



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015110630/15, 26.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 26.03.2015

(45) Опубликовано: 27.09.2016 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ТИКУНОВА Е.В. Роль генетических полиморфизмов факторов некроза опухолей и их рецепторов в развитии первичной открытоугольной глаукомы. Дисс. канд. мед. наук. Белгород, 20.05.2014, стр.73-77. WO 2004036182 A2, 29.04.2004. JANIK-PAPIS K. et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and age-related** (см. прод.)

Адрес для переписки:

308015, обл. Белгородская, г. Белгород, ул.  
Победы, 85, НИУ "БелГУ" Токтарева Т.М.

(72) Автор(ы):

**Чурносов Михаил Иванович (RU),  
Кириленко Михаил Юрьевич (RU),  
Тикунова Евгения Викторовна (RU),  
Сиротина Светлана Сергеевна (RU),  
Полоников Алексей Валерьевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" (НИУ "БелГУ") (RU)**

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОУГ С НЕЭФФЕКТИВНЫМ МЕСТНЫМ ГИПОТЕНЗИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской диагностики и предназначено для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с неэффективным местным гипотензивным лечением. Из периферической венозной крови индивидуумов русской национальности уроженцев Центрального Черноземья выделяют ДНК и проводят анализ полиморфизмов генов VEGF-A с.-958 C>T (rs833061) и IGFR-1 g.99181663 C>T

(rs4965425). При выявлении аллеля T IGFR-1 или сочетания аллеля C VEGF-A с аллелем T IGFR-1 прогнозируют повышенный риск развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением. Изобретение обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением у индивидуумов русской национальности уроженцев Центрального Черноземья. 4 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

maculardegeneration in a Polish population. *Exp Mol Pathol.* 2009 Dec; 87(3): 234-238. Epub 2009 Sep 15.  
**ESTER W.A. Genetic and Environmental Factors in Pre- and Postnatal Growth Disorders: Studies in children born small for gestational age (SGA), with and without postnatal short stature. Erasmus University Rotterdam. 2009 Jan 21; 224 с. [Найдено 21.12.2015] [он-лайн]. Найдено из Интернет: URL: <http://hdl.handle.net/1765/18341>.**



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2015110630/15, 26.03.2015**

(24) Effective date for property rights:  
**26.03.2015**

Priority:

(22) Date of filing: **26.03.2015**

(45) Date of publication: **27.09.2016** Bull. № 27

Mail address:

**308015, obl. Belgorodskaya, g. Belgorod, ul. Pobedy,  
85, NIU "BelGU" Toktareva T.M.**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),  
Kirilenko Mikhail Yurevich (RU),  
Tikunova Evgeniya Viktorovna (RU),  
Sirotnina Svetlana Sergeevna (RU),  
Polonikov Aleksej Valerevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego&nbsp;nbsp;obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj  
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF POAG WITH INEFFECTIVE LOCAL HYPOTENSIVE THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention aims at predicting risk of developing primary open-angle glaucoma (POAG) with ineffective local antihypertensive therapy. DNA is extracted from peripheral venous blood of Russian natives of Central Black Earth Region and polymorphisms are analysed VEGF-A c.-958 C>T (rs833061) and IGFR-1 g.99181663 C>T (rs4965425). If allele T IGFR-1 or a combination of allele C VEGF-A

with alleles T IGFR-1 is observed, a high risk of POAG with ineffective local antihypertensive therapy is predicted.

EFFECT: invention provides new criteria for assessing risk of POAG with ineffective local antihypertensive therapy in Russian natives of Central Black Earth Region.

1 cl, 4 dwg, 2 ex

**RU 2 598 878 C1**

**RU 2 598 878 C1**

Изобретение относится к области медицинской диагностики, может быть использовано для прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением.

5 Глаукома - одна из наиболее тяжелых форм офтальмопатологии, имеющая большое медико-социальное значение ввиду постоянного роста заболеваемости, высокой распространенности и тяжести исходов заболевания, ведущего к слепоте и инвалидности. Среди причин неустранимой слепоты в России глаукома занимает одно из ведущих мест, превышая среднеевропейский показатель в 1,5-2 раза [Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы //Либман Е.С. //Глаукома. - 2009. - №1  
10 (Прил.). - С.2-3]. Первичная открытоугольная глаукома (далее ПОУГ) - это форма глаукоматозного процесса, встречающаяся наиболее часто [Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство /под ред. Е.А. Егорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 824 с.]. ПОУГ является мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого важная роль принадлежит полифункциональным цитокинам - факторам роста,  
15 регулирующим продукцию внеклеточного матрикса, влияющим на ангиогенез, пролиферацию и апоптоз клеток [Banerjee D. Comprehensive analysis of myocilin variants in east Indian POAG patients /Banerjee D., Bhattacharjee A., Ponda A., Ray K. //Molecular Vision. - 2012. Vol.18. - P.1548-1557].

Одним из ключевых механизмов развития глаукомной оптической нейропатии (далее  
20 ГОН) является дисрегуляция кровотока зрительного нерва. В ответ на тканевую гипоксию, эндотелиальные клетки секретируют проангиогенные факторы, такие как фактор роста сосудистого эндотелия - VEGF-A и рецептор инсулиноподобного фактора роста - IGFR-1. Этот процесс стимулирует каскад, ведущий к активации апоптоза ганглиозных клеток сетчатки [Resch H. Endothelial dysfunction in glaucoma. /Resch H.,  
25 Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G. //Acta Ophthalmologica. - 2009. - vol. 87. - P.4-12].

Повышенное внутриглазное давление (далее ВГД) является одним из ведущих факторов риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [Куроедов А.В. Факторы риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. /Куроедов А.В., Городничий В.В. //Глаукома: теории, тенденции, технологии: Сб. науч. статей VI  
30 межд. конф. - М., 2008. - С. 370-385]. ПОУГ относится к необратимой патологии, стабилизация процесса зависит от своевременного лечения. В случаях, когда местное гипотензивное лечение ПОУГ неэффективно, ВГД выше толерантного, необходимо переходить к хирургическому лечению. Таким образом, чем раньше будет произведена нормализация ВГД, в т.ч. хирургическим способом, тем больше вероятность сохранения  
35 зрительных функций [Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство /под ред. Е.А. Егорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 824 с.].

Рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 IGFR-1 является продуктом экспрессии гена, расположенного у человека на дистальном участке длинного плеча 15 хромосомы, структурно схож с геном рецептора инсулина и состоит из 22 экзонов. Ген рецептора  
40 IGF-1 экспрессируется практически во всех тканях [Baserga R. The IGF-1 receptor in cancer biology. /Baserga R., Peruzzi F., Reiss K. //Int. J. Cancer. - 2003. - Vol.107. - P. 873-877].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A представляет собой гепаринсвязывающий гликопротеин молекулярной массой 45 кДа - это специфический митоген эндотелиальных клеток, являющийся стимулятором физиологического и  
45 патологического ангиогенеза, роста и пролиферации эндотелиоцитов, подавляет апоптоз циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток [Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors /Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. //Nat. Med. - 2003. - Vol.9(6). - P.669-76].

Ген VEGF-A находится на коротком плече 6 хромосомы в локусе 6p21.3 состоит из восьми экзонов, разделенных семью интронами, имеющих альтернативный сплайсинг, и контролирует синтез целой группы белков. Экспрессия гена VEGF-A модулируется различными факторами, в частности цитокинами, липополисахаридами, гормонами и гипоксией. Экспрессия VEGF-A весьма вариативна, описано не менее 25 различных полиморфизмов, которые ее определяют [Heist R. VEGF polymorphisms and survival in early-stage non-small cell lung cancer. /Heist R., Zhai R., Liu G. //Journal of clinical oncology. - 2008. - Vol.26. - P.856-62].

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2014 гг. Анализ документов производился по направлению: Способ прогнозирования риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением.

За прототип выбран метод изучения вовлеченности генетических вариантов факторов некроза опухолей и их рецепторов в формирование ПОУГ в группе больных с некомпенсированным ВГД на фоне консервативного лечения, изложенный в диссертации Тикуновой Е.В. «Роль генетических полиморфизмов факторов некроза опухолей и их рецепторов в развитии первичной открытоугольной глаукомы». В ходе данного исследования проведен анализ вовлеченности генетических полиморфизмов факторов некроза опухолей и их рецепторов в формирование заболевания в группе больных ПОУГ с некомпенсированным ВГД на фоне консервативной терапии у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья. Консервативная терапия включала в себя назначение инстилляций различных групп препаратов: аналоги простагландинов,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов, в виде монотерапии или их комбинаций. Некомпенсированным ВГД считался уровень офтальмотонуса выше толерантного давления - верхняя граница индивидуальной нормы ВГД [Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство /под ред. Е.А. Егорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 824 с.].

К недостаткам данного способа относится то, что он не учитывает роль генетических полиморфизмов факторов роста в формировании риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Задачей настоящего исследования являлось расширение арсенала способов диагностики ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением у индивидуумов русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья.

В соответствии с поставленной задачей был разработан способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов генов VEGF-A с.-958C>T (rs 833061), IGFR-1 g.99181663 C>T (rs 4965425);
- прогнозирование повышенного риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением в случае выявления

генетического варианта T IGFR-1 либо комбинации аллеля C VEGF-A с аллелем T IGFR-1.

Новизна и изобретательский уровень заключается в том, что из уровня техники не известна возможность прогноза риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением по данным о генетических вариантах локусов VEGF-A с.-958C>T (rs 833061), IGFR-1 g.99181663 C>T (rs 4965425) и их сочетаний.

Изобретение охарактеризовано на следующих фигурах.

На фиг. 1 представлена дискриминация аллелей по локусу VEGF-A с. -958C>T (rs 833061), где ◻- CC VEGF-A, ◻- TT VEGF-A, ◻- CT VEGF-A, ◻- отрицательный контроль.

На фиг. 2 представлена дискриминация аллелей по локусу IGFR-1 g.99181663C>T (rs 4965425), где ◻- CC IGFR-1, ◻- TT IGFR-1, ◻- CT IGFR-1, ◻- отрицательный контроль.

На фиг. 3 в таблице 1 представлена сравнительная оценка частот аллелей и генотипов полиморфизмов факторов роста у пациентов ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и в контрольной группе.

На фиг. 4 в таблице 2 представлена распространенность сочетаний аллелей/генотипов генов факторов роста у больных ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и в контрольной группе.

Способ осуществляют следующим образом.

ДНК выделяют из образцов периферической венозной крови индивидуумов в 2 этапа. На первом этапе 4 мл крови смешивают с лизирующим буфером, в котором содержится 320 г сахарозы, 1% тритон X - 100, 5 мл MgCl<sub>2</sub>, 10 мл трис - HCl (pH=7,6), центрифугируют 20 минут при температуре 4°C на 4000 об/мин. Далее добавляют 4 мл ЭДТА - Soline, 400 мкл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубируют в течение 16 ч при 40°C.

На втором этапе из уже очищенного лизата производят экстракцию ДНК равными долями фенола, фенол-хлороформа, хлороформа и центрифугируют в течение 10 мин при 4000 об/мин. После центрифугирования водный слой удаляют и добавляют два объема охлажденного этанола 96%. Полученную ДНК растворяют в деионизированной, бидистиллированной воде, хранят при температуре -20°C и в дальнейшем используют для проведения полимеразной цепной реакции.

Анализ генетических полиморфизмов VEGF-A с.-958C>T, IGFR-1 g.99181663C>T осуществляют методом ПЦР синтеза ДНК, который проводят на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, USA) с использованием олигонуклеотидных зондов и праймеров для полимеразной цепной реакции фирмы «Синтол». Генотипирование осуществляют с использованием программного обеспечения «CFX Manager™».

Возможность использования предложенного способа для оценки риска развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением подтверждает анализ результатов наблюдений пациентов ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением - 162 человек (227 глаз) и 191 человек (382 глаза) контрольной группы. Формирование выборок больных и контроля осуществлялись на базе офтальмологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа и медицинского центра микрохирургии глаза ООО «Ковчег».

Исследуемые группы были сформированы из индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой. В группу больных включались пациенты пациентов ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением. Некомпенсированным ВГД считался уровень

офтальмотонуса выше толерантного давления при использовании максимально возможных комбинаций гипотензивных препаратов [Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство /под ред. Е.А. Егорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 824 с.]. Единицей исследования при данном анализе являлся глаз [Слепова О.С. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции /О.С. Слепова, М.А. Фролов, Н.С. Морозова, Дж.Н. Ловпаче //Вестник офтальмологии. - 2012. - №4. - С.27-31].

Группа контроля была сформирована из индивидуумов, не имеющих острых и хронических заболеваний глаз, у которых отсутствовали какие-либо признаки глаукомы, а также они не имели тяжелых соматических патологий, в том числе приводящих к поражениям глаз.

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Изучение роли комбинаций генетических вариантов VEGF-A c.-958C>T, IGFR-1 g.99181663C>T в формировании ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением проводилось с помощью программного обеспечения APSampler [<http://sources.redhat.com/cygwin/>], использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику. Для валидации найденных ассоциаций использовался точный критерий Фишера ( $p_f$ ) и пермутационный анализ ( $p_{perm}$ ). Значение  $p_{perm}$  для аллеля или аллельного сочетания определяется как вероятность того, что после сбалансированного перемешивания меток «больной ПОУГ» - «контроль» (100 пермутаций) и нового поиска с помощью APSampler оценка значимости ассоциации с ПОУГ произвольно найденного аллеля или аллельного сочетания будет не хуже, чем эта оценка для исходного [Царева Е.Ю. Фармакогеномные исследования эффективности лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами: диссертация... кандидата биологических наук: 03.01.03 /Царева Екатерина Юрьевна //- Москва, 2012. - 140 с.]. Значимыми считали различия сравниваемых частот если  $p_f < 0,05$  и  $p_{perm} \leq 0,005$ , при условии, что значения 95% CI для OR не пересекают 1.

Установлена более высокая концентрация аллеля T IGFR-1 (rs 35767) (63,06%) у больных ПОУГ по сравнению с группой контроля, где анализируемый показатель составил 56,02% ( $\chi^2=4,47$ ,  $p=0,03$ , OR=1,34; 95% CI 1,02-1,76) (фиг. 3).

При проведении комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов установлено, что концентрация сочетания аллеля C VEGF-A и аллеля T IGFR-1 среди больных ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением (67,82%) выше, чем среди контрольной группы (52,60%,  $p_{perm}=0,0003$ ) (фиг. 4). Данное сочетание аллелей исследуемых полиморфизмов повышает риск развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением (OR=1,90, 95% CI 1,29-2,80).

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что генетический вариант T IGFR-1 и сочетание аллелей C VEGF-A с T IGFR-1 являются факторами риска развития ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением.

Примеры, подтверждающие осуществимость предложенного изобретения.

1. У пациента А., уроженца Центрального Черноземья РФ русской национальности, стоящего на учете по глаукоме и использующего местное медикаментозное лечение, обнаружено, что несмотря на применяемое лечение - ВГД повышено, т.е. местное

гипотензивное лечение неэффективно. В дальнейшем у пациента был выявлен генетический вариант T IGFR-1 (rs 4965425). Этому пациенту была рекомендована антиглаукотамозная операция.

5 2. У индивидуума В., уроженца Центрального Черноземья РФ русской национальности, страдающего ПОУГ, было выявлено сочетание генетических вариантов C VEGF-A (rs 833061) и T IGFR-1 (rs 4965425). Он применял местное лечение комбинациями гипотензивных препаратов, однако ВГД было интоллерантным. В дальнейшем ему было проведено хирургическое лечение глаукомы.

#### 10 Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с неэффективным местным гипотензивным лечением у индивидуумов русской национальности уроженцев Центрального Черноземья, включающий забор крови, отличающийся тем, что после выделения ДНК из периферической венозной крови  
15 проводят анализ полиморфизмов генов VEGF-A с.-958 C>T (rs 833061), IGFR-1 g.99181663 C>T (rs 4965425) и прогнозируют повышенный риск развития первичной открытоугольной глаукомы с неэффективным местным гипотензивным лечением при выявлении у индивидуумов генетического варианта T IGFR-1 или сочетания аллеля C VEGF-A с аллелем T IGFR-1.

20

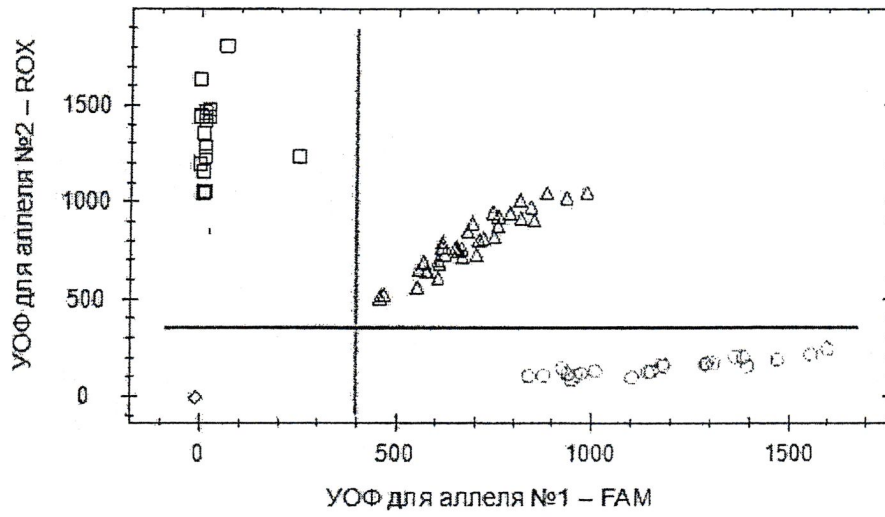
25

30

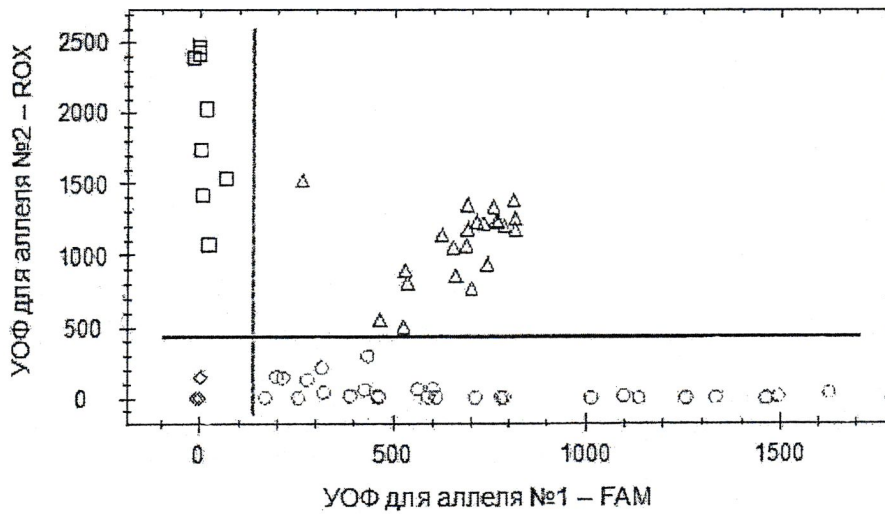
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2



Сравнительная оценка частот аллелей и генотипов полиморфизмов факторов роста у пациентов с ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и в контрольной группе							
Таблица 1							
Полиморфизм	Аллели, генотипы	Больные ПОУГ (n=227 глаз)		Контрольная группа (n=382 глаза)		OR (95% CI)	$\chi^2$ , p
		n	%	n	%		
<i>VEGF-A</i> с.-958C>T (rs 833061)	T	215	48,86	366	51,12	0,91(0,72-1,17)	$\chi^2 = 0,47$ p=0,49
	C	225	51,14	350	48,88	1,09(0,86-1,40)	
	TT	51	23,18	96	26,82	0,82(0,55-1,24)	$\chi^2 = 0,77$ p=0,38
	CT	113	51,36	174	48,60	1,12(0,79-1,59)	$\chi^2 = 0,31$ p=0,58
	CC	56	25,45	88	24,58	1,05(0,70-1,57)	$\chi^2 = 0,02$ p=0,89
<i>IGF-1</i> с.-1410 T>C (rs 35767)	T	80	18,52	130	17,29	1,09(0,79-1,50)	$\chi^2 = 0,21$ p=0,65
	C	352	81,48	622	82,71	0,92(0,67-1,27)	
	TT	9	4,17	16	4,86	0,98(0,39-2,40)	$\chi^2 = 0,00$ p=1,00
	TC	62	28,70	98	24,32	1,14(0,77-1,69)	$\chi^2 = 0,36$ p=0,55
	CC	145	67,13	262	70,81	0,89(0,61-1,29)	$\chi^2 = 0,31$ p=0,58
<i>TGFβ-1</i> с.-1347 T>C (rs 1800469)	C	318	70,98	426	67,41	1,18(0,90-1,55)	$\chi^2 = 1,40$ p=0,24
	T	130	29,02	206	32,59	0,85(0,64-1,11)	
	CC	114	50,89	154	48,73	1,09(0,76-1,56)	$\chi^2 = 0,17$ p=0,68
	TC	90	40,18	118	37,34	1,13(0,78-1,63)	$\chi^2 = 0,33$ p=0,56
	TT	20	8,93	44	13,92	0,61(0,33-1,09)	$\chi^2 = 2,67$ p=0,10
<i>IGFR-1</i> g.99181663 C>T (rs 4965425)	T	227	63,06	372	56,02	1,34(1,02-1,76)	$\chi^2 = 4,47$ p=0,03
	C	133	36,94	292	43,97	0,75(0,57-0,98)	
	TT	71	39,44	108	32,53	1,35(0,91-2,00)	$\chi^2 = 2,16$ p=0,14
	CT	85	47,22	156	46,99	1,01(0,69-1,48)	$\chi^2 = 0,00$ p=1,00
	CC	24	13,33	68	20,48	0,60(0,35-1,02)	$\chi^2 = 3,58$ p=0,06

Фиг. 3

Распространенность сочетаний аллелей/генотипов генов факторов роста у больных ПОУГ с неэффективным местным гипотензивным лечением и в контрольной группе							
Полиморфизмы	Сочетание (аллели/генотипы)	Больные ПОУГ		Контрольная группа		$P_f$ ( $P_{perm}$ )	OR (95% CI)
		п/N	%	п/N	%		
		<i>VEGF-A c.-958C&gt;T</i> <i>IGFR-1 g.99181663 C&gt;T</i>	<i>C VEGF-A T IGFR-1</i>	118/ 174	67,82		

Таблица 2

Фиг. 4