

РОЛЬ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гаффарова А. С.¹,

Яцков И. А.¹,

Белоглазов В. А.¹,

Агеева Е. С.¹,

Доля Е. М.¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

THE ROLE OF VEGF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Gaffarova A. S. ^a,
Yatskov I. A. ^a,
Beloglazov V. A. ^a,
Ageeva E. S. ^a,
Dolya E. M. ^a

^a Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Vernadsky Crimean Federal University".

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения. Патологическими процессами, лежащими в основе развития ССЗ, выступают воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, атеросклероз, фиброз, дислипидемия и тромбоэмболия. Эндотелиальная дисфункция оказывает влияние на баланс эндотелий-зависимой вазоконстрикции и вазодилатации, повышая уровень цитокинов, экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов и моноцитов, а также активируя тромбоциты.

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным компонентом ангиогенеза, участвующий в индуцировании миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, модулируя сосудистую проницаемость и тромбогенность. Семейство VEGF включает 5 белков, из которых VEGF-A, VEGF-B и PlGF (плацентарный фактор роста) регулируют ангиогенез, а VEGF-C и VEGF-D (с-Fos-индуцированный фактор роста, FIGF) – лимфангиогенез.

VEGF-A является ключевым фактором в образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе) и коллатеральном кровообращении (артериогенезе), опосредованном связыванием VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR). В результате исследований были получены данные о повышении риска развития кардиоваскулярной патологии в случае выявления олигонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) VEGF-A, в частности rs3025039, rs699947, rs2010963, rs1570360 и rs7667298.

VEGF-D является секретируемым фактором, регулирующим лимфангиогенез, ангиогенез и пролиферацию эндотелия посредством взаимодействия с VEGFR2 (KDR). В исследованиях продемонстрировано повышение уровня VEGF-D, обусловленного ОНП rs192812042 и rs234500, у пациентов с острым и хроническим коронарными синдромами, что свидетельствует о роли VEGF-D в формировании КВР путем вовлечения лимфангиогенеза, а также модуляции ангиогенеза.

Генотипирование пациентов с наличием КВР с последующей идентификацией ОНП VEGF позволит своевременно выделять группы пациентов с исходно повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии и назначить превентивные методы лечения и мероприятия, предотвратить развитие острой кардиоваскулярной патологии в данной категории пациентов и снизить смертность от ССЗ.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск; сердечно-сосудистые заболевания; олигонуклеотидные полиморфизмы; фактор роста эндотелия сосудов; ангиогенез; ишемическая болезнь сердца.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality in the population. The pathophysiological processes underlying the development of CVD are inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, atherosclerosis, fibrosis, dyslipidemia and thromboembolism. Endothelial dysfunction affects the balance of endothelium-dependent vasoconstriction and vasodilation by increasing cytokine levels, adhesion molecule expression, leukocyte and monocyte migration, and platelet activation.

The vascular endothelial growth factor (VEGF) family is an important component of angiogenesis involved in inducing migration and proliferation of endothelial cells by modulating vascular permeability and thrombogenicity. The VEGF family includes 5 proteins, of which VEGF-A, VEGF-B and PlGF (placental growth factor) regulate angiogenesis, and VEGF-C and VEGF-D (c-Fos-induced growth factor, FIGF) regulate lymphangiogenesis.

VEGF-A is a key factor in the angiogenesis and collateral circulation (arteriogenesis) mediated by the binding of VEGF-A to the VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR) receptors. As a result of the research, data were obtained on an increased risk of coronary heart disease in the case of detection of VEGF-A single nucleotide polymorphisms (SNPs), particularly rs3025039, rs699947, rs2010963, rs1570360 and rs7667298.

VEGF-D is a secreted factor that regulates lymphangiogenesis, angiogenesis, and endothelial proliferation through interaction with VEGFR2 (KDR). Studies have demonstrated an increase in VEGF-D levels caused by rs192812042 and rs234500 polymorphisms in patients with acute and chronic coronary syndromes, which indicates the role of VEGF-D in the formation of CVR by involving lymphangiogenesis, as well as modulating angiogenesis.

Genotyping of patients with CVR with subsequent identification of VEGF SNP will allow timely identify groups of patients with an initially increased risk of developing cardiovascular pathology and prescribe treatment and measures, prevent the development of acute cardiovascular pathology and reduce mortality caused by CVD.

Keywords: cardiovascular risk; cardiovascular diseases; oligonucleotide polymorphisms; vascular endothelial growth factor; angiogenesis; ischemic heart disease.

1 Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. [1] Патологическими процессами, лежащими в основе сердечно-сосудистых заболеваний, являются воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, атеросклероз, фиброз, дислипидемия и тромбоэмболия. [2; 3, 4] В исследованиях показано, что агенты, участвующие в механизмах воспаления, влияют и на кардиоваскулярный риск (КВР) при ССЗ. [5,6]

Роль эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза в развитии атеросклероза широко известна [7,8]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), вызываемая курением, дислипидемией, гипертонией, гипергликемией и инсулинорезистентностью, может влиять на баланс между эндотелий-зависимой вазоконстрикцией и вазодилатацией, повышая уровень цитокинов, экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов и моноцитов, а также вызывая активацию тромбоцитов [9,10]. Ангиогенез может быть связан с нарушениями физиологических процессов в эндотелиальных клетках. Сложные и взаимосвязанные процессы ЭД и ангиогенеза связаны с участием различных факторов роста.

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным компонентом ангиогенеза, участвующим в индуцировании миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, повышая сосудистую проницаемость и модулируя тромбогенность. Семейство VEGF, являясь регулятором образования ангио- и лимфангиогенеза, включает 5 белков, из которых VEGF-A, VEGF-B и PlGF (плацентарный фактор роста) регулируют ангиогенез, а VEGF-C и VEGF-D (с-Fos-индуцированный фактор роста, FIGF) – лимфангиогенез. Существует три рецептора VEGF: VEGFR1 (Flt-1, скавенджер-рецептор) и VEGFR2 (FLK1/KDR, стимулирующий ангиогенез) преимущественно экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов, а VEGFR3 (Flt-4, стимулирующий лимфопоез) – на эндотелиоцитах лимфатических сосудов. VEGF-A способен связывать VEGFR1 и VEGFR2; VEGFB и PlGF – VEGFR1, тогда как VEGF-C и VEGF-D связываются как с VEGFR-2, так и с VEGFR-3.

Целью данного обзора является изучить олигонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) VEGF, влияющие на развитие ССЗ

Изменения уровня VEGF могут отражать прогрессивные стадии активности ангиогенеза. В нескольких исследованиях сообщалось, что полиморфизмы rs2010963 (+405 C/G), rs3025039 (+936C/T) и rs699947 (–2578 A/C) влияют на синтез белка VEGF [11,12,13]. Функциональные ОНП в гене VEGF могут способствовать развитию ишемической болезни сердца (ИБС), возможно, изменяя экспрессию или активность белка VEGF. Важно отметить, что стимулирующие факторы, связанных с гипоксией, окислительным стрессом, гипергликемией, гормонами и цитокинами, могут влиять на уровень VEGF в плазме [14,15,16].

Влияние ОНП VEGF-A на кардиоваскулярный риск

VEGF-A является ключевым фактором в образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе) и коллатеральном кровообращении (артериогенезе), опосредованном связыванием VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR) [17]. Полиморфизмы генов VEGF влияют на экспрессию VEGF-A [7; 8; 9] и, следовательно, возможно, на способность формировать коллатеральное кровообращение. Разнообразный набор ОНП в различных локусах связан с концентрацией циркулирующего VEGF-A [10]. ОНП VEGF-A связаны с предрасположенностью к ИБС [18, 19]. VEGF-A является прототипным членом семейства VEGF и был впервые клонирован в 1989 году [14]. VEGF-A представляет собой гомодимерный гепаринсвязывающий гликопротеин с молекулярной массой 34–42 кДа, обладающий мощной ангиогенной, митогенной и сосудисто-проницаемой активностью, специфичной для эндотелиальных клеток [17]. VEGF-A связывается как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2. Все три рецептора содержат семь иммуноглобулинподобных повторов во внеклеточном домене и киназные вставочные домены во внутриклеточной области. VEGF-A может играть роль в атерогенезе и нестабильности бляшек посредством провоспалительных и ангиогенных механизмов [20 ; 21]. Однако вклад VEGF в атерогенез подвергается сомнению. Полиморфизм VEGF-A, связанный с более высокой экспрессией VEGF-A, в эпидемиологическом исследовании [22], был ассоциирован с более низким риском ИБС. Уровень VEGF-A в плазме повышен у пациентов со стабильным состоянием после инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с контрольной группой, что коррелирует с повышением воспалительных цитокинов, но не с атеросклеротическим процессом [23]. Устойчивое повышение экспрессии VEGF-A в период атерогенеза может быть вторичным, а не причинным, по отношению к воспалению и гипоксии при развитии повреждения миокарда [17].

Важным процессом, улучшающим неблагоприятные исходы после острой коронарной окклюзии, является формирование функционального коллатерального кровообращения вокруг закупоренных артерий. Хорошо развитые коронарные коллатеральные артерии связаны с улучшением выживаемости пациентов с ИБС [24].

Характеристика генетических полиморфизмов гена VEGF-A, влияющих на его экспрессию [7 ; 8], и центральная роль VEGF-A в формировании кровеносных сосудов сделали этот ген объектом интереса в исследованиях предрасположенности к ССЗ и их прогрессирования [25 ; 26].

Имеются сообщения о корреляции уровней VEGF-A и воспалительных маркеров [23], что предполагает сходные фенотипические профили эффекторов VEGF и воспалительных систем у пациентов с подострой ИБС. Смертность по несердечно-сосудистым причинам, по-видимому, не была повышена в подгруппе когорты с высоким уровнем VEGF-A, как можно было бы ожидать, учитывая роль VEGF-A в ангиогенезе опухолей [27]. Данные о том, что высокие уровни VEGF-A связаны с повышенной смертностью в этой когорте, согласуются с тем, что rs699947 ранее был вовлечен в патогенез ИБС

[28] и является предиктором, независимым от NT-proBNP и sFlt-1, что предполагает сложную регуляторную сеть, в то же время натрийуретические пептиды и VEGF-A могут реагировать на схожие сигналы.

В ходе исследования было обнаружено, что rs3025039 был достоверно связан с индексом Рентропа, показателем развития коллатеральных сосудов. В то время как группа с генотипом ТТ rs3025039 имела более высокие уровни VEGF-A, но менее значимо по сравнению с другими исследованиями [29 : 30]. В результатах других исследований была предположена связь между вариантами гена VEGF и ангиографическими показателями при сердечно-сосудистых заболеваниях [31 ; 32].

Полиморфизмы, имеющие значимую клиническую связь (rs3025039 и rs699947), могут изменять экспрессию VEGF-A на уровне сердечной ткани, но значимых различий, связанных с ОНП, в уровнях циркулирующей крови в этой когорте не обнаружено из-за факторов, связанных с дифференциальной реакцией на коронарное событие и различными режимами медикаментозной терапии.

Согласно данным [33] с использованием биоинформатических технологий было выявлено, что rs7667298 расположен в промоторной области гена VEGFR2, а экзонные полиморфизмы rs2305948 и rs1870377 расположены в области связывания лиганда VEGFR2. Между тем, как rs699947, так и rs1570360 расположены в промоторной области VEGFA, а rs3025039, согласно официальным исследованиям, ассоциируется с развитием ИБС. В исследовании показана связь между шестью генетическими полиморфизмами VEGFA/VEGFR2 и риском развития ИБС, при этом учитывались и сопутствующие факторы, включая курение, употребление алкоголя, гипертонию и сахарный диабет.

В исследовании случай-контроль, проведенном Ваном и соавт., [34] было обнаружено, что два однонуклеотидных полиморфизма гена VEGF (rs699947 и rs3025039) не были связаны с ИБС в китайской популяции. Напротив, исследование Хана и соавт. [35] показало, что полиморфизмы VEGFA rs3025039 достоверно коррелируют с риском развития ИБС среди представителей другой китайской популяции. Более того, метаанализ, проведенный Гриффином и соавторами [26], показал, что полиморфизмы VEGFA могут не быть связаны с ИБС. Для дальнейшего подтверждения связи между ОНП в гене VEGFA и ИБС мы генотипировали три ключевых ОНП (rs699947, rs3025039 и rs1570360), и все три ОНП достоверно коррелируют с предрасположенностью к ИБС.

В исследовании [33] было показано, что полиморфизмы в генах VEGF-A [rs3025039 (C>T), rs1570360 (A>G) и rs699947 (C>A)] и VEGFR2 [rs2305948 (C>T), rs1870377 (T>A) и rs7667298 (A>G)] заметно коррелируют с предрасположенностью к ИБС у китайцев народности хань после устранения потенциальных эффектов образа жизни (например, курения и употребления алкоголя) или осложнений (например, гипертонии и диабета). Следовательно,

мутации ОНП VEGF-A могут быть использованы в клинической практике в качестве маркеров развития ИБС.

В метаанализе МА и др. проанализировано 29 соответствующих исследований и обнаружено, что полиморфизмы VEGF rs699947, rs2010963 и rs3025020 повышают предрасположенность к ИБС, что позволяет предположить, что эти полиморфизмы могут быть факторами риска развития ИБС. Полиморфизм rs1570360 не выявил ассоциации с ИБС, что возможно может быть связано с тем, что функциональные полиморфизмы rs699947, rs2010963 и rs3025020 могут оказывать более выраженное влияние на ангиогенез, чем другие ОНП и быть причиной индивидуальных различий течения ИБС.

В исследовании Palmer et al. [37] было обнаружено, что один из трёх исследованных ОНП rs699947 является независимым предиктором смертности у мужчин, не страдающих диабетом, в когорте Coronary Disease Cohort Study (CDCS). Вероятно, влияние rs699947 на нормальную ангиогенную функцию VEGF нарушается при диабете, и, возможно, в большей степени у мужчин, чем у женщин, что приводит к более выраженному образованию бляшек и их нестабильности. Однако данная гипотеза требует проверки в более детальных исследованиях. Средние уровни VEGF-A, выявленные в данном исследовании на представленной когорте, были очень схожими или немного повышенными по сравнению с таковыми у здоровых лиц контрольной группы [38 ; 39]. Было обнаружено, что уровни VEGF-A выше медианного уровня связаны со смертностью. Это согласуется с другими исследованиями [40]. Хотя ранее выдвигалась гипотеза, что путь VEGF выполняет защитную функцию, стимулируя ангиогенез, и, следовательно, противодействует ишемическим эффектам коронарного атеросклероза, существуют данные, что избыточная экспрессия VEGF способствует образованию атеросклеротических бляшек [17 ; 21]. Следовательно, высокие уровни VEGF-A могут быть связаны с повышенным риском, возможно, за счет механизма усугубления нестабильности бляшек. В качестве альтернативы, высокие уровни VEGF-A могут представлять собой восстановительный, но неадекватный ответ на ишемию тканей миокарда с неадекватной перфузией.

Роль VEGF-D в развитии манифестации острого и хронического коронарных синдромов

VEGF-D — это секретируемый фактор, который регулирует лимфангиогенез, ангиогенез и пролиферацию эндотелия посредством VEGFR2 (KDR), являющийся основным рецептором ангиогенеза, либо VEGFR, участвующий в регуляции лимфангиогенеза. VEGF-D вместе с VEGF-C и их рецептором VEGFR3 являются основными компонентами центрального пути лимфангиогенеза, выполняя важные функции в поддержании баланса тканевой жидкости и функции миокарда после химического повреждения. Следовательно, передача сигнала VEGF-D через VEGFR3 играет важную роль в таких патологических процессах, как воспаление, заживление ран и лимфедема, и опосредует транспорт сигнальных

молекул, липопротеинов и иммунных клеток между поврежденными тканями и региональными лимфатическими узлами, что может индуцировать лимфангиогенез, способствующий развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании [41] у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и хроническим коронарным синдромом (ХКС) уровень VEGF-D в плазме был последовательно и независимо связан с повышенным риском смерти от ССЗ. Значимые ассоциации с уровнем VEGF-D в плазме были выявлены в области локуса VEGF-D на хромосоме Xp22 с верхними сигналами от rs192812042 и rs234500 у пациентов с ОКС, и эти генетические варианты VEGFD были воспроизведены у пациентов с ХКС. Совместный эффект двух однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в трех исследованиях сердечно-сосудистой патологии при ОКС и ХКС продемонстрировал значимое влияние на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,0257$, OR – 1,81 на единицу увеличения логарифма VEGF-D). Следовательно, была продемонстрирована связь между генетическими вариантами VEGFD, уровнем VEGF-D в плазме и сердечно-сосудистыми исходами как при ОКС, так и при ХКС. Эти результаты согласуются с причинной ролью VEGF-D в развитии ИБС и её осложнений.

Исследование уровней VEGF-D методом GWAS, представленные в каталоге GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), выявило локусы на хромосомах 3, 4, 5, 14 и X, близкие к локусу VEGFD (см. Дополнительный материал онлайн, таблица S7). В общей сложности пять ОНП, расположенных рядом с VEGFD, были связаны с уровнями VEGF-D, включая rs192812042, выявленный в исследовании. В исследовании Гудьонссона А. и соавт. [42] rs192812042-А был связан с повышением уровня VEGF-D на 0,47 единицы [0,43–0,51] ($P = 2 \times 10^{-122}$) в GWAS сывороточных белков у 5364 исландцев. [42]

Эти данные согласуются с результатами исследования [41], что rs192812042-А является аллелем, повышающим уровень VEGF-D. Минорные аллели rs192812042-А и rs234500-G были достоверно связаны с повышенным и пониженным уровнем VEGF-D в плазме крови соответственно у пациентов с ОКС в данном исследовании. Эти результаты согласуются с данными eQTL из проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) ([gtex portal.org](http://gtex.portal.org)), в котором rs192812042-А ассоциирован с более высокой экспрессией мРНК VEGF-D в нескольких тканях (включая сердце и печень), а rs234500-G ассоциирован с более низкой экспрессией мРНК VEGF-D в нескольких тканях (включая мышцы и артерии).

На мышинной модели было показано, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , активируют путь NF- κ B, индуцируя экспрессию VEGFR3, что приводит к усилению продукции и функциональных эффектов VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. [43] В другом исследовании на мышах было продемонстрировано, что подавление пути VEGF-D/VEGFR3 приводит к снижению экспрессии генов, участвующих в продукции триглицеридов и

холестерина, что подтверждает роль VEGF-D как регулятора липидного обмена.

Помимо модуляции процесса лимфангиогенеза, VEGF-D также действует как стимулятор ангиогенеза. Повышенные уровни VEGF-D в плазме у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) были снижены до нормальных значений после трансплантации сердца. [44.] Эти данные отражают устранение застоя в легких и восстановление эластичности легочных артерий и легочного сосудистого сопротивления после трансплантации. В исследовании на мышах повышенный уровень ИЛ-1 β индуцировал снижение уровня VEGF-D в микрососудистых эндотелиальных клетках сердца через ERK1/2, JNK и PKC α/β , что также подтверждает роль VEGF-D в ангиогенезе. [45] Кроме того, было показано, что VEGF-D способствует развитию фиброза сердца, стимулируя рост, миграцию и синтез коллагена миофибробластов. [46] VEGFD широко экспрессируется во всех тканях человека, с наивысшей экспрессией в легких. В сердце взрослого человека VEGFD преимущественно экспрессируется фибробластами и кардиомиоцитами, что также подтверждает роль VEGF-D в росте миофибробластов.

Повышенный уровень VEGF-D в плазме ранее был обнаружен у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, ишемическим инсультом, легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и лимфангиолейомиоматозом (ЛИМ). [47,48,49,50] В данном исследовании было продемонстрировано, что уровень VEGF-D в плазме и генотип VEGFD являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти у пациентов как с ОКС, так и с ХКС. В когорте пациентов с ОКС (PLATO) была исследована динамика VEGF-D в плазме в трех временных точках (при поступлении (24 ч после появления симптомов), при выписке через 3–4 дня после появления симптомов и через 1 месяц после развития ОКС) и обнаружено, что уровень остается стабильным с течением времени (данные не представлены), что указывает на то, что уровень VEGF-D в плазме не просто повышается в острой ситуации, и подтверждает гипотезу о более широкой роли VEGF-D в развитии ССЗ. Возможно, уровень циркулирующего VEGF-D представляет собой адаптацию к потребностям лимфатической системы, направленную на увеличение лимфатической емкости и удаление избыточной жидкости из внесосудистого пространства легких и периферических тканей у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.³⁰ Благодаря новым открытиям о роли VEGF-D, плазменные уровни VEGF-D или генетические варианты VEGFD могут напрямую отражать способность лимфангиогенеза, ангиогенеза, эндотелиальной пролиферации и фиброгенеза сердца способствовать восстановлению и ремоделированию. Все данные в совокупности подтверждают, что плазменные VEGF-D или генетические варианты VEGFD являются биомаркерами для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти как при острых, так и при хронических состояниях.

2 Заключение

Следовательно, была выявлена взаимосвязь между уровнями VEGF-A в плазме, его генетическими вариантами, частности rs3025039, rs699947, rs1570360 и rs7667298, характеристиками пациентов и показателями исходов. Таким образом, генетические маркеры системы VEGF-A могут иметь прогностическое значение у пациентов с манифестацией ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфизмы VEGF-D в плазме, генетические варианты VEGF-D, в частности ОНП rs192812042 и rs234500, независимо связаны с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ОКС и ХКС, что указывает на возможную причинную роль VEGF-D в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Измерение уровня VEGF-D и/или генетических вариантов VEGFD может предоставить дополнительную прогностическую информацию у пациентов с ОКС и ХКС, а изучение путей, связанных с VEGF-D, может быть интересно для разработки новых стратегий лечения ОКС и ХКС.

Генотипирование пациентов с наличием КВР с последующей идентификацией ОНП VEGF позволит своевременно выделять группы пациентов с исходно повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии и назначить превентивные методы лечения и мероприятия, предотвратить развитие острой кардиоваскулярной патологии в данной категории пациентов и снизить смертность от ССЗ.

Финансирование и спонсорская поддержка. Выполнено без спонсорской поддержки.

Financing and sponsorship. Completed without sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Роль полиморфизмов VEGF-A в развитии ИБС.

Table 1. The role of VEGF-A polymorphisms in the development of coronary heart disease.

	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs699947	Расположен в промоторной области гена VEGFA, влияет на регуляцию транскрипции и, соответственно, уровень экспрессии VEGF-A. Связан с более высокой экспрессией VEGF-A в сердечной ткани и крови. Located in the promoter region of the VEGFA gene, it affects the regulation of transcription	- Ассоциирован с риском ИБС и повышением смертности. - В исследовании Palmer et al. rs699947 был независимым предиктором смертности у мужчин без диабета. - Предполагается, что при диабете и у мужчин влияние этого полиморфизма на ангиогенную функцию VEGF-A нарушается, что может приводить к более выраженному образованию и нестабильности атеросклеротических бляшек.	Повышенная экспрессия VEGF-A, связанная с этим полиморфизмом, может иметь двойственную роль: с одной стороны — стимулировать ангиогенез и коллатеральное кровообращение, с другой — способствовать воспалению и нестабильности бляшек. The increased expression of VEGF-A associated with this polymorphism may have a dual role: on the one hand, it stimulates angiogenesis and collateral blood circulation, and on the other, it	Может использоваться как маркер риска ИБС и смертности, особенно с учётом пола и сопутствующего диабета. It can be used as a marker of the risk of coronary heart disease and mortality, especially taking into account gender and concomitant diabetes.

	and, consequentl y, the expression level of VEGF-A. It is associated with higher VEGF-A expression in heart tissue and blood.	- It is associated with the risk of coronary heart disease and increased mortality. - In the Palmer et al. study, rs699947 was an independent predictor of mortality in men without diabetes. - It is assumed that in diabetes and in men, the effect of this polymorphism on angiogenic. The function of VEGF-A is disrupted, which can lead to more pronounced formation and instability of atherosclerotic plaques.	promotes plaque inflammation and instability.	
rs3025039	- Находится в 3'-непереводной области (3'-UTR) гена VEGFA, что может влиять на стабильность мРНК и уровень продукции белка. Связан с уровнем	- Достоверно ассоциирован с индексом Рентропа — показателем развития коллатеральных сосудов при коронарной окклюзии. - Генотип ТТ связан с более высокими уровнями VEGF-A, но влияние на	Усиливает ангиогенез, влияя на процессы кровоснабжения и регенерации тканей. Enhances angiogenesis, affecting the processes of blood supply and tissue regeneration. populations,	Может служить маркером предрасположенности к развитию коллатерального кровообращения и ИБС. It can serve as a marker of predisposition to the development of collateral circulation and

	циркулирующего VEGF-A, хотя данные о значимости повышения уровня варьируются между исследованиями. It is located in the 3'-nontranslatable region (3'-UTR) of the VEGFA gene, which can affect the stability of mRNA and the level of protein production. It is associated with circulating levels of VEGF-A, although data on the significance of increased levels vary between studies.	развитие коллатералей и риск ИБС требует дальнейших исследований. - Корреляция с риском ИБС подтверждена в нескольких популяциях, включая китайскую. - Significantly associated with the Rentrop index, an indicator of the development of collateral vessels in coronary occlusion. - The TT genotype is associated with higher levels of VEGF-A, but the effect on collateral development and the risk of coronary artery disease requires further research. - Correlation with the risk of coronary heart disease has been confirmed in several populations, including Chinese.	including Chinese.	coronary artery disease.
--	---	--	--------------------	--------------------------

rs1570360	Расположен в промоторной области VEGFA, потенциал но влияет на транскрипцию гена. Located in the VEGFA promoter region, it potentially affects gene transcription .	- В некоторых исследованиях ассоциация с ИБС не выявлена, что может указывать на менее выраженное влияние на ангиогенез по сравнению с rs699947 и rs2010963. - Возможно, функциональный эффект полиморфизма слабее или зависит от взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами. - In some studies, the association with coronary heart disease has not been identified, which may indicate a less pronounced effect on angiogenesis compared to rs699947 and rs2010963. - Perhaps the functional effect of polymorphism is weaker or depends on interaction with	Участие в стимуляции ангиогенеза. Participation in the stimulation of angiogenesis.	Генетический маркер оценки риска развития ИБС. A genetic marker for assessing the risk of coronary heart disease.
------------------	---	--	---	---

		other genetic and environmental factors.		
rs2010963	Находится в 5'-непереводной области, влияет на регуляцию экспрессии VEGF-A. Located in the 5'-nontranslatable region, it affects the regulation of VEGF-A expression.	- Ассоциирован с повышенной предрасположенностью к развитию ИБС в метаанализах. - Может оказывать более выраженное влияние на ангиогенез и сосудистую проницаемость, чем некоторые другие полиморфизмы. - It is associated with an increased predisposition to the development of coronary heart disease in meta-analyses. - May have a more pronounced effect on angiogenesis and vascular permeability than some other polymorphisms.	Стимулирует ангиогенез; за счет повышения уровней VEGF-A могут способствовать улучшению кровоснабжения тканей, особенно в условиях гипоксии или ишемии. It stimulates angiogenesis; by increasing VEGF-A levels, they can help improve blood supply to tissues, especially in conditions of hypoxia or ischemia.	Рассматривается как потенциальный фактор риска развития ИБС. It is considered as a potential risk factor for the development of coronary heart disease.
rs7667298	В промоторной области гена VEGFR2 (рецептора VEGF). Может влиять на	- Выявлена ассоциация с риском ИБС, вероятно, через изменение сигнальной передачи VEGF-A.	Участие в ангиогенезе посредством VEGF-A. Involvement in angiogenesis by VEGF-A.	Дополнительные генетические маркеры риска ССЗ, особенно в сочетании с полиморфизмами VEGFA.

	уровень экспрессии рецептора. In the promoter region of the VEGFR2 gene (VEGF receptor). It may affect the level of receptor expression.	- Могут влиять на эффективность ангиогенеза и артериогенеза, а также на сосудистую реактивность. - An association with the risk of coronary heart disease has been identified, probably through a change in VEGF-A signaling. - May affect the effectiveness of angiogenesis and arteriogenesis, as well as vascular reactivity.		Additional genetic markers of CVD risk, especially in combination with VEGFA polymorphisms.
rs2305948 и rs1870377	Экзонные полиморфизмы, расположенные в области связывания лиганда VEGFR2, могут изменять аффинность связывания VEGF-A и последующую сигнальную активность. Exon polymorphisms located in the binding region of the VEGFR2 ligand can alter the binding affinity of			

	VEGF-A and subsequent signaling activity.			
--	---	--	--	--

Примечания: VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов А, ИБС – ишемическая болезнь сердца, VEGFR2 – рецептор 2 типа к фактору роста эндотелия сосудов.

Notes: VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, CHD – coronary heart disease, VEGFR2 – a type 2 receptor for vascular endothelial growth factor.

Таблица 2. Роль полиморфизмов VEGF-D в развитии ИБС.

Table 2. The role of VEGF-D polymorphisms in the development of coronary heart disease.

	Структура и функция	Механизм	Клиническая роль
rs192812042	Находится в гене, связанном с метаболизмом липидов или воспалительными процессами. Изменение в последовательности ДНК может влиять на связывание транскрипционных факторов и, соответственно, на экспрессию соответствующих генов. It is found in a gene associated with lipid metabolism or inflammatory processes. A change in the DNA sequence can affect the binding of transcription factors and, consequently, the	Влияет на гены, связанные с воспалением, это может привести к повышенной активности воспалительных маркеров, что, в свою очередь, может способствовать развитию атеросклероза и другим сердечно-сосудистым заболеваниям. It affects genes associated with inflammation, which can lead to increased activity of inflammatory markers, which, in turn, can contribute to the development of atherosclerosis	Изменения в уровнях липидов и воспалительных маркеров могут увеличивать риск развития ИБС, инсульта и других ССЗ. Changes in lipid levels and inflammatory markers may increase the risk of coronary heart disease, stroke, and other CVD.

	expression of the corresponding genes.	and other cardiovascular diseases.	
rs234500	Находится в регуляторной области или в экзонах генов, связанных с ангиогенезом или метаболизмом. Изменение в последовательности ДНК может влиять на функциональность белков, кодируемых этими генами. It is located in the regulatory region or in the exons of genes related to angiogenesis or metabolism. A change in the DNA sequence can affect the functionality of the proteins encoded by these genes.	Влияет на экспрессию генов, связанных с VEGF или другими факторами роста, это может изменить уровень ангиогенеза. Повышенная или пониженная экспрессия этих факторов может влиять на кровоснабжение тканей и, следовательно, на риск ишемии. It affects the expression of genes associated with VEGF or other growth factors, which can alter the level of angiogenesis. Increased or decreased expression of these factors can affect the blood supply to tissues and, consequently, the risk of ischemia.	Изменения в ангиогенезе могут влиять на восстановление после ишемии и на развитие ССЗ, например, недостаточный ангиогенез может увеличить риск ишемии и инфаркта миокарда. Changes in angiogenesis may affect recovery from ischemia and the development of CVD, for example, insufficient angiogenesis may increase the risk of ischemia and myocardial infarction.

Примечания: VEGF-D – фактор роста эндотелия сосудов D, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Notes: VEGF-D – vascular endothelial growth factor D, CHD – coronary heart disease, CVD – cardiovascular disease.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гаффарова Анифе Севриевна – ассистент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;

адрес: 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7;

ORCID: [0000-0002-5610-4760](https://orcid.org/0000-0002-5610-4760);

e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Gaffarova Anife Sevrievna - Assistant of the Department of Internal Medicine No.2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University";

address: 295000, Republic of Crimea, Simferopol, 5-7, Lenin Blvd;

ORCID: [0000-0002-5610-4760](https://orcid.org/0000-0002-5610-4760);

e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Яцков Игорь Анатольевич – к. мед. н, доцент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Yatskov Igor Anatolievich – PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V. I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Белоглазов Владимир Алексеевич – д. мед. н., заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: biloglazov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Beloglazov Vladimir Alekseevich - Doctor of Medicine Sciences, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Агеева Елизавета Сергеевна – д. мед. н., заведующий кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Ageyeva Elizaveta Sergeevna - Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Доля Елена Михайловна – к. мед. н, доцент кафедры внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: dolyalena@yandex.ru, <https://orcid.org/>

Dolya Elena Mikhailovna - PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V. I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: , <https://orcid.org/>.

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF В РАЗВИТИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

THE ROLE OF VEGF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE
DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РОЛЬ ОНП VEGF В РАЗВИТИИ ССЗ

THE ROLE OF VEGF SNP IN THE DEVELOPMENT OF CVD

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск; сердечно-сосудистые заболевания; олигонуклеотидные полиморфизмы; фактор роста эндотелия сосудов; ангиогенез; ишемическая болезнь сердца.

Keywords: cardiovascular risk; cardiovascular diseases; oligonucleotide polymorphisms; vascular endothelial growth factor; angiogenesis; ischemic heart disease.

Обзоры.

Количество страниц текста – 7,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

15.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Ahmed S., Ahmed A., Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Elevated plasma tyrosine kinases VEGF-D and HER4 in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved haemodynamics. Heart Vessels, 2020, Vol. 35, no. 6, pp. 786-799.	Ahmed S., Ahmed A., Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Elevated plasma tyrosine kinases VEGF-D and HER4 in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved haemodynamics. Heart Vessels, 2020, Vol. 35, no. 6, pp. 786-799.	https://olink.com/publication/elevated-plasma-tyrosine-kinases-vegfd-and-her4-in-heart-failure-patients-decrease-after-heart-transplantation-in-association-with-improved-haemodynamics
2.	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.	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.	https://doi.org/10.1684/ecn.2011.0289 .
3.	Alfaddagh A., Martin S.S., Leucker T.M., Michos E.D., Blaha M.J., Lowenstein C.J., Jones S.R., Toth P.P. Inflammation and cardiovascular disease: from	Alfaddagh A., Martin S.S., Leucker T.M., Michos E.D., Blaha M.J., Lowenstein C.J., Jones S.R., Toth P.P. Inflammation and cardiovascular	https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130

	mechanisms to therapeutics. Am. J. Prev. Cardiol., 2020, Vol. 4, pp. 100-130.	disease: from mechanisms to therapeutics. Am. J. Prev. Cardiol., 2020, Vol. 4, pp. 100-130.	
4.	Artiach G., Sarajlic P., Bäck M. Inflammation and its resolution in coronary artery disease: a tightrope walk between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. Kardiol. Pol., 2020, Vol. 78, no. 2, pp. 93-95.	Artiach G., Sarajlic P., Bäck M. Inflammation and its resolution in coronary artery disease: a tightrope walk between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. Kardiol. Pol., 2020, Vol. 78, no. 2, pp. 93-95.	https://doi.org/10.33963/KP.15202
5.	Berntsson J., Smith J.G., Johnson L.S.B., Söderholm M., Borné Y., Melander O., Orho-Melander M., Nilsson J., Engström G. Increased vascular endothelial growth factor D is associated with atrial fibrillation and ischaemic stroke. Heart, 2019, Vol. 105, pp. 553-558.	Berntsson J., Smith J.G., Johnson L.S.B., Söderholm M., Borné Y., Melander O., Orho-Melander M., Nilsson J., Engström G. Increased vascular endothelial growth factor D is associated with atrial fibrillation and ischaemic stroke. Heart, 2019, Vol. 105, pp. 553-558.	https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313684
6.	Borné Y., Gränsbo K., Nilsson J., Melander O., Orho-Melander M., Smith J.G., Engström G. Vascular endothelial growth factor D, pulmonary congestion, and incidence of heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 2018, Vol. 71, pp. 580-582.	Borné Y., Gränsbo K., Nilsson J., Melander O., Orho-Melander M., Smith J.G., Engström G. Vascular endothelial growth factor D, pulmonary congestion, and incidence of heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 2018, Vol. 71, pp. 580-582.	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.058

7.	Carilho R., de Carvalho M., Swash M., Pinto S., Pinto A., Costa J. Vascular endothelial growth factor and amyotrophic lateral sclerosis: the interplay with exercise and noninvasive ventilation. Muscle Nerve, 2014, Vol. 49, no. 4, pp. 545-550.	Carilho R., de Carvalho M., Swash M., Pinto S., Pinto A., Costa J. Vascular endothelial growth factor and amyotrophic lateral sclerosis: the interplay with exercise and noninvasive ventilation. Muscle Nerve, 2014, Vol. 49, no. 4, pp. 545-550.	https://doi.org/10.1002/mus.23955
8.	Cervantes Gracia K., Llanas-Cornejo D., Husi H. CVD and oxidative stress. J. Clin. Med., 2017, Vol. 6, no. 2, no. 1-22.	Cervantes Gracia K., Llanas-Cornejo D., Husi H. CVD and oxidative stress. J. Clin. Med., 2017, Vol. 6, no. 2, no. 1-22.	https://doi.org/10.3390/jcm6020022
9.	Choi S.H., Ruggiero D., Sorice R., Song C., Natile T., Vernon Smith A., et al. Six Novel Loci Associated with Circulating VEGF Levels Identified by a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies. PLoS Genet., 2016, Vol. 12, no. 2, e1005874.	Choi S.H., Ruggiero D., Sorice R., Song C., Natile T., Vernon Smith A., et al. Six Novel Loci Associated with Circulating VEGF Levels Identified by a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies. PLoS Genet., 2016, Vol. 12, no. 2, e1005874.	https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005874
10.	Cui Q.T., Li Y., Duan C.H., Zhang W., Guo X.L. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor gene in coronary artery disease susceptibility. Gene, 2013, Vol. 521, no. 2, pp. 217–221.	Cui Q.T., Li Y., Duan C.H., Zhang W., Guo X.L. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor gene in coronary artery disease susceptibility. Gene, 2013, Vol. 521, no. 2, pp. 217–221.	https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.091
11.	Pia Davidsson, Susanna Eketjäll, Niclas Eriksson, Anna Walentinsson, Richard C.	Pia Davidsson, Susanna Eketjäll, Niclas Eriksson, Anna Walentinsson, Richard C.	https://doi.org/10.1093/cvr/cvad039

	Becker, Anders Cavallin, Anna Bogstedt, Anna Collén, Claes Held, Stefan James, Agneta Siegbahn, Ralph Stewart, Robert F. Storey8, Harvey White, and Lars Wallentin. Vascular endothelial growth factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. Cardiovascular Research, 2023, Vol. 119, pp. 1596-1605.	C. Becker, Anders Cavallin, Anna Bogstedt, Anna Collén, Claes Held, Stefan James, Agneta Siegbahn, Ralph Stewart, Robert F. Storey8, Harvey White, and Lars Wallentin. Vascular endothelial growth factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. Cardiovascular Research, 2023, Vol. 119, pp. 1596-1605.	
12.	Dong P.P. Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. J. Clin. Lab. Anal., 2019, Vol. 33, no. 2, e22686	Dong P.P. Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. J. Clin. Lab. Anal., 2019, Vol. 33, no. 2, e22686	https://doi.org/10.1002/jcla.22686
13.	Eaton C.B., Gramling R., Parker D.R., Roberts M.B., Lu B., Ridker P.M. Prospective association of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) with coronary heart disease mortality in southeastern New England. Atherosclerosis, 2008, Vol. 200, no. 1, pp. 221-227.	Eaton C.B., Gramling R., Parker D.R., Roberts M.B., Lu B., Ridker P.M. Prospective association of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) with coronary heart disease mortality in southeastern New England. Atherosclerosis, 2008, Vol. 200, no. 1, pp. 221-227.	https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.027

14.	ErZen B., Silar M., Sabovic M. Stable phase post-MI patients have elevated VEGF levels correlated with inflammation markers, but not with atherosclerotic burden. BMC Cardiovasc Disord. 2014, Vol. 14, p. 166.	ErZen B., Silar M., Sabovic M. Stable phase post-MI patients have elevated VEGF levels correlated with inflammation markers, but not with atherosclerotic burden. BMC Cardiovasc Disord. 2014, Vol. 14, p. 166.	https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-166
15.	Ghazizadeh H., Avan A., Fazilati M., Azimi-Nezhad M., Tayefi M., Ghasemi F, et al. Association of rs6921438 A<G with serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with metabolic syndrome. Gene, 2018, Vol. 667, pp.70–75.	Ghazizadeh H., Avan A., Fazilati M., Azimi-Nezhad M., Tayefi M., Ghasemi F, et al. Association of rs6921438 A<G with serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with metabolic syndrome. Gene, 2018, Vol. 667, pp.70–75.	https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.017
16	Griffin H.R., Hall D.H., Topf A., et al. Genetic variation in VEGF does not contribute significantly to the risk of congenital cardiovascular malformation. PLoSOne, 2009, Vol. 4, e4978.	Griffin H.R., Hall D.H., Topf A., et al. Genetic variation in VEGF does not contribute significantly to the risk of congenital cardiovascular malformation. PLoSOne, 2009, Vol. 4, e4978.	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004978
17.	Gudjonsson A., Gudmundsdottir V., Axelsson G.T., Gudmundsson E.F., Jonsson B.G., Launer L.J., Lamb J.R., Jennings L.L., Aspelund T., Emilsson V., Gudnason V. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared	Gudjonsson A., Gudmundsdottir V., Axelsson G.T., Gudmundsson E.F., Jonsson B.G., Launer L.J., Lamb J.R., Jennings L.L., Aspelund T., Emilsson V., Gudnason V. A genome-wide association study of serum proteins	https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z

	loci with common diseases. Nat. Commun., 2022, Vol. 13, no. 1, p. 480.	reveals shared loci with common diseases. Nat. Commun., 2022, Vol. 13, no. 1, p. 480.	
18.	Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2015, Vol. 8, no. 1, pp. 922-927.	Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2015, Vol. 8, no. 1, pp. 922-927.	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4348824/
19.	Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J., Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. Journal of medical genetics, 2005, Vol. 42, no. 6, pp. 485-490.	Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J., Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. Journal of medical genetics, 2005, Vol. 42, no. 6, pp. 485-490.	https://doi.org/10.1136/jmg.2004.025734
20.	Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. Circulation, 1998, Vol. 98, no. 20, pp. 2108-2116.	Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. Circulation, 1998, Vol. 98, no. 20, pp. 2108-2116.	https://doi.org/10.1161/01.cir.98.20.2108

21.	Kalayi Nia S., Ziaee S., Boroumand M.A., Sotudeh Anvari M., Pourgholi L., Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. J. Clin. Lab. Anal., 2017, Vol. 31, no. 4, pp. 1-8.	Kalayi Nia S., Ziaee S., Boroumand M.A., Sotudeh Anvari M., Pourgholi L., Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. J. Clin. Lab. Anal., 2017, Vol. 31, no. 4, pp. 1-8.	https://doi.org/10.1002/jcla.22066
22.	Ku D.D., Zaleski J.K., Liu S., Brock T.A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am. J. Physiol. 1993, Vol. 265, no. 2, pp. 586-592.	Ku D.D., Zaleski J.K., Liu S., Brock T.A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. Am. J. Physiol. 1993, Vol. 265, no. 2, pp. 586-592.	https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.2.H586
23.	Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science, 1989, Vol. 246, no. 4935, pp. 1306–1309.	Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science, 1989, Vol. 246, no. 4935, pp. 1306–1309.	https://doi.org/10.1126/science.2479986
24.	Li H., Kantoff P.W., Ma J., Stampfer M.J., George D.J. Prediagnostic plasma vascular endothelial growth factor levels and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2005; Vol. 14, no. 6, pp. 1557-1561.	Li H., Kantoff P.W., Ma J., Stampfer M.J., George D.J. Prediagnostic plasma vascular endothelial growth factor levels and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2005; Vol. 14, no. 6, pp. 1557-1561.	https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0456

25.	Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. Am. J. Clin. Nutr., 2006, Vol. 83, pp. 456-460.	Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. Am. J. Clin. Nutr., 2006, Vol. 83, pp. 456-460.	https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.456S
26.	Liu D., et al. Medicine, 2016, Vol. 95, p. 19.	Liu D., et al. Medicine, 2016, Vol. 95, p. 19.	https://doi.org/10.1097/M D.0000000000003413 .
27.	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 medical genetics, 2018, Vol. 19, no. 1, p. 108.	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 medical genetics, 2018, Vol. 19, no. 1, p. 108.	https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3
28.	Marks E.C.A., Wilkinson T.M., Frampton C.M., Skelton L., Pilbrow A.P., Yandle T.G., et al. Plasma levels of soluble VEGF receptor isoforms, circulating pterins and VEGF system SNPs as prognostic biomarkers in patients with acute coronary syndromes. BMC Cardiovasc. Disord., 2018, Vol. 18, no. 1, pp. 169.	Marks E.C.A., Wilkinson T.M., Frampton C.M., Skelton L., Pilbrow A.P., Yandle T.G., et al. Plasma levels of soluble VEGF receptor isoforms, circulating pterins and VEGF system SNPs as prognostic biomarkers in patients with acute coronary syndromes. BMC Cardiovasc. Disord., 2018, Vol. 18, no. 1, pp. 169.	https://doi.org/10.1186/s12872-018-0894-1
29.	Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development,	Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development,	https://doi.org/10.1093/jb/mvu031

	regeneration, and tumours. J. Biochem., 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.	regeneration, and tumours. J. Biochem., 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.	
30.	Matsumoto T., Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. J. Atheroscler. Thromb., 2006, Vol. 13, no. 3, pp. 130-135.	Matsumoto T., Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. J. Atheroscler. Thromb., 2006, Vol. 13, no. 3, pp. 130-135.	https://doi.org/10.5551/jat.13.130,16
31.	Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. J. Biochem., 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.	Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. J. Biochem., 2014, Vol. 156, no. 1, pp. 1-10.	https://doi.org/10.1093/jb/mvu031
32.	McNamara K.P., Alzubaidi H., Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? J. Integr. Pharm. Res. Pract., 2019, Vol. 8, pp. 1-11.	McNamara K.P., Alzubaidi H., Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? J. Integr. Pharm. Res. Pract., 2019, Vol. 8, pp. 1-11.	https://doi.org/10.2147/IP.RP.S133088
33.	Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., de Marchi S.F., Zbinden S., et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation, 2007, Vol. 116, no. 9, pp. 975-983.	Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., de Marchi S.F., Zbinden S., et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation, 2007, Vol. 116, no. 9, pp. 975-983.	https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703959

34.	Meng F., Jing X., Song G., Jie L., Shen F. Prox1 induces new lymphatic vessel formation and promotes nerve reconstruction in a mouse model of sciatic nerve crush injury. J. Anat., 2020, Vol. 237, pp. 933-940	Meng F., Jing X., Song G., Jie L., Shen F. Prox1 induces new lymphatic vessel formation and promotes nerve reconstruction in a mouse model of sciatic nerve crush injury. J. Anat., 2020, Vol. 237, pp. 933-940	https://doi.org/10.1111/joa.13247 .
35.	Mountain D.J., Singh M., Singh K. Downregulation of VEGF-D expression by interleukin-1beta in cardiac microvascular endothelial cells is mediated by MAPKs and PKCalpha/beta1. J. Cell. Physiol., 2008, Vol. 215, pp. 337-343.	Mountain D.J., Singh M., Singh K. Downregulation of VEGF-D expression by interleukin-1beta in cardiac microvascular endothelial cells is mediated by MAPKs and PKCalpha/beta1. J. Cell. Physiol., 2008, Vol. 215, pp. 337-343.	https://doi.org/10.1002/jcp.21315
36.	Osadnik T., Strzelczyk J.K., Regula R., Bujak K., Fronczek M., Gonera M., et al. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-beta1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. PloS one, 2016, Vol. 11, no. 3, e0150500.	Osadnik T., Strzelczyk J.K., Regula R., Bujak K., Fronczek M., Gonera M., et al. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-beta1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. PloS one, 2016, Vol. 11, no. 3, e0150500.	https://doi.org/10.1371/journal.pone
37	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 .

	Pemberton C.J., et al. (2021) Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. PLoS ONE, 2021, Vol. 16, no. 7, e0254206.	Pemberton C.J., et al. (2021) Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. PLoS ONE, 2021, Vol. 16, no. 7, e0254206.	
38	Pare-Brunet L., Glubb D., Evans P., Berenguer-Llargo A., Etheridge A.S., Skol A.D., et al. Discovery and functional assessment of gene variants in the vascular endothelial growth factor pathway. Human mutation, 2014, Vol. 35, no. 2, pp. 227–235.	Pare-Brunet L., Glubb D., Evans P., Berenguer-Llargo A., Etheridge A.S., Skol A.D., et al. Discovery and functional assessment of gene variants in the vascular endothelial growth factor pathway. Human mutation, 2014, Vol. 35, no. 2, pp. 227–235.	https://doi.org/10.1002/humu.22475
39	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. Journal of vascular research, 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. Journal of vascular research, 2000, Vol. 37, no. 6, pp. 443-448	https://doi.org/10.1159/000054076
40.	Sarajlic P., Artiach G., Larsson S., Bäck M. Dose-dependent risk reduction for myocardial infarction with eicosapentaenoic acid: a meta-analysis	Sarajlic P., Artiach G., Larsson S., Bäck M. Dose-dependent risk reduction for myocardial infarction with eicosapentaenoic acid: a meta-analysis	https://doi.org/10.1007/s10557-021-07212-z

	and meta-regression including STRENGTH trial. Cardiovasc. Drugs Ther., 2021, Vol. 35, pp. 1079-1081	and meta-regression including STRENGTH trial. Cardiovasc. Drugs Ther., 2021, Vol. 35, pp. 1079-1081	
41.	Seyama K., Kumasaka T., Souma S., Sato T., Kurihara M., Mitani K., Tominaga S., Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangi leiomyomatosis. Lymphat. Res. Biol., 2006, Vol. 4, no. 3, pp. 143-152.	Seyama K., Kumasaka T., Souma S., Sato T., Kurihara M., Mitani K., Tominaga S., Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangi leiomyomatosis. Lymphat. Res. Biol., 2006, Vol. 4, no. 3, pp. 143-152.	https://doi.org/10.1089/lrb.2006.4.143
42.	Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. Front. Pharmacol., 2020; Vol. 10, pp. 1568-1583.	Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. Front. Pharmacol., 2020; Vol. 10, pp. 1568-1583.	https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568
43.	Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension. Scand. Cardiovasc. J., 2017, Vol. 51, pp. 261-270/	Säleby J., Bouzina H., Lundgren J., Rådegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension. Scand. Cardiovasc. J., 2017, Vol. 51, pp. 261-270	https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1359419
44.	Säleby J., Bouzina H., Ahmed S., Lundgren J., Rådegran G. Plasma	Säleby J., Bouzina H., Ahmed S., Lundgren J., Rådegran G. Plasma	https://doi.org/10.1183/23120541.00037-2019

	receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. ERJ Open. Res., 2019, Vol. 5, e00037–02019/	receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. ERJ Open. Res., 2019, Vol. 5, e00037–02019	
45.	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.	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.	https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0692
46.	Wang E., Wang Z., Liu S., et al. Polymorphisms of VEGF, TGFbeta1, TGFbetaR2 and conotruncal heart defects in a Chinese population. Mol. Biol. Rep., 2014, Vol. 41, pp. 1763-1770.	Wang E., Wang Z., Liu S., et al. Polymorphisms of VEGF, TGFbeta1, TGFbetaR2 and conotruncal heart defects in a Chinese population. Mol. Biol. Rep., 2014, Vol. 41, pp. 1763-1770.	https://doi.org/10.1007/s11033-014-3025-9
47.	Yadav B.K., Yadav R., Chang H., Choi K., Kim J.T., Park M.S., et al. 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., et al. 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.	https://doi.org/10.3390/medicina57121351

48.	Yla-Herttuala S., Rissanen T.T., Vajanto I., Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. Journal of the American College of Cardiology, 2007, Vol. 49, no. 10, pp. 1015-1026.	Yla-Herttuala S., Rissanen T.T., Vajanto I., Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. Journal of the American College of Cardiology, 2007, Vol. 49, no. 10, pp. 1015-1026.	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.053
49.	Zhao X., Meng L., Jiang J., Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Growth Factors, 2018, Vol. 36, no. 3-4, pp. 153-63.	Zhao X., Meng L., Jiang J., Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Growth Factors, 2018, Vol. 36, no. 3-4, pp. 153-63.	https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1477141
50.	Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Bhattacharya S.K., Sun Y. Vascular endothelial growth factor-D mediates fibrogenic response in myofibroblasts. Mol. Cell. Biochem. 2016, Vol. 413, pp. 127-135	Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Bhattacharya S.K., Sun Y. Vascular endothelial growth factor-D mediates fibrogenic response in myofibroblasts. Mol. Cell. Biochem. 2016, Vol. 413, pp. 127-135	https://doi.org/10.1007/s11010-015-2646-1