

РОЛЬ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гаффарова А.С., Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Доля Е.М.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

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, участвующим 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 секретлируемым 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

Адрес для переписки:

Гаффарова Анифе Севриевна
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
295000, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 758-57-19.
E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Address for correspondence:

Anife S. Gaffarova
S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University
5/7 Lenina Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295000 Russian Federation
Phone: +7 (978) 758-57-19.
E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

Образец цитирования:

А.С. Гаффарова, И.А. Яцков, В.А. Белоглазов,
Е.С. Агеева, Е.М. Доля «Роль олигонуклеотидных
полиморфизмов VEGF в развитии сердечно-сосудистых
заболеваний» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,
№ 2. С. 275-288.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

© Гаффарова А.С. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.S. Gaffarova, I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva,
E.M. Dolya "The role of single nucleotide polymorphisms
of VEGF gene in the development of cardiovascular diseases",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2026, Vol. 28, no. 2, pp. 275-288.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

© Gaffarova A.S. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-3320

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

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

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality in general population. Pathophysiology underlying CVD development includes 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 blood clotting. 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 our search, an increased risk of coronary heart disease is expected in the case of detection of certain single oligonucleotide polymorphisms (SNPs) in VEGF-A gene, in particular: rs3025039, rs699947, rs2010963, rs1570360 and rs7667298. VEGF-D is a secreted factor that regulates lymphangiogenesis, angiogenesis, and endothelial proliferation through interaction with VEGFR2 (KDR). Some studies have demonstrated an increase in VEGF-D levels caused by rs192812042 and rs234500 polymorphisms in patients with acute and chronic coronary syndromes, thus suggesting the role of VEGF-D in the formation of CVD by involving lymphangiogenesis, as well as modulating angiogenesis. Genotyping of patients at CVD risk with identification of multiple VEGF SNPs will enable timely diagnostics of patients with initially increased risk of developing cardiovascular pathology and prescribe treatment and measures, prevent development of acute cardiovascular pathology and reduce mortality caused by CVD.

Keywords: cardiovascular risk, cardiovascular diseases, single-nucleotide polymorphisms, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, ischemic heart disease

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 эн-

дотелиальных клетках сосудов, а VEGFR3 (Flt-4, стимулирующий лимфопоз) – 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.

Цель данного обзора – 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, связанные 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 сосудистопроницаемой 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. При этом группа с генотипом TT 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 собы-

тие и различными режимами медикаментозной терапии (табл. 1).

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 VEGF-A, а rs3025039, согласно официальным исследованиям, ассоциируется с развитием ИБС. В исследовании показана связь между шестью генетическими полиморфизмами VEGF-A/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 VEGF-A rs3025039 достоверно коррелируют с риском развития ИБС среди представителей другой китайской популяции. Более того, метаанализ, проведенный Гриффином и соавт. [26], показал, что полиморфизмы VEGF-A 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 и соавт. [37] было обнаружено, что один из трех 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 [23, 24]. 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 VEGF-D 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 ее 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 VEGF-D. В общей сложности пять ОНП, расположенных рядом с VEGF-D, были связаны с уровнями VEGF-D, включая rs192812042, выявленный в исследовании (табл. 2). 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) (gtexportal.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 IL-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]. VEGF-D широко экспрессируется во всех тканях человека, с наивысшей экспрессией в легких. В сердце взрослого человека VEGF-D 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 (ЛАМ) [47, 48, 49, 50]. В данном исследовании было продемонстрировано, что уровень VEGF-D в плазме и генотип VEGF-D 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 внесосу-

ТАБЛИЦА 1. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ VEGF-A В РАЗВИТИИ ИБС

TABLE 1. THE ROLE OF VEGF-A POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs699947	<p>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</p> <p>Located in the promoter region of the VEGFA gene, it affects the regulation of transcription and, consequently, the expression level of VEGF-A.</p> <p>It is associated with higher VEGF-A expression in heart tissue and blood</p>	<p>Ассоциирован с риском ИБС и повышенем смертности. В исследовании Palmer и соавт. 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</p> <p>It is associated with the risk of coronary heart disease and increased mortality.</p> <p>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</p>	<p>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</p> <p>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 promotes plaque inflammation and instability</p>	<p>Может использоваться как маркер риска ИБС и смертности, особенно с учётом пола и сопутствующего диабета</p> <p>It can be used as a marker of the risk of coronary heart disease and mortality, especially taking into account gender and concomitant diabetes</p>

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs3025039	<p>Находится в 3'-непереводной области (3'-UTR) гена VEGFA, что может влиять на стабильность мРНК и уровень продукции белка. Связан с уровнем циркулирующей VEGF-A, хотя данные о значимости повышения уровня варьируются между исследованиями</p> <p>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</p>	<p>Достоверно ассоциирован с индексом Рентропа — показателем развития коллатеральных сосудов при коронарной окклюзии. Генотип TT связан с более высокими уровнями VEGF-A, но влияние на развитие коллатералей и риск ИБС требует дальнейших исследований. Корреляция с риском ИБС подтверждена в нескольких популяциях, включая китайскую</p> <p>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</p>	<p>Усиливает ангиогенез, влияя на процессы кровоснабжения и регенерации тканей</p> <p>Enhances angiogenesis, affecting the processes of blood supply and tissue regeneration, including Chinese</p>	<p>Может служить маркером предрасположенности к развитию коллатерального кровообращения и ИБС</p> <p>It can serve as a marker of predisposition to the development of collateral circulation and coronary artery disease</p>

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs1570360	<p>Расположен в промоторной области VEGFA, потенциально влияет на транскрипцию гена</p> <p>Located in the VEGFA promoter region, it potentially affects gene transcription</p>	<p>В некоторых исследованиях ассоциация с ИБС не выявлена, что может указывать на менее выраженное влияние на ангиогенез по сравнению с rs699947 и rs2010963.</p> <p>Возможно, функциональный эффект полиморфизма слабее или зависит от взаимодействия с другими генетическими и средовыми факторами</p> <p>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 other genetic and environmental factors</p>	<p>Участие в стимуляции ангиогенеза</p> <p>Participation in the stimulation of angiogenesis</p>	<p>Генетический маркер оценки риска развития ИБС</p> <p>A genetic marker for assessing the risk of coronary heart disease</p>
rs2010963	<p>Находится в 5'-непереводной области, влияет на регуляцию экспрессии VEGF-A</p> <p>Located in the 5'-nontranslatable region, it affects the regulation of VEGF-A expression</p>	<p>Ассоциирован с повышенной предрасположенностью к развитию ИБС в метаанализах.</p> <p>Может оказывать более выраженное влияние на ангиогенез и сосудистую проницаемость, чем некоторые другие полиморфизмы</p> <p>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</p>	<p>Стимулирует ангиогенез; за счет повышения уровня VEGF-A могут способствовать улучшению кровоснабжения тканей, особенно в условиях гипоксии или ишемии</p> <p>It stimulates angiogenesis; by increasing VEGF-A levels, they can help improve blood supply to tissues, especially in conditions of hypoxia or ischemia</p>	<p>Рассматривается как потенциальный фактор риска развития ИБС</p> <p>It is considered as a potential risk factor for the development of coronary heart disease</p>

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Локализация и функция Localization and function	Связь с ИБС Association with CVD	Механизмы Mechanisms	Клиническое значение Clinical significance
rs7667298	<p>В промоторной области гена VEGFR2 (рецептора VEGF). Может влиять на уровень экспрессии рецептора</p> <p>In the promoter region of the VEGFR2 gene (VEGF receptor). It may affect the level of receptor expression</p>	<p>Выявлена ассоциация с риском ИБС, вероятно, через изменение сигнальной передачи VEGF-A. Могут влиять на эффективность ангиогенеза и артериогенеза, а также на сосудистую реактивность</p> <p>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</p>	<p>Участие в ангиогенезе посредством VEGF-A</p> <p>Involvement in angiogenesis by VEGF-A</p>	<p>Дополнительные генетические маркеры риска ССЗ, особенно в сочетании с полиморфизмами VEGFA</p> <p>Additional genetic markers of CVD risk, especially in combination with VEGFA polymorphisms</p>
rs2305948, rs1870377	<p>Экзонные полиморфизмы, расположенные в области связывания лиганда VEGFR2, могут изменять аффинность связывания VEGF-A и последующую сигнальную активность</p> <p>Exon polymorphisms located in the binding region of the VEGFR2 ligand can alter the binding affinity of VEGF-A and subsequent signaling activity</p>			

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

Note. 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

Олигонуклеотидный полиморфизм гена VEGF Oligonucleotide polymorphism of the VEGF gene	Структура и функция Structure and function	Механизм Mechanism	Клиническая роль Clinical role
rs192812042	<p>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.</p> <p>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 expression of the corresponding genes.</p>	<p>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.</p> <p>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 and other cardiovascular diseases.</p>	<p>Изменения в уровнях липидов и воспалительных маркеров могут увеличивать риск развития ИБС, инсульта и других ССЗ.</p> <p>Changes in lipid levels and inflammatory markers may increase the risk of coronary heart disease, stroke, and other CVD.</p>
rs234500	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Изменения в ангиогенезе могут влиять на восстановление после ишемии и на развитие ССЗ, например, недостаточный ангиогенез может увеличить риск ишемии и инфаркта миокарда.</p> <p>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.</p>

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

Note. VEGF-D, vascular endothelial growth factor D; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease.

дистого 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 VEGF-D являются биомаркерами для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти как при острых, так и при хронических состояниях.

Заключение

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

ентов 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 КВП 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.

Список литературы / References

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.
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.
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 mechanisms to therapeutics. *Am. J. Prev. Cardiol.*, 2020, Vol. 4, pp. 100-130.
4. Artiach G., Sarajic 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.
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.
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.
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.
8. Cervantes Gracia K., Llanas-Cornejo D., Husi H. CVD and oxidative stress. *J. Clin. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 2, no. 1-22. doi: 10.3390/jcm6020022.
9. Choi S.H., Ruggiero D., Sorice R., Song C., Nutile T., Smith A.V., Concas M.P., Traglia M., Barbieri C., Ndiaye N.C., Stathopoulou M.G., Lagou V., Maestrale G.B., Sala C., Debette S., Kovacs P., Lind L., Lamont J., Fitzgerald P., Tönjes A., Gudnason V., Toniolo D., Pirastu M., Bellenguez C., Vasan R.S., Ingelsson E., Leutenegger A.L., Johnson A.D., de Stefano A.L., Visvikis-Siest S., Seshadri S., Ciullo M. 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. doi: 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.
11. Davidsson P., Eketjäll S., Eriksson N., Walentinsson A., Becker R.C., Cavallin A., Bogstedt A., Collén A., Held C., James S., Siegbahn A., Stewart R., Storey R.F., White H., Wallentin L. Vascular endothelial growth

factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.*, 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. doi: 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.

14. Eržen B., Šilar M., Šabovič 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, 166. doi: 10.1186/1471-2261-14-166.

15. Ghazizadeh H., Avan A., Fazilati M., Azimi-Nezhad M., Tayefi M., Ghasemi F., Mehramiz M., Moohebaty M., Ebrahimi M., Mirhafez S.R., Ferns G.A., Esmaeili H., Pasdar A., Ghayour-Mobarhan M. Association of rs6921438 A<G with serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with metabolic syndrome. *Gene*, 2018, Vol. 667, pp. 70-75.

16. Griffin H.R., Hall D.H., Topf A., Eden J., Stuart A.G., Parsons J., Peart I., Deanfield J.E., O'Sullivan J., Babu-Narayan S.V., Gatzoulis M.A., Bu'lock F.A., Bhattacharya S., Bentham J., Farrall M., Riveron J.G., Brook J.D., Burn J., Cordell H.J., Goodship J.A., Keavney B. Genetic variation in VEGF does not contribute significantly to the risk of congenital cardiovascular malformation. *PLoS ONE*, 2009, Vol. 4, no. 3, e4978. doi: 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 loci with common diseases. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 480. doi: 10.1038/s41467-021-27850-z.

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.

19. Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J., Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *J. Med. Genet.*, 2005, Vol. 42, no. 6, pp. 485-490.

20. Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., Doi K., Ogawa Y., Tamura N., Takaya K., Igaki T., Yamashita J., Chun T.H., Masatsugu K., Becker A.E., Nakao K. 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.

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, e22066. doi: 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.

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.

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.

25. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, Vol. 83, pp. 456-460.

26. Liu D., Song J., Ji X., Liu Z., Cong M., Hu B. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine*, 2016, Vol. 95, no. 19, e3413. doi: 10.1097/MD.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 Med. Genet.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 108. doi: 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., Pemberton C.J., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Troughton R.W., Owen M.C., Pattinson N.R., Cameron V.A., Richards A.M., Gieseg S.P., Palmer B.R. 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, 169. doi: 10.1186/s12872-018-0894-1.

29. Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, 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.

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.

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.

33. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S., de Marchi S.F., Zbinden S., Wustmann K., Billinger M., Vogel R., Cook S., Wenaweser P., Togni M., Windecker S., Meier B., Seiler C. 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.

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.
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.
36. Osadnik T., Strzelczyk J.K., Regula R., Bujak K., Fronczek M., Gonera M., Gawlita M., Wasilewski J., Lekston A., Kurek A., Gierlotka M., Trzeciak P., Hawranek M., Ostrowska Z., Wiczowski A., Poloński L., Gąsior M. 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. doi: 10.1371/journal.pone.
37. 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.
38. Pare-Brunet L., Glubb D., Evans P., Berenguer-Llargo A., Etheridge A.S., Skol A.D., di Rienzo A., Duan S., Gamazon E.R., Innocenti F. Discovery and functional assessment of gene variants in the vascular endothelial growth factor pathway. *Hum. Mutat.*, 2014, Vol. 35, no. 2, pp. 227-235.
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. *J. Vasc. Res.*, 2000, Vol. 37, no. 6, pp. 443-448.
40. Sarajlic P., Artiach G., Larsson S., Bäck M. Dose-dependent risk reduction for myocardial infarction with eicosapentaenoic acid: a meta-analysis 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 lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.*, 2006, Vol. 4, no. 3, pp. 143-152.
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. doi: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.
44. Säleby J., Bouzina H., Ahmed S., Lundgren J., Rådegran G. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res.*, 2019, Vol. 5, 00037-2019. doi: 10.1183/23120541.00037-2019
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.
46. Wang E., Wang Z., Liu S., Gu H., Gong D., Hua K., Nie Y., Wang J., Wang H., Gong J., Zhang Y.J., Zhang H., Liu R., Hu S., Zhang H. Polymorphisms of VEGF, TGFbeta1, TGFbetaR2 and conotruncal heart defects in a Chinese population. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, Vol. 41, pp. 1763-1770.
47. 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.
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. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, Vol. 49, no. 10, pp. 1015-1026.
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. 153-163.
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.

Авторы:

Гаффарова А.С. – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Gaffarova A.S., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Белоглазов В.А. — д.м.н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Internal Medicine No.2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Агеева Е.С. — д.м.н., заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Ageyeva E.S., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Доля Е.М. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Dolya E.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 15.10.2025

Отправлена на доработку 17.10.2025

Принята к печати 10.11.2025

Received 15.10.2025

Revision received 17.10.2025

Accepted 10.11.2025