



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3

УДК 575.174.015.3:616.127-005.4

Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) с риском развития ишемической болезни сердца

М.В. Медведева 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: М.В. Медведева (medvedevamariakgavm@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: По данным статистики, первое место среди причин смертности во всем мире занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), из которых большую долю составляют случаи ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим, на сегодняшний день активно ведутся исследования по изучению ее ранее неизвестных этиологических аспектов. Особенно актуальным в условиях современности представляется поиск генетических маркеров заболевания, в перспективе потенциально применимых для ранней диагностики ИБС, а также установления наследственной предрасположенности к ней. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена *KDR* с риском развития ИБС у жителей Центральной России. **Материалы и методы:** В исследование было включено 1390 образцов ДНК: 635 больных ИБС и 755 здоровых людей. ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование ДНК-полиморфизмов проводилось с помощью ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. Использовали амплификатор CFX96 и наборы Applied Biosystems. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием ресурсов программы SNPstats. Функциональное аннотирование SNPs мы проводили на базе доступных биоинформатических ресурсов. **Результаты:** Мы обнаружили, что существует половой диморфизм в связи *KDR* с развитием ИБС. Нами была установлена статистически значимая ассоциация генотипа А/Т rs1870377 гена *KDR* с риском развития ИБС у мужчин. При биоинформатическом анализе мы выявили взаимосвязь полиморфизма rs1870377 с повышенной экспрессией гена *SRD5A* (фермента, конвертирующего тестостерон в дигидротестостерон), что может служить одной из причин гендерных особенностей при изучении риска ИБС в данном конкретном случае. **Заключение:** В рамках исследования впервые в российской популяции были изучены взаимосвязи полиморфных вариантов гена *KDR* с риском развития ИБС. Установлено,

что полиморфизм rs1870377 гена *KDR* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития ИБС у представителей мужского пола.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; ген сосудистого эндотелиального фактора роста 2 типа (*KDR*); однонуклеотидный полиморфизм (SNP); анализ ассоциации, половой диморфизм

Благодарности: Выражаем благодарность сотрудникам и руководству Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии (НИИ ГМЭ) Курского государственного медицинского университета Минздрава России за содействие в выполнении настоящего исследования. Автор выражает благодарность профессору кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, д.б.н., Солодиловой Марии Андреевне за научное руководство и поддержку при проведении научного исследования

Для цитирования: Медведева МВ. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) с риском развития ишемической болезни сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):32-43. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3

Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (*KDR*) gene with the risk of coronary heart disease

Maria V. Medvedeva 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Maria V. Medvedeva (medvedevamariakgavm@yandex.ru)

Abstract

Background: According to statistics, the first place among the causes of death worldwide is occupied by cardiovascular diseases (CVD), of which a large proportion are cases of coronary heart disease (CHD). In this regard, to date, research is actively being conducted to study its previously unknown etiological aspects. Especially relevant in modern conditions is the search for genetic markers of the disease, potentially applicable in the future for the early diagnosis of CHD, as well as the establishment of a hereditary predisposition to it. **The aim of the study:** To study the association of polymorphic variants of rs2305948 and rs1870377 of the *KDR* gene with the risk of CHD in Central Russia. **Materials and methods:** The study included 1390 DNA samples: 635 CHD patients and 755 healthy people. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping of DNA polymorphisms was performed using real-time PCR with allele discrimination using TaqMan probes. We

used the CFX96 amplifier and Applied Biosystems kits. Statistical processing of results was carried out using the resources of the SNPstats program. We performed functional annotation of SNPs on the basis of available bioinformatic resources. **Results:** We found that there is sexual dimorphism in relation to KDR with the development of CHD. We found a statistically significant Association of the a/T rs1870377 genotype of the VDR gene with the risk of CHD in men. Bioinformatic analysis revealed the relationship of rs1870377 polymorphism with increased expression of the SRD5A gene (an enzyme that converts testosterone to dihydrotestosterone), which may be one of the reasons for gender differences in studying the risk of CHD in this particular case. **Conclusion:** For the first time in the Russian population, the study examined the relationship of polymorphic variants of the KDR gene with the risk of CHD. It was found that the rs1870377 polymorphism of the KDR gene is statistically significantly associated with risk of CHD in males.

Keywords: ischemic heart disease; vascular endothelial growth factor type 2 gene (*KDR*); single nucleotide polymorphism (SNP); association analysis; sex dimorphism

Acknowledgements: We would like to thank the research Institute of genetic and molecular epidemiology of the KSMU for their assistance in the implementation of this study. The author expresses his gratitude to Solodilova Maria Andreevna, professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology of Kursk State Medical University, Doctor of Biological Sciences, for scientific guidance and support in this research.

For citation: Medvedeva MV. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (*KDR*) gene with the risk of coronary heart disease. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):32-43. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) основной причиной заболеваемости и смертности населения во всём мире (55%) являются обусловленные атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания, более 66% из которых представлены ишемической болезнью сердца, инсультом и заболеваниями периферических артерий [1]. В Российской Федерации (РФ) в общей структуре заболеваемости также доминируют ССЗ, от которых в год умирает более 1 млн человек – 56,4% (в 6 раз больше, чем в развитых странах Европы, США и Японии). Доля ИБС в структуре смертности от ССЗ составляет 56,6 % у мужчин и 40,4% у женщин [1, 2]. Прогнозируется, что в 2020 г. смертность от ССЗ составит 22–25 млн, почти 50 % из которых придется на долю ИБС [1, 3, 4, 5].

Согласно российским клиническим рекомендациям, ИБС представляет собой поражение миокарда, вызванное наруше-

нием кровотока по коронарным артериям [1]. Исходя из классификации форм ИБС, выделяют: внезапную сердечную смерть (первичная остановка сердца), стенокардию (напряженную, впервые возникшую, стабильную, прогрессирующую), инфаркт миокарда (ИМ) крупноочаговый, мелкоочаговый, постинфарктный кардиосклероз, сердечную недостаточность, нарушения сердечного ритма, позднее в эту классификацию была добавлена «безболевая ишемия миокарда» (БИМ). Сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма рассматриваются как самостоятельные варианты течения заболевания и диагностируются при отсутствии других симптомов ИБС [2]. Наиболее частой причиной развития ишемической болезни сердца (до 95%) является атеросклеротическое поражение крупных и средних коронарных артерий или атеротромбоз, которое может протекать со спазмом и без него. Патогенез атеросклероза чрезвычайно сложен и многие

его звенья до сих пор остаются малоизученными или имеют различную интерпретацию. Обобщенные современные представления о патогенетическом механизме развития атеросклероза заключаются в том, что основу процесса составляет последовательное взаимодействие нескольких патогенетических факторов, ведущее в конечном счете к образованию фиброзной бляшки. Различают три основные стадии формирования атеросклеротической бляшки (атерогенез): стадия липоидоза (образование липидных пятен и полосок); стадия липосклероза (образование фиброзной бляшки); формирование осложненной атеросклеротической бляшки [2]. В настоящее время доказано, что наиболее значимыми факторами риска атеросклероза являются: дислипидемия, АГ (которая также имеет изученную генетическую компоненту) [3, 4], курение, ожирение, сахарный диабет [2, 5-8].

Собственно ИБС представляет собой мультифакториальное заболевание, развитие которого обусловлено сочетанным воздействием наследственных и средовых факторов [9]. Известно, что до 60% смертности от сердечно-сосудистой патологии зависит от распространенности в популяции так называемых факторов риска (ФР). Среди ФР выделяют: немодифицируемые и модифицируемые. ФР могут накапливаться у одного человека и взаимодействовать друг с другом, оказывая множественный эффект, что особенно характерно для представителей населения с низким социальным статусом, у которых в 5-7 раз возрастает вероятность наступления смерти от ССЗ [1, 9]. В развитии ИБС выделяют следующие ФР: биологические, образа жизни, общие фиксированные и общие модифицируемые. К биологическим ФР относят: повышенное артериальное давление (гипертоническая болезнь), повышение глюкозы крови (нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа), повышение холестерина в крови (дислипидемия, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение), неблагоприятный психосоциальный статус (стрессы). К ФР об-

раза жизни относят: курение, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность. К общим фиксированным ФР относят: генетические факторы, возраст старше 55 лет у женщин и старше 45 лет у мужчин, мужской пол, этническую принадлежность. К общим модифицируемым ФР относят: низкий уровень образования, низкий уровень дохода, неблагоприятные условия жизни и работы. Протективными факторами, в свою очередь, считаются регулярное употребление фруктов и овощей, регулярная физическая активность, а также умеренное потребление алкоголя [1].

Генетическая компонента ИБС активно исследуется во всем мире и на сегодняшний день установлен широкий спектр генов, ассоциированных с развитием заболевания: гены системы свертывания крови, провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия, обмена липидов, сосудистого гомеостаза, факторов адгезии [10, 11, 12]. Среди генетических маркеров развития ИБС изучаются ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) генов семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF). Мета-анализы генетических исследований показали, что SNPs гена *VEGFA* связаны с развитием ИБС в различных расовых и этнических группах. В частности, наиболее исследован вклад SNPs rs699947, rs3025039, rs1570360 в развитие заболевания [13, 14, 15]. В то же время как ген рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) изучался в большинстве работ в качестве фактора риска развития церебрального атеротромбоза, лакунарных инфарктов, внутримозговых кровоизлияний и геморрагического инсульта [16], и в значительно меньшей степени ИБС. В частности, в исследовании авторы [17] установили, что SNP 2305948 и SNP 1870377 статистически значимо связаны с пониженной функцией связывания *KDR* с *VEGF*. Ранее в Японии была исследована ассоциация выше указанных полиморфных вариантов с поражением коронарных артерий у больных болезнью Кавасаки [18]. Кроме этого, SNPs rs2305948 and rs1870377 рассматри-

вались как маркеры ИБС еще в нескольких исследованиях [18, 19, 20]. Однако среди населения нашей страны ни в одном регионе в качестве потенциальных маркеров риска развития ИБС до настоящего времени никем не изучались SNPs гена *KDR*.

Цель исследования. Изучить ассоциации двух частых полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена *KDR* с риском развития ишемической болезни сердца у жителей Центральной России, учитывая половой диморфизм.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования была цельная венозная кровь.

Работа проводилась на базе лаборатории Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России (НИИ ГМЭ КГМУ). В исследование было включено 1390 образцов ДНК, выделенной из крови биобанка НИИ Генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ. Выборка была представлена 635 образцами ДНК больных с подтвержденным диагнозом ИБС (45,7%), из которых 356 мужчин (56%) и 279 женщин (44%), а также 755 образцами ДНК относительно здоровых людей, не имеющих хронических заболеваний (54,3%), из которых 393 (52%) мужчин и 362 (48%) женщин. Основная часть пациентов были представителями русской национальности (более 90% от общего количества участников исследования) и коренными жителями Курской области. Все пациенты давали свое информированное согласие на участие в научном исследовании. Протокол настоящего исследования был одобрен Региональным этическим комитетом КГМУ на плановом заседании с составлением соответствующего протокола.

Все пациенты с диагнозом ИБС находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении больницы скорой медицинской помощи г. Курска (ОБУЗ КГКБ СМП), а также в кардиологическом отделении и в отделении сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагности-

ки областной клинической больницы г. Курска (БМУ КОКБ), в период с 2011 по 2015 годы в рамках проведения генетико-эпидемиологических исследований ряда различных сердечно-сосудистых заболеваний [21-25]. Диагноз ИБС устанавливался квалифицированными врачами-кардиологами вышеуказанных медицинских учреждений на основании комплексного клинического обследования и инструментального обследования пациентов.

ДНК выделяли из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Два частых SNPs rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) были включены нами в программу исследования. Генотипирование ДНК-полиморфизмов гена *KDR* проводилось по средствам ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для работы мы использовали амплификатор CFX96 (BioRad, США) и коммерческие наборы Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific).

Статистическая обработка полученных нами данных проводилась с использованием электронных ресурсов программы SNPstats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [26]. При расчете равновесия Харди-Вайнберга использовали точный тест Фишера. Ассоциации аллелей и генотипов гена *KDR* с вероятностью развития заболевания оценивались с использованием следующих показателей: отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (OR 95% CI) и *p*-уровня значимости ($p \leq 0,05$). Учитывая половой диморфизм предрасположенности к ИБС, анализ ассоциаций проводился отдельно в группах мужчин и женщин. При оценке ассоциаций во всех расчетах вводили поправку на возраст.

Функциональное аннотирование SNPs мы проводили на базе доступных биоинформатических ресурсов. Для изучения QTLs (локусов количественных признаков), имеющих взаимосвязь с SNPs, мы использовали данные электронных баз данных (<https://www.snpedia.com>; <https://www.ensembl.org/index.html>;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>;
<http://mulinlab.tmu.edu.cn/qtlbase/index.html>).

Результаты и их обсуждение.

Распределение частот генотипов в изучаемой популяции жителей Центральной России не имело значимых отклонений от равновесия ХВ (p>0,05). Для выявления и оценки возможных гендерных особенностей вклада SNPs rs2305948 и rs1870377 гена *KDR* при интерпретации результатов работы, мы разделили общую выборку на две (по полу). При всех расчетах мы вводили поправку на возраст.

В таблице 1 представлена частота аллелей и генотипов в исследованных группах пациентов. Для rs2305948 статистически значимых ассоциаций с риском развития ИБС не наблюдалось (p ≥ 0,05). Однако SNP rs1870377 (генотип А/Т) ассоциировался с повышенным риском развития ИБС (OR 1,43: 1,05-1,94, p=0,025). Причем, ассоциация данного SNP наблюдалась только среди представителей мужского пола. Мы проанализировали гаплотипы, образованные полиморфными

вариантами rs2305948 и rs1870377 гена *KDR* (табл. 2). Статистически значимых ассоциаций гаплотипов гена *KDR* с риском развития ИБС не было установлено ни у мужчин, ни у женщин (p>0,05).

В таблице 3 представлены данные неравновесия по сцеплению (linkage disequilibrium, LD) между SNPs rs2305948 и rs1870377 гена *KDR* в разделенных по полу группах (P<0,05). SNPs rs2305948 находился в положительном неравновесии по сцеплению с rs1870377, как мужчин, так и у женщин.

Для функционального аннотирования SNPs нами использовались биоинформатические инструменты ресурса QTLbase (<http://mulinlab.tmu.edu.cn/qtlbase/index.html>), который не показал ассоциации аллелей rs1870377 с уровнем экспрессии гена *KDR* ни в одной из анализируемых тканей. Однако было установлено, что аллель Т SNP rs1870377 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *SRD5A3* в крови (P=1,51×10⁻⁴).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов

Table 1

Frequencies of alleles and genotypes

rs2305948				
мужчины				
Генотип/аллель	ИБС	Здоровые ¹	OR ²	P ³
С/С-Т/С	293 (99,3%)	329 (98,5%)	1,00	0,37
Т/Т	2 (0,7%)	5 (1,5%)	0,47 (0,09-2,56)	
женщины				
С/С-Т/Т	210 (80,8%)	239 (73,8%)	1,00	0,12
Т/С	50 (19,2%)	85 (26,2%)	0,71 (0,46-1,10)	
rs1870377				
мужчины				
Т/Т-А/А	200 (56,3%)	249 (63,7%)	1,00	0,025
А/Т	155 (43,7%)	142 (36,3%)	1,43 (1,05-1,94)	
женщины				
Т/Т-А/Т	266 (95,3%)	333 (92,8%)	1,00	0,15
А/А	13 (4,7%)	26 (7,2%)	0,59 (0,28-1,23)	

Примечание: ¹ – абсолютное число и процент лиц с указанным генотипом; ² – отношение шансов с 95% доверительными интервалами с поправками на пол и возраст; ³ – уровень значимости, отражающий генно-средовые взаимодействия.

Note: ¹ – the absolute number and percentage of individuals with the indicated genotype; ² – odds ratio with 95% confidence intervals adjusted for gender and age; ³ – significance level, reflecting the gene-environmental interactions.

Таблица 2

Частоты гаплотипов полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена *KDR*

Table 2

Frequencies of haplotypes of polymorphic variants rs2305948 and rs1870377 of the *KDR* gene

SNPs <i>H</i> ²	rs2305948	rs1870377	Контроль	Больные	OR (95%CI) ¹	<i>P</i> ³
мужчины						
<i>H1</i>	C	T	0,6807	0,6742	1,00	-
<i>H2</i>	C	A	0,1948	0,2021	1,03 (0,77 - 1,38)	0,83
<i>H3</i>	T	A	0,0889	0,0923	1,07 (0,71 - 1,60)	0,74
<i>H4</i>	T	T	0,0356	0,0314	0,93 (0,44 - 1,97)	0,85
женщины						
<i>H1</i>	C	T	0,6814	0,7098	1,00	-
<i>H2</i>	C	A	0,1758	0,1844	1,01 (0,72 - 1,42)	0,94
<i>H3</i>	T	A	0,1016	0,0862	0,85 (0,54 - 1,34)	0,48
<i>редкие</i>	T	T	0,0412	0,0196	0,52 (0,21 - 1,27)	0,15

Примечание: OR – отношения шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на пол и возраст; *H* – гаплотипы; *p* – уровень значимости.

Note: OR – odds ratios and 95% confidence intervals adjusted for sex and age; *H* – haplotypes; *p* – level of significance.

Таблица 3

Показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *KDR*

Table 3

Indicators of disequilibrium in coupling between polymorphic variants of the *KDR* gene

SNP ID	SNPs	
	rs2305948	rs1870377
мужчины		
rs2305948	-	0,0549
	-	0,6190
женщины		
rs2305948	-	0,0605
	-	0,6534

Примечание: показатели неравновесия по сцеплению между SNPs rs2305948 и rs1870377: верхние ячейки – *D* (темные поля), нижние – *D'* (светлые поля).

Note: indices of linkage disequilibrium between SNPs rs2305948 and rs1870377: upper cells – *D* (dark fields), lower cells – *D'* (light fields).

Продуктом экспрессии гена *KDR* является белок тирозинкиназа, который выполняет функцию рецептора фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (VEGFA, VEGFC и VEGFD), таким образом, играя роль регулятора ангиогенеза, проницаемости стенки кровеносных сосудов, а также гематопоза в эмбриональном развитии, активизирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиоцитов, влияет

на реорганизацию актинового цитоскелета [27, 28, 29]. Изоформы 2 и 3 данного белка могут оказывать ингибирующее воздействие на VEGF, а именно изоформа 2 служит отрицательным регулятором ангиогенеза. Это обусловлено тем, что снижается количество свободных VEGFA и VEGFC, не происходит их связывания с FLT4 (рецептор тирозинкиназы для VEGFC и -D). Известно, что мутации в гене *FLT4* вызы-

вают возникновение наследственной лимфедемы [27]. Имеются данные, что снижение активности *KDR* коррелирует с сосудистой дисфункцией и может быть связано с развитием и прогрессированием атеросклероза. В исследовании, которое выполняла группа китайских ученых, было показано, что SNP rs2305948 и SNP rs1870377 ассоциированы со значительным снижением эффективности связывания VEGF с *KDR*. Предполагается, что снижение функции *KDR* провоцирует повреждение эндотелиоцитов, нарушение их выживаемости, а также снижение антиапоптотических эффектов VEGF и аномальное развитие сосудов [27, 28, 29]. Вышеизложенные факты могут косвенно указывать на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов на фоне ослабления эффекта *KDR* [17].

В исследовании 2016 года было изучено, что SNPs VEGFA (rs699947 CC/CA) и VEGFR2 (rs2305948 TT) оказывали протективное воздействие относительно ИБС. Взаимодействие VEGFA (rs699947 CA/AA) с VEGFR2 (rs1870377 TA) напротив, ассоциировалось с повышением риска развития болезни. Сочетание генотипов VEGFA rs3025039 (CC/CT) и VEGFR2 (rs2305948 CC/CT/TT) имело взаимосвязь со снижением риска ИБС. При анализе гаплотипов почти все потенциальные комбинированные генотипы VEGFA (rs1570360) и VEGFR2 (rs1870377), за исключением AAAA, были положительно связаны с восприимчивостью к ИБС по сравнению с AATT ($p < 0,05$). Аналогичным образом, 8 комбинированных генотипов VEGFA (rs1570360) и VEGFR2 (rs7667298), за исключением AAAG, также были связаны с более высокой частотой ИБС [19]. В другом исследовании, проведенном китайскими генетиками, были получены следующие результаты: SNPs rs2305948 и rs1870377 показали статистически значимые взаимосвязи с развитием ИБС. Субъекты, несущие варианты генотипы AA/GA и TT отдельно, имели более высокий риск ИБС, чем соответствующие носители GG. Также на основании

анализа двух независимых популяционных исследований, в 2016 году китайские ученые показали, что 3 полиморфизма гена *KDR* были связаны с риском ИБС для SNP-604, SNP rs2305948 и SNP rs1870377 в первой популяции, а также для SNP rs2305948 ($p = 0,003$) и для SNP rs 1870377 во второй популяции [17].

В настоящей работе мы обнаружили, что существует половой диморфизм в связи *KDR* с развитием ИБС у мужчин. По всей видимости, данный факт связан с особенностями развития атеросклеротического процесса у мужчин, лежащего в основе патогенеза ИБС. Известно, что существуют гендерные особенности подверженности ИБС и характера её течения [2, 8]. Среди женщин наиболее распространено поражение мелких коронарных артерий, в отличие от мужчин [2, 8]. Кроме того, у мужчин с возрастом степень поражения коронарных артерий значительно возрастает, а у женщин фактор старения не имеет ассоциации с усугублением коронарного атеросклероза. В научных исследованиях при проведении аутопсии группой ученых было доказано, что обструктивный характер поражения коронарных артерий менее распространен у женщин с ИБС (63%), чем у мужчин (77%) [2, 8, 30].

Проведенный нами биоинформатический анализ данных показал связь полиморфизма rs1870377 с повышенной экспрессией гена *SRD5A*. *SRD5A3* – фермент полипренолредуктаза, который играет ключевую роль на ранних стадиях N-связанного гликозилирования белка, превращая полипренол в долихол (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637498>). Интересно, что *SRD5A3* – фермент, конвертирующий тестостерон в дигидротестостерон – самый мощный эндогенный андроген, обладающий в 2-5 раз большей способностью связываться с рецептором андрогена и в 10 раз более высокой эффективностью индуцировать передачу сигналов, опосредованную рецептором андрогена, чем тестостерон [31]. Однако для понимания феномена полового диморфизма в ассоциации rs1870377 гена *KDR* с развити-

ем ИБС необходимо проведение функциональных генетических исследований пациентов различного пола с данными анатомо-морфологического строения коронарного кровообращения (результаты коронарографии).

Заключение. Таким образом, можно сказать, что проведенное нами исследование на популяции жителей региона Центральной России подтвердило обнаруженную ранее в азиатской популяции ассоциацию SNP rs1870377 гена *KDR* с риском развития ИБС. Вероятно, данная взаимосвязь может быть обусловлена несколькими известными причинами: снижением активности продукта экспрессии гена/снижением связываемости рецептора с VEGF, которое влечет ослабление его эффекта на сосудистую стенку и, как следствие – замедление антиапоптотических процессов, нарушение восстановления поврежденного эндотелия, снижение выживаемости эндотелиоцитов и прогрессирование атеросклероза. Но необходимо подчеркнуть, что для обобщения, сравнения и анализа результатов исследований в рамках темы вклада полиморфизма гена *KDR* в риск развития ИБС, требуется расширение теоретической базы по данному вопросу за счет аналогичных работ на популяциях других регионов. Дальнейшие исследования могли бы пролить свет на природу полового диморфизма во взаимосвязи гена *KDR* с развитием коронарного атеросклероза.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Financial support

The study was carried out with the financial support of Kursk State Medical University

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Латфуллин ИА. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. Казань: Изд-во Казан. ун-та; 2017.
2. Абросимов ВН, Жукова ЛА, Глотов СИ, и др. Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие. Рязань: Изд-во Рязанского гос. мед. ун-та; 2015.
3. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs17577 гена *MMP9*, ассоциированный с развитием эссенциальной гипертензии у мужчин. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):39-43. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>
4. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-65. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
5. Хохлов АЛ, Поздняков НО, Мирошников АЕ, и др. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015;9-10:46-50.
6. Бойцов СА, Зайратьянц ОВ, Андреев ЕМ, и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;146(6):100-107. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>.
7. WHO Mortality Database (WHO MD) [Электронный ресурс] [дата обращения 27.07.2020]. URL: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/
8. Скворцов ВВ, Тумаренко АВ, Скворцова ЕМ, и др. Ишемическая болезнь сердца и стенокардия. Медицинская сестра. 2015;7:3-9.
9. Бочков НП, Пузырев ВП, Смирнихова СА. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
10. Brown BD, Nsengimana J, Barrett JH, et al. An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature coronary artery disease: the GRACE-IMMUNE study. BMC Medicine. 2010;8:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-5>
11. Хохлов АЛ, Поздняков НО, Мирошников АЕ, и др. Особенности клинического значе-

- ния полиморфных вариантов генов ENOS1 и AGTR2 у пациентов с ИБС. Архив внутренней медицины. 2016;29(3):53-58. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58>
12. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-344. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>
13. Wang Y, Huang Q, Liu J, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30539-30551. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546>
14. Ma WQ, Wang Y, Han XQ, et al. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1):108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3>
15. Zhao X, Meng L, Jiang J, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors*. 2018;36(3-4):153-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1477141>
16. Zhang W, Sun K, Zhen Y, et al. VEGF receptor-2 variants are associated with susceptibility to stroke and recurrence. *Stroke*. 2009;40(8):2720-2726. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554394>
17. Wang Y, Zheng Y, Zhang W, et al. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(8):760-767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.074>
18. Kariyazono H, Ohno T, Khajoev V, et al. Association of vascularendothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatric Research*. 2004;56:953-959. DOI: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000145280.26284.B9>
19. Liu D, Song J, Ji X, et al. Association of Genetic Polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 With Risk of Coronary Heart Disease. *Medicine*. 2016;95(19):e3413. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000003413>
20. Li L, Pan Y, Dai L, et al. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;22:31-40. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.895163>
21. Полоников АВ, Ушачев ДВ, Шестаков АМ, и др. Полиморфизм Gly460Trp гена аддуктина и предрасположенность к гипертонической болезни: значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции. *Кардиология*. 2011;51(10):33-38.
22. Полоников АВ, Солодилова МА, Иванов ВП, и др. Защитный эффект полиморфизма GLY272SER гена GNB3 в развитии гипертонической болезни и его взаимосвязь со средовыми факторами риска развития заболевания. *Терапевтический архив*. 2011;(83)4:55-60.
23. Полоников АВ, Иванов ВП, Солодилова МА. Промоторный полиморфизм – 1293G>C гена CYP2E1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;155(6):695-698. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2239-5>
24. Бушуева ОЮ, Булгакова ИВ, Иванов ВП, и др. Ассоциация полиморфизма E158K гена флавиновой монооксигеназы 3 с риском развития ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(6):754-757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-015-3073-8>
25. Чурилин МИ, Кононов СИ, Лунева ЮВ, и др. Полиморфные варианты генов внутриклеточных транспортеров холестерина: связь с уровнем липидов крови, толщиной интима-медиа и развитием ишемической болезни сердца. *Генетика*. 2020;56(2):225-233.
26. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
27. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(10):611-625. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.87>
28. Zafar MI, Zheng J, Kong W, et al. The role of vascular endothelial growth factor-B in metabolic homeostasis: current evidence. *Bioscience Reports*. 2017;37(4):BSR20171089. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171089>

29. Yamaoka-Tojo M. Endothelial Function for Cardiovascular Disease Prevention and Management. *International Journal of Clinical Cardiology*. 2017;4:103. DOI: <https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410103>

30. Цыганкова ОВ. Этиопатогенетические особенности ишемической болезни сердца в зависимости от уровня половых гормонов, пола и возраста [диссертация]. Новосибирск: Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова; 2016.

31. Azzouni F, Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. 2012;79(6):1197-1205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.024>

References

1. Latfullin IL. Ischaemic heart disease: the main risk factors, treatment. Kazan: Kazan Publishing house; 2017. Russian.

2. Abrosimov VN, Zhukova LA, Glotov SI, et al. Ischemic heart disease: a tutorial. Ryazan: Izd-vo Ryazanskogo gos. med. un-ta; 2015. Russian.

3. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs17577 of *MMP9* gene is associated with essential hypertension in men. *Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(1):39-43. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>

4. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs652438 of the *MMP12* gene is associated with the development of hypertension in women. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(1):60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>

5. Khokhlov AL, Pozdnyakov NO, Miroshnikov AE, et al. Polymorphism of the eNOS and AGTR2 genes as a risk factor for coronary heart disease. *Problems of standardization in healthcare*. 2015;9-10:46-50. Russian.

6. Boytsov SA, Zayratiants OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in 50-years-old and older men and women age in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100-107. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

7. WHO Mortality Database [Internet] [cited 2020 July 27]. Available from:

<http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortalityrawdata/en/>

8. Skvortsov VV, Tumarenko AV, Skvortsova EM, et al. Coronary heart disease and angina. *Nurse*. 2015;7:3-9. Russian.

9. Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnova SA. *Clinical genetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Russian.

10. Brown BD, Nsengimana J, Barrett JH, et al. An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature coronary artery disease: the GRACE-IMMUNE study. *BMC Medicine*. 2010;8:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-5>

11. Khokhlov AL, Pozdnyakov NO, Miroshnikov AE, et al. Features of the clinical significance of polymorphic variants of the ENOS and AGTR2 genes in patients with CHD. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;29(3):53-58. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58>

12. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-344. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>

13. Wang Y, Huang Q, Liu J, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30539-30551. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546>

14. Ma WQ, Wang Y, Han XQ, et al. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1):108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0628-3>

15. Zhao X, Meng L, Jiang J, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors*. 2018;36(3-4):153-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1477141>

16. Zhang W, Sun K, Zhen Y, et al. VEGF receptor-2 variants are associated with susceptibility to stroke and recurrence. *Stroke*. 2009;40(8):2720-2726. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554394>

17. Wang Y, Zheng Y, Zhang W, et al. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(8):760-767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.074>

18. Kariyazono H, Ohno T, Khajoev V, et al. Association of vascularendothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatric Research*. 2004;56:953-959. DOI: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000145280.26284.B9>
19. Liu D, Song J, Ji X, et al. Association of Genetic Polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 With Risk of Coronary Heart Disease. *Medicine*. 2016;95(19):e3413. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003413>
20. Li L, Pan Y, Dai L, et al. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;22:31-40. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.895163>
21. Polonikov AV, Ushachev DV, Shestakov AM, et al. Polymorphism Gly460Trp of alpha-adducin gene and predisposition to essential hypertension. The role of gene-environment interactions in the development of the disease in Russian population. *Cardiology*. 2011;11(10):33. Russian.
22. Polonikov AV, Solodilova MA, Ivanov VP, et al. Protective effect of GLY272SER polymorphism of the GNB3 gene in the development of hypertension and its relationship with environmental risk factors for the development of the disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;83(4):55. Russian.
23. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA. Promoter polymorphism-1293G>C of the CYP2E1 gene increases the risk of developing hypertension in men who abuse alcohol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(6):695-698. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2239-5>
24. Bushueva OY, Bulgakova IV, Ivanov VP, et al. Association of e158k polymorphism of the flavin monooxygenase 3 gene with the risk of ischemic heart disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(6):754. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-015-3073-8>
25. Churilin MI, Kononov SI, Luneva YV, et al. Polymorphic variants of genes of intracellular cholesterol transporters: connection with blood lipids level, intima-media thickness and development of ischemic heart disease. *Genetics*. 2020;56(2):225-233. Russian.
26. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
27. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016;17(10):611-625. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.87>
28. Zafar MI, Zheng J, Kong W, et al. The role of vascular endothelial growth factor-B in metabolic homeostasis: current evidence. *Bioscience Reports*. 2017;37(4):BSR20171089. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171089>
29. Yamaoka-Tojo M. Endothelial Function for Cardiovascular Disease Prevention and Management. *International Journal of Clinical Cardiology*. 2017;4:103. DOI: <https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410103>
30. Tsygankova O.V. Etiopathogenetic features of ischemic heart disease depending on the level of sex hormones, gender and age [dissertation]. Novosibirsk: Pirogov Russian National Research Medical University; 2016. Russian.
31. Azzouni F, Mohler J. Role of 5α-reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. 2012;79(6):1197-1205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.024>

Статья поступила в редакцию 23 июля 2020 г.
Поступила после доработки 31 октября 2020 г.
Принята к печати 15 декабря 2020 г.

Received 23 July 2020
Revised 31 October 2020
Accepted 15 December 2020

Информация об авторе

Мария Владиславовна Медведева, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: medvedevamariakgavm@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7370-0022.

Information about the author

Maria V. Medvedeva, Post-graduate Student in Scientific Specialty 03.02.07 – Genetics, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: medvedevamariakgavm@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7370-0022.