

Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией

Н. И. Морозова¹, Т. А. Мулерова², Д. П. Цыганкова², Е. В. Индукаева², Е. Д. Баздырев², О. В. Нахратова², М. Ю. Огарков¹

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк 654005, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить клинико-генетические факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий в когорте шорцев по результатам динамического 5-летнего наблюдения пациентов с АГ.

Материал и методы. Проспективное клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения Горной Шории с включением пациентов с артериальной гипертензией (367 человек). Динамика толщины комплекса интима-медиа и атеросклеротической бляшки оценивалась через 5 лет при повторном ультразвуковом исследовании сонных артерий. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Пятилетнее наблюдение за коренной популяцией жителей Горной Шории показало существенную роль в частоте неблагоприятной динамики толщины комплекса интима-медиа возрастного фактора ($p=0,011$) и особенностей течения артериальной гипертензии (3-я степень, длительность течения заболевания более 10 лет, не достижение целевого уровня артериального давления на фоне лечения). Ассоциативная связь прогрессирования атеросклеротического процесса в каротидных артериях установлена с курением (ОШ=1,52), абдоминальным ожирением (ОШ=2,87) и нарушением толерантности к глюкозе (ОШ=2,94). Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности также определял отрицательную динамику в виде роста атеросклеротической бляшки в брахиоцефальных артериях (ОШ=1,93). Высокий риск развития атеросклероза в когорте шорцев был связан с носительством прогностически неблагоприятных аллелей D гена ACE (ОШ=8,29), C гена AGTR1 (ОШ=7,04) и T гена MTHFR (ОШ=3,25).

Заключение. В результате 5-летнего проспективного наблюдения в коренной малочисленной популяции шорцев для пациентов с артериальной гипертензией определены клинико-генетические факторы, ассоциирующиеся с атеросклерозом каротидных артерий. Полиморфизм определенных генов-кандидатов представляет собой важный стратегический биомаркер, который в будущем можно использовать для раннего распознавания заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Ключевые слова: этнос, проспективное наблюдение, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка, полиморфизм генов-кандидатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Для цитирования: Морозова НИ, Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Индукаева ЕВ, Баздырев ЕД, Нахратова ОВ, Огарков МЮ. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):37-44. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-37-44

Factors predisposing to carotid atherosclerosis progression in patients with arterial hypertension

N. I. Morozova¹, T. A. Mulerova², D. P. Tsygankova², E. V. Indukaeva², E. D. Bazdyrev², O. V. Nahratova², M. Yu. Ogarkov¹

¹Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk 654005, Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research. To study clinical and genetic factors predisposing to progression of carotid artery atherosclerosis among the Shor people based on a 5-year dynamic follow-up of hypertensive patients.

Material and methods. A prospective clinical and epidemiological study of the indigenous population of the Mountain Shoria was carried out including patients with arterial hypertension (367 subjects). The dynamics of the intima-media complex thickness and atherosclerotic plaque thickness was assessed 5 years later by repeat ultrasound examination of carotid arteries. Polymorphisms of ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133) and eNOS (VNTR 4b/4a) genes were tested using polymerase chain reaction.

Results. The 5-year observation of the indigenous population of the Mountain Shoria has shown that such factors as the age ($p=0.011$) and the course of arterial hypertension (3rd-degree AH, duration of the disease for over 10 years, failure to achieve the target level of arterial pressure during treatment) play a significant role in the frequent unfavourable dynamics of the intima-media complex thickness. The study has also established association between the development of the atherosclerotic process in carotid arteries and smoking (OR=1.52), abdominal obesity (OR=2.87) and impaired glucose tolerance (OR=2.94). The increased level of low-density lipoprotein cholesterol also determines the negative dynamics as manifested by the growth of the atherosclerotic plaque in brachiocephalic arteries (OR=1.93). A high risk of atherosclerosis in the Shor cohort is associated with carriership of the prognostically unfavourable D alleles of the ACE gene (OR=8.29), C of the AGTR1 gene (OR=7.04) and T of the MTHFR gene (OR=3.25).

Conclusion. The 5-year prospective observation of the small indigenous population of the Shors has revealed certain clinical and genetic factors for patients with arterial hypertension that are associated with the carotid artery atherosclerosis. The polymorphism of certain candidate genes is an important strategic biomarker that can be used in the future for early diagnostics of diseases associated with atherosclerosis.

Key words: ethnos, prospective observation, thickness of the intima-media complex, atherosclerotic plaque, polymorphism of candidate genes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Morozova NI, Mulerova TA, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Bazdyrev ED, Nahratova OV, Ogarkov MYu. Factors predisposing to carotid atherosclerosis progression in patients with arterial hypertension. *Siberian Medical Review*. 2022;(1):37-44. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-37-44

Введение

Пристальное внимание медицинское сообщество отводит проблемам, связанным с артериальной гипертензией (АГ). Значимость данного заболевания состоит не только в его высокой распространенности, но и в том, что АГ является одним из самых главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. У больных АГ, вследствие активации нейрогуморальных систем, происходят структурные изменения в сосудистой стенке, что создает предпосылки к появлению и прогрессированию ремоделирования в сосудистом русле [2].

Основным признаком ремоделирования сосудов при повышенном артериальном давлении (АД) является гипертрофия сосудистой стенки, которую диагностируют при ультразвуковом исследовании каротидных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Такое проявление субклинического атеросклероза при АГ является независимым маркером развития осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Многие эпидемиологические исследования доказывают корреляцию между значениями ТКИМ и риском развития новых случаев инсульта, инфаркта, внезапной смерти [3]. В свою очередь, рост массы гладкомышечных клеток в стенке сосуда приводит к повышению общего периферического сопротивления, вазоконстрикции, тем самым к усугублению течения АГ. Формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) представляет собой конечную ступень атерогенеза, в основе которого лежит дисфункция эндотелия с последующим развитием воспалительного процесса.

Отрицательная динамика ТКИМ и рост АСБ у пациентов АГ определяется такими традиционными ФР, как возраст, пол, курение, дислипидемия, индекс массы тела [4]. Многие исследования демонстрируют ассоциацию указанных детерминант с развитием атеросклероза [5]. При этом факторами сердечно-сосудистого риска можно объяснить только 52-66 % комплекса всех причин, способствующих появлению и прогрессированию атеросклероза [6]. В то время как к проспективным инструментам, отражающим риск развития субклинической стадии процесса, относят генетические маркеры. В развитии данного заболевания немаловажную роль может играть система генов, участвующая в регуляции прессорных систем повышения АД – сосудистого тонуса, компонентов симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

По данным литературы, считается, что нормальные значения ТКИМ могут зависеть от некоторых нетрадиционных факторов – этнической принадлежности, региона проживания или национальных особенностей питания индивидуума, которые изучаются достаточно редко [7]. Необходимо учитывать и тот факт, что отдельные популяции могут характеризоваться разным набором факторов риска атеросклероза каротидных артерий. Для раннего прогнозирования субклинического атеросклероза и своевременного оказания профилактических мероприятий, необходимо оценить, какие маркеры будут определять его развитие и, самое главное, прогрессирование в той или иной популяции. Поэтому достаточно актуальными представляются исследования, где вероятность роста ТКИМ и АСБ сопоставлена с учетом клинических, генетических факторов, а также принадлежностью индивидуума к определенному этносу.

Цель исследования состояла в изучении клинико-генетических факторов, предрасполагающих к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий в когорте шорцев по результатам динамического 5-летнего наблюдения пациентов с АГ.

Материал и методы

Обследование коренного населения Горной Шории (в возрасте 18 лет и старше) проводилось врачебными бригадами с 2013 по 2017гг. сплошным методом на местных базах фельдшерских пунктов. В исследование включено 901 человек из отдаленных поселков Ортон и Усть-Кабырза и поселка городского типа Шерегеш. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным комитетом по этике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово).

Одномоментный этап обследования включал в себя антропометрию (рост, вес и измерение окружности талии), осмотр кардиолога, запись электрокардиограммы, проведение эхокардиографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, забор крови с определением основных биохимических параметров (показателей липидного и углеводного спектров, креатинина). Кроме этого, установлены частоты генотипов генов-кандидатов АГ, кодирующих прессорные системы регуляции АД (*ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D,

rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *eNOS* (VNTR 4b/4a)). Подробное описание методик обследования и лабораторного тестирования в ранее опубликованных работах [8, 9]. АД измеряли с помощью автоматического прибора OMRON (Япония) после 10-минутного отдыха в положении сидя на правой руке не менее трех раз. Минимальный его уровень принимали за итоговое значение. Выделена группа пациентов с АГ – 367 человек (40,7 %). Определяли степень АГ (1, 2, 3) и длительность течения заболевания (до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет) у каждого обследованного.

Все пациенты с повышенным АД включены в проспективное исследование. Увеличенная ТКИМ в данной группе больных встречалась в 77,8 % случаев, а АСБ – в 54,1 % случаев. Контроль цифр АД проводился ежегодно, а динамика ТКИМ и АСБ – через 5 лет. При повторном ультразвуковом исследовании сонных артерий увеличение ТКИМ на 0,1 мм и рост АСБ на 5 % и более расценивались как отрицательная динамика. В конечном итоге выделена группа пациентов с АГ и неблагоприятным исходом со стороны каротидных артерий.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). С помощью частот (процентов) описывали качественные показатели. При помощи χ^2 Пирсона оценивали различия между ними. Связь факторов сердечно-сосудистого риска (курения, злоупотребления алкоголем, ожирения, абдоминального ожирения, гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа, повышенных уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицеридов (ТГ), пониженного показателя холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)) с отрицательной динамикой ТКИМ и ростом АСБ оценивалась с использованием логистического регрессионного анализа. При этом неблагоприятный исход со стороны каротидных артерий рассматривался как независимая переменная и кодировался – 1, отсутствие отрицательной динамики – 0. Оценка влияния указанных выше факторов на размер ТКИМ и АСБ проводилась с помощью линейного регрессионного анализа, также с введением поправок. Для устранения модифицирующего влияния факторов в анализ включались такие независимые переменные, как пол, возраст, степень и длительность АГ. Ассоциативные связи определялись по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить нулевую гипотезу (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В современной кардиологии с большим вниманием относятся к выявлению атеросклеротического процесса на ранней стадии. Главной задачей

медицинского сообщества становится предупредить прогрессирование атеросклероза, в первую очередь, для снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Показатель ТКИМ как раз демонстрирует процесс атеросклеротического поражения на доклиническом этапе. И хотя прогностическая важность ТКИМ сонных артерий в последние годы несколько утрачена, все же данный маркер остается наиболее ранним критерием, отражающим степень сосудистого ремоделирования [1].

При проспективном наблюдении за пациентами АГ коренной национальности выявлена отрицательная динамика со стороны ТКИМ у 31,1 % лиц, при этом более чем у половины обследованных (в 59,0 % случаев) отмечался негативный сдвиг со стороны АСБ. Половых различий в росте ТКИМ не выявлено (у 32,1 % женщин и 29,0 % мужчин, $p=0,548$). Существенную роль в частоте неблагоприятной динамики ТКИМ играл возрастной фактор: в младшей группе увеличение ТКИМ встречалось в 13,2 %, в старшей – в 35,2 % случаев ($p=0,011$). АГ определяла больший процент неблагоприятного прогноза со стороны каротидных артерий при её 3 степени (44,6 % против 28,4 %, $p=0,016$), длительности 10 лет и более (36,6 % против 23,4 %, $p=0,012$) и не достижении целевого уровня АД на фоне лечения (36,3 % против 25,2 %, $p=0,029$).

Логистический регрессионный анализ с введением поправок на пол, возраст и особенностей самой АГ показал ассоциацию с увеличением ТКИМ курения [ОШ=2,31; 95 % ДИ (1,32-4,05)], абдоминального ожирения [ОШ=1,69; 95 % ДИ (1,01-2,84)] и нарушения толерантности к глюкозе [ОШ=3,27; 95 % ДИ (1,56-6,88)]. С появлением или ростом АСБ установлена ассоциативная связь выше указанных факторов риска и дополнительно – повышенного уровня ХС-ЛНП [ОШ=1,93; 95 % ДИ (1,04-3,80)] (табл. 1). При проведении линейного регрессионного анализа доказано, что с увеличением возраста отмечался рост ТКИМ на 0,003 см ($p=0,026$); при курении – на 0,007 см ($p=0,018$); при нарушении углеводного обмена – на 0,009 см ($p=0,040$).

Согласно полученным данным, в когорте шорцев клиническими детерминантами, способствующими росту ТКИМ, оказались особенности течения самой АГ (3-я степень, длительность анамнеза, неэффективная антигипертензивная терапия), возраст, курение, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, в то время как прогрессированию атеросклероза каротидных артерий, в виде увеличения АСБ – только возраст, абдоминальное ожирение и повышенный уровень ХС-ЛНП. Основным фактором риска, который ассоциировался с увеличением ТКИМ и АСБ являлся возраст. Известно, что атеросклероз начинает развиваться с молодости и его

распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни [10]. Ежегодный прирост ТКИМ сонных артерий составляет 0,004-0,01 мм по данным эпидемиологических исследований [2]. Роль данного не модифицируемого ФР можно определять, как наиболее важного, в связи с тем, что он отражает совокупность маркеров, влияющих на индивидуума. Еще во Фрамингемском исследовании возраст назначен главным маркером атерогенеза, так как в процессе старения снижается пролиферативно-регенераторный потенциал и увеличивается число коллагеновых структур в сосудистой стенке человека [11, 12].

Мужской пол, по данным литературы, также представляет собой фактор, вносящий существенный вклад в прогрессирование атеросклероза. Так на случайной выборке в г. Томске (ЭССЕ-РФ) показан более активный рост ТКИМ у мужчин в сравнении с лицами женского пола (ОШ=2,9) [4]. Аналогичные результаты представлены мета-анализом 8 632 статей P. Song et al. (2020 г.) [13]. Однако шорская популяция оказалась не совсем типичной по данному ФР. Мужчины в когорте шорцев в большей степени, чем женщины, продолжали придерживаться традиционного уклада жизни, сложившегося многими веками, сохраняли высокую физическую активность. Такие традиционные ФР, как АГ, ожирение, абдоминальное ожирение, дислипидемия у них встречались реже по сравнению с женщинами [14]. Можно предположить, что

данные особенности и определяли отсутствие ассоциативных связей мужского пола с прогрессированием атеросклероза. Нарушения липидного и углеводного обмена, вследствие гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и скопления липидов в гладкомышечных клетках способствуют прямому атерогенному действию на сосудистую стенку. При росте уровня ХС-ЛНП с 1,5-1,8 ммоль/л до 3,9-4,1 ммоль/л частота субклинического атеросклероза возрастает почти в 6 раз (с 11 до 64 %) [15].

Аналогичные, выявленным в популяции шорцев клиническим факторам, ассоциировавшимся с прогрессированием атерогенеза, были установлены ранее в одном из первых исследований по оценке ТКИМ сонных артерий – Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) с включением 15 тыс. человек [1, 16]. Возраст, мужской пол, нарушения липидного обмена в виде повышенных уровней ОХС и ХС-ЛНП определены как маркеры, предрасполагающие к увеличению ТКИМ в японском популяционном наблюдении [17]. М. Haberka et al. (2019 г.) в своем исследовании также установили основные детерминанты, связанные с ухудшением течения атеросклероза: возраст, ожирение и курение [18]. Таким образом, набор ФР, ассоциированный с ростом ТКИМ и АСБ, значительно варьирует от популяции к популяции.

Отрицательная динамика со стороны ТКИМ, в том числе, может определяться наследственной

Таблица 1

Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с увеличением ТКИМ и ростом атеросклеротической бляшки с поправками на пол, возраст и особенности течения АГ

Table 1

Associations of cardiovascular risk factors with the increase in thickness of the intima-media complex and the atherosclerotic plaque growth, adjusted for gender, age, and peculiarities of the course of arterial hypertension

Фактор риска	Увеличение ТКИМ		Рост АСБ	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Курение	2,31	1,32-4,05	1,52	1,12-2,94
Злоупотребление алкоголем	0,87	0,42-1,84	0,89	0,36-2,19
Ожирение	1,15	0,69-1,92	1,75	0,97-3,14
Абдоминальное ожирение	1,69	1,01-2,84	2,87	1,50-5,46
Гликемия натощак	0,74	0,37-1,49	0,83	0,36-1,90
Нарушение толерантности к глюкозе	3,27	1,56-6,88	2,94	1,37-6,33
Сахарный диабет 2 типа	0,65	0,34-1,25	0,67	0,31-1,48
Повышенный уровень ОХС	0,93	0,53-1,64	1,00	0,98-1,02
Повышенный уровень ХС-ЛНП	0,90	0,53-1,55	1,55	0,81-2,95
Пониженный уровень ХС-ЛВП	1,05	0,58-1,87	1,93	1,04-3,80
Повышенный уровень ТГ	0,96	0,58-1,57	0,95	0,52-1,71

Примечание: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Note: IMT – thickness of the intima-media complex, ASP – atherosclerotic plaque, TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides.

предрасположенностью. В когорте шорцев полиморфизм генов *ACE* и *AGTR1* из генов системы РААС определяли неблагоприятный прогноз у пациентов с АГ (табл. 2). Так в 44,6 % случаев у носителей аллеля D гена *ACE* (у лиц с генотипом I/D и D/D) наблюдалась отрицательная динамика ТКИМ, в то время как у носителей генотипа I/I только в 15,3 % случаев [ОШ=4,47; 95 % ДИ (2,29-8,79), $p=0,0001$]. Схожие результаты получены и у больных с АГ, имеющих мутантный гомозиготный аллель С гена *AGTR1* в сравнении с обследованными с генотипами А/С и А/А: 68,4 % против 30,3 % [ОШ=4,98; 95 % ДИ (1,77-14,0), $p=0,001$]. При этом, прогностически неблагоприятные аллели D и С соответствующих генов-кандидатов *ACE* и *AGTR1* определяли «плохой» прогноз в отношении АСБ в сонных артериях – либо она в динамике появлялась, либо отмечался

её рост [ОШ=8,29; 95 % ДИ (3,99-17,19), $p=0,0001$] и [ОШ=7,04; 95 % ДИ (2,52-19,68), $p=0,0001$], соответственно. Полиморфизм гена *AGT* из системы РААС не доказал свою причастность к негативному сценарию у пациентов с повышенным уровнем АД.

Высокий риск увеличения ТКИМ определял ген *MTHFR*, ответственный за обмен гомоцистеина (табл. 2). Носители минорного аллеля Т (у лиц с генотипом С/Т и Т/Т) чаще, чем пациенты с генотипом С/С имели отрицательную динамику указанной величины: 47,6 % против 29,1 % [ОШ=2,22; 95 % ДИ (1,28-3,86), $p=0,004$]. Кроме этого, у лиц с гомозиготным генотипом Т/Т отмечен неблагоприятный прогноз по части АСБ в каротидных артериях [ОШ=3,25; 95 % ДИ (1,27-8,34), $p=0,010$]. Полиморфизм гена *NOS3*, несмотря на то, что является ключевым в регуляции

Таблица 2

Ассоциации генов-кандидатов АГ с увеличением ТКИМ и ростом атеросклеротической бляшки

Table 2

Associations of candidate genes for arterial hypertension with the increase in the thickness of the intima-media complex and atherosclerotic plaque growth

Генотипы	Увеличение ТКИМ			Рост АСБ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Ген ACE, rs4340						
I/I	0,22	0,11-0,43	0,0001	0,23	0,09-0,53	0,0003
I/D	1,31	0,77-2,23	0,316	0,67	0,36-1,26	0,218
D/D	4,58	2,27-9,24	0,0001	8,29	3,99-17,19	0,0001
Ген AGT, rs699						
T/T	0,72	0,31-1,71	0,459	1,31	0,50-3,42	0,585
T/C	1,14	0,58-2,23	0,710	0,50	0,21-1,19	0,111
C/C	1,09	0,54-2,22	0,808	1,68	0,72-3,89	0,225
Ген AGTR1, rs5186						
A/A	0,63	0,32-1,24	0,178	0,62	0,27-1,41	0,251
A/C	0,68	0,31-1,48	0,328	0,37	0,12-1,15	0,077
C/C	5,11	1,81-14,42	0,001	7,04	2,52-19,68	0,0001
Ген ADRB1, rs1801252						
A/A	0,84	0,48-1,47	0,530	0,93	0,48-1,80	0,831
A/G	1,25	0,70-2,23	0,446	0,96	0,48-1,91	0,909
G/G	0,83	0,21-3,30	0,789	1,71	0,43-6,90	0,443
Ген ADRA2B, rs28365031						
I/I	0,70	0,39-1,27	0,241	0,69	0,34-1,41	0,310
I/D	1,36	0,78-2,35	0,275	1,23	0,64-2,35	0,531
D/D	1,01	0,52-1,96	0,969	1,18	0,55-2,53	0,676
Ген MTHFR, rs1801133						
C/C	0,45	0,26-0,78	0,004	0,58	0,31-1,07	0,080
C/T	1,93	1,07-3,46	0,027	1,10	0,56-2,18	0,776
T/T	1,92	0,77-4,82	0,159	3,25	1,27-8,34	0,010
Ген NOS3, VNTR, 4b/4a						
4b/4b	0,73	0,41-1,30	0,288	0,66	0,34-1,29	0,222
4b/4a	1,61	0,88-2,96	0,119	1,92	0,97-3,82	0,059
4a/4a	0,58	0,16-2,17	0,414	0,32	0,04-2,53	0,228

Примечание: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Note: IMT – thickness of the intima-media complex, ASP – atherosclerotic plaque, OR – odds ratio, CI – confidence interval.

тонуса сосудистой стенки, не продемонстрировал ассоциативные связи с ростом ТКИМ в изучаемой популяции.

В достаточно большом проценте случаев (до 38 % по данным литературы) вариабельность роста ТКИМ в различных популяциях определяют генетические маркеры [1]. Наследуемость утяжеления атеросклероза доказана у французов, американских индейцев, латиноамериканцев [1]. В когорте шорцев прогностически неблагоприятные аллели D, C и T соответствующих генов-кандидатов *ACE*, *AGTR1* и *MTHFR* ассоциировались с прогрессированием атеросклероза. Исследование E.J. Diamantopoulos et al. (2002г.) в начале 21 века показало высокую экспрессию гена *ACE* в отношении роста АСБ среди носителей D/D генотипа [19]. У пациентов Словении на фоне сахарного диабета 2 типа атеросклеротический процесс развивался быстрее у лиц с минорным генотипом в сравнении с другими генотипами [20]. Обследование пациентов Сербии доказало связь с тяжелым атеросклерозом каротидных артерий полиморфизма гена *ACE* [21]. Аллель С в гомозиготном состоянии гена *AGTR1* увеличивает плотность и чувствительность рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, следовательно, связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Исследование Т.Ю. Кузнецовой (2006г.) на российской популяции показало увеличение риска поражения каротидных артерий на 23 % у женщин с АГ, являющихся носителями генотипа С/С [22]. Проспективное наблюдение за 107 пациентами с повышенным АД в г. Минске продемонстрировало связь увеличения ТКИМ с носительством мутантного аллеля С гена *AGTR1* [1]. Аналогичные данные получены и при обследовании итальянцев [23]. Существуют исследования, которые доказывают связь генотипа Т/Т гена *MTHFR* с атеросклерозом сонных артерий [24, 25]. При обследовании женщин Египта были опубликованы данные о более высоком риске увеличения ТКИМ среди лиц, несущих аллель Т. При этом, генотип Т/Т рассматривался в качестве независимого ФР атеросклероза каротидных артерий [26].

Закключение

В результате 5-летнего проспективного наблюдения в коренной малочисленной популяции шорцев для пациентов с АГ определены клинико-генетические факторы, ассоциирующиеся с атеросклерозом каротидных артерий. Полученные результаты в очередной раз доказали перспективность использования генетических подходов при прогнозировании атеросклероза с целью повышения эффективности профилактических мероприятий. Полиморфизм определенных генов-кандидатов представляет собой важный стратегический биомаркер, который в будущем можно использовать для раннего распознавания атеросклеротических заболеваний.

Литература / References

1. Павлова ОС, Коробко ИЮ, Нечесова ТА, Ливенцева ММ, Затолока НВ, Ковш ЕВ, Огурцова СЭ, Мрочек АГ. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):32-38. [Pavlova OS, Korobko IYu, Nechesova TA, Liventseva MM, Zatoloka NV, Kovsh EV, Ogurtsova SE, Mrochek AG. The progression of carotid vascular remodeling risk factors in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):32-38. (In Russian)] DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.32-38
2. Драпкина ОМ, Корнеева ОН, Манькова НВ. Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(2):118-125. [Drapkina OM, Korneeva ON, Mankova NV. Subclinical atherosclerosis: prospects for the use of calcium antagonists. *Arterial Hypertension*. 2012;18(2):118-125. (In Russian)]
3. Бутина ЕК, Бочкарева ЕВ. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):558-566. [Butina EK, Bochkareva EV. The value of subclinical carotid atherosclerosis for primary prevention of cardiovascular diseases. Review of the main international studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):558-566. (In Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566
4. Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубачева ИА, Шальнова СА. Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(4):552-557. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA, Shalnova SA. Association of conventional cardiovascular risk factors with carotid atherosclerosis prevalence in general population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):552-557. (In Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-552-557
5. Ахмедов ВА, Шевченко АС, Исаева АС. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):57-62. [Akhmedov VA, Shevchenko AS, Isaeva AS. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *Medical Review*. 2019;1(II):57-62. (In Russian)]
6. Ершова АИ, Бойцов СА, Драпкина ОМ, Балахонова ТВ. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):92-98. [Ershova AI,

Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of preclinical atherosclerosis of the carotid and femoral arteries in the assessment of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):92-98. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-92-98

7. Liao X, Norata GD, Polak Normative values for carotid intima media thickness and its progression: Are they transferrable outside of their cohort of origin? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):1165-1173. DOI: 10.1177/2047487315625543.

8. Мулерова ТА, Понасенко АВ, Индукаева ЕВ, Максимов ВН, Воевода МИ, Огарков МЮ. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории: связь с генетическими факторами. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;31(2):32-41. [Mulerova TA, Ponasenko AV, Indukaeva IV, Maksimov VN, Voyevoda MI, Ogarkov MYu. Carotid intima-media thickness in patients with arterial hypertension among the population of Gornaya Shoriya: relationship with genetic factors. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2018;31(2):32-41. (In Russian)]

9. Мулерова ТА, Максимов СА, Огарков МЮ, Груздева ОВ, Понасенко АВ, Максимов ВН, Воевода МИ, Филимонов ЕС, Артамонова ГВ. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):678-686. [Mulerova TA, Maksimov SA, Ogarkov MYu, Gruzdeva OV, Ponasenko AV, Maksimov VN, Voyevoda MI, Filimonov ES, Artamonova GV. Associations of cardiovascular risk factors and genetic markers with development of arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):678-686. (In Russian)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

10. Балацкий АВ, Самоходская ЛМ, Бойцов СА, Ткачук ВА. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):32-38. [Balatsky AV, Samokhodskaya LM, Boytsov SA, Tkachuk VA. Association of molecular genetic factors with the sings of atherosclerotic plaques instability. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):32-38. (In Russian)] DOI: 15829/1560-4071-2018-8-32-38

11. Cuende J. Vascular age versus cardiovascular risk: clarifying concepts. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(3):243-246.

12. Langham MC, Zhou Y, Chirico EN, Magland JF, Sehgal CM, Englund EK, Mohler ER, Guo W, Barhoum S, Wehrli Effects of age and smoking on endothelial function assessed by quantitative cardiovascular magnetic resonance in the peripheral and central vasculature. *Journal*

of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015;17(1):19. DOI: 10.1186/s12968-015-0110-8

13. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet. Global Health*. 2020;8(5):721-729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0

14. Михалина ЕВ, Мулерова ТА, Поликутина ОМ, Огарков МЮ. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998-2001 и 2013-2017 годы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):15-21. [Mihalina EV, Mulerova TA, Polikutina OM, Ogarkov MYu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):15-21. (In Russian)] DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

15. Жернакова ЮВ, Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубочева ИА, Ощепкова ЕВ, Балахонова ТВ, Карпов РС, Чазова ИЕ. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):37-42. [Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, Trubacheva IA, Oshepkova EV, Balahonova TV, Karpov RS, Chazova IE. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):37-42. (In Russian)]

16. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):478-487. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010233

17. Tatsukawa M, Sawayama Y, Maeda N, Okada K, Furusyo N, Kashiwagi S, Hayashi J. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors: a comparison of residents of a rural area of Okinawa with residents of a typical suburban area of Fukuoka, Japan. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):337-343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.007

18. Haberka M, Skilton M, Biedron M, Szostak-Janiak K, Partyka M, Matla M, Gąsior Z. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019;33(4):302-306. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.01.002

19. Diamantopoulos EJ, Andreadis E, Kakou M, Vlachonikolis I, Vassilopoulos C, Giannakopoulos N, Tarassi K, Papasteriades C, Nicolaidis A, Raptis S. Atherosclerosis of carotid arteries and the ace insertion/

deletion polymorphism in subjects with diabetes mellitus type 2. *The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology, Inc.* 2002;21(1):63-69.

20. Merlo S, Novak J, Tkacova N, Nikolajevic Starcevic J, Santl Letonja M, Makuc J, Cokan Vujkovic A, Letonja J, Bregar D, Zorc M, Rojko M, Mankoc S, Kruzliak P, Petrovic D Association of the ACE rs4646994 and rs4341 polymorphisms with the progression of carotid atherosclerosis in slovenian patients with type 2 diabetes mellitus. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG.* 2016;18(2):37-42. DOI: 10.1515/bjmg-2015-0084

21. Kolakovic A, Zivkovic M, Radak D, Djuric, T, Koncar I, Davidovic L, Dincic D, Alavantic D, Stankovic The association of ACE I/D gene polymorphism with severe carotid atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS.* 2012;13(1):141-147. DOI: 10.1177/1470320311423271

22. Кузнецова ТЮ. Генетические механизмы артериальной гипертензии: состояние проблемы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2006; 5(4):75-89. [Kuznetsova TYu. Genetic mechanisms of arterial hypertension: the state of the problem. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2006;5(4):75-89. (In Russian)]

23. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R, Zanda B, Evangelista A, Pirisi A, Paolis PD, Cota L, Brunetti E, Volpe M. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *Journal of Hypertension.* 2004;22 (11):2129-2134. DOI: 10.1097/00004872-200411000-00015

24. Saitou M, Osonoi T, Kawamori R, Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Genetic risk factors and the anti-atherosclerotic effect of pioglitazone on carotid atherosclerosis of subjects with type 2 diabetes a retrospective study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2010;17(4):386-394. DOI: 10.5551/jat.2527

25. Koo HS, Lee HS, Hong YM. Methylenetetrahydrofolate reductase TT genotype as a predictor of cardiovascular risk in hypertensive adolescents. *Pediatric Cardiology.* 2008;29(1):1. DOI: 10.1007/s00246-007-9103-1

26. Abd El-Aziz TA, Mohamed Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Gene.* 2017;610:127-132. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.015

Сведения об авторах

Морозова Наталья Игоревна, ассистент кафедры кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; тел.: +7(3843)324529; e-mail: morozova-30.10@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>

Мулерова Татьяна Александровна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3843)324529, e-mail: mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

Цыганкова Дарья Павловна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Индукеева Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: indelen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>

Баздырев Евгений Дмитриевич, д.м.н., заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644240, e-mail: edb624@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Нахратова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391, e-mail: nahratova.o.v@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; тел.: +7(3843)324529; e-mail: ogarkov_m_1960@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

Author information

Natalia I. Morozova, assistant of the Department of cardiology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; Address: 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(3843)324529; e-mail: morozova-30.10@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>

Tatiana A. Mulerova, Dr.Med.Sci., Associate Professor, leading researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3843)324529, e-mail: mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

Darya P. Tsygankova, Cand.Med.Sci., Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Elena V. Indukaeva, Cand.Med.Sci., Senior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: indelen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>

Evgeniy D. Bazdyrev, Dr.Med.Sci., Head of the cardiovascular disease epidemiology laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644240, e-mail: edb624@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Olga V. Nahratova, junior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391, e-mail: nahratova.o.v@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Mikhail Yu. Ogarkov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of cardiology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; Address: 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(3843)324529; e-mail: ogarkov_m_1960@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

Дата поступления 14.11.2021

Дата рецензирования 15.12.2021

Принята к печати 21.12.2021

Received 14 September 2021

Revision Received 15 December 2021

Accepted 21 December 2021