкой как в общей группе пациентов, так и в subgroup пациентов, отягощенных наличием сердечно – сосудистых заболеваний в анамнезе. Кроме того, не выявлено достоверно значимых различий между пациентами с вновь возникшими сердечно - сосудистыми осложнениями после перенесенной инфекции относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений, как по единичным генотипам, так и в комплексах *VEGF*-2578/*VEGF*+936. По нашим данным функциональный полиморфизм *VEGF* гена в анализируемых позициях не ассоциирован ни с тяжестью течения COVID - 19, ни с сердечно – сосудистыми нарушениями при заболевании. Изменения уровня VEGF при развитии инфекционного заболевания, может быть связано с изменением факторов на него влияющих, что требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: COVID - 19, тяжесть течения, сердечно-сосудистые заболевания, *VEGF* полиморфизм, регуляторные регионы гена, постковидные осложнения.

Abstract

VEGF-A is the significant cytokines associated with angiogenesis, an increase in serum levels of which was detected in coronavirus infection with COVID - 19 and its association with severity and mortality was shown. A number of polymorphic sites have been identified in the VEGF regulatory regions are associated with its level. The VEGF-2758 (rs699947) is located in the promoter region of the gene and VEGF-2578 CC genotype is associated with a higher level of production. The VEGF 936 (rs3025039) is located in the 3' untranslated region of the VEGF gene and the T allele is associated with a reduced plasma protein level. The aim of the study was to analyze the association of polymorphic positions of the regulatory regions of the VEGF gene (rs699947 and rs3025039) with the severity of the disease and cardiovascular problems in patients of the West Siberian region of Russia who suffered from COVID-19. The study included 260 patients with COVID - 19 with varying degrees of severity. The examination took into account the presence of the history of cardiovascular diseases (CVD) and those that first appeared after diseases. VEGF rs699947 and VEGF rs3025039 were genotyped using TagMan probes. The reliability of differences in the distribution frequencies of the studied features in the groups was determined using a two-way version of the exact Fisher test. We found no differences in the genotypes frequency distribution of single polymorphic positions and the complex VEGF-2578/ VEGF+936 between groups with varying degrees of severity of the disease – severe, moderate, and mild, both in the general group of patients and in the subgroup of patients with CVD history. In addition, there were no significantly significant differences between patients with newly emerged CVD after infection compared to patients without similar complications, both in single genotypes and in VEGF-2578/ VEGF+936 complexes. According to our data, the functional polymorphism of the VEGF gene in these positions is not associated with either the severity of COVID - 19 or with cardiovascular disorders in the disease. Changes in VEGF levels may be due to changes in factors affecting it, which requires additional study.

Keywords: COVID - 19, severity of course, cardiovascular diseases, *VEGF* polymorphism, regulatory regions of the gene, postcovid complications.

1 Введение

Анализ прошедшей пандемии COVID - 19 показал связь заболевания с сосудистыми нарушениями у пациентов, опосредованные эндотелиальной дисфункцией [13]. Показано, что такие нарушения не только способствуют более высокому уровню смертности в случаях тяжелого заболевания, но и поражают различные системы и органы, включая легочную сосудистую сеть, сердце, ноги, селезенку, мозг [4, 15]. Предполагают, что подобные изменения, наряду с гипоксией, могут быть следствием патологического ангиогенеза [13]. Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы являются ключевыми регуляторами ангиогенеза. VEGF-A считается значимым цитокином, связанным с ангиогенезом и внутренним модулятором, играющим решающую роль в поддержании целостности эндотелиального слоя в сосудистой стенке [20]. Основным триггером секреции VEGF является гипоксия тканей, действие различных коагулопатических сигнальных молекул, таких как прокоагуляционные, антикоагуляционные и профибринолитические медиаторы [11]. Отмечено, что у лиц с диагнозом COVID - 19 наблюдается повышенная экспрессия различных проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов [2, 7].

В ряде исследований выявлено повышение сывороточного уровня VEGF при COVID - 19 по сравнению со здоровыми контрольными группами [17, 22] и показана корреляция уровней VEGF со смертностью и тяжестью заболевания [6, 19, 25]. Однако, несмотря на наблюдаемую корреляцию между уровнями VEGF в сыворотке и тяжестью COVID - 19, точные патофизиологические механизмы изменения уровней VEGF при заболевании остаются неясными.

В регуляторных областях кодирующего VEGF гена выявлен ряд полиморфных сайтов, влияющих на уровень экспрессии и связанных с уровнем его белковой продукции. Полиморфизм *VEGF*-2758C/A (rs699947) расположен в промоторной области гена, и ассоциирован с уровнем общего холестерина и ЛПВП, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, патологией периферических артерий. При этом *VEGF*-2578 CC генотип ассоциирован с более высоким уровнем продукции относительно других генотипов [21, 27]. Полиморфизм *VEGF* 936C/T (rs3025039) расположен в 3' нетранслируемой области гена *VEGF* и аллель T ассоциирован со сниженным плазменным уровнем белка [18]. Показана ассоциированность данного полиморфного сайта с сердечно-сосудистыми заболеваниями, тромбозами [26].

Цель исследования – анализ ассоциированности полиморфных позиций регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) с тяжестью течения заболевания и сердечно-сосудистыми проблемами у пациентов Западно-Сибирского региона России перенесших COVID - 19.

2 Материалы и методы

Пациенты. В исследование включено 260 пациентов в возрасте 26-84 года (47,5% мужчины), средний возраст составил 53,09±13,22 года. Критерии

включения в исследование: наличие COVID - 19, подтвержденное положительным анализом - РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARSCoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболеваниями в фазе обострения или неполной ремиссии. Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020). В ходе исследования учитывались пол, возраст, наличие хронических заболеваний в анамнезе, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Каждый пациент проходил анкетирование. Обследование больных проводилось стандартизированной бригадой скрининга. В группе лиц с развитым постковидным синдромом выявлялись впервые возникшие сердечно-сосудистые заболевания, а также декомпенсация уже имеющихся до инфицирования COVID - 19 заболеваний сердечно-сосудистой системы (ТИА, АГ, ХСН, дислипидемия, вероятная ИБС, нарушения ритма). Диагнозы выставлялись врачом-кардиологом на основании данных анамнеза и результатов проведенных исследований. Пациенты были разделены на 3 группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения COVID - 19 в соответствии с российскими методическими рекомендациями [1]: 1 группа - 122 пациента с легким течением, 2 группа - 124 пациента со среднетяжелым течением, 3 группа — 14 пациентов с тяжелым течением инфекции.

Генотипирование. Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP - single nucleotide polymorphism) *VEGF*- *A2578C* (rs699947) промоторного региона и *VEGF*+*C936T* (rs3025039) 3' нетранслируемого региона гена. Генотипирование осуществляли методом TagMan зондов с использованием коммерческих тест-систем (Синтол, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистический анализ. Статистическая обработка включала анализ частот встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц.

3 Результаты

Нами проведен анализ распределения частот генотипов регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) в группе пациентов, переболевших COVID - 19. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди - Вайнберга (таблица 1). Не выявлено различий при анализе единичных исследуемых полиморфных

позиций между группами с разной степенью тяжести протекания заболевания – тяжелой - средней – легкой (таблица 2). Также группы со средней и тяжелой степенью протекания инфекционного процесса не отличались по распределению частот сложного генотипа *VEGF*-2578/ *VEGF*+936 относительно пациентов перенесших COVID - 19 в легкой форме (данные в таблицах не представлены).

Исходя из того, что пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями могут переносить COVID - 19 тяжелее, мы провели анализ полиморфизма *VEGF* гена в этой группе переболевших. Нами не выявлено статистически значимых различий в распределении как единичных генотипов между пациентами с разной тяжестью течения инфекционного процесса, так и *VEGF*-2578/*VEGF*+936 генотипов (данные в таблицах не представлены). В таблице 3 представлены данные об отсутствии различий распределения частот анализируемых генотипов между переболевшими в средней+ тяжелой форме относительно легкой в группе пациентов с кардиологическими проблемами в анамнезе до заболевания COVID - 19.

Из 260 пациентов переболевших COVID - 19 не имели в анамнезе сердечно-сосудистых нарушений до перенесенной коронавирусной инфекции. При этом в группе лиц (15 человек) с развитым постковидным синдромом были выявлены впервые возникшие ССЗ. Предполагая, что сердечно-сосудистые проблемы после COVID - 19 могут быть связаны, в том числе и с ангиогенезом, мы провели анализ полиморфизма *VEGF* в данной группе (таблица 4). Однако нами не были выявлены статистически значимые различия между пациентами с вновь возникшими сердечно-сосудистыми осложнениями относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений, как по единичным генотипам, так и в комплексах *VEGF*-2578/*VEGF*+936.

4 Обсуждение

Исследования *VEGF*-А в контексте инфекционных заболеваний указывают на его значительную роль в сосудистых и воспалительных реакциях при развитии инфекционного процесса. Выявлено, что вирусы используют клеточный сигнальный аппарат человека для повышения экспрессии *VEGF* и участия в патогенезе как онкогенных вирусов, таких как вирус герпеса саркомы Капоши и вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатитов, так и неонкогенных вирусов, таких как вирус простого герпеса (HSV-1), вирус Денге, вирус гриппа [5]. Механизмы вирусного влияния на ангиогенез могут различаться. Некоторые вирусы приносят свой гомолог *VEGF* в инфицированный хозяин, другие вирусы активируют определенные воспалительные медиаторы, что приводит к повышению регуляции экспрессии *VEGF*, часть вирусов напрямую активируют регуляторные регионы *VEGF* гена для усиления его экспрессии собственными эффекторными белками [5]. Несомненна роль *VEGF* и в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 [14]. Показана значительная корреляция уровней *VEGF* в сыворотке и корреляция с прогнозом заболевания у пациентов с COVID-19 [6].

Кроме того, взаимодействие VEGF с другими медиаторами воспаления, в частности его влияние на функцию макрофагов и выработку цитокинов, объясняет связь с синдромом цитокинового шторма, часто наблюдаемого у пациентов с тяжелым течением COVID - 19 [24]. Это свидетельствует в пользу того, что VEGF играет определенную роль в патогенезе COVID - 19 и подтверждает гипотезу о том, что VEGF может быть критически важным медиатором в прогрессировании болезни, особенно при ее тяжелых формах, когда преобладают воспалительные и сосудистые осложнения [6]. Изменчивость экспрессии VEGF, определяется, в том числе и функциональным полиморфизмом VEGFA гена [31], и может отражаться на характере протекания инфекционного процесса. Мы, однако, не выявили связи двух анализируемых нами SNP регуляторных регионов гена с тяжестью протекания COVID - 19 в анализируемой группе. Аналогичные результаты получены и другими исследователями, проанализировавшие три полиморфные позиции VEGF-936 C/T, VEGF-634 G/C VEGF-2578 C/A и не обнаружившие никакой связи с тяжестью COVID - 19 [7]. Стоит отметить, что это единственные опубликованные на сегодняшний день данные об ассоциированности полиморфизма в этих позициях регуляторных регионов гена с тяжестью протекания инфекционного процесса, в отличие от множества публикаций о связи тяжести заболевания с сывороточными уровнями VEGF.

Считается, что повышенные уровни VEGF, зарегистрированные во время инфекции SARS-CoV-2, указывают на широко распространенное микрососудистое повреждение [8]. Противостоя стыковке VEGF с корецептором NRP-1, белок S вируса может нарушать физиологические пути, участвующие в ангиогенезе. Одним из последствий может быть увеличение несвязанных форм VEGF, которые могут взаимодействовать с другими рецепторами. У лиц, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдались повышенные уровни VEGF в плазме и сыворотке как во время острой болезни, так и в период выздоровления, что может быть причиной диффузного микрососудистого и неврологического повреждения [14, 23]. Высокие уровни VEGF связывают и с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперхолестеринемию, диабет, гипертонию и гипергликемию, атеросклероз, а также с развитием ишемической болезни сердца, инсультами, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Кроме того, повышенная активность VEGF может быть связана и с воспалением, способствующим развитию ИБС [12].

По некоторым данным, расположенный в промоторной области VEGF rs699947 AA ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых патологий, включая ИБС, инсульт и врожденные пороки сердца, а аллель A rs699947 - с общим холестерином, ЛПНП и аполипопротеином В [10, 28], а генотип VEGF rs3025039 CT ассоциирован со сниженными уровнями VEGF, а также со снижением риска проявления ИБС и СД2 [12]. Кроме того показано, что данные полиморфизмы могут влиять на экспрессию VEGF на уровне сердечной ткани, хотя существенных различий, связанных с

однонуклеотидным полиморфизмом, в сывороточных уровнях пациентов не обнаружено [16].

Закономерно возникает вопрос о связи функционального полиморфизма гена одного из значимых факторов ангиогенеза с кардиоваскулярными проблемами при инфицировании SARS-CoV-2 и с их развитием в постковидном периоде. Румынскими исследователями выявлена связь *VEGF-2578C/A* полиморфизма с разницей в давлении наполнения желудочка, а генотипа *VEG-936C/T* с изменениями сердечной функции и субклиническим атеросклерозом у пациентов с длительным течением COVID [7]. В нашем исследовании не выявлено ассоциированности полиморфизма двух полиморфных позиций регуляторных регионов гена ни с разной тяжестью протекания COVID - 19 у пациентов с кардиоваскулярными проблемами в анамнезе, ни с их развитием после перенесенной инфекции. Подобное заключение сделано и узбекскими коллегами, не выявившими связи развития острого ишемического инсульта, индуцированного COVID - 19 с другой полиморфной позицией регуляторного региона гена *VEGF* [9].

5 Заключение

Несмотря на то, что исследователями показан повышенный уровень VEGF у пациентов с COVID - 19 и предлагается рассматривать этот лабораторный показатель как фактор тяжести протекания инфекционного процесса, проанализированных нами функциональный полиморфизм *VEGF* гена не ассоциирован ни с тяжестью течения болезни, ни с кардиологическими нарушениями при заболевании. Изменения уровня VEGF, может быть связано с изменением факторов на него влияющих, что требует дополнительного изучения.

Благодарности

Авторы благодарят лаборанта лаборатории клинической и экспериментальной лимфологии НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН Барсукову Галину Александровну за большой вклад в проведение исследований.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Соответствие частот полиморфных маркеров равновесию Харди-Вайнберга в анализируемой группе.

Table 1. Correspondence of the frequencies of polymorphic markers to the Hardy-Weinberg equilibrium in the analyzed group.

Полиморфная позиция	генотип	Пациенты N=260		χ^2	P
		Наблюдаемые частоты	Ожидаемые частоты		
Polymorphic position	genotype	Patients N=260		χ^2	P
		Observed frequencies	Expected frequencies		
VEGF-2578	CC	71	71,66	0,027	0,8691
	CA	131	129,67		
	AA	58	58,66		
VEGF+936	CC	169	173,68	3,775	0,0520
	CT	87	77,64		
	TT	4	8,68		

Таблица 2. Анализ распределения полиморфных маркеров между группами с разной степенью протекания Covid– 19.
Table 2. Analysis of the distribution of polymorphic markers between groups with varying degrees of Covid–19.

Полиморфная позиция	Пациенты с тяжелым течением COVID N=14(%)	Пациенты со средним течением COVID N=124(%)	Пациенты с легким течением COVID N=122(%)	OR (95%ДИ)	P	OR (95%ДИ)	P	OR (95%ДИ)	P	OR (95%ДИ)	P
Polymorphic position	Patients with severe COVID N=14(%)	Patients with the average course of COVID N=124(%)	Patients with mild COVID N=122(%)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
	1	2	3	1/3	1/3	2/3	2/3	1/2	1/2	(1+2)/3	(1+2)/3
VEGF-2578 CC	4(28,57)	32(25,81)	35(28,69)	0,99 (0,29-3,38)	1,00	0,86 (0,49-1,52)	0,67	1,15 (0,34-3,92)	0,76	0,88 (0,51-1,51)	0,68
VEGF-2578 CA	8(57,14)	66(53,22)	57(46,72)	1,52 (0,50-4,64)	0,57	1,3 (0,79-2,14)	0,37	1,17 (0,38-3,58)	1,00	1,32 (0,81-2,15)	0,32
VEGF-2578 AA	2(14,29)	26(20,97)	30(24,59)	0,51	0,52	0,81	0,54	0,63	0,73	0,78	0,46

				(0,11-2,41)		(0,45-1,48)		(0,13-2,98)		(0,43-1,40)	
VEGF+93 6 CC	10(71,43)	77(62,10)	82(67,21)	1,22 (0,36-4,13)	1,00	0,8 (0,47-1,35)	0,42	1,53 (0,45-5,14)	0,57	0,83 (0,50-1,39)	0,52
VEGF+93 6 CT	4(28,57)	44(35,48)	39(31,97)	0,85 (0,25-2,88)	1,00	1,17 (0,69-1,99)	0,59	0,73 (0,22-2,45)	0,77	1,14 (0,68-1,90)	0,69
VEGF+93 6 TT	0(0,00)	3(2,42)	1(0,82)	ns	ns	3,00 (0,31-29,25)	0,62	ns	ns	2,69 (0,28-26,20)	0,62

Примечания: OR – отношения шансов, I95- 95% ДИ -доверительный интервал OR, P- уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний), ns- несущественно

Notes: OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval for OR; P - level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided), ns- unimportant

Таблица 3. Анализ распределения полиморфных маркеров между группами пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами в анамнезе, переболевших COVID-19 с разной степенью тяжести.

Table 3. Analysis of the distribution of polymorphic markers between groups of patients with a history of cardiovascular problems who have had COVID-19 with varying degrees of severity.

Полиморфная позиция	генотип	Пациенты с ССЗ до перенесенного в средне-тяжелой форме COVID N=83(%)	Пациенты с ССЗ до перенесенного в легкой форме COVID N=71(%)	OR	95% ДИ	P
Polymorphic position	amino acid	Patients with CVD before moderate-severe COVID N=83(%)	Patients with CVD before mild COVID N=71(%)	OR	95% CI	P
VEGF-2578	CC	21(25,30)	21(29,58)	0,806	0,39-1,64	0,5893
	CA	43(51,81)	34(47,89)	1,710	0,62-2,21	0,6323
	AA	19 (22,89)	16(22,55)	1,021	0,47-2,17	1,0000
VEGF+936	CC	50(60,24)	45(63,38)	0,875	0,46-1,68	0,7409
	CT	31(37,35)	25(35,21)	1,097	0,57-2,12	0,8669
	TT	2(2,41)	1(1,41)	1,728	0,15-19,47	1,0000

Примечания: OR – отношения шансов, I95- 95% ДИ -доверительный интервал OR, P- уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний)

Notes: OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval for OR; P - level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two-sided)

Таблица 4. Анализ распределения полиморфных маркеров в группах пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенной коронавирусной инфекции относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений.

Table 4. Analysis of the distribution of polymorphic markers in groups of patients with cardiovascular complications after coronavirus infection relative to patients who had been ill without similar complications.

Полиморфная позиция	генотип	Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями N=15(%)	Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений N=91(%)	OR	95% ДИ	P
Polymorphic position	genotype	Patients with cardiovascular complications N=15(%)	Patients without cardiovascular complications N=91(%)	OR	OR_CI95	P
VEGF-2578	CC	2(13,33)	27(29,67)	0,365	0,08-1,73	0,2290
	CA	8(53,33)	46(50,55)	1,118	0,37-3,34	1,0000
	AA	5(33,34)	18(19,78)	2,028	0,62-6,67	0,3086
VEGF+936	CC	10(66,66)	64(70,33)	0,594	0,26-2,70	0,7681
	CT	5(33,34)	26(28,57)	1,250	0,39-4,01	0,7623
	TT	0(0,00)	1(1,10)	6,00	0,35-101,19	0,2779

Примечания: OR – отношения шансов, I95- 95% ДИ -доверительный интервал OR, P- уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний)

Notes: OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval for OR; P - level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two-sided)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Шевченко Алла Владимировна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики;

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул.Тимакова 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060;

адрес: ул.Тимакова 2, Новосибирск, Россия, 630060;

телефон: 8-952-901-36-80;

ORCID iD 0000-0001-5898-950X;

e-mail: shalla64@mail.ru

Shevchenko Alla V., PhD, Dr. Biol. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics;

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation, 630060, Timakov Str. 2;

address: Novosibirsk, Russia, 630060, Timakov Str. 2;

telephone: 8-952-901-36-80;

ORCID iD 0000-0001-5898-950X;

e-mail: shalla64@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Коненков Владимир Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный руководитель НИИКЭЛ - филиал ИЦиГ СО РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики;

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул.Тимакова 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060.

ORCID iD 0000-0001-7385-6270;

e-mail: vikonenkov@gmail.com

Konenkov Vladimir I., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics RICEL- Branch of IC&G SB RAS;

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation, 630060, Timakov Str. 2;

Карасева Александра Александровна – мл.науч.сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН;

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», ул. Б. Богаткова, 175/1, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630089

информация об авторах:

ORCID iD 0000-0002-0423-5021;

e-mail: Sas96@bk.ru

Karaseva Alexandra A., Junior Researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle IIPM — Branch of IC&G SB RAS;

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM - Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation, 630089, B. Bogatkova Str. 175/1;

e-mail: Sas96@bk.ru

Афанасьева Алёна Дмитриевна – канд.мед.наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН;

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», ул. Б. Богаткова, 175/1, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630089

информация об авторах:

ORCID iD 0000-0001-7875-1566;

e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Afanaseva Alena D., MD, PhD, head Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle IIPM — Branch of IC&G SB RAS;

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM - Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation, 630089, B. Bogatkova Str. 175/1;

e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН;

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», ул. Б. Богаткова, 175/1, г.
Новосибирск, Российская Федерация, 630089

информация об авторах:

ORCID iD 0000-0003-1348-0253;

e-mail: 111157@mail.ru

Logvinenko Irina I., Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Laboratory
of Preventive Medicine IIPM — Branch of IC&G SB RAS;

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of
Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM -
Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation, 630089, B. Bogatkova
Str. 175/1;

e-mail: 111157@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ПОЛИМОРФИЗМ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (*VEGF* RS699947 И RS3025039) У ПАЦИЕНТОВ
ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-
19

POLYMORPHISM OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
GENE REGULATORY REGIONS (*VEGF* RS699947 AND RS3025039) IN
PATIENTS OF THE WEST SIBERIAN OF RUSSIA WHO HAD COVID-19

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПОЛИМОРФИЗМ *VEGF* ПРИ COVID-19

VEGF POLYMORPHISM IN COVID-19

Ключевые слова: COVID - 19, тяжесть течения, сердечно-сосудистые
заболевания, *VEGF* полиморфизм, регуляторные регионы гена, постковидные
осложнения.

Keywords: COVID - 19, severity of course, cardiovascular diseases, *VEGF*
polymorphism, regulatory regions of the gene, postcovid complications.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 4,

Количество рисунков – 0.

08.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

N	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Doi:
1	Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. Ссылка активна на 30.08.2025 [	Profilaktika, diagnostika I lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versia 15 (22.02.2022). M.: Ministerstvo zdravooxranenia Rossijskoj Federatsii, 2022.(In Russ.).	https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
2	Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger .F, Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med., 2020, Vol.383, no.2, pp.120-128.	Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger .F, Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med., 2020, Vol.383, no.2, pp.120-128.	https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432
3	Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y.	Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y.	https://doi.org/10.1684/ecn.2011.0289

	Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. Eur Cytokine Netw. 2011, Vol.22, no.3, pp.154-158.	Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. Eur Cytokine Netw. 2011, Vol.22, no.3, pp.154-158	
4	Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med., 2021, Vol.31,no.3,pp.143-160.	Ali M.A.M., Spinler .SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med., 2021, Vol.31, no.3, pp.143-160.	https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004
5	Alkharsah K.R. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. Int J Mol Sci., 2018, Vol.19, no.6, pp.1642.	Alkharsah K.R. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. Int J Mol Sci., 2018, Vol.19, no.6, pp.1642.	https://doi.org/10.3390/ijms19061642
6	Bahreiny S.S., Bastani M.N., Keyvani H., Mohammadpour F.R., Aghaei M., Mansouri Z., Karamali N., Sakhavarz T., Amraei M., Harooni E. VEGF-A in COVID-19: a systematic review and meta-analytical approach to its prognostic value. Clin Exp Med., 2025, Vol.25, no.1, pp.81.	Bahreiny S.S., Bastani M.N., Keyvani H., Mohammadpour F.R., Aghaei M., Mansouri Z., Karamali N., Sakhavarz T., Amraei M., Harooni E. VEGF-A in COVID-19: a systematic review and meta-analytical approach to its prognostic value. Clin Exp Med., 2025, Vol.25, no.1, pp.81.	https://doi.org/10.1007/s10238-025-01583-5
7	Cozma A., Sitar-Tăuț A.V., Orășan O.H., Briciu V., Leucuța D., Sporiș N.D., Lazăr A.L., Mălinescu T.V.,	Cozma A., Sitar-Tăuț A.V., Orășan O.H., Briciu V., Leucuța D., Sporiș N.D., Lazăr A.L., Mălinescu T.V.,	https://doi.org/10.3390/ijms25168667

	Ganea A.M., Sporiş B.M., Vlad C.V., Lupşe M., Țâru M.G., Procopciuc L.M. VEGF Polymorphisms (VEGF-936 C/T, VEGF-634 G/C and VEGF-2578 C/A) and Cardiovascular Implications in Long COVID Patients. Int J Mol Sci., 2024, Vol.25, no.16, pp.8667.	Ganea A.M., Sporiş B.M., Vlad C.V., Lupşe M., Țâru M.G., Procopciuc L.M. VEGF Polymorphisms (VEGF-936 C/T, VEGF-634 G/C and VEGF-2578 C/A) and Cardiovascular Implications in Long COVID Patients. Int J Mol Sci., 2024, Vol.25, no.16, pp.8667.	
8	Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell., 2020, Vol.181, no.2, pp.271-280.e8.	Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell., 2020, Vol.181, no.2, pp.271-280.e8.	https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
9	Ishanxodjaeva G.T., Ibodov B.A., Mirzoev J.B., Rasulova I.T. Significance of VEGF and IL-6 polymorphisms in the developing of COVID-19 induced acute ischemic stroke. J Neurology and Neurosurgery Research., 2023, Vol.4, no.1, pp.15-22.	Ishanxodjaeva G.T., Ibodov B.A., Mirzoev J.B., Rasulova I.T. Significance of VEGF and IL-6 polymorphisms in the developing of COVID-19 induced acute ischemic stroke. J Neurology and Neurosurgery Research., 2023, Vol.4, no.1, pp.15-22.	http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7595663

10	Ma W.-Q., Wang Y., Han X.-Q., Zhu Y., Liu N.-F. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. BMC Med Genet., 2018, Vol.19, no.1, pp.1–12.	Ma W.-Q., Wang Y., Han X.-Q., Zhu Y., Liu N.-F. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. BMC Med Genet., 2018, Vol.19, no.1, pp.1–12.	https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3
11	Mescht M.A., Steel H.C., Anderson R., Rossouw T.M. Vascular endothelial growth factor A: friend or foe in the pathogenesis of HIV and SARS-CoV-2 infections? Frontiers in Cellular and Infection Microbiology., 2025, Vol.14, pp.1458195.	Mescht M.A., Steel H.C., Anderson R., Rossouw T.M. Vascular endothelial growth factor A: friend or foe in the pathogenesis of HIV and SARS-CoV-2 infections? Frontiers in Cellular and Infection Microbiology., 2025, Vol.14, pp.1458195.	https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1458195
12	Meza-Alvarado J.C., Page R.A., Mallard B., Bromhead C., Palmer B.R. VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context. Front Cardiovasc Med., 2023, Vol.10, pp.1190513.	Meza-Alvarado J.C., Page R.A., Mallard B., Bromhead C., Palmer B.R. VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context. Front Cardiovasc Med., 2023, Vol.10, pp.1190513.	https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1190513
13	Miggiolaro A.F.R.S., da Silva F.P.G., Wiedmer D.B., Godoy T.M., Borges N.H., Piper G.W., Oricil A.G.G., Klein C.K., Hlatchuk E.C., Dagostini J.C.H., Collete M., Arantes M.P., D'Amico	Miggiolaro A.F.R.S., da Silva F.P.G., Wiedmer D.B., Godoy T.M., Borges N.H., Piper G.W., Oricil A.G.G., Klein C.K., Hlatchuk E.C., Dagostini J.C.H., Collete M., Arantes M.P., D'Amico	https://doi.org/10.3390/v15030706

	R.C., Dutra A.A., de Azevedo M.L., de Noronha L. COVID-19 and Pulmonary Angiogenesis: The Possible Role of Hypoxia and Hyperinflammation in the Overexpression of Proteins Involved in Alveolar Vascular Dysfunction. Viruses., 2023, Vol.15, no.3, pp.706.	R.C., Dutra A.A., de Azevedo M.L., de Noronha L. COVID-19 and Pulmonary Angiogenesis: The Possible Role of Hypoxia and Hyperinflammation in the Overexpression of Proteins Involved in Alveolar Vascular Dysfunction. Viruses., 2023, Vol.15, no.3, pp.706.	
14	Moutal A., Martin L.F., Boinon L., Gomez K., Ran D., Zhou Y., Stratton H.J., Cai S., Luo S., Gonzalez K.B., Perez-Miller S., Patwardhan A., Ibrahim M.M., Khanna R. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. Pain., 2021, Vol.162, no.1, pp.243-252.	Moutal A., Martin L.F., Boinon L., Gomez K., Ran D., Zhou Y., Stratton H.J., Cai S., Luo S., Gonzalez K.B., Perez-Miller S., Patwardhan A., Ibrahim M.M., Khanna R. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. Pain., 2021, Vol.162, no.1, pp.243-252.	https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097
15	Norooznezhad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Microvasc Res., 2021, Vol.137, pp.104188.	Norooznezhad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Microvasc Res., 2021, Vol.137, pp.104188.	https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104188
16	Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L.,	Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L.,	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254206

	Pemberton C.J., Doughty R.N., Ellis C.J., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. PLoS One., 2021, Vol.16, no.7, pp.e0254206.	Pemberton C.J., Doughty R.N., Ellis C.J., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. PLoS One., 2021, Vol.16, no.7, pp.e0254206.	
17	Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.M., Won C.H., Price C., Dela Cruz C.S., Halene S., van Dijk D., Hwa J., Lee A.I., Chun H.J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. Pulm Circ., 2020, Vol.10, no.4, pp.2045894020966547.	Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.M., Won C.H., Price C., Dela Cruz C.S., Halene S., van Dijk D., Hwa J., Lee A.I., Chun H.J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. Pulm Circ., 2020, Vol.10, no.4, pp.2045894020966547.	https://doi.org/10.1177/2045894020966547
18	Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res., 2000, Vol.37, no.6, pp.443-448.	Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res., 2000, Vol.37, no.6, pp.443-448.	https://doi.org/10.1159/000054076

19	Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kümpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. <i>Angiogenesis.</i> , 2021, Vol.24, no.1, pp.145-157.	Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kümpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. <i>Angiogenesis.</i> , 2021, Vol.24, no.1, pp.145-157.	https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7
20	Singh P., Singh M., Khinda R., Valecha S., Kumar N., Singh S., Juneja P.K., Kaur T., Mastana S. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA Genes Are Predictive of Endothelial Dysfunction Associated Osteoporosis in Postmenopausal Women. <i>Int J Environ. Res Public Health.</i> , 2021, Vol.18, no.3, pp.972.	Singh P., Singh M., Khinda R., Valecha S., Kumar N., Singh S., Juneja P.K., Kaur T., Mastana S. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA Genes Are Predictive of Endothelial Dysfunction Associated Osteoporosis in Postmenopausal Women. <i>Int J Environ. Res Public Health.</i> , 2021, Vol.18, no.3, pp.972.	https://doi.org/10.3390/ijerph18030972
21	Skrypnik D., Mostowska A., Jagodziński P.P., Bogdański P. Association of rs699947 (-2578 C/A) and rs2010963 (-634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the VEGF Gene, VEGF-A and Leptin Serum Level, and Cardiovascular Risk in Patients with Excess Body Mass: A	Skrypnik D., Mostowska A., Jagodziński P.P., Bogdański P. Association of rs699947 (-2578 C/A) and rs2010963 (-634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the VEGF Gene, VEGF-A and Leptin Serum Level, and Cardiovascular Risk in Patients with Excess Body Mass: A	https://doi.org/10.3390/jcm9020469

	Case-Control Study. J Clin Med., 2020, Vol.9, no.2, pp.469.	Case-Control Study. J Clin Med., 2020, Vol.9, no.2, pp.469.	
22	Smadja D.M., Philippe A., Bory O., Gendron N., Beauvais A., Gruet M., Peron N., Khider L., Guerin C.L., Goudot G., Levavasseur F., Duchemin J., Pene F., Cheurfa C., Szwebel T.A., Sourdeau E., Planquette B., Hauw-Berlemont C., Hermann B., Gaussem P., Samama C.M., Mirault T., Terrier B., Sanchez O., Rance B., Fontenay M., Diehl J.L., Chocron R. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality. J Thromb Haemost., 2021, Vol.19, no.7, pp.1823-1830.	Smadja D.M., Philippe A., Bory O., Gendron N., Beauvais A., Gruet M., Peron N., Khider L., Guerin C.L., Goudot G., Levavasseur F., Duchemin J., Pene F., Cheurfa C., Szwebel T.A., Sourdeau E., Planquette B., Hauw-Berlemont C., Hermann B., Gaussem P., Samama C.M., Mirault T., Terrier B., Sanchez O., Rance B., Fontenay M., Diehl J.L., Chocron R. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality. J Thromb Haemost., 2021, Vol.19, no.7, pp.1823-1830.	https://doi.org/10.1111/jth.15339
23	Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? Microorganisms. 2022, Vol.10, no.12, pp.2452.	Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? Microorganisms. 2022, Vol.10, no.12, pp.2452.	https://doi.org/10.3390/microorganisms10122452

24	Tang Y., Liu .J, Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. Front Immunol., 2020, Vol.11, pp.1708.	Tang Y., Liu .J, Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. Front Immunol., 2020, Vol.11, pp.1708.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708 .
25	Tsuji M., Kondo M., Sato Y., Miyoshi A., Kobayashi F., Arimura K., Yamashita K., Morimoto S., Yanagisawa N., Ichihara A., Tagaya E. Serum VEGF-A levels on admission in COVID-19 patients correlate with SP-D and neutrophils, reflecting disease severity: A prospective study. Cytokine., 2024, Vol.178, pp.156583.	Tsuji M., Kondo M., Sato Y., Miyoshi A., Kobayashi F., Arimura K., Yamashita K., Morimoto S., Yanagisawa N., Ichihara A., Tagaya E. Serum VEGF-A levels on admission in COVID-19 patients correlate with SP-D and neutrophils, reflecting disease severity: A prospective study. Cytokine., 2024, Vol.178, pp.156583.	https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156583
26	Wang Y., Huang Q., Liu J., Wang Y., Zheng G., Lin L., Yu H., Tang W., Huang Z. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Oncotarget., 2017, Vol.8, no.18, pp.30539-30551.	Wang Y., Huang Q., Liu J., Wang Y., Zheng G., Lin L., Yu H., Tang W., Huang Z. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Oncotarget., 2017, Vol.8, no.18, pp.30539-30551.	https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546
27	Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular	Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular	https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0692

	endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine., 2000, Vol.12, no.8, pp.1232-1235.	endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine., 2000, Vol.12, no.8, pp.1232-1235.	
28	Yadav B.K., Yadav R., Chang H., Choi K., Kim J.T., Park M.S., Kang H.G., Choo I., Ahn S.H., Oh D.S., Ha Y.S., Kim I., Seo M.W., Shin B.S. Genetic Polymorphisms rs699947, rs1570360, and rs3025039 on the VEGF Gene Are Correlated with Extracranial Internal Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. Ann Clin Lab Sci., 2017, Vol.47, no.2, pp.144-155.	Yadav B.K., Yadav R., Chang H., Choi K., Kim J.T., Park M.S., Kang H.G., Choo I., Ahn S.H., Oh D.S., Ha Y.S., Kim I., Seo M.W., Shin B.S. Genetic Polymorphisms rs699947, rs1570360, and rs3025039 on the VEGF Gene Are Correlated with Extracranial Internal Carotid Artery Stenosis and Ischemic Stroke. Ann Clin Lab Sci., 2017, Vol.47, no.2, pp.144-155.	PMID: 28442515.