

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АССОЦИАЦИИ СОЧЕТАНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *VEGFR2* И *CYP2C19* С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ НА СЕВЕРЕ И В СИБИРИ

К.Ю. Николаев^{1,2}, И.А. Урванцева³, К.Ю. Батуева³, К.А. Апарцин^{4,5}, А.В. Горохова^{4,5}, В.И. Ганюков⁶, Н.А. Кочергин⁶, Е.М. Зеленская⁷, Г.И. Лифшиц^{2,7}

¹ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³ Сургутский государственный университет
628400, г. Сургут, ул. Ленина, 69/1

⁴ ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134

⁵ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134

⁶ ФГБУН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

⁷ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

Цель: исследование ассоциаций сочетания гомозиготных аллельных вариантов генов *VEGFR2**C/*C и *CYP2C19**17/*17 с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере (Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (Иркутск и Кемерово). В исследование включено 257 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары Сургута, Иркутска и Кемерово. Всем обследованным пациентам проведены коронарография и определение аллельных вариантов генов *VEGFR2**C/*C и *CYP2C19**17/*17. У пациентов из Сургута выявлены прямые ассоциации сочетания аллельных вариантов *VEGFR2**C/*C+*CYP2C19**17/*17 с показателями тяжелого коронарного атеросклероза (поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз ствола ЛКА не менее 50 %, поражение проксимального или среднего

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры внутренних болезней НГУ, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, e-mail: priem@okd.ru

Батуева Кристина Юрьевна – аспирант кафедры, e-mail: atyanakomyagina@mail.ru

Апарцин Константин Анатольевич – зав. лабораторией клинических исследований ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, консультант ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

Горохова Анна Владиславовна – научный сотрудник лаборатории клинических исследований ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, врач ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

Ганюков Владимир Иванович – зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, e-mail: ganjukov@mail.ru;

Кочергин Никита Александрович – научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, e-mail: nikotwin@mail.ru

Зеленская Елена Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Лифшиц Галина Израилевна – зав. лабораторией персонализированной медицины ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, проф. кафедры внутренних болезней НГУ, e-mail: gl62@mail.ru

© Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., Апарцин К.А., Горохова А.В., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И., 2017

участка трех основных артерий более 70 % (ПТА) и наличие ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 %). Таких связей не обнаружено у пациентов из Кемерово и Иркутска. Проведенный многофакторный анализ определил прямое влияние сочетания аллельных вариантов генов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17* на наличие ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 % у пациентов с ОКС из Сургута независимо от мужского пола, возраста и курения ($\text{Exp (B)} = 21,065$, 95 % CI (2,003; 221,524), $p = 0,011$). Таким образом, сочетание аллельных вариантов генов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17* прямо влияет на наличие тяжелого коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС из Сургута.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз коронарных артерий, аллельные варианты генов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17*.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) при коронарном атеросклерозе связана с полиморфизмом ряда генов, определяющих функцию эндотелия [1]. В последние годы активно изучается влияние аллельных вариантов гена рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*), регулирующего функцию эндотелия, а также оценивается влияние полиморфизма гена цитохром Р450 2С19 (*СYP2С19*) — ключевого фактора метаболизма арахидоновой кислоты, на течение коронарной болезни сердца [2, 3]. При этом сведений о связях сочетания полиморфизмов генов *VEGFR2* и *СYP2С19* с коронарным атеросклерозом в доступной литературе мы не обнаружили. Ввиду того что в российских регионах и, в частности, в Сибири отмечаются существенные различия в этнической структуре населения, и это влияет на распространенность полиморфизма *СYP2С19* [4], целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций сочетания гомозиготных аллельных вариантов генов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17* с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере (Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа (Иркутск и Кемерово).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 257 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 77 пациентов) и Сибирского федерального округа (СФО, города Иркутск и Кемерово, 180 пациентов). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. Всем пациентам проведена коронарография и эхокардиография. Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) не менее 50 %, а также поражение проксимального или

среднего участка трех основных артерий более 70 % (ПТА) или стеноз ствола ЛКА более 50 % расценивались как проявления тяжелого коронарного атеросклероза [5]. Кроме этого определялось наличие бифуркационного стеноза коронарных артерий (КА) и стенозов не менее 70 % в не менее чем в трех КА. Также всем пациентам проведено генетическое исследование. Определение аллельных вариантов генов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17* проводили методом полимеразной цепной реакции на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Гиперхолестеринемия (ГХС) устанавливалась по критериям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.).

При статистической обработке ассоциации между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев χ^2 Пирсона и Фишера. Для многофакторного анализа применялась бинарная логистическая регрессия. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сопоставления клинических характеристик сравниваемых групп пациентов с ОКС представлены в табл. 1. У пациентов с ОКС из Сургута чаще, чем у больных из Кемерово и Иркутска, отмечалась ГХС, а также бифуркационный стеноз КА, стеноз ствола ЛКА не менее 50 % и ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 %. Сравнимые группы не различались по частоте аллельных вариантов *VEGFR2*С/*С* и *СYP2С19*17/*17*, а также по сочетанию *VEGFR2 *С/*С* и *СYP2С19*17/*17*. В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа. У пациентов из Сургута выявлены прямые ассоциации сочетания аллельных

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Показатель	Пациенты с ОКС из Сургута (<i>n</i> = 77)	Пациенты с ОКС из городов СФО (<i>n</i> = 180)	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> , (%)	61 (79,2)	134 (74,4)	0,341
Возраст, годы (M±SD)	58,2±10,4	59,7±11,4	0,532
ИМ до 45 лет, <i>n</i> (%)	5 (6,5)	15 (8,3)	0,614
Ранее перенесенный ИМ, <i>n</i> (%)	14 (18,2)	27 (14,9)	0,578
Наличие АГ, <i>n</i> (%)	60 (77,9)	126 (70,0)	0,224
Наличие ГХС, <i>n</i> (%)	24 (31,2)	25 (13,9)	0,001
ФВ < 45 %, <i>n</i> (%)	6 (7,8)	7 (3,9)	0,191
ХБП, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (0,6)	0,512
СД, <i>n</i> (%)	13 (16,9)	20 (11,1)	0,225
Наследственная отягощенность по ССЗ, <i>n</i> (%)	10 (13,8)	30 (16,7)	0,456
Курение, <i>n</i> (%)	36 (46,8)	97 (53,4)	0,294
Бифуркационный стеноз КА, <i>n</i> (%)	13 (16,9)	9 (5,0)	0,002
Наличие стенозов не менее 70 % в не менее чем трех КА, <i>n</i> (%)	24 (31,12)	36 (20,0)	0,055
Стеноз ствола ЛКА не менее 50 %, <i>n</i> (%)	4 (5,2)	2 (1,1)	0,047
ПТА, <i>n</i> (%)	13 (16,9)	17 (9,4)	0,089
ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 %, <i>n</i> (%)	17 (22,1)	19 (10,6)	0,015
VEGFR2 *C/*C, <i>n</i> (%)	59 (76,6)	141 (78,3)	0,762
CYP2C19*17/*17, <i>n</i> (%)	11 (14,3)	13 (7,2)	0,075
VEGFR2 *C/*C + CYP2C19*17/*17, <i>n</i> (%)	6 (7,8)	11 (6,1)	0,619

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; ГХС – гиперхолестеринемия; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; КА – коронарные артерии; ЛКА – левая коронарная артерия; ПТА – поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70 %; VEGFR2*C/*C – аллельный вариант гена *C/*C рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов; CYP2C19*17/*17 – аллельный вариант гена *17/*17 цитохром P450 2C19.

Таблица 2

Ассоциации сочетания аллельных вариантов генов VEGFR2*C/*C и CYP2C19*17/*17 с характеристиками коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Ассоциация	Пациенты с ОКС из Сургута (<i>n</i> = 77)	Пациенты с ОКС из городов СФО (<i>n</i> = 180)
VEGFR2 *C/*C + CYP2C19*17/*17 – Поражение ствола ЛКА	$r = 0,364; p = 0,001$	$r = -0,065; p = 0,386$
VEGFR2 *C/*C + CYP2C19*17/*17 – стеноз ствола ЛКА не менее 50 %	$\chi^2 = 10,46; p = 0,001$	$\chi^2 = 0,132; p = 0,140$
VEGFR2 *C/*C + CYP2C19*17/*17 – ПТА	$\chi^2 = 5,409; p = 0,024$	$\chi^2 = 0,002; p = 1$
VEGFR2 *C/*C + CYP2C19*17/*17 – ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 %	$\chi^2 = 14,19; p < 0,001$	$\chi^2 = 0,027; p = 1$

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия; ПТА – поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70 %; VEGFR2*C/*C – аллельный вариант гена *C/*C рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов; CYP2C19*17/*17 – аллельный вариант гена *17/*17 цитохром P450 2C19.

Таблица 3

Многофакторный анализ влияния ряда факторов риска и сочетания аллельных вариантов генов *VEGFR2 *C/*C* и *CYP2C19*17/*17* на ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 % у пациентов с ОКС из Сургута

Независимые переменные	Exp(B)	95 % CI (Lower; Upper)	<i>p</i>
<i>VEGFR2 *C/*C</i> + <i>CYP2C19*17/*17</i>	21,065	2,003; 221,524	0,011
Мужской пол	1,633	0,240; 11,108	0,616
Возраст	1,077	0,999; 1,160	0,053
Курение	1,528	0,358; 6,513	0,567

Примечание. *VEGFR2*C/*C* — аллельный вариант гена **C/*C* рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов; *CYP2C19*17/*17* — аллельный вариант гена **17/*17* цитохром P450 2C19.

вариантов *VEGFR2*C/*C* + *CYP2C19*17/*17* с показателями тяжелого коронарного атеросклероза (поражение ствола ЛКА, стеноз ствола ЛКА не менее 50 %, поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70 % и наличие ПТА или стеноза ствола ЛКА более 50 %). Таких связей не обнаружено у пациентов из Кемерово и Иркутска. Проведенный многофакторный анализ определил прямое влияние сочетания аллельных вариантов генов *VEGFR2*C/*C* и *CYP2C19*17/*17* на наличие ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 % у пациентов с ОКС из Сургута независимо от мужского пола, возраста и курения (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что дисфункция эндотелия является ключевым этиопатогенетическим фактором коронарного атеросклероза, а ее выраженность сопряжена с прогнозом ОКС [6–8]. Полиморфизмы генов, кодирующих продукты, участвующие в атеросклеротическом процессе, играют значительную роль в развитии атеросклероза и связанной с ним дисфункции эндотелия [9, 10]. Одним из основных проявлений ЭД является усиление прессорных и угнетение депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса, ассоциированные с нарушениями липидного обмена [11, 12]. Ключевой механизм влияния рецепторов II типа фактора роста эндотелия сосудов на ЭД связан с нарушениями липидного обмена и определяет количество предшественников эндотелиальных клеток. Предполагается, что в связи с этим полиморфизм гена *VEGFR2* модулирует риск развития коронарной болезни сердца [13]. Полученные в нашем исследовании прямые связи сочетания аллельных вариантов *VEGFR2*C/*C* и *CYP2C19*17/*17* с характеристиками коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС из г. Сургута согласуются с вышеуказанным мнением, а также с данными о

влиянии полиморфизма *CYP2C19* на риск коронарной болезни сердца в российской популяции [14]. Вероятно, что сочетание аллельных вариантов *VEGFR2*C/*C* и *CYP2C19*17/*17*, определяющих ДЭ и метаболизм арахидоновой кислоты, а также прессорно-депрессорный дисбаланс [2, 3], является неблагоприятным в отношении наличия тяжелого атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ОКС на Севере. Это предположение подтверждают и результаты проведенного многофакторного анализа, продемонстрировавшего прямое влияние вышеуказанного сочетания на наличие тяжелых атеросклеротических поражений коронарного русла у пациентов с ОКС из Сургута. Хотя в нашем исследовании не изучался этнический состав сравниваемых групп, однако мы полагаем, что отсутствие ассоциаций сочетания аллельных вариантов *VEGFR2*C/*C* и *CYP2C19*17/*17* с тяжестью поражения коронарного русла в выборке пациентов с ОКС из Иркутска и Кемерово может быть обусловлено этническими особенностями этих выборок. Известно, что в Сургуте русские составляют 73,2 %. При этом в Иркутске доля русских значительно больше — 93,5 %, так же как и в Кемерово — 94,4 % [15]. Выявленная в нашем исследовании более высокая частота ГХС и тяжелого коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС из Сургута по сравнению с больными из Иркутска и Кемерово, вероятно, обусловлена межрегиональными различиями в комплексном воздействии на коронарное русло климатогеографических, геофизических, геохимических, биологических и экологических факторов, а также в существующих особенностях питания населения этих регионов [16–18].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым коронарным синдромом из Сургута чаще, чем у больных из Ке-

мерово и Иркутска, отмечается ГХС, а также тяжелый атеросклероз коронарных артерий.

2. У пациентов с острым коронарным синдромом из Сургута сочетание гомозиготных аллельных вариантов VEGFR2*С/*С и CYP2C19*17/*17 прямо ассоциировано с показателями тяжелого коронарного атеросклероза (поражение ствола ЛКА, стеноз ствола ЛКА не менее 50 %, поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70 % и наличие ПТА или стеноз ствола ЛКА более 50 %).

3. Сочетание гомозиготных аллельных вариантов генов VEGFR2*С/*С и CYP2C19*17/*17 прямо влияет на наличие ПТА или стеноза ствола ЛКА более 50 % независимо от мужского пола, возраста и курения у пациентов с ОКС из Сургута.

Материал статьи является частью бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А., Воронина Е.Н. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы // *Клин. медицина*. 2008. Т. 86, № 4. С. 32–35.
2. 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 // *Med. Sci. Monit*. 2016. Vol. 22. P. 31–40.
3. Ghasemi Z., Hashemi M., Ejabati M. et al. Development of a high-resolution melting analysis method for CYP2C19*17 genotyping in healthy volunteers // *Avicenna J. Med. Biotechnol*. 2016. Vol. 8, N 4. P. 193–199.
4. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L. et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome // *Pharmgenomics Pers. Med*. 2017. Vol. 10. P. 107–114.
5. Daoulah A., Elkhateeb O.E., Nasseri S.A. et al. Socioeconomic factors and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography: a multicentre study of arabian gulf states // *Open Cardiovasc. Med. J*. 2017. Vol. 11. P. 47–57.
6. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др. Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // *Кардиология*. 1993. Т. 33, № 11. С. 60–63.
7. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Скворцова Ю.Н., Куроедов А.Ю. Новые методические подходы к оценке сосудистого и гормонального баланса у лиц с артериальной гипертензией // *Кардиология*. 1998. Т. 38, № 9. С. 38–41.
8. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др. Прогностическая оценка сосудистой реактивности к вазоактивным веществам и клинического индекса тяжести у больных острым инфарктом миокарда // *Кардиология*. 1991. Т. 31, № 12. С. 21–24.
9. Sarecka-Hujar B., Zak I. Role of the polymorphisms within genes encoding proteins related to endothelial dysfunction in coronary artery disease // *Wiad. Lek*. 2011. Vol. 64, N 4. P. 294–300.
10. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. и др. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. Новосибирск, 2015. 132 с.
11. Штеренталь И.Ш., Николаева А.А., Николаев К.Ю. и др. Особенности гормональной и сосудистой реакции на кратковременную солевую нагрузку у больных с пограничной артериальной гипертензией в зависимости от уровня психоэмоционального напряжения // *Кардиология*. 1995. Т. 35, № 7. С. 14–17.
12. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Николаева Е.И. и др. Соотношение сосудистой реактивности с липидным спектром крови и состоянием перекисного окисления липидов при нестабильной стенокардии // *Терапевт. арх*. 1998. № 12. С. 13–15.
13. Yap R.W., Shidoji Y., Hon W.M., Masaki M. Association and interaction between dietary pattern and VEGF receptor-2 (VEGFR2) gene polymorphisms on blood lipids in Chinese Malaysian and Japanese adults // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2012. Vol. 21, N 2. P. 302–311.
14. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M. et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population // *Gene*. 2017. Vol. 627. P. 451–459.
15. Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство. С. 742–845.
16. Махарова Н.В., Захаров И.И., Томская Т.Ю., Бугаев Г.Д. Этнические особенности атеросклероза коронарных артерий и частота перенесенного инфаркта миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) // *Вестн. СВФУ*. 2011. Т. 8, № 1. С. 69–73.
17. Попова Е.К., Иванов К.И., Аронов Д.М. Особенности липидного и апопротеинового профилей плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца в условиях Крайнего Севера // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003. № 6. С. 52–57.
18. Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Милованова Е.В. и др. Ассоциации метеорологических факторов с осложнениями госпитального этапа инфаркта миокарда в г. Сургуте // *Атеросклероз*. 2016. Т. 12, № 1. С. 13–18.

ASSOCIATION OF COMBINATIONS OF ALLELIC VARIANTS OF CYP2C19
AND VEGFR2 GENES WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME
IN THE NORTH AND IN SIBERIA

K.Yu. Nikolaev^{1,2}, I.A. Urvantseva³, K.Yu. Batueva³, K.A. Apartsin^{4,5}, A.V. Gorokhova^{4,5},
V.I. Ganyukov⁶, N.A. Kochergin⁶, E.M. Zelenskaya⁷, G.I. Lifshits^{2,7}

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State National Research University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

³ Surgut State University
628400, Surgut, Lenin str., 69/1

⁴ Irkutsk Scientific Center of SB RAS
664033, Irkutsk, Lermontov str., 134

⁵ Irkutsk orders «The Honour Sign» Regional Clinical Hospital
664033, Irkutsk, Lermontov str., 134

⁶ Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy Boulevard, 6

⁷ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentyev av., 8

Purpose: to study associations of homozygous allelic variants of *VEGFR2**C/*C and *CYP2C19**17/*17 genes with atherosclerotic lesion of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the North (Surgut) and in large cities of the Siberian Federal District of Russia (Irkutsk and Kemerovo). 257 consecutive patients with ACS upon admission to the cardiological hospitals of Surgut, Irkutsk and Kemerovo has been included in the study. All examined patients underwent coronarography and determination of allelic variants of *VEGFR2**C/*C and *CYP2C19**17/*17 genes. In patients from Surgut has been determined the direct associations of the combination of allelic variants of *VEGFR2**C/*C + *CYP2C19**17/*17 with indicators of severe coronary atherosclerosis (lesion of the left coronary artery trunk (LCA), LCA stenosis more than 50 %, proximal or medial lesion of the three major arteries more than 70 % (PLA) and the presence of PLA or stenosis of the LCA trunk more than 50 %). Such associations were not found in patients from Kemerovo and Irkutsk. The multivariate analysis determined the direct effect of combination of allelic variants of the *VEGFR2**C/*C and *CYP2C19**17/*17 genes on the presence of PTA or stenosis of the LCA trunk more than 50 % in patients with ACS from Surgut regardless of males gender, ages and smoking (Exp B) = 21.065, 95 % CI (2.003; 221.524), $p = 0.011$). Thus, the combination of allelic variants of *VEGFR2**C/*C and *CYP2C19**17/*17 genes directly affects the presence of severe coronary atherosclerosis in patients with ACS from Surgut.

Keywords: acute coronary syndrome, arteriosclerosis of coronary arteries, allelic variants of *VEGFR2**C/*C and *CYP2C19**17/*17 genes.

Статья поступила 7 сентября 2017 г.,
принята в печать 20 сентября 2017 г.