

## Связь rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* с развитием сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*. Результаты проспективного исследования

Ф.А. МАГАМЕДКЕРИМОВА, Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

В проспективное исследование были включены 135 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* (ИМпST), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Центра экстренной медицины Казани. Пациентов наблюдали в течение 1 года (средняя продолжительность наблюдения 340±7 дней). Фиксировали ишемические и геморрагические события за период наблюдения. Цель исследования — оценить вклад rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* в развитие различных осложнений в течение 1 года у пациентов после перенесенного ИМпST. В течение исследования были потеряны контакты с 17 пациентами, в итоговый анализ вошли данные 118 пациентов. Генотип AA в гене *VEGF-A* ассоциирован со значительным повышением у пациентов риска развития сердечно-сосудистых событий в течение первого года после перенесенного ИМпST. Носительство генотипа AA в гене *VEGF-A* следует рассматривать в качестве важного генетического фактора риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта ( $p=0,019$ ; относительный шанс — ОШ — 5,35 [1,40—20,51]) и смерти от всех причин ( $p=0,01$ ; ОШ 6,77 [1,65—27,79]) у пациентов в первый год после перенесенного ИМпST.

*Ключевые слова:* rs699947, ген *VEGF-A*, инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, сердечно-сосудистые события.

### The association between rs699947 polymorphism of VEGF-A gene with the development of cardiovascular complications within 1 year after myocardial infarction with ST elevation. The results of a prospective study

F.A. MAGAMEDKERIMOVA, E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV

Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Kazan, Russia

This prospective study included 135 patients with STEMI hospitalized in the Emergency Cardiac Care Department at the Centre of Emergency Medicine, in Kazan. Patients were observed over the course of one year (average duration of follow-up: 340±7 days). Ischemic and haemorrhagic events occurring during the observation period were recorded. The aim of the study was to assess the contribution of rs699947 polymorphism in the VEGF-A gene to the development of various complications within 1 year in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. During the study, 17 patients were lost to follow-up, with the final analysis comprising data from 118 patients. The AA genotype in the VEGF-A gene is associated with a significant increase in the risk of cardiovascular events in patients in the first year after STEMI. The presence of the AA genotype in the VEGF-A gene should be considered an important genetic risk factor for cardiovascular death, myocardial infarction, stroke ( $p=0.019$ ; OR 5.35 [1.40—20.51]) and all-cause death ( $p=0.01$ ; OR 6.77 [1.65—27.79]) in patients in the first year after STEMI.

*Keywords:* rs699947, VEGF-A gene, ST-segment elevation myocardial infarction, cardiovascular events.

#### Сведения об авторах:

**Магамедкеримова Ферида Арифовна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ferida\_oradro.92@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

**Иванцов Евгений Николаевич** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

**Хасанов Нияз Рустемович** — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail ybzip@mail.ru; тел.: +7(987)290-6021

#### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний системы кровообращения, обуславливающих высокую сердечно-сосуди-

стую смертность [1]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайшего года после инфаркта миокарда (ИМ) составляет около 15—20% [2—6]. При этом большее число событий наблюдается у пациентов с семейной, генетической отягощенностью по ИБС [7]. Проведен-

ные в последние годы исследования полногеномного анализа ассоциаций (GWAS — Genome-Wide Association Studies) и их метаанализы позволили выявить большое число однонуклеотидных замен в различных генах, ассоциированных с ИБС [8]. В предыдущих работах была показана ассоциация rs699947 полиморфизма в гене фактора роста эндотелия сосудов *VEGF-A* с отягощенным по ИБС семейным анамнезом, кроме того, носители генотипа *CC* реже страдают выраженным атеросклеротическим поражением (стеноз >50%) ствола левой коронарной артерии [9].

Цель настоящей работы — в проспективном исследовании оценить вклад rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* в развитие различных осложнений в течение 1 года у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМпST).

## Материал и методы

В проспективное обсервационное когортное исследование были включены 135 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии Центра экстренной медицины Казани с ИМпST на ЭКГ. Диагноз установлен на основании 3-го Универсального определения ИМ [10]. В течение исследования были потеряны контакты с 17 пациентами. Таким образом, в итоговый анализ вошли данные 118 пациентов. Исследуемую когорту составили 73 мужчины (средний возраст  $61 \pm 10,6$  года) и 45 женщин (средний возраст  $70,8 \pm 9,7$  года). В первые сутки госпитализации, до включения в исследование, пациенты подписывали информированное согласие. Клинические данные и результаты инструментальных методов исследования всех включенных пациентов заносили в индивидуальные регистрационные карты пациента. У всех пациентов осуществляли забор крови для последующего генетического анализа. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 12 мес с момента включения в исследование (средняя продолжительность наблюдения  $340 \pm 7$  дней). На  $25 \pm 5$ ,  $90 \pm 15$ ,  $180 \pm 15$ ,  $365 \pm 15$ -й дни от дня включения проводили телефонный контакт с больными или их родственниками, фиксировали развитие неблагоприятных событий. Первичной конечной точкой в исследовании была комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт (МАСЕ). Вторичными конечными точками исследования были смерть от всех причин, нефатальное сердечно-сосудистое событие (комбинированная вторичная конечная точка, включающая нефатальный ИМ и нестабильную стенокардию), кровотечение по шкале *BARC*  $\geq 2$ . Группа контроля для анализа частоты встречаемости полиморфных маркеров в гене *VEGF-A* состояла из 265 здоровых добровольцев, из них — 130 мужчин и 135 женщин (средний возраст в контрольной группе  $19,9 \pm 5,6$  года). Определение полиморфизмов генетических вариантов проводили в три этапа: из цельной крови выделяли лимфоциты, далее выделяли ДНК, после чего определяли полиморфизмы генов с использованием полимеразной цепной реакции. Для выделения лимфоцитов из цельной крови использовали метод, основанный на разделении клеточных элементов крови при центрифугировании в градиенте плотности фиколла-урографина. Для выделения ДНК из лимфоцитов использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-В». Всем обследованным определение полиморфизма rs699947 гена *VEGF-A*, кодирующего протеин, индуцирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов, проводили на основании методов

амплификации и флюоресцентной детекции. Был проведен сравнительный анализ встречаемости различных генетических вариантов в исследуемой когорте и группе сравнения. Частота встречаемости генетических вариантов гена *VEGF-A* среди пациентов, перенесших ИМпST, не отличалась от таковой в группе контроля и соответствовала теоретически ожидаемому распределению Харди—Вайнберга. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica. Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов в обследованных группах использовали точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Проводили расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) [11]. Сердечно-сосудистые события, развившиеся среди носителей различных генотипов гена в течение 1 года наблюдения, анализировали с помощью метода Каплана—Мейера [12]. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, наблюдали широкое распространение модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертония, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, курение, возраст, перенесенный ранее ИМ или аортокоронарное шунтирование (АКШ), влияющих на развитие сердечно-сосудистых осложнений [13]. Основные клинические характеристики исследуемой группы пациентов представлены в **табл. 1**.

Распространение указанных факторов риска у пациентов с различными аллелями и генотипами гена *VEGF-A* не различалось.

В ходе исследования получены данные о частоте развития сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений в течение 1 года после перенесенного ИМпST. Данные по конечным точкам исследования представлены в **табл. 2**. Обращает на себя внимание невысокая частота сердечно-сосудистых событий и незначительная частота кровотечений.

Анализ частоты конечных точек в исследуемой когорте среди пациентов с различными генотипами в гене *VEGF-A* продемонстрировал большую частоту первичной конечной точки среди носителей генотипа *AA* (22,7%) в сравнении с носителями генотипа *AC* и *CC* (1,6 и 6,1% соответственно), однако достоверными различия были только между носителями генотипов *AA* и *AC* ( $p=0,004$ ; ОШ 18,24, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,99—66,75). Различий

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов с перенесенным ИМпST

Показатель	Число больных, абс. (%)
Средний возраст, годы:	
мужчины	61±10,6
женщины	70,8±9,7
Женский пол	45 (38)
Артериальная гипертония	82 (72)
Ожирение	38 (32)
Дислипидемия	94 (80)
Курение в анамнезе	58 (53)
ИМ в анамнезе	19 (16)
АКШ в анамнезе	2 (1,7)

**Таблица 2. Сердечно-сосудистые события и кровотечения в течение 1 года после перенесенного ИМпСТ**

Событие	Число случаев, абс. (%)
Первичная комбинированная конечная точка (МАСЕ)	8 (6,8)
Вторичные конечные точки:	
смерть от всех причин	9 (7,6)
нефатальное ССЗ	7 (5,9)
кровотечения BARC $\geq 2$	3 (2,5)

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

между носителями генотипов АС и СС выявлено не было (табл. 3). Наступление смерти от всех причин также наблюдали достоверно чаще среди носителей генотипа АА по сравнению с носителями генотипа АС (22,7 и 3,3% соответственно,  $p=0,011$ ; ОШ 8,97, 95% ДИ 1,60—50,38). Различий с носителями генотипа СС и между носителями генотипов АС и СС не наблюдали.

Учитывая большую частоту событий среди гомозигот по аллелю А и малое количество конечных точек среди носителей аллеля С, носители генотипов АС и СС были объединены в одну группу (табл. 4). Дальнейший анализ показал, что наличие у пациента с ИМпСТ генотипа АА достоверно повышает риск развития первичной конечной точки (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,40—20,51) и наступления смерти от всех причин (ОШ 6,77; 95% ДИ 1,65—27,79) по сравнению с наличием в генотипе пациента аллеля С гена VEGF-A.

Далее был проведен анализ наступления первичной конечной точки и смерти от всех причин, развившихся среди носителей различных генотипов в течение 1 года наблюдения, методом Каплана—Мейера. Анализ показал, что МАСЕ среди носителей генотипа АА развивается не только чаще, чем у носителей генотипов АС (Log-rank=0,0009) и СС (Log-rank=0,0622), но и раньше, уже с первых дней наблюдения, и основная часть событий происходит к 6 мес (рис. 1). Смерть от всех причин также наступает чаще среди носителей генотипа АА, и большинство событий происходит в период от 3 до 8 мес после перенесенного ИМпСТ (рис. 2).

Полученные результаты позволяют ассоциировать генотип АА в гене VEGF-A со значительным повышением у пациентов риска развития сердечно-сосудистых собы-

тий в течение первого года после перенесенного ИМпСТ. В значительной мере обнаруженный эффект носительства генотипа АА может быть обусловлен функцией соответствующего данному гену белка. Ген VEGF-A кодирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA), регулирующий пролиферацию эндотелиальных клеток, а также повышающий миграцию макрофагов и гладкомышечных клеток интимы сосудов и действующий как активатор ангиогенеза [14]. В ходе исследований было установлено, что нарушение регуляции гена VEGF-A может приводить к развитию таких патологических состояний, как рост опухолей и развитие метастазов, ревматоидный артрит и диабетическая ретинопатия [15]. В настоящее время обсуждается роль гена VEGFA в патогенезе ИБС. Известно, что атеросклероз коронарных артерий ведет к развитию локальной гипоксии, которая в свою очередь приводит к увеличению синтеза VEGFA и усилению ангиогенеза. Было установлено, что полиморфизм rs699947 гена VEGF-A влияет на концентрацию фактора роста эндотелия сосудов в плазме крови [16]. В исследовании W. Howelle и соавт. была обнаружена связь между полиморфизмом rs699947 и тяжестью ИБС среди пациентов со стабильной ИБС без предшествующего ИМ [17]. В исследованиях на крысах изучали роль VEGFA в процессах ангиогенеза после развития ИМ. Было установлено, что экспрессия гена VEGF-A увеличивается в первые дни после перенесенного ИМ [18]. Использование различных экспериментальных моделей, различающихся по концентрации белка VEGFA в крови крыс, продемонстрировало возможность улучшения сердечной функции путем развития коллатералей в сосудах сердца, замедления процесса апоптоза клеток и снижения ремоделирование желудочка [19]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования Yafeng Wang, в котором выявлено, что у пациентов со стабильной ИБС и генотипом АА rs699947 гена VEGF-A реваскуляризация пораженного отдела миокарда требовалась чаще, чем у пациентов с генотипами АС и СС [14]. По ранее полученным нами данным, генотип АА у некурящих пациентов с острым коронарным синдромом ассоциирован со средним и выраженным стенозом ствола левой коронарной артерии [9]. Очевидно, носительство генотипа АА в гене VEGF-A следует рассматривать в качестве важного генетического фактора риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и смерти от всех причин у пациентов в первый год после перенесенного ИМпСТ.

**Таблица 3. Частота конечных точек в исследуемой когорте среди носителей различных генотипов в гене VEGF-A**

Конечные точки	Носители генотипа в гене VEGF-A									
	АА (n=22)	АС (n=63)	p	АА (n=22)	СС (n=33)	p	АС (n=63)	СС (n=33)	p	
МАСЕ, абс. (%)	5 (22,7%)	1 (1,6%)	0,004	5 (22,7%)	2 (6,1%)	0,103	1 (1,6%)	2 (6,1%)	0,271	
Смерть от всех причин, абс. (%)	5 (22,7%)	2 (3,2%)	0,011	5 (22,7%)	2 (6,1%)	0,103	2 (3,2%)	2 (6,1%)	0,606	
Нефатальное сердечно-сосудистое событие, абс. (%)	2 (9,1%)	4 (6,3%)	0,646	2 (9,1%)	1 (3,0%)	0,557	4 (6,3%)	1 (3,0%)	0,657	
Кровотечения BARC $\geq 2$ , абс. (%)	2 (9,1%)	1 (1,6%)	0,163	2 (9,1%)	0	—	1 (1,6%)	0	—	

**Таблица 4. Частота МАСЕ и наступления смерти от всех причин среди носителей генотипа АА и аллеля С**

Конечные точки	Носители генотипа в гене VEGF-A		
	АА (n=22)	АС+СС (n=96)	ОШ [95% ДИ]
МАСЕ, абс. (%)	5 (22,7%)	5 (5,2%)	0,019
Смерть от всех причин, абс. (%)	5 (22,7%)	4 (4,2%)	0,01

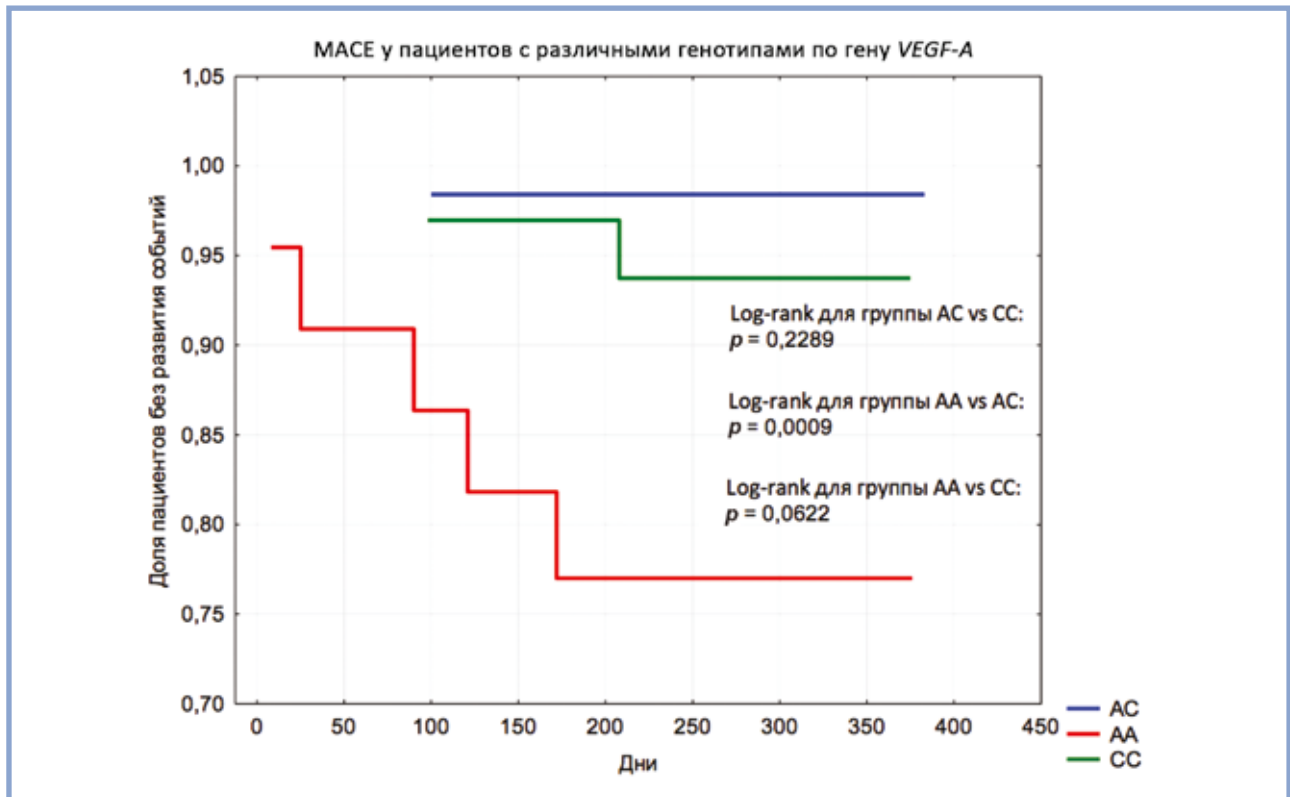


Рис. 1. Анализ Каплана—Мейера первичной конечной точки.

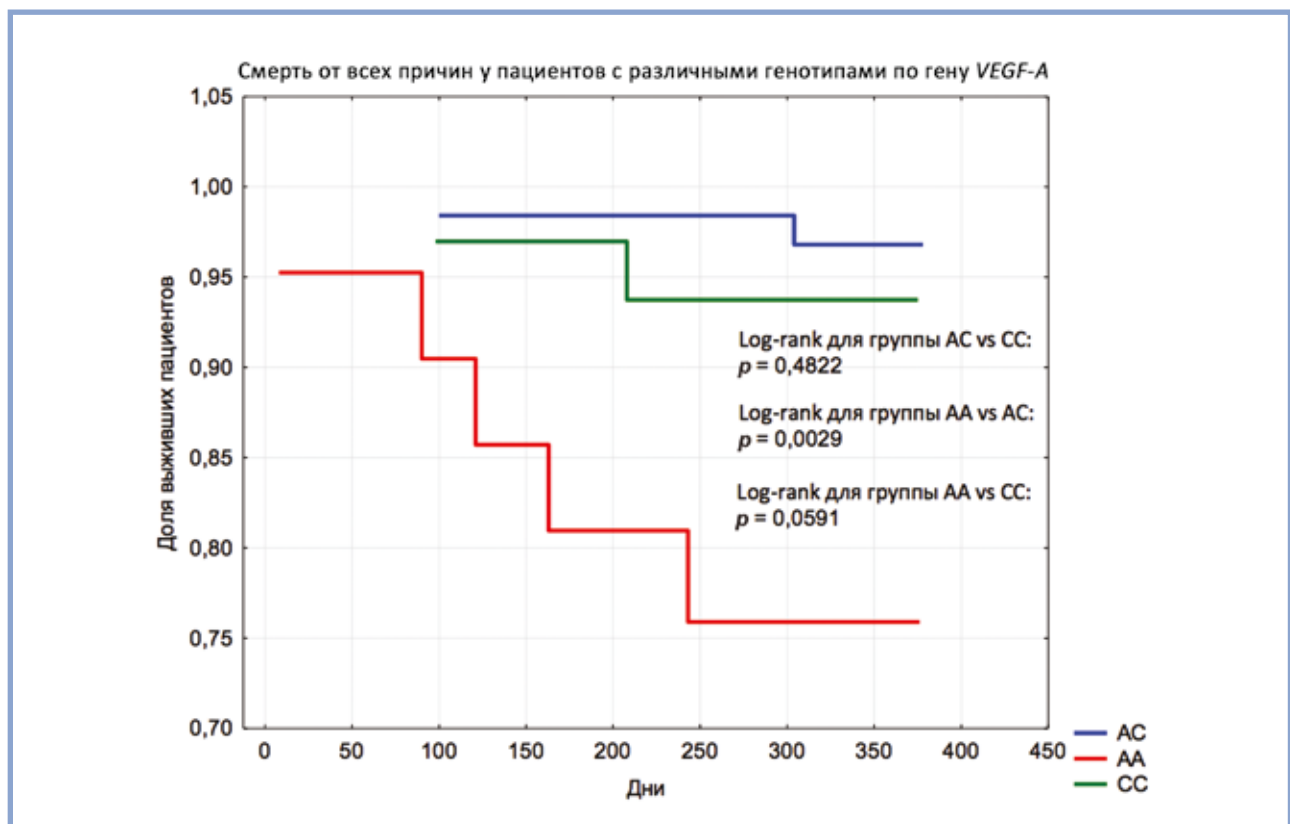


Рис. 2. Анализ Каплана—Мейера наступления смерти от всех причин.



## Выводы

1. Носительство генотипа AA гена *VEGF-A* у пациентов, перенесших ИМпСТ, характеризуется высокой частотой развития в течение первого года больших сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт (22,7%), и значимо повышает риск их развития в сравнении с носительством аллеля С (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,40—20,51).

2. Наличие у пациентов генотипа AA гена *VEGF-A* ассоциировано с большей частотой и более чем 6-кратным повышением риска наступления смерти от всех причин в течение 1 года после перенесенного ИМпСТ по сравнению с наличием в генотипе пациента аллеля С (ОШ 6,77; 95% ДИ 1,65—27,79).

## Заключение

Генотип AA гена *VEGF-A* ассоциирован с более частым развитием больших сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, а также наступлением смерти от всех причин в течение первого года у пациентов, перенесших ИМпСТ.

## Ограничения исследования

Следует отметить, что в данное исследование были включены небольшое число пациентов, кроме того, количество всех конечных точек было также небольшим. Например, в регистре GRACE частота сердечно-сосудистых событий за год составляла около 15%. Незначительное число кровотечений среди пациентов, включенных в исследование, не позволило провести эффективную оценку геморагических событий у носителей различных генотипов в гене *VEGF-A*.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.Х.

Сбор и обработка материала: Ф.М. Е.И.

Статистическая обработка: Ф.М., Е.И.

Написание текста: Ф.М., Н.Х., Е.И.

Редактирование: Н.Х.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Болотова Е.В., Самородская И.В., Иноземцев Е.С. Взаимосвязь региональных уровней смертности от ишемической болезни сердца с социально-экономическими факторами в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(2):68-73. [Boitsov SA, Bolotova EV, Samorodskaja IV, Inozemtsev ES. The relationship between regional levels of mortality of ischemic heart disease and social economic factors in the Russian Federation. *The problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2016; 24(2):68-73. (In Russ.)].
2. Keith A, Fox A, Gordon Fitz Gerald, Etienne Puymirat, Wei Huang, Kathryn Carruthers, Tabassome Simon, Pierre Coste, Jacques Monsegu, Philippe Gabriel Steg, Nicolas Danchin, Fred Anderson. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425. \ <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004425>
3. Mony Shuvy, Gil Beerli, Eyal Klein, Tal Cohen, Nir Shlomo, Saar Minha, David Pereg. Accuracy of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Risk Score in Contemporary Treatment of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34:1613-1617. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.015>
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foady JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2564-2603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182776f83>
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. [статистические материалы]. Ссылка активна на 11.12.18. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoi Federatsii Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 g. [statisticheskie materialy]. Accessed 11.12.18. (In Russ.)]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
6. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Ohman EM, Rothler J, Reid C, Mas JL, Steg PG. REACH Registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(7):695-703. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>
7. Mulders TA, Meyer Z, van der Donk C, Kroon AA, Ferreira I, Stehouwer CD, Pinto-Sietsma SJ. Patients with premature cardiovascular disease and a positive family history for cardiovascular disease are prone to recurrent events. *International journal of cardiology*. 2011;153:64-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.040>
8. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjornes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lytykainen LP, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Beutner L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, Konig IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissono D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1.000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2015;47(10):1121-1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3396>
9. Иванцов Е.Н., Магамедкеримова Ф.А., Макаров М.А., Фадеев Г.А., Хасанов Н.Р. Генетические маркеры наследственной тягостности по ишемической болезни сердца и стеноза ствола левой коронарной

- артерии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):43-47. [Ivantsov EN, Magamedkerimova FA, Makarov MA, Fadeev GA, Khasanov NR. Family history of coronary heart disease and left main coronary artery stenosis genetic markers in patients with acute coronary syndrome. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2018;11(5):43-47. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11\(5\).43-47](https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11(5).43-47)
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B., Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551-2567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
  11. Janez Stare, Delphine Maucourt-Boulch. Odds Ratio, Hazard Ratio and Relative Risk. *Metodoloski zvezki*. 2016;13(1):59-67.
  12. Jason T, Rich J, Neely G, Paniello RC, Courtney C, Voelker J, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan—Meier curves. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2010;143(3):331-336. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.007>
  13. Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Толпыгина С.Н., Мазаев В.П. Первые результаты исследования: прогноз ИБС. *Клиницист*. 2012;6(1):56-62. [Gofman EA, Martsevich SYu, Deev AD, Malysheva AM, Polyanskaya YuN, Tolpygina SN, Mazaev VP. First results of CHD prognosis study. *Klinicist*. 2012;6(1):56-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-1-56-62>
  14. Yafeng Wang, Qiuyu Huang, Jianchao Liu, Yanan Wang, Gongfeng Zheng, Ling Lin, Hui Yu, Weifeng Tang, Ziyang Huang. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30539-30551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546>
  15. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000;12(8):1232-1235. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0692>
  16. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2010;117(1):109-116. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.011>
  17. Howell WM, Ali S, Rose-Zerilli MJ, Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(6):485-490. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.025734>
  18. Zhao T, Zhao W, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction. *Microvascular Research*. 2010;80(2):188-194. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.03.014>
  19. Wang C, Zhang B, Lin Y, Dong Y. Effects of Adenovirus-mediated VEGF165 Gene Therapy on Myocardial Infarction. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2018;48(2):208-215.

Поступила 12.12.2018