

- [The role of succinic acid in the activation of hypometabolic conditions; Amber acid in medicine, food industry, agriculture]. Pushchino: Institut teoreticheskoy i eksperimental'noy biofiziki [Pushchino: Institute of Theoretical and Experimental Biophysics]. 1996; 70–74.
28. Kondrashova MN. Farmakologicheskaya korraktsiya gipoksicheskikh sostoyaniy [Pharmacological correction of hypoxic conditions]. Moskva: AMN SSSR [Moscow: Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1989; 151–170.
  29. Kondrashova MN. Mitokhondrial'nyye protsessy vo vremennoy organizatsii zhiznedeyatel'nosti; Aktivatsiya suksinatdehidrogenazy kak osnova "anaerobnoy" raboty i ustoychivosti k gipoksii [Mitochondrial processes in the temporal organization of vital activity; Activation of succinate dehydrogenase as the basis of "anaerobic" work and resistance to hypoxia]. Pushchino: NTSBI [Pushchino: NCBI]. 1978; 6–12.
  30. Mayevskiy Yel, Rozenfel'd AS, Grishina YeV, Kondrashova MN. Korraktsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhaniya funktsiy mitokhondriy [Correction of metabolic acidosis by maintaining the functions of mitochondria]. Pushchino: Nauka [Pushchino: Science]. 2001; 155 p.
  31. Kondrashova MN, Maevskiy EI, Gusar IB, Anisimov VN, Kaminsky YuG, Kosenko EA. Endogenous succinate in mitochondria respiration under different states of organism. Bologna, Italy: First European bioenergetic conference: abstracts. 1980; 371–372.
  32. Rumyantseva SA, Kriticheskoye sostoyaniya v klinicheskoy praktike [Critical states in clinical practice]. Moskva: MIG «Meditsinskaya kniga» [Moscow: MIG "Medical book"]. 2010; 640 p.
  33. Usenko LV, Kligenenko YeN, Krishtafor AA, Kanyuka GS. Perfortoran i zhizn' v obshchestve posle perenesennoy travmaticheskoy i netravnmaticheskoy ishemii golovnogo mozga; Perfortoranicheskiye soyedineniya v biologii i meditsine [Perfortoran and life in society after a traumatic and non-traumatic cerebral ischemia; Perfluoroorganic compounds in biology and medicine]. Pushchino: Nauka [Pushchino: Science]. 2001; 156–163.
  34. Usenko LV, Kligenenko YeN, Doronin AG. Dinamika funktsional'nogo sostoyaniya kory golovnogo mozga pri lechenii eksperimental'noy cherepno-mozgovoy travmy yantarno-kislym natriyem [Dynamics of the functional state of the cerebral cortex in the treatment of experimental craniocerebral trauma by amber-acid sodium]. Dnepropetrovsk: Aktual'nyye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny [Dnepropetrovsk: Actual problems of theoretical and clinical medicine]. 1996; 64–67.
  35. Isakov VA, Kovalenko AL, Turkin VV, Aspel' YuV. Primeneniye novykh immunotropnykh i antioksidantnykh sredstv v terapii gripa i ORZ: Rukovodstvo dlya vrachey [The use of new immunotropic and antioxidant agents in the treatment of influenza and acute respiratory disease: A guide for physicians]. SPb. 2001; 74 p.
  36. Kligenenko YeN, Bondar' VK, Doronin AG. Funktsional'noye sostoyaniye kory golovnogo mozga i obmen biogenykh aminov pod vliyaniem natriya suksinata pri eksperimental'noy CHMT [Functional state of the cerebral cortex and exchange of biogenic amines under the influence of sodium succinate in the experimental TBI]. Kustanay: Materialy IV nauchno-prakticheskaya konferentsiya anesteziologov Kazakhstana; Chast' III [Kustanay: Proceedings of the IV scientific-practical conference of anesthesiologists of Kazakhstan. Part III]. 1986; 56–60.
  37. Gusev Yel, Skvortsova VI. Ishemiya golovnogo mozga [Ischemia of the brain]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 2001; 328 p.

© Е.Н. Иванцов, Ф.А. Магамедкеримова, М.А. Макаров, Г.А. Фадеев, Н.Р. Хасанов, 2018

УДК 616.1-056.7:616.132.2-007.271

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).43-47

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ПО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СТЕНОЗА СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**ИВАНЦОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

**МАГАМЕДКЕРИМОВА ФЕРИДА АРИФОВНА**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: ferida\_oradro.92@mail.ru

**МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: maks.vrfhjd2011@yandex.ru

**ФАДЕЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, врач отделения рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: vazax@bk.ru

**ХАСАНОВ НИЯЗ РУСТЕМОВИЧ**, докт. мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: ybzip@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучение наследственного сердечно-сосудистого анамнеза и атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии у некурящих пациентов с острым коронарным синдромом в ассоциации с полиморфизмом rs699947 гена VEGF-A. **Материал и методы.** В исследование были включены 122 некурящих пациента с острым коронарным синдромом в возрасте от 29 до 87 лет [средний возраст составил (66,5±1,01) года], госпитализированных в отделение кардиологии ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани, среди которых 50 мужчин и 72 женщины. В исследуемой группе было 32 пациента с нестабильной стенокардией и 90 пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. В том числе 61 пациент с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. У всех пациентов оценивался семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, была проведена коронароангиография и определение полиморфизма rs699947 гена VEGF-A методом ПЦР. **Результаты и их обсуждение.** Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца чаще наблюдался среди носителей генотипа AA (51,7%), чем среди носителей генотипа CC (13,5%;  $p=0,001$ ). Различия с носителями генотипа AC rs699947 гена VEGF-A были статистически не значимы (42,9%;  $p=0,5$ ). Наблюдалась достоверно меньшая частота встречаемости отягощенного семейного анамнеза среди носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа AC ( $p=0,003$ ) и всеми носителями аллеля A (45,9%;  $p=0,0004$ ). Среди носителей аллеля A отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез встречался чаще, чем среди носителей аллеля C (45,9 и 31,2% соответственно;  $p=0,03$ ). Средний и выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии наблюдался у 17 (13,9%) пациентов. Наибольшая частота стеноза ствола левой коронарной артерии наблюдалась среди носителей генотипа AC (23,2%), чем у всех остальных пациентов (4,3%;  $p=0,0036$ ). Анализ также показал, что

стеноз ствола левой коронарной артерии достоверно реже наблюдался у носителей генотипа CC (2,7%) по сравнению с носителями генотипа AC (23,2%;  $p=0,007$ ) и аллеля A (18,8%;  $p=0,035$ ). **Выводы.** Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллеля A с наследственной отягощенностью по ишемической болезни сердца и генотипа AC с атеросклеротическим поражением ствола левой коронарной артерии при определенной протекторной функции генотипа CC rs699947 гена VEGF-A в отношении наследственной предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца и существенного атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии.

**Ключевые слова:** rs699947, ген VEGF-A, острый коронарный синдром, генетика, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз ствола левой коронарной артерии.

**Для ссылки:** Генетические маркеры наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца и стеноза ствола левой коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.Н. Иванцов, Ф.А. Магамедкеримова, М.А. Макаров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 5. – С.43–47. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).43-47.

## FAMILY HISTORY OF CORONARY HEART DISEASE AND LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENOSIS GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**IVANTSOV EVGENIY N.**, assistant of professor of the Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

**MAGAMEDKERIMOVA FERIDA A.**, assistant of professor of the Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: ferida\_oradro.92@mail.ru

**MAKAROV MAXIM A.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

**FADEEV GRIGORIY A.**, physician of the Department of X-ray and endovascular diagnosis and treatment of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: vazax@bk.ru

**KHASANOV NIYAZ R.**, D. Med. Sci., Head of the Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: ybzp@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study is to analyze hereditary cardiovascular history and left coronary artery atherosclerotic lesions in non-smoking patients with acute coronary syndrome in association with the VEGF-A gene rs699947 polymorphism. **Material and methods.** 122 non-smoking patients with acute coronary syndrome aged from 29 to 87 years [mean age was (66,5±1,01) years] hospitalized to the cardiology department at Kazan City Clinical Hospital № 7 have been enrolled in the study. Among them there were 50 men and 72 women. There were 32 patients with unstable angina and 90 patients with myocardial infarction of different localization in the study group, including 61 patients with ST segment elevation on electrocardiogram. A family history of cardiovascular diseases was evaluated in all patients, coronary angiography and VEGF-A gene rs699947 polymorphism determination by PCR were performed. **Results and discussion.** Aggravated family history of coronary heart disease was more common among AA genotype carriers (51,7%) than in CC genotype carriers (13,5%;  $p=0,001$ ). The differences with the carriers of the VEGF-A gene ACrs699947 genotype were not statistically significant (42,9%;  $p=0,5$ ). There was a significantly lower incidence of aggravated family history among carriers of CC genotype compared to AC genotype carriers ( $p=0,003$ ) and to all allele A carriers (45,9%;  $p=0,0004$ ). The aggravated family cardiovascular history was more common among allele A carriers, than in allele C carriers (45,9% and 31,2%, respectively;  $p=0,03$ ). Middle and severe left coronary artery stenosis was observed in 17 (13,9%) patients. The highest incidence of stenosis of the left coronary artery trunk was observed in AU genotype carriers (23,2%) comparing to all other patients (4,3%;  $p=0,0036$ ). The analysis also showed that left coronary artery trunk stenosis was significantly less frequently observed in CC genotype carriers (2,7%) compared to AU genotype carriers (23,2%;  $p=0,007$ ) and allele A carriers (18,8%;  $p=0,035$ ). **Conclusion.** The data obtained indicate the association of allele A with hereditary burden of coronary heart disease, and the AU genotype with atherosclerotic lesion of the left coronary artery stem with a certain protective function of the VEGF-A gene CC rs699947 in relation to the hereditary predisposition to coronary heart disease and significant atherosclerotic lesion of the trunk of the left coronary artery.

**Key words:** rs699947, VEGF-A gene, acute coronary syndrome, IHD, genetics, atherosclerosis of the left main coronary artery.

**For reference:** 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. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (5): 43–47. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).43-47.

По данным ВОЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти взрослого населения в развитых странах, являясь пандемией второй половины XX и начала XXI в. [1]. В этиологии ИБС выделяют ряд немодифицируемых факторов риска (в том числе отягощенный семейный анамнез и наследственность), среди которых особо выделяют генетические факторы.

К ИБС приводит атеросклероз коронарных артерий, при этом особое значение имеет атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии (СЛКА). M.S. Gotsman ассоциировал стеноз СЛКА с внезапной смертью [2]. В 3–4 раза большая встречаемость внезапной сердечной смерти среди пациентов с поражением СЛКА по сравнению с атеросклерозом коронарных артерий других локализаций требует особого внимания. Стеноз СЛКА более 50% позволяет отнести пациентов к категории высокого риска внезапной смерти [3]. В связи с этим ряд авторов отождествляют пациентов со стенозами СЛКА с больными с острым коронарным синдромом (ОКС) неза-

висимо от тяжести их клинического состояния [4]. Поражение СЛКА также влияет на оценку риска оперативного вмешательства по шкале SYNTAXScore (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), увеличивая его на 5 или 6 баллов в зависимости от типа коронарного кровоснабжения миокарда [5].

Стеноз СЛКА можно заподозрить по некоторым клиническим проявлениям или по данным электрокардиографии (ЭКГ), однако, по мнению ряда авторов, наиболее информативным методом является коронарография (КАГ) [6–8]. При этом СЛКА по сравнению с другими коронарными артериями содержит большее количество эластической гладкомышечной ткани, что способствует быстрому сужению сосуда, и даже незначимый стеноз может приводить к снижению доставки кислорода к миокарду, что наблюдается, например, в связи с развитием феномена «эластического спадения» в ответ на заведение коронарного проводника [9].

Атеросклероз следует рассматривать как многофакторное заболевание, развитие которого может суще-

ственно ускориться при наличии определенных внешних факторах или генетических вариантах некоторых белков, участвующих в патогенезе заболевания. При этом структура или экспрессия белка не являются критически значимыми, а лишь увеличивают вероятность ускоренного развития патологического процесса [10].

Однонуклеотидный полиморфизм гена VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) rs699947 достаточно хорошо изучен. Имеются данные о его ассоциации с атеросклерозом и ИБС, а также рядом других заболеваний, таких как рак щитовидной железы, молочной железы, легких, диабетической ретинопатии [9, 11, 12]. Однако его связь с атеросклеротическим поражением СЛКА и анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний не изучена.

В генетических исследованиях неравномерное действие внешних факторов может значимо влиять на фенотипы. Курение является главной причиной эндотелиальной дисфункции и развития ИБС, по мнению многих авторов [13]. Поэтому такой наиболее значимый фактор мы посчитали необходимым исключить при изучении роли генетических факторов в поражении СЛКА и наследственном анамнезе.

**Целью исследования** являлось изучение наследственного сердечно-сосудистого анамнеза и атеросклеротического поражения СЛКА у некурящих пациентов с ОКС в ассоциации с генотипами rs699947 гена VEGF-A.

**Материал и методы.** В исследование были включены 122 некурящих пациента с ОКС в возрасте от 29 до 87 лет [средний возраст составил (66,5±1,01) года], госпитализированных в отделения кардиологии ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани, среди которых 50 мужчин и 72 женщины. В исследуемой группе было 32 пациента с нестабильной стенокардией и 90 пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. В том числе 61 пациент с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. ИМ был установлен на основании алгоритма диагностики европейских рекомендаций «Третье универсальное определение инфаркта миокарда» (2013) [14]. Всем пациентам проводилась рутинная КАГ согласно клиническим показаниям. Было выявлено по меньшей мере одно стенотическое сужение или окклюзия коронарной артерии. У 18 пациентов было верифицировано атеросклеротическое поражение СЛКА с сужением просвета от 10 до 100% [в среднем (51,1±0,06)%]. Согласно шкале Gensini [15] пациенты были распределены на группы в соответствии со степенью выраженности стеноза СЛКА: 0–20% (n=105) – нет значимого атеросклероза СЛКА; 21–70% (n=13) – средняя выраженность стеноза СЛКА; ≥71% (n=4) – тяжелый стеноз СЛКА.

В исследуемой группе 96 пациентов страдали гипертонической болезнью, 30 – хронической сердечной недостаточностью, 23 – хронической болезнью почек III–IV стадии, 12 – онкологическими заболеваниями (в том числе, в стадии ремиссии), 10 – язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 10 – эрозивным гастритом, 10 – хроническими заболеваниями печени, 9 – тиреоидным зобом, 3 – подагрой, 3 – хронической обструктивной болезнью легких.

У всех пациентов проводился сбор и оценка анамнеза изучение генетического профиля с определением генотипов rs699947 гена VEGF-A методом ПЦР.

Средние значения представлены в виде M±m. Различия качественных показателей оценивались с использованием точного критерия Фишера. Результаты считались статистически значимыми при значении p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В изучаемой группе пациентов было 29 (20,7%) носителей генотипа AA; 56 (47,1%) носителей генотипа AC; 37 (32,2%) носителей генотипа CC rs699947 гена VEGF-A, что по данным GWAS наиболее близко соответствует распределению частот генотипов rs699947 гена VEGF-A среди жителей Европы [16].

В каждой группе носителей различного генотипа rs699947 гена VEGF-A изучалась встречаемость отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и встречаемость атеросклеротического сужения просвета СЛКА (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение отягощенного наследственного сердечно-сосудистого анамнеза среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A**

Генотипы rs699947 гена VEGF-A	AA (n=29)	AC (n=56)	p
Пациенты с отягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом	15 (51,7%)	24 (42,9%)	0,5
Генотипы rs699947 гена VEGF-A	AA (n=29)	CC (n=37)	p
Пациенты с отягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом	15 (51,7%)	5 (13,5%)	0,001
Генотипы rs699947 гена VEGF-A	CC (n=37)	AC (n=56)	p
Пациенты с отягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом	5 (13,5%)	24 (42,9%)	0,003

Среди носителей генотипа AA отягощенный семейный анамнез наблюдался значимо чаще (51,7%), чем среди носителей генотипа CC (13,5%; p=0,001), и статистически не различался с носителями генотипа AC (42,9%; p=0,5) rs699947 гена VEGF-A. Вместе с тем наблюдалась достоверно меньшая частота встречаемости отягощенного семейного анамнеза среди носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа AC (p=0,003) и всеми носителями аллеля A (45,9%; p=0,0004). Среди носителей аллеля A отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез встречался достоверно чаще, чем среди носителей аллеля C rs699947 гена VEGF-A (45,9 и 31,2% соответственно; p=0,03). Таким образом, носительство генотипа AA и в целом аллеля A ассоциировано с большей частотой встречаемости отягощенного семейного анамнеза, рассматриваемого в качестве наследственного фактора сердечно-сосудистого риска.

Средний и выраженный стеноз СЛКА наблюдался у 17 (13,9%) пациентов, при этом минимальное число пораженных артерий (включая СЛКА) составляло 2, максимальное – 7, а среднее 4,3±0,3.

Наибольшая частота стеноза СЛКА наблюдалась среди носителей генотипа AC, достигая 23,2% (табл. 2). В свою очередь, частота стеноза СЛКА была достоверно выше среди носителей генотипа AC, чем у всех остальных пациентов, т.е. у носителей генотипов AA и CC вместе взятых (4,3%; p=0,0036).

Таблица 2

**Распределение атеросклеротического поражения СЛКА среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A**

Генотипы rs699947 гена VEGF-A	AA (n=29)	AC (n=56)	p
Пациенты с атеросклеротическим стенозом СЛКА	3 (10,3%)	13 (23,2%)	0,24
Генотипы rs699947 гена VEGF-A	AA (n=29)	CC (n=37)	p
Пациенты с атеросклеротическим стенозом СЛКА	3 (10,3%)	1 (2,7%)	0,31
Генотипы rs699947 гена VEGF-A	CC (n=37)	AC (n=56)	p
Пациенты с атеросклеротическим стенозом СЛКА	1 (2,7%)	13 (23,2%)	0,007



Следует отметить, что среди носителей генотипа AA у 3 пациентов, а среди носителей генотипа CC только у 1 пациента был выявлен значимый стеноз СЛКА. Анализ также показал, что стеноз СЛКА достоверно реже наблюдался у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа AC (2,7 и 23,2% соответственно;  $p=0,007$ ) и аллеля A (2,7 и 18,8% соответственно;  $p=0,035$ ). Таким образом, можно определить генотип AC в качестве фактора, ассоциированного с развитием среднего и выраженного стеноза СЛКА, а генотип CC rs699947 гена VEGF-A – в качестве протекторного генотипа.

Ген VEGF-A содержит по меньшей мере 28 SNP, в том числе изучаемый нами rs699947. Данный ген кодирует одноименный белок, который характеризуют как фактор роста, активный в ангиогенезе, васкулогенезе и развитии эндотелиальных клеток. Он индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует миграции клеток, ингибирует апоптоз и индуцирует пермеабиллизацию (изменение проницаемости) кровеносных сосудов, в том числе посредством активации системы циклооксигеназа-зависимой пролиферации эндотелиальных клеток через рецептор VEGF-2 [17].

По литературным данным, аллель A rs699947 гена VEGF-A повышает риск развития ретинопатии у пациентов азиатской и европейской популяции с сахарным диабетом I типа [11, 15, 16, 18–23]. Генотип AA rs699947 гена VEGF-A увеличивает риск развития рака легких, при этом генотип AC на риск не влияет, а генотип CC достоверно его снижает [24]. Также ряд авторов отмечают ассоциацию генотипа CC rs699947 гена VEGF-A с течением клиники фолликулярной лимфомы [25].

При изучении доступной литературы нами не было найдено данных об известных патогенетических механизмах влияния гена VEGF-A и мутаций в rs699947 на атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в том числе СЛКА. Учитывая функцию этого гена, можно предположить, что мутации в нем могут влиять на развитие атеросклероза СЛКА как при определенной особенности развития кровеносного русла, питающего миокард, так и посредством изменения проницаемости эндотелия через систему циклооксигеназа-зависимой пролиферации или регуляции апоптоза клеток сосудистой стенки. Полученные нами данные свидетельствуют о связи аллеля A с наследственной отягощенностью по ИБС и генотипа AC с атеросклеротическим поражением СЛКА при определенной протекторной функции генотипа CC rs699947 гена VEGF-A в отношении наследственной предрасположенности к развитию ИБС и существенного атеросклеротического поражения СЛКА.

#### Выводы:

1. Генотипы AA и AC, а также аллель A rs699947 гена VEGF-A ассоциированы с отягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом у некурящих пациентов с ОКС.
2. Генотип AC rs699947 гена VEGF-A ассоциирован со средним и выраженным стенозом левой коронарной артерии у некурящих пациентов с ОКС.
3. Генотип CC rs699947 гена VEGF-A ассоциирован с неотягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом и редким атеросклеротическим поражением СЛКА у некурящих пациентов с ОКС.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk: (WHO/ISH cardiovascular risk prediction charts for WHO epidemiological sub-regions EUR A, EUR B, EUR C). Prevention of cardiovascular disease / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2007.
2. Gotsman M.S. Obstruction of the left main coronary artery – the artery of sudden death / M.S. Gotsman, B.S. Lewis, A. Bakst // South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde. – 1973. – Т. 47, № 15. – P.641–644.
3. Cohen, M.V. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964–1974 / M.V. Cohen, R. Gorlin // Circulation. – 1975. – Т. 52, № 2. – P.275–285.
4. Medical-surgical aspects of left main coronary artery disease / J. Mehta [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1976. – Т. 71, № 1. – P.137–141.
5. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos [et al.] // EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2005. – Т. 1, № 2. – P.219–227 (The SYNTAX Score).
6. Current diagnosis and management of left main coronary disease / J. Chikwe [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2010. – Т. 38, № 4. – P.420–428.
7. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view / O. Barbarash [et al.] // Kreativnaya kardiologiya. – 2015. – № 2. – P.5–20 (Left main coronary artery stenosis).
8. Petch, M.C. The progression of coronary artery disease / M.C. Petch // British Medical Journal (Clinical research ed.). – 1981. – Т. 283, № 6299. – P.1073–1074.
9. Bergelson, B.A. Left main coronary artery disease: assessment, diagnosis, and therapy / B.A. Bergelson, C.L. Tommaso // American Heart Journal. – 1995. – Т. 129, № 2. – P.350–359.
10. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения / Д.А. Затеищиков [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 1. – С.84–91.
11. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer / P.J. Hsiao [et al.] // The Journal of Endocrinology. – 2007. – Т. 195, № 2. – P.265–270.
12. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor gene in coronary artery disease susceptibility / Q.T. Cui [et al.] // Gene. – 2013. – Т. 521, № 2. – P.217–221.
13. Centers for Disease Control and Prevention (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. How Tobacco Smoke Causes Disease / Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). – Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2010.
14. Expert Consensus Document. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2013. – Vol. 66, № 2. – P.132.
15. Comparison of TIMI and Gensini score in patients admitted to the emergency department with chest pain, who underwent coronary angiography / M.D. İşcanlı [et al.] // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. – 2014. – Т. 20. – С.343–349.
16. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs699947. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=699947](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=699947)
17. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics / L. Fagerberg [et al.] // Molecular & cellular proteomics: MCP. – 2014. – Т. 13, № 2. – P.397–406.
18. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus / B. Yang [et al.] //

Journal of Diabetes and Its Complications. – 2003. – T. 17, № 1. – P.1–6.

19. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes / T. Awata [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2005. – T. 333, № 3. – P.679–685.
20. Common sequence variation in the VEGFA gene predicts risk of diabetic retinopathy / S. Abhary [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2009. – T. 50, № 12. – P.5552–5558.
21. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy / S. Nakamura [et al.] // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. – 2009. – T. 247, № 1. – P.21–26.
22. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy / M.-Y. Chun [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – T. 95, № 7. – P.3547–3551.
23. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism is not Associated with Diabetic Retinopathy in Egyptian Patients / R.A. Abdel Fattah [et al.] // *Middle East African Journal of Ophthalmology*. – 2016. – T. 23, № 1. – P.75–78.
24. rs833061 and rs699947 on promoter gene of vascular endothelial growth factor (VEGF) and associated lung cancer susceptibility and survival: a meta-analysis / J. Tu [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2014. – T. 20. – P.2520–2526.
25. Association of VEGFA-2578 C>A polymorphism with clinicopathological aspects and outcome in follicular lymphoma patients / G.R.A. de Mendonça [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2016. – T. 6, № 8. – P.464.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk : (WHO/ISH cardiovascular risk prediction charts for WHO epidemiological sub-regions EUR A, EUR B, EUR C). Geneva: WHO; 2007.
2. Gotsman MS, Lewis BS, Bakst A. Obstruction of the left main coronary artery – the artery of sudden death. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 1973; 47 (15): 641-644.
3. Cohen MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease; Clinical experience from 1964-1974. *Circulation*. 1975; 52 (2): 275-285.
4. Mehta J, Hamby RI, Hoffman I, Hartstein ML, Wisoff BG. Medical-surgical aspects of left main coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976; 71 (1): 137-141.
5. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2005; 1 (2): 219-227.
6. Chikwe J, Kim M, Goldstone AB, Fallahi A, Athanasiou T. Current diagnosis and management of left main coronary disease. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2010; 38 (4): 420-428.
7. Barbarash O, Polikutina O, Tavlujeva E, Barbarash N. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view. *Kreat Kardiologiya*. 2015; (2): 5-20.
8. Petch MC. The progression of coronary artery disease. *Br Med J Clin Res*. 1981; 283 (6299): 1073-1074.
9. Bergelson BA, Tommaso CL. Left main coronary artery disease: assessment, diagnosis, and therapy. *Am Heart J*. 1995; 129 (2): 350-359.
10. Zateyshchikov YES, Minushkina LO, Chumakova OS, Sidorenko BA. Geneticheskiye issledovaniya v kardiologii: prognozirovaniye riska neblagopriyatnykh iskhodov i problema

personalizirovannogo lecheniya [Genetic studies in cardiology: predicting the risk of adverse outcomes and the problem of personalized treatment]. *Kremlevskaya Meditsina; Klinicheskiy Vestnik [Kremlin Medicine; Clinical Herald]*. 2014; (1): 84-91.

11. Hsiao P-J, Lu M-Y, Chiang F-Y, Shin S-J, Tai Y-D, Juo S-HH. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer. *J Endocrinol*. 2007; 195 (2): 265-270.
12. Cui QT, Li Y, Duan CH, Zhang W, Guo XL. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor in the coronary artery disease susceptibility. *Gene*. 2013; 1, 521 (2): 217-221.
13. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cited 2018 Aug 6]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
14. Expert Consensus Document. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2013; 66 (2): 132.
15. İşcanlı MD, Aksu NM, Evranos B, Aytemir K, Özmen MM. Comparison of the TIMI and Gensini score in patients admitted to the emergency department with chest pain, who underwent coronary angiography. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2014; 20: 343-349.
16. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs699947. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=699947](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=699947)
17. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics MCP*. 2014; 13 (2): 397-406.
18. Yang B, Cross DF, Ollerenshaw M, Millward BA, Demaine AG. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2003; 17 (1): 1-6.
19. Awata T, Kurihara S, Takata N, Neda T, Iizuka H, Ohkubo T, et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with the development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 333 (3): 679-685.
20. Abhary S, Burdon KP, Gupta A, Lake S, Selva D, Petrovsky N, et al. Common sequence variation in the VEGFA gene predicts the risk of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (12): 5552-5558.
21. Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, Kitano S, Iwamoto Y. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2009; 247 (1): 21-26.
22. Chun M-Y, Hwang H-S, Cho H-Y, Chun H-J, Woo J-T, Lee K-W, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (7): 3547-3551.
23. Abdel Fattah RA, Eltanamly RM, Nabih MH, Kamal MM. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism is not Associated with Diabetic Retinopathy in Egyptian Patients. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016; 23 (1): 75-78.
24. Tu J, Wang S, Zhao J, Zhu J, Sheng L, Sheng Y, et al. rs833061 and rs699947 on the promoter gene of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and associated lung cancer susceptibility and survival: a meta-analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2014; 20: 2520-2526.
25. de Mendonça GRA, Brito ABC, Rocha RM, Delamain MT, de Andrade Natal R, Soares FA, et al. Association of VEGFA-2578 C> A polymorphism with clinicopathological aspects and outcome in follicular lymphoma patients. *Blood Cancer J*. 2016; 6 (8): e464.