

DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.27-31

Влияние распределения аллельного полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии совместно с факторами сердечно-сосудистого риска на изменение толщины комплекса интима–медиа у пациентов с повышенным артериальным давлением, проживающих в Горной Шории

Т.А.Мулерова^{✉1,2}, С.А.Максимов¹, А.Н.Чигисова¹, М.Ю.Огарков^{1,2}¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5

✉mulerova-77@mail.ru

Цель – оценить ассоциативную связь генетических маркеров и факторов сердечно-сосудистого риска с утолщением комплекса интима–медиа среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Сплошным методом обследовано население Горной Шории (n=1409): 901 – коренной национальности, шорцы; 508 – некоренной национальности (90% из них европеоиды). Шорцы представляют собой малочисленный тюркоязычный народ. Оценивались липидный спектр крови, глюкоза плазмы натощак, индекс Кетле, окружность талии, генетические маркеры [ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a)]. Проводилось ультразвуковое исследование сонных артерий. Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2013 г.). В исследование включены 226 шорцев и 124 лица некоренной национальности с АГ и увеличенной толщиной комплекса интима–медиа. Группу контроля составили лица с повышенным артериальным давлением без атеросклероза каротидных артерий (81 и 66 человек соответственно).

Результаты. Выявлено, что такие факторы риска, как пол и возраст, значимо связаны с толщиной комплекса интима–медиа в когорте шорцев (отношение шансов – ОШ 1,93; 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–3,62 и ОШ 20,01; 95% ДИ 4,79–83,65) и возраст – в когорте представителей некоренной национальности (ОШ 3,20; 95% ДИ 1,39–7,36). Немаловажное значение на формирование атеросклероза каротидных артерий у пациентов с АГ оказывает длительность течения данного заболевания в обеих этнических группах соответственно – ОШ 2,78; 95% ДИ 1,45–5,33 и ОШ 4,22; 95% ДИ 1,97–9,01. Значительно меньший вклад вносит генетический компонент: полиморфизм rs699 гена AGT как у шорцев (ОШ 3,51; 95% ДИ 1,10–11,25), так и у некоренных жителей (ОШ 4,90; 95% ДИ 1,15–20,92) и полиморфизм rs1801133 гена MTHFR только у лиц коренной национальности (ОШ 10,80; 95% ДИ 2,35–49,70).

Заключение. Своевременное установление факторов риска субклинического атеросклероза при АГ и их коррекция в зависимости от национального признака помогут предотвратить прогрессирование процесса, подвергнуть его обратному развитию и обеспечить снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности.

Ключевые слова: Горная Шория, атеросклероз каротидных артерий, факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов-кандидатов.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Максимов С.А., Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Влияние распределения аллельного полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии совместно с факторами сердечно-сосудистого риска на изменение толщины комплекса интима–медиа у пациентов с повышенным артериальным давлением, проживающих в Горной Шории. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 27–31. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.27-31

Influence of allele polymorphism distribution of arterial hypertension gene-candidates jointly with cardiovascular risk factors on change of thickness of intima–media complex among patients with higher arterial pressure living in Mountain Shoriya

[Original article]

T.A.Mulerova^{✉1,2}, S.A.Maksimov¹, A.N.Chigisova¹, M.Yu.Ogarkov^{1,2}¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t Stroitelei, d. 5

✉mulerova-77@mail.ru

Abstract

Objective – to evaluate the association of genetic markers and cardiovascular risk factors with thickening of the intima-media complex among patients with arterial hypertension in the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoriya.

Material and methods. The population of Mountain Shoriya in the number of 1409 people was surveyed by a single method (901 people are of indigenous nationality, Shorians; 508 people are non-indigenous 90% of them are Caucasians). Shors are a small Turkic-speaking people. Lipid blood spectrum, fasting plasma glucose, Quetelet index, waist circumference, genetic markers [ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (p.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and NOS3 (VNTR, 4b/4a)]. Carotid ultrasound was performed. Hypertension was diagnosed according to the National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). The study included 226 Shorians and 124 non-indigenous people with arterial hypertension and an increased thickness of the intima–media complex. The control group consisted of individuals with high blood pressure without atherosclerosis of carotid arteries (81 and 66 people, respectively).

Results. It was revealed that such risk factors as gender and age are significantly associated with the thickness of the intima–media complex in the shorthand cohort (OR 1.93; 95% CI 1.03–3.62 and OR 20.01; 95%

For citation: Mulerova T.A., Maksimov S.A., Chigisova A.N., Ogarkov M.Yu. Influence of allure polymorphism distribution of arterial hypertension gene-candidates jointly with cardiovascular risk factors on change of thickness of intima-media complex among patients with higher arterial pressure living in Mountain Shoriya. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (3): 27–31. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.27-31

CI 4.79–83.65) and age – in the cohort of representatives of non-indigenous nationality (OR 3.20; 95% CI 1.39–7.36). An important role in the formation of atherosclerosis of carotid arteries in patients with arterial hypertension has a duration of the course of the disease in both ethnic groups, respectively – OR 2.78; 95% CI (1.45–5.33) and OR 4.22; 95% CI (1.97–9.01). A significantly smaller contribution is made by the genetic component: the rs699 polymorphism of the *AGT* gene, as in the Shorits (OR 3.51; 95% CI 1.10–11.25), and in non-indigenous residents (OR 4.90; 95% CI 1.15–20.92) and polymorphism rs1801133 of the *MTHFR* gene only in persons of indigenous nationality (OR 10.80; 95% CI 2.35–49.70).

Conclusion. Timely establishment of risk factors for subclinical atherosclerosis in hypertension and their correction depending on the national trait will help prevent the progression of the process, reverse it, and reduce the risk of complications, premature disability and mortality.

Key words: Mountain Shoriya, atherosclerosis of carotid arteries, factors of cardiovascular risk, polymorphism of candidate genes.

Введение

Согласно современным представлениям важнейшим маркером развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертензией (АГ) является индекс толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) [1–3]. Многие исследования по оценке синтетизант атеросклероза сонных артерий доказывают эту взаимосвязь у мужчин и женщин различной возрастной и национальной принадлежности [4]. Положительную корреляционную связь изменений ТКИМ при увеличении систолического артериального давления (АД) продемонстрировали в популяционных исследованиях Китая и Испании [5, 6].

Одним из самых объемных по площади органов-мишеней при АГ, подверженных воздействию значительного количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, являются эндотелиоциты. С возрастом происходит утолщение сосудистой стенки: снижается пролиферативно-регенераторный потенциал, формируется дисбаланс между синтезируемыми и секретируемыми медиаторами, клинически реализующийся системной вазоконстрикцией [7, 8]. На эластические свойства сосудов отрицательно влияет курение [9]. Взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена и утолщением ТКИМ как следствие комбинации генетических, метаболических и гормональных изменений демонстрируют многие работы [10, 11]. Ассоциативные связи между атеросклерозом каротидных артерий и разными нарушениями липидного обмена представлены некоторыми исследованиями [12].

Определение генетических маркеров субклинического поражения сонных артерий является высокоперспективным дополнительным исследованием для оценки индивидуального риска [13]. Механизмы перестройки стенки артерии у респондентов, имеющих наследственную предрасположенность к АГ, позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция и эластические особенности сосуда связаны генетическими детерминантами, общими патогенетическими звеньями, ассоциированными с единичными факторами риска. С позиций генетики данная патология характеризуется клинико-генеалогической неоднородностью, мультифакториальностью проявлений и наследования. Однако генетические работы последних лет демонстрируют противоречивость результатов, что определяется межпопуляционными и межэтническими различиями и требует дополнительных исследований в каждой конкретной популяции.

В настоящее время многочисленные исследователи выявили важнейшую роль этногенетических факторов, поскольку вопреки их генетической предрасположенности под влиянием внешней среды и образа жизни они могут быть модифицированы. Изучение прогностических критериев возникновения и прогрессирования АГ и утолщения ТКИМ в конкретной популяции поможет развить одно из направлений персонализированной медицины и сосредоточиться на поиске индивидуальных факторов риска.

Цель – оценить ассоциативную связь генетических маркеров и факторов сердечно-сосудистого риска с утолщением комплекса интима-медиа среди пациентов с АГ у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

В исследование сплошным методом были включены 1409 человек, из них 901 – шорцы, 508 – лица некоренной на-

циональности (90% из них европеоиды). Шорцы представляют собой малочисленный тюркоязычный народ. Большая часть коренного населения локализована на юге Кемеровской области, а также на близрасположенных территориях Алтайского и Красноярского края, республик Хакасия и Горный Алтай. Исследование прошло экспертизу и одобрено комитетом по этике ФГБНУ НИИ КПССЗ.

В анализ включали взрослое население (18 лет и старше), при этом этнические когорты по полу и возрасту были сопоставимы. Мужчины-шорцы составили 31,5% и мужчины некоренной национальности – 30,1% ($p=0,585$); шорские женщины и женщины некоренной национальности соответственно – 68,5 и 69,9% ($p=0,585$). Средний возраст мужчин оказался равным 48,2±16,0 и 47,3±17,7 года ($p=0,585$); женщин – 49,5±15,1 и 50,6±15,1 года ($p=0,284$) соответственно. Выделено три возрастных группы: младшая (от 18 до 44 лет), средняя (от 45 до 64 лет) и старшая (от 65 и более).

Среди шорцев доля лиц с АГ составила 40,7%, обследованных без АГ – 59,3%; среди некоренных представителей – 45,3 и 54,7% соответственно. Характеристика пациентов с АГ коренного и некоренного населения Горной Шории представлялась нами ранее [14]. Выделенная группа пациентов с АГ по продолжительности данного заболевания была разделена на три подгруппы: до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет.

Проводилось общеклиническое обследование с исследованием липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности) и глюкозы плазмы натощак, расчетом индекса Кетле, измерением окружности талии.

Положением лежа выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий на аппарате Medison SonoAce Pico. Исследование осуществлялось по стандартной методике в В-режиме. Были обследованы общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия в экстракраниальных сегментах и наружная сонная артерия. Значения ТКИМ <0,9 мм принимали за норму.

У обследованного населения Горной Шории определены генотипы по 7 вариантам однонуклеотидных полиморфизмов важнейших генов-кандидатов АГ (табл. 1). Распространенность генотипов и методики определения изучаемых генов-кандидатов были представлены нами ранее [15].

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и SNPStats. Проверка нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели описывались с помощью средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные – с помощью частот (процентов). С помощью логистического регрессионного анализа оценивали ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с атеросклерозом каротидных артерий. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки ассоциативных связей генов-кандидатов АГ (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3*) с увеличением ТКИМ использовался многофакторный анализ, также определялись ОШ и 95% ДИ в 5 моделях наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Комплексная оценка факторов риска (негенетических и генетических) АГ и увеличенной ТКИМ осуществлялась методом дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов (дерева

Таблица 1. Полиморфные генетические варианты

Ген-кандидат (название, локализация на хромосоме)	Полиморфный маркер	Номер в международной классификации	Генотип	Количество генотипированных (коренное население/некоренное население)
ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента, в длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23)	I/D	rs4340	I/I	399/175
			I/D	
			D/D	
AGT (ген ангиотензиногена, в хромосоме 1, локусе q42-43)	c.803T>C	rs699	T/T	316/102
			T/C	
			C/C	
AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II, на длинном плече хромосомы 3 3q21-25)	A1166C	rs5186	A/A	316/102
			A/C	
			C/C	
ADRB1 (ген β_1 -адренорецептора, на хромосоме 10q24_26)	c.145A>G Ser49Gly	rs1801252	A/A	397/162
			A/G	
			G/G	
ADRA2B (ген $\alpha_2\beta$ -адренорецептора, на хромосоме 2, не имеет интронов)	I/D	rs28365031	I/I	396/162
			I/D	
			D/D	
MTHFR (ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, на хромосоме 1p36.22)	c.677C>T Ala222Val	rs1801133	C/C	399/162
			C/T	
			T/T	
NOS3 (ген эндотелиальной синтазы 3-го типа, на хромосоме 7q36.1)	4b/4a	VNTR, 4b/4a	4b/4b	398/168
			4b/4a	
			4a/4a	

классификации). В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Оценку качества построенных моделей проводили по доле правильно предсказанных объектов в соответствии с экспертной шкалой Area Under Curve (AUC): 50–60% – неудовлетворительное, 61–70% – среднее, 71–80% – хорошее, 81–90% – очень хорошее, 91–100% – отличное качество.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты

У коренного и некоренного населения Горной Шории средние показатели ТКИМ соответственно составили $0,96 \pm 0,23$ и $0,96 \pm 0,26$ мм ($p = 0,716$). Распространенность атеросклероза каротидных артерий оказалась равной 57,7% у шорцев и 51,3% у некоренных представителей ($p = 0,052$). У пациентов с АГ средние значения ТКИМ статистически значимо не различались и составили $1,04 \pm 0,24$ мм у коренных и $1,05 \pm 0,27$ мм у пришлого населения ($p = 0,592$), в то время как частота атеросклероза сонных артерий чаще встречалась среди первых (73,6%) по сравнению со вторыми (65,3%, $p = 0,047$).

У шорцев пол ассоциировался с увеличенной ТКИМ. Так, среди обследованных коренной национальности принадлежность к мужскому полу повышала ОШ выявить изменения интима-медиальной оболочки сонных артерий у пациентов с АГ. Среди мужчин доля лиц с данной патологией составила 82,1% (ОШ 1,93; 95% ДИ 1,03–3,62; $p = 0,037$), среди женщин – 70,4%. У обследованных некоренной национальности – 68,9% (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,66–2,43; $p = 0,475$) и 63,6% соответственно.

Независимо от этнической принадлежности ОШ выявить пациентов с АГ и увеличенной ТКИМ в младшей возрастной когорте снижалось. В популяции шорцев доля лиц с атеросклерозом сонных артерий в возрастной группе 18–44 лет составила 19,1% (ОШ 0,05; 95% ДИ 0,02–0,12; $p < 0,0001$); в популяции некоренного населения – 15,4% (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,02–0,20; $p < 0,0001$) соответственно. В коренной когорте про-

цент больных АГ с указанным поражением органов-мишеней среди лиц возрастной группы 45–64 года оказался равным 75,9% (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,81–2,26; $p = 0,250$); в некоренной когорте – 69,5% (ОШ 1,63; 95% ДИ 0,88–3,00; $p = 0,117$) соответственно. В обеих этнических группах среди обследованных 65 лет и старше было установлено повышение шансов развития данной патологии сонных артерий в 20 (97,4%) раз (ОШ 20,01; 95% ДИ 4,79–83,65; $p < 0,0001$) у шорцев и 3,2 (82,6%) раза (ОШ 3,20; 95% ДИ 1,39–7,36; $p = 0,005$) у некоренных представителей.

С использованием логистического регрессионного анализа при введении поправок на пол и возраст установили взаимосвязь увеличенной ТКИМ у пациентов, имеющих АГ с длительностью анамнеза данного заболевания более 10 лет: у шорцев – ОШ 2,78; 95% ДИ 1,45–5,33, некоренного населения – ОШ 4,22; 95% ДИ 1,97–9,01. При устранении возможного модифицирующего влияния пола, возраста, степени и длительности течения АГ, ассоциативной связи между атеросклерозом каротидных артерий и факторами сердечно-сосудистого риска установлено не было.

При проведении многофакторного анализа (в статистический анализ введены поправки на пол, возраст, курение и наличие дислипидемии) установлены связи изучаемых генотипов с риском развития атеросклероза каротидных артерий у пациентов с АГ. В популяции шорцев с данной патологией ассоциировались генотип T/C гена AGT (ОШ 3,51; 95% ДИ 1,10–11,25; $p = 0,025$) и генотип C/T гена MTHFR (ОШ 10,80; 95% ДИ 2,35–49,70; $p = 0,0004$) по сверхдоминантному типу наследования; в популяции некоренного населения – полиморфизм гена AGT (ОШ 4,90; 95% ДИ 1,15–20,92; $p = 0,013$) по лог-аддитивному типу наследования. Протективный эффект в отношении увеличения ТКИМ в коренной этнической группе оказывал полиморфизм гена ADRB1 (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,21–0,83; $p = 0,011$) по лог-аддитивному типу наследования; в некоренной – генотип I/D гена ADRA2B (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,05–0,71; $p = 0,013$) по сверхдоминантному типу наследования.

В обеих этнических когортах построены несколько моделей зависимости атеросклероза каротидных артерий от изучаемых негенетических факторов риска и генетических маркеров. У шорцев оптимальная модель появления увеличенной ТКИМ у пациентов с повышенным АД по соотношению чув-

Рис. 1. Модель зависимости атеросклероза каротидных артерий от негенетических факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в когорте шорцев (дерево классификации).

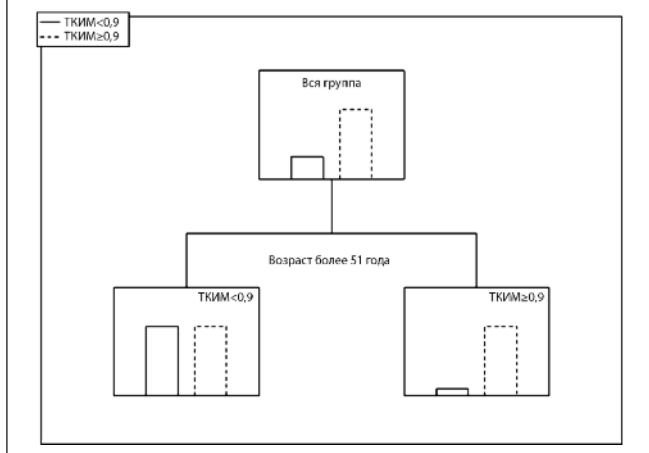
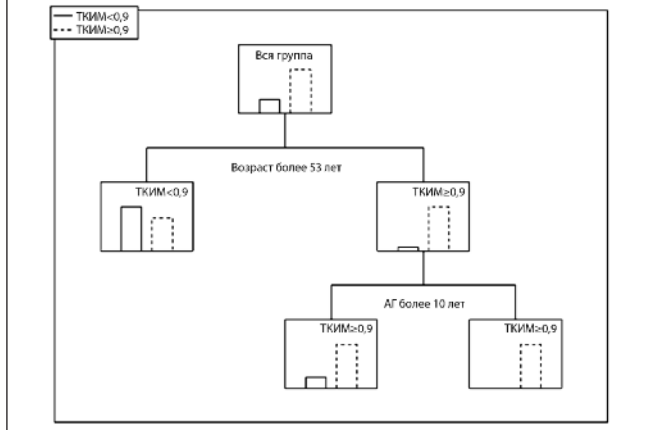


Рис. 2. Модель зависимости атеросклероза каротидных артерий от негенетических факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в когорте некоренного населения (дерево классификации).



ствительности и специфичности включала в себя фактор «возраст» (рис. 1).

На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на пациентов с АГ и увеличенной ТКИМ и лиц с АГ, имеющих нормальную ТКИМ, на основании возраста (51 год). Таким образом, у коренного населения атеросклероз каротидных артерий прогнозировался в возрасте 51 год и старше. Диагностическая чувствительность построенной модели (доля правильно предсказанных больных с увеличенной ТКИМ от всех «истинно»

больных с увеличенной ТКИМ) – 76,0%. Диагностическая специфичность модели (доля правильно предсказанных здоровых от всех здоровых) – 75,0%. Диагностическая значимость положительного теста (доля «истинных» больных с увеличенной ТКИМ от всех предсказанных больных с увеличенной ТКИМ) – 90,5%. Диагностическая значимость отрицательного теста (доля «истинных» здоровых от всех предсказанных здоровых) – 50,0%. Общая диагностическая эффективность модели (доля правильно предсказанных больных и здоровых от общего числа группы) – 75,8%. Качество построенной модели по шкале AUC расценивалось как хорошее (интервал 70–80%).

У обследованных некоренного этноса оптимальная модель развития атеросклероза каротидных артерий по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «возраст» и «длительность стажа АГ более 10 лет» (рис. 2).

На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных АГ и увеличенной ТКИМ и обследованных с АГ, имеющих нормальную ТКИМ, на основании возраста (53 года), на втором – лица старше 53 лет (пациенты с увеличенной ТКИМ) по длительности анамнеза АГ более 10 лет. Данная модель свидетельствовала о том, что представители некоренной национальности моложе 53 лет прогнозировались как лица с АГ без данного поражения органов-мишеней. Длительность повышенного АД более 10 лет определяла развитие атеросклероза сонных артерий у больных АГ старше 53 лет. Диагностическая чувствительность построенной модели – 80,6%. Диагностическая специфичность – 80,0%. Диагностическая значимость положительного теста – 92,6%. Диагностическая значимость отрицательного теста – 57,1%. Общая диагностическая эффективность модели – 80,5%. Качество построенной модели по шкале AUC расценивалось как очень хорошее (интервал 80–90%).

Ранги значимости всех статистически достоверных факторов сердечно-сосудистого риска в развитии атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ по построенным моделям для каждой этнической группы представлены в табл. 2, 3.

У шорцев максимальный ранг значимости отмечался для фактора «возраст» – 100 условных баллов (у.б.) Средний ранг (от 30 до 59 у.б.), по снижению значимости, занимали факторы «длительность анамнеза АГ 10 лет и более» – 40 у.б. и «генотип С/Т гена *MTHFR*» – 30 у.б. В группе некоренного этноса высокий ранг (60–100 у.б.) был характерен для факторов «возраст» – 100 у.б. и «длительность анамнеза АГ более 10 лет» – 80 у.б.

Обсуждение

Своевременные выявление и коррекция маркеров, определяющих развитие субклинического атеросклероза при АГ, целесообразны не только с позиции стратификации риска, но и с целью оптимизации профилактических мероприятий в этнических когортах Горной Шории.

В коренной этнической группе частота атеросклероза каротидных артерий у пациентов с АГ ассоциировалась с особен-

Таблица 2. Ранговая значимость факторов риска в развитии атеросклероза каротидных артерий в когорте шорцев

Ранг значимости	Факторы	Условные баллы
Высокий	Возраст старше 51 года	100
Средний	Длительность АГ более 10 лет	40
	Генотип С/Т rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	30
Низкий	Генотип Т/С rs699 гена <i>AGT</i>	15
	Пол мужской	0

Таблица 3. Ранговая значимость факторов риска в развитии атеросклероза каротидных артерий в когорте некоренной национальности

Ранг значимости	Факторы	Условные баллы
Высокий	Возраст старше 53 лет	100
	Длительность АГ более 10 лет	80
Низкий	Генотипы Т/С и С/С rs699 гена <i>AGT</i>	26
	Пол мужской	18

ностями течения самой АГ (ее длительности), мужским полом и возрастом; в группе пришлого населения – с особенностями течения самой АГ (ее длительности) и возрастом. Подобные результаты были установлены Т.Ю.Кузнецовой и соавт. (2006 г.): главными предикторами, определяющими увеличение каротидных артерий при АГ, оказались возраст, пол, давность и степень АГ [16]. В Фремингемском исследовании суррогатным маркером субклинического атеросклероза считался возраст [17]. В процессе старения в артериальной системе человека происходит ряд структурных и функциональных изменений, сопровождающихся увеличением количества коллагеновых волокон. В связи с этим многие исследования показывают, что утолщение сосудистой стенки достоверно увеличивается именно с возрастом [7, 18].

При проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории в обеих этнических когортах установлена связь с атеросклерозом каротидных артерий полиморфизма гена *AGT* и у шорцев – гена *MTHFR*. Неоднозначны результаты исследований, показывающие взаимосвязь гена *AGT* с увеличенной ТКИМ: выявлена ассоциация на популяции узбекских пациентов с АГ [19], на финской популяции подобной закономерности выявлено не было [20].

При обследовании женщин Египта были опубликованы данные о более высоком риске развития атеросклероза сонных артерий у лиц, несущих аллель Т гена *MTHFR*, при сравнении с

респондентами, несущими аллель С. При этом генотип Т/Т рассматривался в качестве независимого фактора риска увеличения ТКИМ [21]. Существуют исследования, которые демонстрируют ассоциацию именно аллеля Т с каротидным атеросклерозом [22, 23]. Однако А.Соллигс и соавт. (2008 г.) у населения Финляндии [24] и К.Сун и соавт. (2017 г.) у населения Китая [25] установили отсутствие зависимости между увеличением ТКИМ и распределением частот встречаемости аллелей гена *MTHFR*.

Заключение

Оценка комплексного влияния клинических и генетических факторов на развитие атеросклероза каротидных артерий у населения Горной Шории продемонстрировала преимущественную значимость факторов сердечно-сосудистого риска (возраст) и длительности анамнеза АГ (более 10 лет). Генетический фактор вносил меньший вклад в формирование увеличенной ТКИМ (полиморфизм rs699 гена *AGT* в обеих этнических группах и полиморфизм rs1801133 гена *MTHFR* среди шорцев).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ.

Литература/References

- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (24): 2006–20.
- Davis PH, Dawson JD, Blecha MB et al. Measurement of aortic intima-media thickness in adolescent and young adults. *Ultrasound Me Biol* 2010; 36 (4): 560–5.
- Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 3: 12–7. / Sumin A.N., Kuhareva I.N., Trubnikova O.A., Kovalenko A.V. Stenozы karotidnyh arterij u bolnyh s ishemicheskim insultom: rasprostranennost, vyrazhennost, faktory, associirovannyye s ih nalichiem. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013; 3: 12–7. [in Russian]
- Finn AV, Kolodziej FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (2): 177–81.
- Yu RHY, Ho SC, Ho SSY et al. Carotid atherosclerosis and the risk factors in early postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2009; 63 (3): 233–9.
- Grau M, Subirana I, Agis D. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65 (12): 1086–93.
- Cuende J. Vascular age versus cardiovascular risk: clarifying concepts. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69 (3): 243–6.
- Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M et al. Effectiveness of the heart age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (3): 389–96.
- Langham MC, Zhou Y, Chirico EN et al. Effects of age and smoking on endothelial function assessed by quantitative cardiovascular magnetic resonance in the peripheral and central vasculature. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 19.
- Venkataraman V, Amutha A, Anbalagan VP et al. Association of glycosylated hemoglobin with carotid intimal medial thickness in Asian Indians with normal glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 2012; 26 (6): 526–30.
- Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю., Онянова В.А. Изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Сахарный диабет. 2014; 1: 41–6. / Bondar I.A., Demin A.A., Shabelnikova O.Yu., Onyanova V.A. Izmeneniya tolshiny kompleksa intima-media obshchey sonnoy arterii u bolnyh saharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s arterialnoy gipertenziej. *Saharnyj diabet*. 2014; 1: 41–6. [in Russian]
- Бовтушко П.В., Улятковский В.А., Бовтушко В.Г. и др. Толщина комплекса «интима-медиа» общих сонных и бедренных артерий как маркер субклинического атеросклероза: взаимосвязь с модифицируемыми и не модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Вестн. Рос. военно-медицинской академии. 2012; 39 (3): 52–6. / Bovtyushko P.V., Ulyatovskij V.A., Bovtyushko V.G. i dr. Tolshina kompleksa «intima-media» obshchih sonnyh i bedrennyh arterij kak marker subklinicheskogo ateroskleroza: vzaimosvyaz s modifitsiruemyimi i ne modifitsiruemyimi serdechno-sosudistymi faktorami riska. *Vestn. Ros. voenno-meditsinskoj akademii*. 2012; 39 (3): 52–6. [in Russian]
- Volpe M, Battistoni A, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056–64.
- Мулерева Т.А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 42–50. / Mulerova T.A. Clinical and genetic factors determining target lesions of patients with arterial hypertension among Mountain Shoria population. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (3): 42–50. [in Russian]
- Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 68–77. / Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V. i dr. Geneticheskie determinanty arterialnoj gipertenzii v dvuh nacionalnyh kogortah Gornoj Shorii. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (9): 68–77. [in Russian]
- Кузнецова Т.Ю. Генетические механизмы артериальной гипертензии: состояние проблемы. Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5 (4): 75–89. / Kuznesova T.Yu. Geneticheskie mehanizmy arterialnoj gipertenzii: sostoyanie problemy. *Regional. krovoobraschenie i mikroirkulyaciya*. 2006; 5 (4): 75–89. [in Russian]
- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with sub clinical atherosclerosis: the Meteor Trial. *JAMA* 2007; 297 (12): 1344–53.
- Loboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociaga Z et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J* 2013; 20 (4): 394–401.
- Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. Генетические детерминанты ремоделирования сердечно-сосудистой системы при эссенциальной гипертензии у узбеков. Терапевтический архив. 2009; 81 (1): 64–9. / Eliseeva M.R., Srozhidnina N.Z., Hamidullaeva G.A., Abdullaeva G.Zh. Geneticheskie determinanty remodelirovaniya serdechno-sosudistoj sistemy pri essencionalnoj gipertenzii u uzbekov. *Therapeutic Archive*. 2009; 81 (1): 64–9. [in Russian]
- Islam MS, Lehtimäki T, Juonala M et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes and their associations with blood pressure and carotid artery intima media thickness among healthy finnish young adults the cardiovascular risk in young finns study. *Atherosclerosis* 2006; 188 (2): 316–22.
- Abd El-Aziz TA, Mohamed R. Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Gene* 2017; 610: 127–32.
- Saitou M, Osonoi T, Kawamori R et al. Genetic risk factors and the anti-atherosclerotic effect of pioglitazone on carotid atherosclerosis of subjects with type 2 diabetes a retrospective study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (4): 386–94.
- Koo HS, Lee HS, Hong YM. Methylene tetrahydrofolate reductase TT genotype as a predictor of cardiovascular risk in hypertensive adolescents. *Pediatr Cardiol* 2008; 29 (1): 1.
- Collings A, Raitakari OT, Juonala M et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with markers of subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 (1): 22–30.
- Sun K, Song J, Liu K et al. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: a Chinese sib pair study. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43 (3): 401–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерева Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Максимов Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Чигисова Антонина Николаевна – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ