

## ПОЛИМОРФИЗМ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (*VEGF* rs699947 И rs3025039) У ПАЦИЕНТОВ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА РОССИИ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19

Шевченко А.В.<sup>1</sup>, Коненков В.И.<sup>1</sup>, Карасева А.А.<sup>2</sup>, Афанасьева А.Д.<sup>2</sup>,  
Логвиненко И.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**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 subgroupе пациентов, отягощенных наличием сердечно-сосудистых заболеваний

### Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна  
Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр “Институт  
цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской  
академии наук»  
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.  
Тел.: 8 (952) 901-36-80.  
E-mail: shalla64@mail.ru

### Address for correspondence:

Alla V. Shevchenko  
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology,  
Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian  
Academy of Sciences  
2 Timakov St  
Novosibirsk  
630060 Russian Federation  
Phone: +7 (952) 901-36-80.  
E-mail: shalla64@mail.ru

### Образец цитирования:

А.В. Шевченко, В.И. Коненков, А.А. Карасева,  
А.Д. Афанасьева, И.И. Логвиненко «Полиморфизм  
регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия  
сосудов (*VEGF* rs699947 и rs3025039) у пациентов  
Западно-Сибирского региона России, переболевших  
COVID-19» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,  
№ 2. С. 349-358. doi: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

© Шевченко А.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.V. Shevchenko, V.I. Konenkov, A.A. Karaseva,  
A.D. Afanaseva, I.I. Logvinenko “Polymorphism in regulatory  
regions of the vascular endothelial growth factor gene  
(*VEGF* rs699947 and rs3025039) in former COVID-19 patients  
from Western Siberia”, *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 349-358.  
doi: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

© Shevchenko A.V. et al., 2026

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-PIR-3281

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 могут быть связаны 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

## POLYMORPHISM IN REGULATORY REGIONS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR GENE (*VEGF* rs699947 AND rs3025039) IN FORMER COVID-19 PATIENTS FROM WESTERN SIBERIA

Shevchenko A.V.<sup>a</sup>, Konenkov V.I.<sup>a</sup>, Karaseva A.A.<sup>b</sup>, Afanaseva A.D.<sup>b</sup>, Logvinenko I.I.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** VEGF-A is significant cytokine associated with angiogenesis. In SARS-CoV-2 infection (COVID-19), an increased level of VEGF-A was detected in serum being associated with severity and mortality of the disease. A number of polymorphic sites have been identified in regulatory regions of this gene that are associated with VEGF production. The *VEGF-2758* (rs699947) is located in promoter region of this gene and the *VEGF-2578CC* genotype is associated with higher production rates. The *VEGF 936* (rs3025039) is located at the 3' untranslated region of *VEGF* gene, and its *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 clinical severity of the disease and cardiovascular problems in patients from the West Siberian region of Russia who previously suffered with COVID-19. The study included 260 former COVID-19 patients with varying degrees of severity. The examination took into account the previous history of cardiovascular diseases (CVD) and those with first clinical CVD signs occurring after the infection. *VEGF*rs699947 and *VEGF* rs3025039 were genotyped using TagMan probes. The significance of distribution differences in the studied genetic features was determined using a two-way version of the exact Fisher test. We did not find any differences in distribution of the genotype frequencies, both for single polymorphic positions and the complex *VEGF-2578/VEGF+936* between the groups with varying degrees of the disease severity (severe, moderate, and mild), both in general group of patients, and in the subgroup of patients with CVD history. Moreover, there were no significant differences revealed between patients with newly emerged CVD after infection compared to patients without similar complications, both for single genotypes and in *VEGF-2578/VEGF+936* complexes. According to our data, the functional polymorphism of the *VEGF* gene at these gene locuses is not associated with either COVID-19 severity, or with cardiovascular disorders accompanying the disease. Changes in VEGF levels may be due to various factors affecting it, thus requiring additional studies.

*Keywords:* COVID-19, clinical severity, cardiovascular diseases, VEGF polymorphism, regulatory regions, post-COVID complications

### 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 высо-

кому 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 ангиоген-

неза [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.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование включено 260 пациентов в возрасте 26-84 года (47,5% мужчины), средний возраст составил  $53,09 \pm 13,22$  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-я группа – 122 пациента с легким течением, 2-я группа – 124 пациента со среднетяжелым течением, 3-я 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 (ООО «НПФ 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.

## Результаты

Нами проведен анализ распределения частот генотипов регуляторных регионов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) в группе пациентов, переболевших COVID-19. Распределение генотипов по исследованному полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1). Не выявлено различий при анализе единичных исследуемых полиморфных позиций между группами с разной степенью тяжести протекания заболевания – тяжелой, средней, легкой (табл. 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, 106 не имели в анамнезе сердечно-сосудистых нарушений до перенесенной коронавирусной инфекции. При этом в группе лиц (15 человек) с развитым постковидным синдромом были выяв-

лены 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 (табл. 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*.

## 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 сыроворотке и корреляция с прогнозом заболевания

**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 Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты Patients n = 260		$\chi^2$	p
		Наблюдаемые частоты Observed frequencies	Ожидаемые частоты Expected frequencies		
<i>VEGF-2578</i>	CC	71	71,66	0,027	0,8691
	CA	131	129,67		
	AA	58	58,66		
<i>VEGF+936</i>	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 Polymorphic position	Пациенты с тяжелым течением COVID Patients with severe COVID n = 14 (%)		Пациенты со средним течением COVID Patients with the average course of COVID n = 124 (%)		Пациенты с легким течением COVID Patients with mild COVID n = 122 (%)		p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)	p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)	p	OR (95%ДИ) OR (95%CI)
	1	2	3	2	3	1/3						
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	0,88 (0,51-1,51)
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	1,32 (0,81-2,15)
VEGF-2578 AA	2 (14,29)	26 (20,97)	30 (24,59)	0,51 (0,11-2,41)	0,52	0,81 (0,45-1,48)	0,54	0,63 (0,13-2,98)	0,73	0,78 (0,43-1,40)	0,46	0,78 (0,43-1,40)
VEGF+936 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	0,83 (0,50-1,39)
VEGF+936 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	1,14 (0,68-1,90)
VEGF+936 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	2,69 (0,28-26,20)

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний), ns – несущественно.

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval for OR; p, level of statistical significance 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 Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты с ССЗ до перенесенного в средне-тяжелой форме COVID Patients with CVD before moderate-severe COVID n = 83 (%)	Пациенты с ССЗ до перенесенного в легкой форме COVID Patients with CVD before mild COVID n = 71 (%)	OR	95% ДИ 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

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний).

Note. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval for OR; p, level of statistical significance 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 Polymorphic position	генотип genotype	Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями Patients with cardiovascular complications, n = 15 (%)	Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений Patients without cardiovascular complications n = 91 (%)	OR	95% ДИ 95% CI	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

Примечание. OR – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости различий по точному методу Фишера (двусторонний).

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

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 *VEGF-A*-гена [3] 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, проанализировавшими три полиморфные позиции *VEGF-936C/T*, *VEGF-634G/C*, *VEGF-2578C/A* и не обнаружившими 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]. Противостоять стыковке VEGF с рецептором 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* ассо-

циирован 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 *VEGF-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].

## 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, проанализированный 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.

## Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19: временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15 (22.02.2022). [Электронный ресурс]. М., 2022. 245 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 30.08.2025). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 15 (02.22.2022) [Electronic resource]. Moscow, 2022. 245 p. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (date of access: August 30, 2025)].
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.
3. Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. 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.
5. Alkharsah K.R. VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 6, 1642. doi: 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, 81. doi: 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., Ganea A.M., Sporiș B.M., Vlad C.V., Lupșe M., Țăru 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, 8667. doi: 10.3390/ijms25168667.
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.
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. Neurol. Neurosurg. Res.*, 2023, Vol. 4, no. 1, pp. 15-22.
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.
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? *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2025, Vol. 14, 1458195. doi: 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, 1190513. doi: 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 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, 706. doi: 10.3390/v15030706.
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.
15. Norooznehad A.H., Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc. Res.*, 2021, Vol. 137, 104188. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188.
16. Palmer B.R., Paterson M.A., Frampton C.M., Pilbrow A.P., Skelton L., 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, e0254206. doi: 10.1371/journal.pone.0254206.
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, 2045894020966547. doi: 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.

19. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepassee P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kumpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 145-157.
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. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, Vol. 18, no. 3, 972. doi: 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 Case-Control Study. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 2, 469. doi: 10.3390/jcm9020469.
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.
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, 2452. doi: 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, 1708. doi: 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, 156583. doi: 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.
27. Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular 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.

---

**Авторы:**

**Шевченко А.В.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Коненков В.И.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Карасева А.А.** — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

---

**Authors:**

**Shevchenko A.V.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, 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, Novosibirsk, Russian Federation

**Konenkov V.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Head, 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, Novosibirsk, Russian Federation

**Karaseva A.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Афанасьева А.Д.** — к.м.н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Afanaseva A.D.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Логвиненко И.И.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Logvinenko I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 08.08.2025  
Отправлена на доработку 11.08.2025  
Принята к печати 23.08.2025

Received 08.08.2025  
Revision received 11.08.2025  
Accepted 23.08.2025