

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ VEGF ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ**

Самойленко Е.С.^{1,2},

Колесникова Н.В.¹,

Баклай В.И.³,

Майданникова Е.Ю.²,

Омельченко Е.В.²

¹ Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

**VEGF GENE POLYMORPHISM IN COMPLICATED INFECTIVE
ENDOCARDITIS**

Samoylenko E.S.^{a,b},

Kolesnikova N.V.^a,

Baklay V.I.^c,

Maydannikova E.Yu.^b,

Omel'chenko E.V.^b

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation

Резюме. *Введение.* Инфекционный эндокардит (ИЭ) является заболеванием бактериальной природы с частой локализацией патогена на клапанном аппарате сердца, отличается быстрым развитием сердечной недостаточности и частыми тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО). Особенности ИЭ обусловлены чужеродностью патогена и состоянием иммунной системы (ИС) человека. Дисбаланс ИС при инфекционном эндокардите проявляется нарушением цитокин-опосредованных взаимодействий, что подтверждает рациональность их изучения для углубления понимания патогенеза различных состояний. Для большинства генов цитокинов характерен полиморфизм и наличие изоформ, обуславливающих развитие предрасположенности к заболеванию. При этом генетический полиморфизм фактора роста эндотелия сосудов – А (Vascular endothelial growth factor A – VEGF-A), играющего важную роль в индукции васкуло- и ангиогенеза, и его патогенетическая роль при ИЭ изучены недостаточно. **Цель исследования – анализ полиморфных вариантов нуклеотидной последовательности гена фактора роста эндотелия сосудов с учётом связи с его сывороточной концентрацией у пациентов с инфекционным эндокардитом.** *Материалы и методы.* 86 пациентов, проходивших лечение по поводу установленного диагноза – инфекционный эндокардит, в ГБУЗ «НИИ-ККБ№1» г. Краснодара были разделены на две клинические группы в соответствии с характером течения ИЭ: Группа 1 – ИЭ с ТЭО (n=44), группа 2 – ИЭ без ТЭО (n=42), а контрольную группу составляли 20 относительно здоровых лиц. Концентрация VEGF-A (pg/mL) в сыворотке крови была определена в первый день поступления в стационар методом иммуноферментного анализа, а геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови, использовалась для определения частоты генотипов полиморфных вариантов гена VEGF. *Результаты.* Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов VEGF-rs2010963 между пациентами с инфекционным эндокардитом и контрольной

группой: G/G (OR=0,25; $p=0,012$) и G/C (OR=4,28; $p=0,022$), а также различия между концентрациями VEGF по различным генотипам SNP-rs2010963 ($p=0,0001$). Исследование распределения частот генотипов VEGF между пациентами клинических групп показало статистически значимое снижение частоты генотипа G/G (rs2010963) в группе ИЭ с ТЭО (OR=0,21; $p=0,014$) и повышение частоты G/C (OR=4,72; $p=0,024$) по сравнению с контрольной группой, тогда как у пациентов с ИЭ без ТЭО обнаружены статистически значимые ($p=0,0003$) различия сывороточных концентраций VEGF-rs2010963 в соответствии с генотипами GG/CC ($p=0,01$) и GG/GC ($p=0,003$). *Выводы.* Выявлена связь между генотипами (G/G и G/C полиморфизма rs2010963) VEGF и его сывороточной концентрацией среди пациентов с ИЭ. Носители минорного аллеля С (rs2010963) имели более высокие уровни VEGF в сыворотке крови. Полученные результаты дополняют и систематизируют современные научные данные о патогенезе заболевания, а также акцентируют внимание на генетическую детерминанту развития осложнений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, VEGF, SNP, патогенез, диагностика, тромбоэмболические осложнения.

Abstract. *Introduction.* Infective endocarditis (IE) is a bacterial disease with frequent pathogen localization on the heart valve apparatus. IE is characterized by rapid development of heart failure and frequent thromboembolic complications (TEC). IE features are accounted for by foreign pathogen nature and state of human immune system (IS). The imbalanced IS in infective endocarditis is manifested by impaired cytokine-mediated interactions. This confirms the rationality of studying cytokines to advance understanding of the pathogenesis for various conditions. Most cytokine genes are characterized by polymorphism and existing isoforms underlying disease predisposition. Genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor – A (VEGF-A) plays an important role in the induction of vasculogenesis and angiogenesis. The pathogenetic VEGF role in IE has not been thoroughly studied. *Research objective* – analysis of polymorphic nucleotide sequence variants in the vascular endothelial growth factor gene, taking into account a relation with its serum concentration in patients with infective endocarditis. *Materials and methods.* 86 patients treated with verified diagnosis of infective endocarditis at the Scientific Research Institute – «Regional Clinical Hospital №1» of Krasnodar were divided into two clinical groups in accordance with the IE course: Group 1 - IE with TEC (n=44), group 2 - IE without TEC (n=42), and the control group consisted of 20 apparently healthy individuals. The concentration of serum VEGF-A (pg/mL) was measured by ELISA on day 1 of hospitalization. Genomic DNA was isolated from whole blood leukocytes and used to determine the frequency of genotypes of VEGF gene polymorphic variants. *Results.* Significant differences in the frequency distribution of VEGF-rs2010963 genotypes between patients with infective endocarditis and control group were revealed: G/G (OR=0.25; $p=0.012$) and G/C (OR=4.28; $p=0.022$), as well as differences between VEGF concentrations for various SNP-rs2010963 genotypes ($p=0.0001$). A study of VEGF genotype frequency distribution between patients of clinical groups showed a significantly decreased frequency of the genotype G/G (rs2010963) in the IE group with TEC (OR=0.21; $p=0.014$) and increased

frequency of G/C (OR=4.72; $p=0.024$) compared with the control group, whereas in patients with IE without TEC, significant ($p=0.0003$) differences in serum concentrations of VEGF-rs2010963 were found in accordance with genotypes GG/CC ($p=0.01$) and GG/GC ($p=0.003$). *Conclusions.* The relationship between the VEGF genotypes (G/G and G/C of rs2010963 polymorphism) and related serum concentration among patients with IE was revealed. Carriers of the minor C allele (rs2010963) had higher serum VEGF levels. The results obtained complement and systematize current scientific data on the disease pathogenesis, as well as focus on the genetic determinant of the developing complications.

Key words: infective endocarditis, VEGF, SNP, pathogenesis, diagnosis, thromboembolic complications.

1 **Введение**

2 Инфекционный эндокардит (ИЭ) является заболеванием
3 бактериального происхождения, при котором возбудитель размещается на
4 клапанном аппарате сердца и эндокарде и характеризуется быстрым
5 развитием сердечной недостаточности и частыми системными
6 эмболическими осложнениями. Особенности формирования и течения
7 инфекционного процесса обусловлены как чужеродностью возбудителя, так
8 и состоянием иммунной системы (ИС) индивидуума [14, 18], дисбаланс
9 которой при инфекционном процессе выражается нарушениями
10 межклеточных цитокин-опосредованных контактов [6], что оправдывает
11 целесообразность их изучения для углубления знаний основ патогенеза
12 различных состояний. Известно, для генов многих цитокинов характерен
13 полиморфизм и присутствие изоформ, как свойство, способное изменять
14 направленность иммунного ответа и приводить к развитию
15 предрасположенности к различным вариантам течения заболевания [5].
16 Хорошо изученной группой таких генетических вариантов являются
17 однонуклеотидные замены (SNP), которые представляют значительный
18 интерес – как возможные предиктивные факторы [25]. Поэтому исследование
19 генов, влияющих на активность цитокинов, является одной из главных задач
20 в изучении патогенеза как инициации, так и течения ИЭ, а также выявления
21 предрасположенности к нему. Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) –
22 одна из наиболее частых причин смерти пациентов с ИЭ, их выраженность
23 напрямую связана с клиническим вариантом течения заболевания [11]. В
24 современной модели патофизиологии клеточной адгезии при формировании
25 ИЭ первостепенную роль играют деструктивные и некробиотические
26 изменения клеток эндотелия (ЭК), контролирующих гомеостаз и сосудисто-
27 тканевую проницаемость [9].

28 Наиболее значимым цитокиновым фактором ангиогенеза является
29 фактор роста эндотелия сосудов – А (Vascular endothelial growth factor А –

30 VEGF-A) как ключевая молекула индукции васкуло- и ангиогенеза [19] и
31 важнейший регулятор физиологического и патологического усиления роста
32 сосудов за счет прямого митогенного действия на эндотелий [17].
33 Потребность дополнительного синтеза VEGF-A активированными клетками
34 ИС при ИЭ необходима для усиления роста сосудов [10] и питания
35 повреждённых тканей как эндокарда, так и других систем при ТЭО [21].
36 VEGF-A кодируется геном, который расположен на хромосоме 6p21.3,
37 однако роль генов цитокина и его сывороточная концентрация при ИЭ
38 изучены недостаточно.

39 В этой связи целью настоящего исследования явился анализ
40 полиморфных вариантов нуклеотидной последовательности гена
41 фактора роста эндотелия сосудов с учётом связи с его сывороточной
42 концентрацией у пациентов с инфекционным эндокардитом.

43 **Материалы и методы**

44 В исследование включено 86 пациентов, находившихся в ГБУЗ «НИИ-
45 ККБ№1» г. Краснодара, в связи с установленным диагнозом – ИЭ. В
46 соответствии с наличием/отсутствием тромбоэмболических осложнений, все
47 исследуемые были разделены на 2 клинические группы: группа 1 – ИЭ с
48 ТЭО (n=44) и группа 2 – ИЭ без ТЭО (n=42), а контрольную группу
49 составили 20 условно здоровых лиц. Исследование проведено с соблюдением
50 принципов добровольности и конфиденциальности (участниками
51 исследования подписано информированное согласие и получена полная
52 информация относительно целей, хода и содержания исследования) и
53 одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ
54 Минздрава России от 27.09.2019 г., протокол № 80.

55 Все группы были сопоставимы по возрасту (пациенты с ИЭ – 52 ± 10
56 лет, условно-здоровые лица – 53 ± 10 лет), сопутствующей патологии,
57 этиологическому фактору эндокардита и клапанной локализации бактерии.
58 Критериями исключения явилось: отсутствие письменного согласия на

59 исследование, хронические инфекционно-воспалительные состояния,
60 аутоиммунная патология, сопутствующие острые состояния, аллергические
61 реакции в острой фазе, беременность, возраст <18 лет или >70 лет.

62 Проведено иммунологическое и молекулярно-биологическое
63 обследование всех образцов биологического материала (венозная кровь).
64 Определение сывороточной концентрации VEGF-A осуществляли в первый
65 день поступления пациентов в стационар методом иммуноферментного
66 анализа с помощью набора реагентов для VEGF-A (Вектор-БЕСТ, Россия) с
67 использованием соответствующего оборудования - Thermo Scientific
68 Multiscan FC (Финляндия), ELMi Shaker-Thermostat ST-3L (Латвия), Tecan
69 HydroFlex (Австрия).

70 Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови производили с
71 использованием реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» (ООО НПФ «Литех»,
72 Россия). Определение полиморфных вариантов генов VEGF проводили с
73 помощью наборов реагентов (Синтол, Россия): полиморфизма С/А гена
74 VEGF-A (rs2146323), полиморфизма С2578А гена VEGF-A (rs699947),
75 полиморфизма С936Т гена VEGF (rs3025039), полиморфизма G634С гена
76 VEGF-A (rs2010963) и соответствующего оборудования - амплификатора
77 CFX96 Real-Time (США), термостата «Гном» (Россия), центрифуги Eppendorf
78 MiniSpin (Германия), вортекса Microspin FV-2400 (Латвия).

79 Статистическую обработку результатов осуществляли посредством
80 программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия, 26). Нормальность
81 распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка.
82 Описательная статистика представлена медианой и интерквартильным
83 размахом – Me(C₂₅–С₇₅). Независимые клинические группы сравнивали
84 критерием U (Манна-Уитни) – если их две; и критерием H (Краскела-
85 Уоллиса) – более 2х групп. Использовали поправку Бонферрони для расчёта
86 скорректированного значения вероятности *p*. Генотипы SNP тестировали на
87 отклонение от равновесия Харди-Вайнберга (*p*>0,05). Достоверность

88 различий частот генотипов определяли по двустороннему точному критерию
89 Фишера. Проведён логистический регрессионный анализ для определения
90 отношения шансов OR (Odds Ratio) с расчётом 95% доверительного
91 интервала CI (Confidence Interval). Пороговый уровень критической
92 значимости – значение вероятности (p) $<0,05$.

93 **Результаты**

94 Как иммунологическое, так и молекулярно-генетическое исследование
95 проводилось в первые дни поступления пациентов в стационар, после
96 установления точного диагноза – инфекционный эндокардит, в соответствии
97 с диагностическими критериями Duke [12]. Охарактеризованное нами
98 распределение частот генотипов VEGF относительно контрольной группы
99 соответствует распределению частоты в европеоидных популяциях. Для
100 более точных данных были рассчитаны собственные ожидаемые частоты в
101 соответствии с законом Харди-Вайнберга. Таким образом распределение
102 наблюдаемых частот как в контрольной, так и в клинических группах
103 находится в равновесии Харди-Вайнберга.

104 Исследованиями выявлены статистически значимые различия
105 распределения частот VEGF-rs2010963 между пациентами с ИЭ и группой
106 относительно здоровых лиц по генотипам G/G (OR=0,25; $p=0,012$) и G/C
107 (OR=4,28; $p=0,022$), тогда как исследование генотипа C/C (rs2010963)
108 указывает на отсутствие межгрупповых различий (таблица №1).

109 **Таблица 1. Распределение частот генотипов VEGF среди пациентов** 110 **с ИЭ и контрольной группой**

111 Распределение генотипов по остальным SNP (rs699947, rs2146323 и
112 rs3025039) также не выявило достоверных различий между группами.

113 Что касается концентраций VEGF (pg/mL) в сыворотке крови
114 среди пациентов с ИЭ и ее распределения по соответствующим генотипам
115 (таблица №2), то статистически значимое различие наблюдалось между

116 концентрациями цитокина по SNP-rs2010963, по критерию Краскела-Уоллиса
117 – межгруппового дисперсионного анализа, $p=0,0001$.

118 **Таблица 2. Сывороточные уровни концентрации VEGF в**
119 **соответствии с вариантами генотипа среди пациентов с ИЭ**

120 Для выяснения результатов множественного сравнения, а именно,
121 какие генотипы по rs2010963 дают значимую разницу использовали поправку
122 Бонферрони. Анализ полученных данных указал на весомую разницу в
123 концентрациях цитокина между генотипами GG/GC ($p=0,001$) и GG/CC
124 ($p=0,016$) по rs2010963. Распределение концентраций между генотипами по
125 остальным трём SNP не показало достоверной разницы ни в одном из
126 случаев.

127 При анализе распределения частот генотипов различных SNP VEGF
128 между пациентами клинических групп (ИЭ с ТЭО и ИЭ без ТЭО) с группой
129 контроля (таблица №3), выявлено статистически значимое снижение частоты
130 генотипа G/G (rs2010963) в группе ИЭ с ТЭО по сравнению с частотой G/G в
131 контрольной группе ($OR=0,21$; $p=0,014$). При этом также обнаружено
132 статистически значимое повышение частоты генотипа G/C того же SNP в
133 группе ИЭ с ТЭО по сравнению с частотой G/C в контрольной группе
134 ($OR=4,72$; $p=0,024$), тогда как достоверных различий среди других SNP не
135 наблюдалось.

136 **Таблица 3. Распределение частот генотипов VEGF среди пациентов**
137 **с ИЭ разных клинических групп и контрольной группой**

138 Следует отметить, что некоторые явно завышенные значения – для
139 rs3025039 генотип T/T ($OR=2$ при сравнении групп ИЭ с ТЭО/ИЭ без ТЭО)
140 или rs2146323 генотип A/A ($OR=3,57$ при сравнении групп ИЭ с
141 ТЭО/контроль), обусловлены недостаточным числом лиц в клинических
142 группах и для их уточнения необходимы дополнительные исследования.

143 При этом есть тенденция к значимости различий, но она не оказалась
144 достаточной в пределах выбранного уровня вероятности ($p<0,05$). Это

145 касается SNP - rs2010963 генотипов G/G (OR=0,3; $p=0,056$) и G/C (OR=3,85;
146 $p=0,079$) между группой ИЭ без ТЭО и контролем. А также к тенденции
147 отмечен полиморфизм rs2146323, его генотипы C/C (OR=0,34; $p=0,093$) и A/A
148 (OR=3,57; $p=0,082$) между группой ИЭ с ТЭО относительно группы условно
149 здоровых лиц.

150 Анализ уровней сывороточных концентраций разных SNP – VEGF
151 (pg/mL) в соответствии с вариантами генотипов среди пациентов с
152 осложнённым и неосложнённым течением ИЭ продемонстрировал
153 отсутствие взаимосвязи между генотипами и концентрацией VEGF в 1
154 группе (ИЭ с ТЭО) ни по одному из исследованных SNP-VEGF (таблица
155 №4). Между тем в клинической группе с неосложнённым течением ИЭ
156 обнаружены статистически значимые различия по rs2010963 между
157 различными генотипами ($p=0,0003$), и коррекция на множественные
158 сравнения указала достоверную разницу этой группы по генотипам: GG/CC
159 ($p=0,01$) и GG/GC ($p=0,003$)

160 **Таблица 4. Сывороточные уровни концентрации VEGF в**
161 **соответствии с вариантами генотипа среди пациентов с ИЭ разных**
162 **клинических групп**

163 Анализ связи между частотой генотипов rs2010963 и концентрацией
164 сывороточного уровня VEGF в клинических группах показал, что во 2-й
165 группе (ИЭ без ТЭО) частота генотипа G/G, Me-152,42 pg/mL была в 6 раз
166 ниже частоты генотипа C/C, Me-913,59 pg/mL, и в 5,1 раз ниже – частоты
167 генотипа G/C, Me-785,37 pg/mL. Между тем, в 1 группе (ИЭ с ТЭО)
168 значимых различий концентрации по генотипам выявлено не было.

169 Наряду с этим выявлены тенденции к снижению концентрации VEGF в
170 связи с аллелем Т по rs3025039 генотип C/C 762,69 (269,91-1085,83) pg/mL
171 против C/T 293,35 (177,82-904,15) pg/mL и T/T 562,62 (175,46-577,48) pg/mL,
172 а также при сравнении генотипов SNP rs3025039 в подгруппах ИЭ с/без ТЭО.

173 **Обсуждение**

174 ИЭ, как и многие другие состояния, является воспалительным
175 процессом и сопровождается гипоксией тканей, что является сильнейшим
176 стимулом, вызывающим секрецию VEGF [19]. Поскольку развитие и
177 прогрессирование эндокардита, как и многих заболеваний инфекционной
178 природы, является результатом взаимодействия генетического аппарата с
179 факторами внешнего воздействия, прогностическая значимость единичного
180 полиморфизма крайне мала [23]. И тем не менее, существуют исследования,
181 которые указывают на связь SNP генов VEGF, его сывороточного уровня и
182 риска тяжести состояния пациента [8, 20], а увеличение числа генотипов
183 цитокинов и факторов роста в составе сложных генетических комплексов у
184 одного пациента значительно повышает клиническую значимость результата
185 иммуногенетического исследования [3].

186 Так, среди исследуемых нами полиморфных вариантов гена фактора
187 роста эндотелия сосудов, особый интерес вызвал полиморфизм rs2010963,
188 показана связь генотипов с ИЭ, в том числе с осложнённым его течением. В
189 современной литературе имеются работы, устанавливающие связь SNP с
190 риском выявления нарушений сердечно-сосудистого аппарата. Так, Vannay
191 А. и соавторы (2006) в своём исследовании акцентируют внимание на аллель
192 +405C VEGF, который указывал на значимую распространённость в группе
193 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ($p < 0,001$) и повышенный
194 риск в отношении данного состояния (OR=1,72; доверительный интервал –
195 95%) [22].

196 Другие работы указывают на связь генотипов с более низкой
197 экспрессией VEGF (rs2010963) и с более высоким риском дефекта
198 межжелудочковой перегородки (ДМЖП). А именно, аллель -634C находится
199 в значительной протективной связи против ДМЖП, что свидетельствует о
200 нарушении регуляции VEGF в патологических процессах данного
201 заболевания [24].

202 В своём исследовании Lambrechts D. и соавторы (2005) при
203 генотипировании 148 семей с изолированным, несиндромальным ТОФ
204 (тетрада Фалло) обнаружили повышенный риск развития заболевания при
205 наличии полиморфных вариантов в промоторе *VEGF* (rs699947 и rs1570360) и
206 лидерной последовательности (rs2010963), которые снижали уровни фактора
207 роста эндотелия сосудов [16]. Для ИЭ полиморфизм rs699947 не оказался
208 значим в нашем исследовании.

209 Анализ результатов оценки сывороточного уровня концентрации VEGF
210 у пациентов с ИЭ позволил обнаружить значимые отличия по вариантам
211 генотипов полиморфизма rs2010963. Стоит отметить, присутствие минорного
212 аллеля С указывало на более высокие уровни цитокина в крови. Так, медиана
213 генотипа G/G = 201,37 pg/mL; генотипа G/C = 785,37 pg/mL; генотипа C/C =
214 926,04 pg/mL. Это находит свое подтверждение в исследованиях Awata T. et
215 al. (2002), указывающих на связь генотипа C/C rs2010963 с более высоким
216 сывороточным уровнем VEGF и может свидетельствовать об усилении
217 синтеза VEGF. Авторы отмечают более высокие уровни VEGF в сыворотке
218 крови у лиц с генотипом CC полиморфизма rs2010963, чем у субъектов с
219 другими генотипами ($p=0,021$) [7].

220 Исследованием установлено отсутствие связи ИЭ с
221 однонуклеотидными заменами rs699947, rs2146323 и rs3025039. Важно
222 отметить, что немногочисленные данные по полиморфным вариантам гена
223 VEGF и его связи с сердечно-сосудистой патологией свидетельствуют об их
224 противоречивости. Так по мнению одних авторов полиморфизм rs699947
225 связан с риском ишемической болезни сердца [8, 13]. Группу наблюдения
226 составили 175 пациентов с подтвержденной ИБС, в которой наблюдали более
227 высокие частоты генотипа VEGF 2578AA – rs699947 ($p=0,008$), что также
228 указывало на тяжесть заболевания [8]. Другое исследование также указывает
229 на связь генотипа VEGF – 2578CC с более высокой экспрессией фактора
230 роста эндотелия сосудов. Авторы согласовывают эти результаты с защитным

231 эффектом VEGF при развитии атеросклероза [13]. При этом другие
232 исследования связывают риск ИБС с полиморфизмом VEGF rs3025039, и
233 свидетельствуют об отсутствии связи VEGF rs699947 и ИБС. Авторы
234 отмечают высокую частоту аллеля С и генотипа СС в положении +936 гена
235 VEGF (rs3025039) у больных ИБС, которая оказалась значимо выше, чем у
236 пациентов без данного заболевания ($p=0,02$) [2].

237 Между тем, выявленная нами тенденция к снижению сывороточной
238 концентрации VEGF, в связи с аллелем Т по полиморфизму rs3025039,
239 коррелирует с данными других исследователей, свидетельствующими о связи
240 аллеля – Т (rs3025039) с более низким уровнем белка в сыворотке крови [15].

241 Эпоха персонализированной геномной медицины на данном этапе
242 своего развития находится в пределах наших возможностей. Уникальность
243 молекулярных исследований состоит в учете особенностей конкретного
244 пациента, а профилактическая составляющая включает получение
245 информации о геноме индивидуума еще до болезни, что может
246 предотвратить развитие патологического состояния [1].

247 Между тем, частая противоречивость данных о патогенетической роли
248 SNP при сердечно-сосудистых патологиях и заболеваниях инфекционной
249 природы, может быть обусловлена недостаточной по объему выборкой
250 пациентов, влиянием множества других генов и факторов внешней среды на
251 фенотип, эпигенетику, как и недостаточное представление о паттернах
252 вариации в геноме человека. При этом полиморфные варианты в генах
253 воспалительных факторов ИС могут приводить к неадекватной активации
254 иммунновоспалительной системы при внедрении микроорганизма [4].

255 **Заключение**

256 Таким образом, анализ полученных данных в настоящем
257 исследовании позволил выявить связь между генотипами VEGF и его
258 сывороточными уровнями среди пациентов с ИЭ. А именно, генотип G/G и
259 G/C полиморфизма rs2010963 показали статистически значимое отличие не

260 только в распределении частот среди пациентов с ИЭ и контрольной группой
261 ($p=0,012$ и $p=0,022$ соответственно), а также среди клинических групп (ИЭ с
262 ТЭО, $p=0,014$ и $p=0,024$) но и выявили связь с более высокой плазменной
263 концентрацией VEGF носителей минорного аллеля С, которая
264 прослеживается как на уровне основной группы пациентов с ИЭ (медианы
265 G/G-201,37 pg/mL против G/C-785,37 и C/C-926,04), так и в клинических
266 группах ИЭ с ТЭО (G/G-201,37 pg/mL против G/C-785,37 и C/C-926,04) и ИЭ
267 без ТЭО (G/G-152,42 pg/mL против G/C-785,37 и C/C-913,59).

268 Таким образом, с точки зрения актуальности изучения и внедрения в
269 практику дополнительных иммуногенетических критериев лабораторной
270 диагностики ИЭ, представляет интерес анализ и систематизация
271 современных научных сведений о полиморфизме генов цитокинов,
272 ассоциированных с данным заболеванием. Проведенное исследование
273 позволяет убедиться в наличии связи ИЭ с полиморфными вариантами
274 гена VEGF rs2010963, а также частоты генотипов с сывороточным уровнем
275 цитокина, что позволяет считать обоснованной и целесообразной оценку
276 полиморфизма гена VEGF rs2010963 и сывороточный уровень
277 соответствующего цитокина у пациентов с ИЭ с целью диагностики и
278 профилактики заболевания.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение частот генотипов VEGF среди пациентов с ИЭ и контрольной группой

Table 1. Distribution of VEGF genotype frequencies among patients with IE and control group

SNP, VEGF	Пациенты с ИЭ Patients with IE	Группа контроля Control group	OR (95% CI)	<i>p</i>
rs699947	n=86	n=20		
C/C	n=24 (28%)	n=9 (45%)	0,17 < 0,47 < 1,28	0,180
C/A	n=37 (43%)	n=6 (30%)	0,62 < 1,76 < 5,02	0,323
A/A	n=25 (29%)	n=5 (25%)	0,4 < 1,23 < 3,75	0,790
rs2010963	n=86	n=20		
G/G	n=37 (43%)	n=15 (75%)	0,08 < 0,25 < 0,76	0,012*
G/C	n=37 (43%)	n=3 (15%)	1,17 < 4,28 < 15,69	0,022*
C/C	n=12 (14%)	n=2 (10%)	0,3 < 1,46 < 7,11	0,999
rs2146323	n=86	n=20		
C/C	n=32 (37%)	n=11 (55%)	0,18 < 0,48 < 1,3	0,205
C/A	n=28 (33%)	n=6 (30%)	0,39 < 1,13 < 3,24	0,999
A/A	n=26 (30%)	n=3 (15%)	0,66 < 2,46 < 9,11	0,264
rs3025039	n=85	n=20		
C/C	n=62 (72,9%)	n=15 (75%)	0,35 < 1,08 < 3,35	0,999
C/T	n=20 (23,5%)	n=4 (20%)	0,37 < 1,23 < 4,11	0,999
T/T	n=3 (3,5%)	n=1 (5%)	0,07 < 0,7 < 7,06	0,576

Примечание: *p* – точный критерий Фишера; * – значимые отличия между группами, $p < 0,05$. OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал.

Note: *p* – Fisher's exact criterion; * – significant inter-group differences, $p < 0.05$. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Таблица 2. Сывороточные уровни концентрации VEGF в соответствии с вариантами генотипа среди пациентов с ИЭ

Table 2. Serum VEGF levels according to genotype variants among patients with IE

SNP, VEGF	Пациенты с инфекционным эндокардитом, pg/mL			<i>p</i>
	Patients with infectious endocarditis, pg/mL			
rs699947 n=86	C/C (n=24)	C/A (n=37)	A/A (n=25)	0,141
	809,88 (445,66-1041,53)	612,5 (228,76-1062,13)	319,28 (111,01-1012,5)	
rs2010963 n=86	G/G (n=37)	G/C (n=37)	C/C (n=12)	0,0001*
	201,37 (77,58-764,69)	785,37 (484,87-1131,15)	926,04 (574,78-1041,53)	
	Поправка Бонферрони			
	Bonferroni correction			
	<i>p</i> (GG-CC)= 0,016*	<i>p</i> (GC-GG)= 0,001*	<i>p</i> (CC-GC)=1	
rs2146323 n=86	C/C (n=32)	C/A (n=28)	A/A (n=26)	0,288
	701,29 (192,61-1001,05)	403,37 (145,35-1041,53)	722,76 (329,87-1105,80)	
rs3025039 n=85	C/C (n=62)	C/T (n=20)	T/T (n=3)	0,161
	762,69 (269,91-1085,83)	293,35 (177,82-904,15)	562,62 (175,46-577,48)	

Примечание: *p* – критерий Краскела-Уоллиса; * – значимые отличия между группами, *p*<0,05. Результаты концентрации VEGF представлены в виде Me (C₂₅–C₇₅).

Note: *p* – Kruskal-Wallis test; * – significant inter-group differences, *p*<0.05. VEGF concentration results presented as Me (C₂₅–C₇₅).

Таблица 3. Распределение частот генотипов VEGF среди пациентов с ИЭ разных клинических групп и контрольной группой

Table 3. Frequency distribution of VEGF genotypes among IE patients in diverse clinical groups and controls

VEGF, SNP	ИЭ с ТЭО IE with TEC	ИЭ без ТЭО IE without TEC	Конт-роль Control	ИЭ с ТЭО/ ИЭ без ТЭО IE with TEC/ IE without TEC OR (95% CI)	ИЭ с ТЭО/ контроль IE with TEC/ Control OR (95% CI)	ИЭ без ТЭО/ контроль IE without TEC/ Control OR (95% CI)
rs 699947	n=44	n=42	n=20			
C/C	13 (29%)	11 (26%)	9 (45%)	0,46<1,18<3,04 p=0,812	0,17<0,51<1,53 p=0,264	0,14<0,43<1,33 p=0,157
C/A	17 (39%)	20 (48%)	6 (30%)	0,29<0,69<1,63 p=0,513	0,47<1,47<4,56 p=0,582	0,68<2,12<6,58 p=0,271
A/A	14 (32%)	11 (26%)	5 (25%)	0,52<1,32<3,35 p=0,638	0,42<1,4<4,62 p=0,769	0,31<1,06<3,62 p=1
rs 2010963	n=44	n=42	n=20			
G/G	17 (39%)	20 (48%)	15 (75%)	0,29<0,69<1,63 p=0,513	0,06<0,21<0,68 p=0,014*	0,09<0,3<0,99 p=0,056
G/C	20 (45%)	17 (40%)	3 (15%)	0,52<1,23<2,88 p=0,668	1,21<4,72<18,46 p=0,024*	0,98<3,85<15,2 p=0,079
C/C	7 (16%)	5 (12%)	2 (10%)	0,42<1,44<4,95 p=0,756	0,33<1,75<9,3 p=0,706	0,21<1,22<6,89 p=1
rs 2146323	n=44	n=42	n=20			
C/C	13 (29%)	19 (45%)	11 (55%)	0,21<0,51<1,23 p=0,180	0,11<0,34<1,02 p=0,093	0,23<0,68<1,97 p=0,588
C/A	14	14	6	0,38<0,93<2,3	0,35<1,09<3,43	0,37<1,17<3,69

	(32%)	(33%)	(30%)	p=0,999	p=0,999	p=1
A/A	17 (39%)	9 (22%)	3 (15%)	0,89<2,31<6 p=0,102	0,91<3,57<14,03 p=0,082	0,37<1,55<6,47 p=0,735
rs 3025039	n=43	n=42	n=20			
C/C	31 (72%)	31 (74%)	15 (75%)	0,35<0,92<2,39 p=0,999	0,26<0,86<2,89 p=1	0,28<0,94<3,19 p=1
C/T	10 (23%)	10 (24%)	4 (20%)	0,36<0,97<2,64 p=0,999	0,33<1,21<4,47 p=1	0,34<1,25<4,61 p=1
T/T	2 (5%)	1 (2%)	1 (5%)	0,17<2<22,93 p=1	0,08<0,93<10,86 p=1	0,03<0,46<7,81 p=0,544

Примечание: *p* – точный критерий Фишера; * – значимые отличия между группами, *p*<0,05. OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал.

Note: *p* – Fisher's exact criterion; * – significant inter-group differences, *p*<0.05. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Таблица 4. Сывороточные уровни концентрации VEGF в соответствии с вариантами генотипа среди пациентов с ИЭ разных клинических групп
Table 4. Serum VEGF levels according to genotype variants among IE patients of different clinical groups

SNP, VEGF	Пациенты, ИЭ с ТЭО, pg/mL			<i>p</i>
	Patients, IE with TEC, pg/mL			
rs699947 n=44	C/C (n=13)	C/A (n=17)	A/A (n=14)	0,310
	1012,17 (692,18-1188,44)	693,63 (356,8-1154,19)	517,51 (189,97-1088,38)	
rs2010963 n=44	G/G (n=17)	G/C (n=20)	C/C (n=7)	0,177
	495,75 (165,63-1094,2)	881,51 (438,57-1161,6)	938,5 (508,89-1042,48)	
rs2146323 n=44	C/C (n=13)	C/A (n=14)	A/A (n=17)	0,854
	938,5 (451,33-1191,29)	733,05 (283,59-1058,32)	577,48 (326,34-1182,93)	
rs3025039 n=43	C/C (n=31)	C/T (n=10)	T/T (n=2)	0,410
	938,5 (508,89-1109,83)	349,74 (197,72-1284,48)	–	
Пациенты, ИЭ без ТЭО, pg/mL				
Patients, IE without TEC, pg/mL				
rs699947 n=42	C/C (n=11)	C/A (n=20)	A/A (n=11)	0,294
	785,37 (186,27-913,59)	536,13 (177,82-957,72)	251,49 (3,5-797,58)	
rs2010963 n=42	G/G (n=20)	G/C (n=17)	C/C (n=5)	0,0003*
	152,42 (44,09-411,33)	785,37 (444,1-991,9)	913,59 (591,87-1387,6)	
	Поправка Бонферрони Bonferroni correction			
	p(GG-CC)=0,01*	p(GC-GG)=0,003*	p(CC-GC)=1	
rs2146323 n=42	C/C (n=19)	C/A (n=14)	A/A (n=9)	0,129
	612,5 (169,93-819,77)	196,27 (71,95-872,09)	795,23 (419,16-991,9)	
rs3025039	C/C (n=31)	C/T (n=10)	T/T (n=1)	

n=42	643,57 (138,29-973,93)	237,1 (154,08-714,88)	–	0,273
------	------------------------	-----------------------	---	-------

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса (использовался при сравнении 3х признаков), критерий Манна-Уитни (использовался при сравнении 2х признаков); * – значимые отличия между группами, $p < 0,05$. Результаты концентрации VEGF представлены в виде Me (C₂₅–C₇₅).

Note: p – Kruskal-Wallis criterion (used to compare 3 signs), Mann-Whitney criterion (used to compare 2 signs); * – significant inter-group differences, $p < 0.05$. VEGF concentration results presented as Me (C₂₅–C₇₅).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ VEGF ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ**

**VEGF GENE POLYMORPHISM IN COMPLICATED INFECTIVE
ENDOCARDITIS**

Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Самойленко Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС; врач клинической лабораторной диагностики. (Samoylenko Ekaterina Sergeevna – PhD student, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS; doctor of clinical laboratory diagnostics).

1) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия; (Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation)

2) ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия (Scientific Research Institute – Ocharovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation)

Адрес для переписки: «Кубанский государственный медицинский университет», ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия (Address for correspondence: Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation)

Телефон: 8(918)-969-71-42, e-mail: kondrenko.ekaterina@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Самойленко Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС; врач клинической лабораторной диагностики (Samoylenko Ekaterina Sergeevna –

PhD student, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS; Doctor of clinical laboratory diagnostics).

e-mail: kondrenko.ekaterina@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-3147-0286

Колесникова Наталья Владиславовна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС (Kolesnikova Nataliya Vladislavovna, PhD, MD (Biology), Professor, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS).

e-mail: nvk24071954@mail.com

ORCID: 0000-0002-9773-3408

Баклай Владислава Ивановна, врач-бактериолог (Baklay Vladislava Ivanovna, Bacteriologist)

e-mail: vladik120989@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6199-8490

Майданникова Екатерина Юрьевна, биолог клинико-диагностической лаборатории (Maydannikova Ekaterina Yur'evna, Biologist of the clinical diagnostic laboratory)

e-mail: ekaterinamaydannikova@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5654-5489

Омельченко Екатерина Васильевна, лаборант клинико-диагностической лаборатории (Omel'chenko Ekaterina Vasil'evna, Laboratory assistant of the clinical diagnostic laboratory)

e-mail: omelcenkoekaterina1@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6492-0576

Самойленко Е.С.^{1,2}, Колесникова Н.В.¹, Баклай В.И.³, Майданникова Е.Ю.², Омельченко Е.В.²

¹ Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия
Samoylenko E.S.^{a,b}, Kolesnikova N.V.^a, Baklay V.I.^c, Maydannikova E.Yu.^b, Omel'chenko E.V.^b

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation

^c Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

SNPs VEGF И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ SNPs VEGF AND INFECTIVE ENDOCARDITIS

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, VEGF, SNP, патогенез, диагностика, тромбоэмболические осложнения.

Key words: infective endocarditis, VEGF, SNP, pathogenesis, diagnosis, thromboembolic complications.

Количество страниц текста – 9

Количество рисунков – 0

Количество таблиц – 4

Раздел журнала – оригинальная статья

Дата отправления работы: 07.02.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Будчанов Ю.И., Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина, 2010. Т. 6, № 45. С. 19-21.	Budchanov Y.I., Delyagin V.M. Genetics of bronchial asthma. <i>Practical medicine</i> , 2010, vol. 6, no. 45, pp. 19-21. (In Russ.)	http://pmarchive.ru/genetika-bronxialnoj-astmy/
2	Климонтов В.В., Шевченко А.В., Тян Н.В., Булумбаева Д.М., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И. Полиморфизмы генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология, 2017. Т. 57, № 8. С. 5-10.	Klimontov V.V., Shevchenko A.V., Tyan N.V., Bulumbaeva D.M., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I. Polymorphisms in genes of cytokines and matrix metalloproteinases associated with ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes. <i>Kardiologiya</i> , 2017, vol. 57, no. 8, pp. 5-10. (In Russ.)	https://lib.ossn.ru/jour/article/view/13/14 [doi:10.18087/cardio.2017.8.10011]
3	Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы - маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы // Аллергология и иммунология, 2011. Т. 12, № 2. С. 191-194.	Konenkov V.I. Cytokine polygenic complexes - markers of individual adjustment of the state of the cytokine network of a healthy person and patients with diseases of various nature. <i>Allergology and Immunology</i> , 2011, vol. 12, no. 2, pp. 191-194. (In Russ.)	https://elibrary.ru/item.asp?id=20227312

4	Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врождённого иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита // Российский кардиологический журнал, 2018. Т. 23, № 10. С. 145-150.	Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V. The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis. <i>Russian Journal of Cardiology</i> , 2018, vol. 23, no. 10, pp. 145-150. (In Russ.)	https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2745/2423 [doi:10.15829/1560-4071-2018-10-145-150]
5	Тырнова Е.В., Алешина Г.М., Янов Ю.К., Кокряков В.Н. Изучение экспрессии гена кателицидина LL-37 в слизистой оболочке верхних дыхательных путей // Российская оториноларингология, 2014. Т. 2, № 69. С. 94-99.	Tyrnova E.V., Aleshina G.M., Yanov Yu.K., Kokryakov V.N. Investigation of cathelicidin ll-37 gene expression in the upper airway mucosa. <i>Rossiiskaya otorinolaringologiya</i> , 2014, vol. 2, no. 69, pp. 94-99. (In Russ.)	https://elibrary.ru/item.asp?id=21338655
6	Araújo I.R., Ferrari T.C., Teixeira-Carvalho A., Campi-Azevedo A.C., Rodrigues L.V., Guimarães Júnior M.H., Barros T.L., Gelape C.L., Sousa G.R., Nunes M.C. Cytokine signature in infective endocarditis. <i>PLoS One</i> , 2015, vol. 10, no. 7, e0133631.	—	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133631 [doi:10.1371/journal.pone.0133631]
7	Awata T., Inoue K., Kurihara S., Ohkubo T., Watanabe M., Inukai K., Inoue I., Katayama S. A	—	https://diabetesjournals.org/diabetes/article/51/5/1635/34592/A-Common-

	common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes, 2002, vol. 51, no. 5, pp. 1635-1639.		Polymorphism-in-the-5-Untranslated-Region [doi:10.2337/diabetes.51.5.1635]
8	Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F., Pavarino-Bertelli E.C., Goloni-Bertollo E.M. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population. Heart Vessels, 2008, vol. 23, no. 6, pp. 371-375.	—	https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00380-008-1057-6 [doi: 10.1007/s00380-008-1057-6]
9	Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature, 2011, vol. 473, no. 7347, pp. 298-307.	—	https://www.nature.com/articles/nature10144 [doi:10.1038/nature10144]
10	Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2009, vol. 29, no. 6, pp. 789-791.	—	https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.179663?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663]
11	Habib G., Erba P.A., Iung B., Donal E., Cosyns	—	https://academic.oup.com/eurheartj/art

	<p>B., Laroche C., Popescu B.A., Prendergast B., Tornos P., Sadeghpour A., Oliver A., Vaskelyte J.J., Sow R., Axler O., Maggioni A.P., Lancellotti P. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J., 2019, vol. 40, no. 39, pp. 3222-3232.</p>		<p>icle/40/39/3222/5555677 [doi:10.1093/eurheartj/ehz620]</p>
12	<p>Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorno M.G., Casalta J.P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P.A., Iung B., Miro J.M., Mulder B.J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Mas P.T., Vilacosta I., Zamorano J.L. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J., 2015, vol. 36,</p>	—	<p>https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384 [doi: 10.1093/eurheartj/ehv319]</p>

	no. 44, pp. 3075-3128.		
13	Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J., Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. J. Med. Genet., 2005, vol. 42, no. 6, pp. 485-490.	—	https://jmg.bmj.com/content/42/6/485.long [doi: 10.1136/jmg.2004.025734]
14	Hubers S.A., DeSimone D.C., Gersh B.J., Anavekar N.S. Infective endocarditis: a contemporary review. Mayo Clin Proc., 2020, vol. 95, no. 5, pp. 982-997.	—	https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)31081-X/fulltext [doi:101016/j.mayocp.2019.12.008]
15	Krippel P., Langsenlehner U., Renner W., Yazdani-Biuki B., Wolf G., Wascher T.C., Paulweber B., Haas J., Samonigg H. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. Int. J. Cancer, 2003, vol. 106, no. 4, pp. 468-471.		https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.11238 [doi:10.1002/ijc.11238]
16	Lambrechts D., Devriendt K., Driscoll D.A., Goldmuntz E., Gewillig M., Vlietinck R., Collen D., Carmeliet P. Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study. J Med Genet., 2005, vol. 42, pp. 519-522.	—	https://jmg.bmj.com/content/42/6/519.long [doi:10.1136/jmg.2004.026443]
17	Nakamura M., Abe Y., Tokunaga T. Pathological	—	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ab

	significance of vascular endothelial growth factor A isoform expression in human cancer. <i>Pathol Int.</i> , 2002, vol. 52, no. 5-6, pp. 331-339.		s/10.1046/j.1440-1827.2002.01367.x [doi:10.1046/j.1440-1827.2002.01367.x]
18	Rajani R., Klein J.L. Infective endocarditis: a contemporary update. <i>Clin Med (Lond.)</i> , 2020, vol. 20, no. 1, pp. 31-35.	—	https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/20/1/31 [doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1.]
19	Rakocevic J., Orlic D., Mitrovic-Ajtic O., Tomasevic M., Dobric M., Zlatic N., Milasinovic D., Stankovic G., Ostojic M., Labudovic-Borovic M. Endothelial cell markers from clinician's perspective. <i>Exp. Mol. Pathol.</i> , 2017, vol. 102, no. 2, pp. 303-313.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192087/ [doi: 10.1016/j.yemp.2017.02.005]
20	Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermaye-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. <i>J. Vasc. Res.</i> , 2000, vol. 37, no. 6, pp. 443-448.	—	https://www.karger.com/Article/Abstract/54076 [doi: 10.1159/000054076]
21	Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in	—	https://academic.oup.com/jb/article/153/1/13/2182895 [doi:10.1093/jb/mv

	angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochemistry, 2013, vol. 153, no. 1, pp. 13-19.		s136]
22	Vannay A., Vasarhelyi B., Kornyei M., Treszl A., Kozma G., Györfly B., Tulassay T., Sulyok E. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF gene are associated with risk of congenital valvuloseptal heart defects. Am Heart J., 2006, vol. 151, no. 4, pp. 878-881.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00287030500949X?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.ahj.2005.10.012]
23	Weinstock M., Grimm I., Dreier J., Knabbe C., Vollmer T. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. PLoS One, 2014, vol. 9, no. 10, e110151.	—	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110151 [doi: 10.1371/journal.pone.0110151]
24	Xie J., Yi L., Xu Z.F., Mo X.M., Hu Y.L., Wang D-J., Ren H-Z., Han B., Wang Y., Yang C., Zhao Y-L., Shi D-Q., Jiang Y-Z., Shen L., Qiao D., Chen S-L., Yu B-J. VEGF C-634G polymorphism is associated with protection from isolated ventricular septal defect: case-control and TDT studies. Eur J Hum Genet., 2007, vol. 15, no.	—	https://www.nature.com/articles/5201890 [doi: 10.1038/sj.ejhg.5201890]

	12, pp. 1246-1251.		
25	Yuzhalin A., Kutikhin A. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. Cancer Management and Research, 2012, vol. 4, pp. 131-135.	—	https://www.dovepress.com/integrative-systems-of-genomic-risk-markers-for-cancer-and-other-disea-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR [doi:10.2147/CMA R.S30855]