

УДК 616.12:616.348]-02

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ280037>

Ассоциации полиморфизмов генов NOD2/CARD15, CRP и FTO с распространённостью сердечно-сосудистых факторов риска, поражений органов-мишеней и кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

Д. Ю. Бояков¹ ✉, В. С. Петров², А. А. Никифоров², А. Г. Якубовская²,
О. В. Кодякова³, В. А. Остякова⁴

¹ Липецкая областная клиническая больница, Липецк, Российская Федерация;

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;

³ Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация;

⁴ Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Роль генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) практически не известна.

Цель. Изучить частоту носительства аллельных полиморфных вариантов генов NOD2/CARD15 (3020insC rs5743293, Gly908Arg rs2066845), CRP (+1444C>T rs1130864), FTO (A23525T rs9939609) и провести комплексную оценку наличия ассоциаций генетических факторов с распространённостью сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР), субклинических поражений органов-мишеней, диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и ССЗ у больных язвенным колитом и болезнью Крона, проживающих в Рязанской области.

Материалы и методы. В исследование включено 62 пациента (41 (66%) женщина, 40,5 [33,5; 52,25] лет), страдающих ВЗК (51 пациент с язвенным колитом, 11 пациентов с болезнью Крона), у которых методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции определяли полиморфизмы 3020insC и Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2), C1444T в гене CRP и A23525T в гене FTO, а затем оценивали частоту носительства их аллельных вариантов и связь с ССФР, поражениями органов-мишеней (оценка артериальной жёсткости, пульсового давления, гипертрофии миокарда левого желудочка, лодыжечно-плечевого индекса) и ССЗ.

Результаты. В соответствии с целями исследования частота носительства аллельных полиморфных вариантов генов: 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 85,5% — гомозигота по аллели 1, 14,5% — гетерозигота; Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 93,5% — гомозигота по аллели 1, 6,5% — гетерозигота; C1444T в гене CRP rs1130864 50% — гомозигота по аллели 1, 41,9% — гетерозигота, 8,1% — гомозигота по аллели 2; A23525T в гене FTO rs9939609 38,7% — гомозигота по аллели 1, 38,7% — гетерозигота, 22,6% — гомозигота по аллели 2. Распространённость артериальной гипертензии — 31%, ожирения по индексу массы тела — 18%, по окружности талии — 29%, и дислипидемии — 53%. Обнаружены статистически значимые ассоциации: 1) гиперхолестеринемии с полиморфизмом Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 6,005$; $p = 0,014$), 2) семейного анамнеза ранних ССЗ с полиморфизмом 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 ($\chi^2 = 5,561$; $p = 0,018$), а также с полиморфизмом Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 4,561$; $p = 0,033$), 3) артериальной гипертензии с полиморфизмом 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,031$).

Заключение. Показатели распространённости артериальной гипертензии, ожирения и дислипидемии у пациентов с ВЗК в настоящем исследовании существенно ниже, чем у лиц сопоставимого возраста по данным эпидемиологического исследования МЕРИДИАН-РО в Рязанском регионе. Обнаружены статистически значимые ассоциации изучаемых полиморфизмов с гиперхолестеринемией, семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: 3020insC; Gly908Arg; C1444T; A23525T; воспалительные заболевания кишечника; артериальная жёсткость; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Для цитирования:

Бояков Д.Ю., Петров В.С., Никифоров А.А., Якубовская А.Г., Кодякова О.В., Остякова В.А. Ассоциации полиморфизмов генов NOD2/CARD15, CRP и FTO с распространённостью сердечно-сосудистых факторов риска, поражений органов-мишеней и кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 1. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ280037>

Рукопись получена: 25.02.2023

Рукопись одобрена: 17.04.2023

Опубликована: 31.03.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ280037>

Associations of Polymorphisms of NOD2/CARD15, CRP and FTO Genes with Cardiovascular Risk Factors, Damages to Target Organs and Cardiovascular Diseases in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

Dmitriy Yu. Boyakov¹ ✉, Vadim S. Petrov², Aleksandr A. Nikiforov²,
Alina G. Yakubovskaya², Ol'ga V. Kodyakova³, Veronika A. Ostyakova⁴

¹ Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk, Russian Federation;

² Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

³ Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation;

⁴ Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: The role of genetic factors in the development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) is practically unknown.

AIM: To study the frequency of carriage of allelic polymorphous variants of NOD2/CARD15 (3020insC rs5743293, Gly908Arg rs2066845), CRP (+1444C>T rs1130864), FTO (A23525T rs9939609) genes and to perform a comprehensive assessment of damage to the target organs, diastolic myocardial dysfunction of the left ventricle and CVD in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease living in the Ryazan District.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 62 patients (41 (66%) women, 40.5 [33.5; 52.25] years old) with IBD (51 patients with ulcerative colitis, 11 patients with Crohn's disease) in whom 3020insC and Gly908Arg polymorphisms in CARD15 (NOD2) gene, C1444T in CRP gene and A23525T in FTO gene were determined using allele-specific polymerase chain reaction. After that, the frequency of carriage of their allelic variants and association with CVRFs, damage to the target organs (through evaluation of the arterial stiffness, pulse pressure, hypertrophy of the left ventricular myocardium, ankle-brachial index) and CVDs was evaluated.

RESULTS: According to the aims of the study, the frequency of carriage of allelic polymorphic variants of genes was determined: 3020insC in gene CARD15 (NOD2) rs5743293 85.5% — homozygote for allele 1, 14.5% — heterozygote; Gly908Arg in gene CARD15 (NOD2) rs2066845 93.5% — homozygote for allele 1, 6.5% — heterozygote; C1444T in gene CRP rs1130864 50% — homozygote for allele 1, 41.9% — heterozygote, 8.1% — homozygote for allele 2; A23525T in gene FTO rs9939609 38.7% — homozygote for allele 1, 38.7% — heterozygote, 22.6% — homozygote for allele 2. The prevalence of arterial hypertension was 31%, of obesity by body mass index — 18%, by waist circumference — 29%, and of dyslipidemia — 53%. Statistically significant associations were found between: 1) hypercholesterolemia and Gly908Arg polymorphism in gene CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 6.005$; $p = 0.014$), 2) family history of early CVD and 3020insC polymorphism in gene CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 4.561$; $p = 0.033$), 3) arterial hypertension and 3020insC polymorphism in gene CARD15 (NOD2) rs5743293 ($\chi^2 = 4.65$; $p = 0.031$).

CONCLUSION: The prevalence of arterial hypertension, obesity and dyslipidemia in patients with IBD is considerably lower in the given study than in the individuals of comparable age in the epidemiological MERIDIAN-RO study conducted in the Ryazan region. Statistically significant associations were found between the studied polymorphisms and hypercholesterolemia, family history of early cardiovascular diseases and arterial hypertension.

Keywords: 3020insC; Gly908Arg; C1444T; A23525T; inflammatory bowel diseases; arterial stiffness; cardio-ankle vascular index

For citation:

Boyakov DYu, Petrov VS, Nikiforov AA, Yakubovskaya AG, Kodyakova OV, Ostyakova VA. Associations of Polymorphisms of NOD2/CARD15, CRP and FTO Genes with Cardiovascular Risk Factors, Damages to Target Organs and Cardiovascular Diseases in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):35–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ280037>

Received: 25.02.2023

Accepted: 17.04.2023

Published: 31.03.2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
БК — болезнь Крона
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ДИ — доверительный интервал
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКР — интерквартильный размах
ИМТ — индекс массы тела
МЕРИДИАН-РО — эпидемиологическое исследование состояния здоровья и социальных факторов риска у населения Рязанской области
ОШ — отношение шансов

СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЯК — язвенный колит
CARD15 — caspase recruitment domain family, member 15 (белок 15, содержащий домен рекрутирования каспазы)
CRP — C-reactive protein (С-реактивный белок)
FTO — fat mass and obesity associated (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением)
NF — nuclear factor (ядерный фактор)
NOD2 — nucleotide-binding oligomerization domain containing, member 2 (белок 2, содержащий домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что у лиц с определёнными хроническими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (например, псориазом, системной красной волчанкой и анкилозирующим спондилитом) риск развития сердечно-сосудистой патологии выше, чем у людей со сходными социально-демографическими характеристиками в популяции, поэтому представленная целевая группа пациентов активно рассматривается с позиций ранних и своевременных сердечно-сосудистых профилактических мероприятий [1]. О роли же воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицируемый (недифференцируемый) колит, в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до сих пор не сформировано общепринятых представлений.

ВЗК являются следствием сложных взаимодействий между факторами окружающей среды, кишечной микробиотой и иммунной системой у генетически предрасположенных людей, что в результате приводит к развитию многогранного хронического системного воспалительного процесса, связанного с эффектами провоспалительных цитокинов. В процессе реализации субклинических фенотипов поражений сердечно-сосудистой системы, формирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек, особое внимание уделяется регуляторной роли воспаления как в концепции традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, так и независимо от них. Кардиологическое сообщество анализирует последовательно появляющиеся для пациентов с ВЗК сведения о повышенном бремени субклинических поражений органов мишеней, являющихся компонентами и предикторами повышенного кардиоваскулярного риска и неразрывно связанных с «жёсткой конечной точкой» — смертностью [2]. В обновлённых Клинических рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (2021) эксперты

Европейского общества кардиологов заключили: «...существуют доказательные данные, свидетельствующие о приблизительно двадцатипроцентном повышении риска ССЗ у пациентов с ВЗК в период рецидива» [3]. Положение размещено сразу после широко обсуждаемой темы кардиоваскулярных рисков у пациентов с ревматоидным артритом, что, вероятно, является способом выражения особых надежд на развитие исследовательской области о роли ВЗК в развитии ССЗ, демонстрирует перспективность её дальнейшего изучения.

Данная область исследования занимает пространство на стыке множества специальностей, в частности, следует отметить генетическую и эпигенетическую составляющую ВЗК, которая определяет многоликость внекишечных проявлений [4]. Также следует отметить, что ВЗК ассоциированы с более чем 200 генетическими локусами, многие из которых также связаны с другими иммуновоспалительными заболеваниями, в т. ч. процессом атерогенеза [5, 6].

Более 20 лет назад (2001) был выявлен первый ген восприимчивости для болезни Крона — NOD2/CARD15 (англ.: *nucleotide-binding oligomerization domain containing, member 2*, белок 2, содержащий домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды/англ.: *caspase recruitment domain family, member 15*, белок 15, содержащий домен рекрутирования каспазы), в частности, отвечающий за активацию ядерного фактора (англ.: *nuclear factor, NF*) κB — одного из ключевых регуляторов воспаления, иммунного гомеостаза, продукции свободных радикалов (данные о котором были детализированы при изучении патогенеза коронавирусной инфекции [7]), играющего значительную роль в патогенезе как ВЗК, так и атеросклеротического поражения сосудов [8].

По данным итальянского проспективного исследования (n = 218) распространённые генетические вариации (полиморфизмы) гена NOD2/CARD15 (независимо от традиционных кардиоваскулярных факторов риска) были связаны с повышенным риском развития

клинически диагностируемого и ангиографически подтверждённого коронарного атеросклероза и клинической дестабилизации ишемической болезни сердца, а полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (англ.: *fat mass and obesity associated*, FTO), по данным ряда исследований, был независимо связан с риском развития как БК, так и ССЗ, что может указывать на общую генетическую основу ВЗК и атеросклероза, однако следует отметить, что надёжных доказательных данных в рамках рассматриваемого аспекта в настоящее время весьма мало [9, 10].

Цель — оценить частоту носительства аллельных полиморфных вариантов генов NOD2/CARD15 (3020insC rs5743293, Gly908Arg rs2066845), CRP (+1444C>T rs1130864), FTO (A23525T rs9939609) и проанализировать наличие ассоциаций генетических факторов с распространённостью сердечно-сосудистых факторов риска, субклинических поражений органов мишеней (оценка артериальной жёсткости, пульсового давления, гипертрофии левого желудочка, лодыжечно-плечевого индекса), диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и кардиоваскулярных заболеваний

у больных язвенным колитом и болезнью Крона, проживающих в Рязанской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая база — Областной клинический кардиологический диспансер (г. Рязань). Лабораторная база — Центральная научно-исследовательская лаборатория Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (Протокол № 9 от 05.04.2021).

В период с 22 июня 2021 г. по 8 июля 2022 г. в пилотное одноцентровое исследование было включено 62 пациента, страдающих ВЗК с любым сроком заболевания, протяжённостью поражения и любой базисной терапией (51 пациент с ЯК (82,3%) и 11 пациентов с БК (17,7%), табл. 1). Медиана и интерквартильный размах для возраста 40,5 [33,5; 52,25] лет (41 женщина (66,1%) и 21 мужчина (33,9%)).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группы пациентов		n	%
Пол	Мужчины	21	34
	Женщины	41	66
Возраст на момент взятия образца крови, лет	18–19	1	2
	20–29	10	16
	30–39	16	26
	40–49	16	26
	50–59	10	16
	60–69	5	8
	70 и старше	4	6
Диагноз	Язвенный колит	51	82
	Болезнь Крона	11	18
Фаза заболевания	Клиническая ремиссия (парциальный индекс Мейо при язвенном колите 0–2 балла или индекс Беста при болезни Крона < 150)	51	82
	Рецидив (атака, активная фаза; парциальный индекс Мейо более 2 баллов или индекс Беста 150 баллов и более)	11	18
Характер течения	Хроническое непрерывное	4	6,5
	Хроническое рецидивирующее	58	94

Критерии включения:

- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании и публикацию полученных результатов;
- установленный диагноз ЯК или БК;
- возраст 18 лет и старше.

Критерии исключения:

- решение пациента выйти из исследования в любой период времени (уведомление врача-исследователя по телефону или электронной почте);
- известные психические заболевания;
- известное злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.

При первичном осмотре осуществляли сбор анамнеза, изучение предоставленной медицинской документации, антропометрических данных с расчётом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, окружности талии и бёдер. Регистрировали показатели «офисного» артериального давления на обеих руках (трижды) механическим тонометром CSMedicaCS-109 Pro (Shenzhen Complect service Industrial & Trade Co., Ltd., Китай) и частоты сердечных сокращений (аускультация сердца). Методом объёмной сфигмографии на приборе VaSeraVS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) определяли сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) (показатель артериальной жёсткости), лодыжечно-плечевой индекс. Пациенты заполняли EQ-5D-5L (EuroQoL группа) — опросник для оценки качества жизни. Проводились инструментальные обследования сердечно-сосудистой системы, включавшие 12-канальную электрокардиографию, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, тредмил-тест. Всем включенным в исследование пациентам производился забор крови из вены в объёме 5 мл в вакуумные пробирки с антикоагулянтom этилендиаминтетрауксусной кислотой с последующим выделением из лейкоцитов цельной крови геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции определяли полиморфизмы 3020insC и Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2), C1444T в гене CRP и A23525T в гене FTO (схема детекции продуктов SNP-ЭКСПРЕСС-РВ; научно-производственная фирма «Литех», Россия) в центральной научно-исследовательской лаборатории Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Результаты анализа позволяли получить три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2 (аллель 1 указан до обозначения позиции полиморфизма, аллель 2, соответственно, после обозначения позиции полиморфизма).

Выбор генов-кандидатов в исследовании определялся известными на основании анализа литературы данными о связи их полиморфизмов с рисками развития ВЗК и ССЗ [9–13]. Был произведён анализ ассоциаций изучаемых полиморфизмов с распространённостью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, субклинических поражений органов мишеней (осуществлялась оценка артериальной жёсткости, пульсового давления, лодыжечно-плечевого индекса), гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (по данным эхокардиографии) и кардиоваскулярных заболеваний.

При анализе результатов исследования использовались программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) и Stat Soft Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). основополагающими были методы описательной и непараметрической статистики. Качественные

данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, количественные данные в виде Me (ИКР), где Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах. Значимость различий в частотах генотипов и аллелей определялась методами непараметрической статистики (критерий χ^2 по Пирсону), применяли линейный регрессионный анализ. Выполнена оценка соответствия частот генотипов выборки равновесию Харди–Вайнберга. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Силу выявленных ассоциаций оценивали отношением шансов (ОШ) и его 95% доверительным интервалом (ДИ). ДИ, не включающий единицу, т. е. такой, при котором оба значения его границ были выше или ниже единицы при уровне значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым.

На основании Монреальской классификации ЯК по протяжённости поражения у 11,8% ($n = 6$) пациентов установлен проктит, у 52,9% ($n = 27$) — левосторонний колит, у 27,5% ($n = 14$) — тотальный колит, у 7,8% ($n = 4$) достоверно определить распространённость поражения на основании предоставленной документации невозможно. У всех пациентов с БК регистрировалась распространённая БК (Монреальская классификация БК, 2005 г.), по локализации поражения у 72,7% ($n = 8$) диагностирован илеоколит (у двух пациентов с поражением аноректальной зоны), у 18,2% ($n = 2$) — терминальный илеит, у одного пациента колит с поражением аноректальной зоны. Генно-инженерная биологическая терапия проводилась у 21% ($n = 13$) пациентов. На момент включения в исследование терапия инфликсимабом проводилась у 4,8% ($n = 3$), препарат применялся ранее (отмена препарата или замена на другой) у 6,5% ($n = 4$), терапия адалимумабом у 6,5% ($n = 4$), применялся ранее у 3,2% ($n = 2$), терапия ведолизумабом у 4,8% ($n = 3$), терапия голимумабом у 3,2% ($n = 2$), терапия препаратом цертолизумаб пэгол у 1,6% ($n = 1$).

Возраст пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в исследовании 55 [48,5; 66,5] лет. Курение на момент включения в исследование или с момента отказа от курения до включения в исследование прошло менее 5 лет — у 27,4% ($n = 17$), курение в анамнезе среди пациентов, отказавшихся от вредной привычки более 5 лет назад от момента включения в исследование — у 21% ($n = 13$) пациентов. Пассивному курению подвергаются также 6 пациентов, у которых в анамнезе отсутствует табакокурение (18,8% в группе никогда не куривших). Возраст пациентов с ожирением в исследовании 45 [37,5; 50] лет, с избыточной массой тела — 58 [46,75; 65,75] лет, с абдоминальным ожирением — 51,5 [42; 60,75] лет. Отношение окружности талии к окружности бёдер $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин зарегистрировано у 62,5% пациентов ($n = 10$) с избыточной массой тела, у всех пациентов с ожирением, у 20% пациентов ($n = 7$) с нормальной массой тела (табл. 2).

Высшее образование — у 66,1% ($n = 41$) пациентов.

Таблица 2. Антропометрические данные обследованных пациентов

Показатель	Значение
Индекс массы тела, Me (ИКР), кг/м ²	24,1 [21,13; 28,15]
Окружность талии, Me (ИКР), см	84 [73,5; 99,5]
Ожирение по индексу массы тела, %	17,7
Избыточная масса тела по индексу массы тела, %	25,8
Ожирение по окружности талии, %	29

Примечания: Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах

Явное избыточное потребление соли выявлено у 11,3% (n = 7).

Для пациентов, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, не имеющих очень высокие уровни отдельных факторов риска, произведена оценка относительного (для лиц моложе 40 лет; n = 29) и абсолютного (для лиц 40 лет и старше; n = 22) суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (англ.: *Systematic Coronary Risk Evaluation*, шкала абсолютного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни). Высокий и очень

высокий риск ($\geq 5\%$) при использовании шкалы определен у 5 пациентов (9,8%), каждый из них старше 40 лет. К категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска относятся 16 пациентов (25,8%) с использованием традиционной модели стратификации суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений. Средние значения СЛСИ составили $7,2 \pm 1,2$ (табл. 3). Пульсовое давление 60 мм рт. ст. или более у лиц в возрасте 60 лет или старше — у 50% (4 из 8 пациентов). По данным эхокардиографии, значения фракции выброса левого желудочка оказались равны 66 [64; 68]%.

Таблица 3. Данные о распространённости сердечно-сосудистых факторов риска, поражений органов-мишеней и кардиоваскулярных заболеваний среди пациентов, включённых в исследование

Заболевание/состояние	n	%
Артериальная гипертензия	19	31
Гиперхолестеринемия (общий холестерин более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл))	33	53
Активное курение или с момента отказа от курения до включения в исследование прошло менее 5 лет	17	27
Пассивное курение	22	35
Ожирение по индексу массы тела	11	18
Ожирение по окружности талии (окружность талии ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин)	18	29
Избыточная масса тела	16	26
Сахарный диабет 2 типа/нарушенная толерантность к глюкозе/нарушенная гликемия натощак (по данным медицинской документации)	5	8
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин)	24	39
Недостаточная физическая активность (умеренная физическая активность < 150 минут в неделю, интенсивная физическая активность < 75 минут в неделю)	13	21
Потребление фруктов и овощей реже 1 раза в сутки	20	32
Тревога/депрессия (на основании опросника EQ-5D-5L)	35	56
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс выше пороговых значений для соответствующей возрастной группы в японской популяции	9	15
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс выше пороговых значений для соответствующей возрастной группы в российской популяции	3	5
Лодыжечно-плечевой индекс < 0,91 или > 1,29	4	6
Гипертрофия миокарда левого желудочка (из 52 обследованных)	3	6
Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (из 52 обследованных)	10	19
Ишемическая болезнь сердца	5	8
Хроническая сердечная недостаточность IIIA стадии	1	2
Фибрилляция предсердий	1	2
Транзиторная ишемическая атака	1	2

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования представлены в таблицах 4–6.

Таблица 4. Частота носительства аллельных полиморфных вариантов и соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (с использованием χ^2)

Полиморфизм	Частота носительства аллельных полиморфных вариантов, %			χ^2	p
	Гомозигота по аллели 1	Гетерозигота	Гомозигота по аллели 2		
3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293	85,5	14,5	0	0,38	0,54
Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845	93,5	6,5	0	0,07	0,79
C1444T в гене CRP rs1130864	50,0	41,9	8,1	0,02	0,89
A23525T в гене FTO rs9939609	38,7	38,7	22,6	2,61	0,11

Таблица 5. Ассоциации между генетическими факторами и кардиоваскулярными факторами риска, поражениями органов-мишеней

Аллельные полиморфные варианты	Показатель							
	Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс		Общий холестерин		Индекс массы тела		Окружность талии	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 гомозигота по аллели 1	7,29	7,05–7,53	5,21	4,95–5,49	25,15	24,04–26,26	86,12	82,87–89,37
3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 гетерозигота	6,68	6,13–7,23 ($p = 0,051$)	4,74	4,08–5,41 ($p = 0,161$)	24,07	22,00–26,13 ($p = 0,445$)	85,33	79,95–90,72 ($p = 0,845$)
Коэффициент регрессии В	-0,611 (-1,22; 0,003), $p = 0,051$		5,218 (4,952; 5,483), $p = 0,161$		-1,08 (-3,89; 1,72), $p = 0,445$		-0,79 (-8,75; 7,18), $p = 0,845$	
Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 гомозигота по аллели 1	7,22	6,88–7,55	5,14	4,87–5,41	24,95	23,93–25,97	85,70	82,76–88,64
Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 гетерозигота	6,98	6,31–7,64 ($p = 0,595$)	5,16	5,02–5,30 ($p = 0,961$)	25,60	20,88–30,32 ($p = 0,751$)	91,67	76,41–106,93 ($p = 0,364$)
Коэффициент регрессии В	-0,241 (-1,13; 0,65), $p = 0,595$		5,141 (4,883; 5,398), $p = 0,961$		0,65 (-3,38; 4,68), $p = 0,751$		5,97 (-7,02; 18,96), $p = 0,364$	
C1444T в гене CRP rs1130864 гомозигота по аллели 1	7,20	6,95–7,44	5,33	4,96–5,70	24,20	22,93–25,47	84,59	80,53–88,64
C1444T в гене CRP rs1130864 гетерозигота	7,05	6,65–7,45	5,02	4,67–5,38	25,59	23,80–27,38	86,60	81,86–91,34
C1444T в гене CRP rs1130864 гомозигота по аллели 2	7,98	7,00–8,96 ($p = 0,092$)	4,40	3,30–5,50 ($p = 0,182$)	26,82	24,92–28,72 ($p = 0,288$)	91,20	83,58–98,82 ($p = 0,441$)
Коэффициент регрессии В	0,159 (-0,18; 0,50), $p = 0,361$		5,347 (5,017; 5,678), $p = 0,074$		1,35 (-0,19; 2,89), $p = 0,09$		2,76 (-1,67; 7,20), $p = 0,220$	
A23525T в гене FTO rs9939609 гомозигота по аллели 1	6,99	6,67–7,32	4,94	4,54; 5,34	25,30	23,70; 26,90	86,22	81,49–90,94
A23525T в гене FTO rs9939609 гетерозигота	7,42	7,00–7,84	5,29	4,94; 5,65	25,16	23,55–26,76	88,09	83,33–92,85
A23525T в гене FTO rs9939609 гомозигота по аллели 2	7,18	6,82–7,54 ($p = 0,232$)	5,40	4,88; 5,91 ($p = 0,257$)	24,19	21,95–26,43 ($p = 0,684$)	82,36	76,53–88,19 ($p = 0,317$)
Коэффициент регрессии В	0,129 (-0,16; 0,42), $p = 0,372$		4,965 (4,638; 5,292), $p = 0,111$		-0,51 (-1,80; 0,78), $p = 0,437$		-1,57 (-5,25; 2,10), $p = 0,398$	

Примечания: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов

Таблица 6. Расчёт критерия χ^2 по ряду показателей традиционных сердечно-сосудистых факторов риска в отношении единичных нуклеотидных замен

Аллельные полиморфные варианты	Полиморфизмы							
	3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293		Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845		C1444T в гене CRP rs1130864		A23525T в гене FTO rs9939609	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Артериальная гипертензия	4,65	0,031	0,064	0,8	0,413	0,813	2,291	0,318
Гиперхолестеринемия	1,859	0,173	6,005	0,014	1,957	0,376	0,129	0,938
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	5,561	0,018	4,561	0,033	2,033	0,362	2,268	0,322
Ожирение	0,634	0,426	0,309	0,578	0,224	0,894	0,337	0,845
Абдоминальное ожирение	0,474	0,491	0,67	0,795	5,080	0,079	0,004	0,998

Примечание: статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом и фоном

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании ассоциации ранее рассматривались лишь в единичных публикациях. Так, в итальянском проспективном исследовании случай-контроль частота встречаемости интересующего нас полиморфного варианта гена NOD2/CARD15 Gly908Arg была значимо ниже в группе пациентов с ишемической болезнью сердца, чем в контрольной группе (1,8% против 6,4% в группе контроля; отношение шансов (ОШ) 0,05; 95% ДИ 0,01–0,69; $p = 0,031$, мультивариантный анализ), что является источником дискуссий о возможном протективном эффекте этого полиморфизма в контексте коронарного атерогенеза, в то время как распространённость полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 Leu1007fsinsC (значимо — 11,9% против 1,8% в контрольной группе; ОШ 7,2; 95% ДИ 1,5–32,9; $p = 0,01$) и Arg702Trp (не значимо — 10,1% против 3,7% в группе контроля; ОШ 2,9; 95% ДИ 0,91–9,6; $p = 0,07$) была выше у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с контрольной группой. У пациентов с острым коронарным синдромом распространённость полиморфизма Leu1007fsinsC была значимо выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ОШ 5,7; 95% ДИ 1,1–39,7; $p = 0,034$) [11].

Иные результаты зафиксированы по итогам крупного датского исследования: полиморфные варианты гена NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu1007fsinsC) не были связаны с повышенным риском ССЗ [12].

В немецком исследовании также не было выявлено статистически значимого различия в частоте встречаемости тех же трёх полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 между пациентами с ишемической болезнью сердца и контрольной группой [13].

Необходимо упомянуть, что в Рязанской области уже проводилось исследование полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15, ассоциированных с риском развития ВЗК (2 из них — те же самые, что и в нашем исследовании — Gly908Arg, Leu3020insC), не было установлено связи рассматриваемых полиморфизмов с развитием ЯК и особенностями его течения [14].

Акцентируем внимание на *отсутствии надёжных международных доказательных данных даже в аспекте распространённости традиционных сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ВЗК* [15]. Необходимость создания инструментов для объективной оценки риска развития ССЗ у пациентов с ЯК и БК с учётом неуклонного роста заболеваемости в индустриально развитых странах мотивирует нас на дальнейшее изучение этой неизведанной области. Очевидно, что данные о повышенных рисках сердечно-сосудистых заболеваний при ВЗК нельзя объяснить лишь отягощённостью традиционными кардиоваскулярными факторами риска у этой группы пациентов. В ряде исследований представлены сведения о более низкой распространённости классических сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией, в частности, более низкие значения показателей липидного спектра крови и ИМТ, а также более низкая распространённость АГ, сахарного диабета и ожирения, в то же время, другие исследования, напротив, указывают на повышенную распространённость или частоту нескольких традиционных факторов риска, включая АГ и сахарный диабет у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами [1, 15].

Относительно показателей липидного спектра крови у пациентов с ВЗК в сопоставлении с контрольной

группой также выявляется диссонанс. Известно, что курение табака оказывает повреждающий эффект при БК, включая более высокий риск развития и прогрессирования заболевания, плохой ответ на медикаментозное и хирургическое лечение, тогда как при ЯК курение может оказывать протективное действие, однако, исследования никотиновой заместительной терапии при ЯК не продемонстрировали убедительных результатов. Распространённость ожирения по ИМТ в Рязанском регионе на основании проспективного исследования МЕРИДИАН-РО (эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области) (среди пациентов, не достигших комбинированной конечной точки; средний возраст $42,9 \pm 0,3$ лет) составила 41%, в нашем исследовании (средний возраст $43,72 \pm 14,87$ лет) распространённость этого кардиоваскулярного фактора риска составила 17,7%, относительно АГ: 44,5% по данным исследования МЕРИДИАН-РО против 31% в нашем исследовании, касательно дислипидемии: 83,3% против 53% в нашем исследовании, что может косвенно свидетельствовать о более низкой распространённости этих кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с ВЗК в регионе [16].

Данные по распространённости курения согласуются: 24,4% в исследовании МЕРИДИАН-РО у пациентов без комбинированной конечной точки против 27% в нашем исследовании, распространённость тревоги/депрессии в популяционном исследовании у пациентов без комбинированной конечной точки 62,1% против 56% в нашем исследовании, недостаточная физическая активность — 23,3% против 21%, соответственно. Результаты исследования сосудистой жёсткости у пациентов с ВЗК оказались весьма неожиданными: всего у 5% пациентов СЛСИ оказался выше пороговых значений для соответствующей возрастной группы в российской популяции (все пациенты в этой группе к тому же страдают АГ). Следует отметить, что применительно к ВЗК использование этой методики, позиционируемой как «показатель истинной артериальной жёсткости», математически очищенной от влияния артериального давления [17], в доступной литературе не описано. Ограничения исследования: короткий срок наблюдения за пациентами (чуть более одного года), высокая доля пациентов молодого возраста (53% моложе 44 лет), отсутствие контрольной группы/группы сравнения.

Частота носительства полиморфизмов генов NOD2/CARD15 (3020insC rs5743293, Gly908Arg rs2066845), CRP (+1444C>T rs1130864), FTO (A23525T rs9939609) и обнаруженные ассоциации с кардиоваскулярными факторами рисками требуют дополнительной проверки в крупномасштабных исследованиях. Полученные результаты способствуют расстановке приоритетов в дальнейшем поиске общих генетических детерминант воспалительных заболеваний кишечника

и сердечно-сосудистой патологии и могут рассматриваться в качестве «необходимого первого шага» к формированию концепции качественного управления кардиоваскулярными рисками у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с целями исследования частота носительства аллельных полиморфных вариантов генов: 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 85,5% — гомозигота по аллели 1, 14,5% — гетерозигота; Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 93,5% — гомозигота по аллели 1, 6,5% — гетерозигота; C1444T в гене CRP rs1130864 50% — гомозигота по аллели 1, 41,9% — гетерозигота, 8,1% — гомозигота по аллели 2; A23525T в гене FTO rs9939609 38,7% — гомозигота по аллели 1, 38,7% — гетерозигота, 22,6% — гомозигота по аллели 2.

Обнаружены статистически значимые ассоциации:

1) гиперхолестеринемии с полиморфизмом Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 6,005$; $p = 0,014$);

2) семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний с полиморфизмом 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 ($\chi^2 = 5,561$; $p = 0,018$), а также с полиморфизмом Gly908Arg в гене CARD15 (NOD2) rs2066845 ($\chi^2 = 4,561$; $p = 0,033$);

3) артериальной гипертензии с полиморфизмом 3020insC в гене CARD15 (NOD2) rs5743293 ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,031$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Грант Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (Решение ученого совета Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова от 20.12.2021 г., Приказ ректора «Об утверждении итогов IX конкурса внутривузовских грантов для молодых ученых» № 745-д от 22.12.2021).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Бояков Д. Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных; Петров В. С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, редактирование; Никифоров А. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Якубовская А. Г. — сбор и обработка материала, интерпретация данных, редактирование; Кодякова О. В. — интерпретация данных; Остякова В. А. — сбор материала, интерпретация данных. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. Grant of Ryazan State Medical University (Resolution of Academic Council of Ryazan State Medical University from 20.12.2021, Order of Rector 'On approval of the results of IX competition of internal university grants for young scientists' No. 745-d from 22.12.2021).

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: *D. Yu. Boyakov* — research concept and design, collection and processing of material, text writing, statistical processing, data analysis and interpretation; *V. S. Petrov* — research concept and design, collection and processing of material, statistical

processing, data analysis and interpretation, editing; *A. A. Nikiforov* — research concept and design, collection and processing of material; *A. G. Yakubovskaya* — collection and processing of material, data interpretation, editing; *O. V. Kodyakova* — data interpretation; *V. A. Ostyakova* — collection of material, data interpretation. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cainzos–Achirica M., Glassner K., Zawahir H.S., et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76, No. 24. P. 2895–2905. doi: [10.1016/j.jacc.2020.10.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.027)
- Wu G.–C., Leng R.–X., Lu Q., et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Angiology.* 2017. Vol. 68, No. 5. P. 447–461. doi: [10.1177/0003319716652031](https://doi.org/10.1177/0003319716652031)
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42, No. 34. P. 3227–3337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
- Zeng Z., Mukherjee A., Zhang H. From Genetics to Epigenetics, Roles of Epigenetics in Inflammatory Bowel Disease // *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 1017. doi: [10.3389/fgene.2019.01017](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01017)
- Петров В.С., Никифоров А.А., Смирнова Е.А. Полиморфизм гена изофермента СYP3A4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2021. Т. 29, № 2. С. 239–244. doi: [10.17816/PAVLOVJ65126](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126)
- Петров В.С., Никифоров А.А., Смирнова Е.А. Полиморфизм toll-подобных рецепторов-2 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021. Т. 9, № 1. С. 51–58. doi: [10.23888/НМЖ20219151-58](https://doi.org/10.23888/НМЖ20219151-58)
- Щулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 // *Терапия.* 2020. № 5. С. 187–194. doi: [10.18565/therapy.2020.5.187-194](https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194)
- Mitchell J.P., Carmody R.J. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2018. Vol. 335. P. 41–84. doi: [10.1016/bs.ircmb.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.07.007)
- Dragasevic S., Stankovic B., Kotur N., et al. Metabolic Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Association with Genetic Markers of Obesity and Inflammation // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020. Vol. 18, No. 1. P. 31–38. doi: [10.1089/met.2019.0090](https://doi.org/10.1089/met.2019.0090)
- Liu C., Mou S., Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 8. P. e71901. doi: [10.1371/journal.pone.0071901](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071901)
- Galluzzo S., Patti G., Dicuonzo G., et al. Association between NOD2/CARD15 polymorphisms and coronary artery disease: a case-control study // *Hum. Immunol.* 2011. Vol. 72, No. 8. P. 636–640. doi: [10.1016/j.humimm.2011.04.005](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.04.005)
- Yazdanyar S., Nordestgaard B.G. NOD2/CARD15 genotype, cardiovascular disease and cancer in 43,600 individuals from the general population // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 268, No. 2. P. 162–170. doi: [10.1111/j.1365-2796.2010.02232.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02232.x)
- El Mokhtari N.E., Ott S.J., Nebel A., et al. Role of NOD2/CARD15 in coronary heart disease // *BMC Genet.* 2007. Vol. 8. P. 76. doi: [10.1186/1471-2156-8-76](https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-76)
- Якубовская А.Г., Низов А.А., Баранов В.С., и др. Полиморфизм генов NOD2/CARD15 И TNF-α у больных язвенным колитом Рязанского региона // *Вестник современной клинической медицины.* 2013. Т. 6, Вып. 4. С. 17–21.
- Singh S., Kullo I.J., Pardi D.S., et al. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12, No. 1. P. 26–35. doi: [10.1038/nrgastro.2014.202](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.202)
- Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В., и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО // *Российский кардиологический журнал.* 2019. Т. 24, № 6. С. 42–48. doi: [10.15829/1560-4071-2019-6-42-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-42-48)
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016. Т. 15, № 2. С. 4–19. doi: [10.15829/1728-8800-2016-2-4-19](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19)

REFERENCES

- Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2895–905. doi: [10.1016/j.jacc.2020.10.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.027)
- Wu G-C, Leng R-X, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68(5):447–61. doi: [10.1177/0003319716652031](https://doi.org/10.1177/0003319716652031)
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
- Zeng Z, Mukherjee A, Zhang H. From Genetics to Epigenetics, Roles of Epigenetics in Inflammatory Bowel Disease. *Front Genet*. 2019; 10:1017. doi: [10.3389/fgene.2019.01017](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01017)
- Petrov VS, Nikiforov AA, Smirnova EA. Polymorphism of CYP3A4 isoenzyme gene in patients with chronic rheumatic heart disease. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):239–44. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ65126](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126)
- Petrov VS, Nikiforov AA, Smirnova EA. Polymorphism of toll-like receptors-2 in patients with chronic rheumatic heart disease. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):51–8. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ20219151-58](https://doi.org/10.23888/HMJ20219151-58)
- Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Therapy*. 2020;(5):187–94. (In Russ). doi: [10.18565/therapy.2020.5.187-194](https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194)
- Mitchell JP, Carmody RJ. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;335:41–84. doi: [10.1016/bs.ircmb.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.07.007)
- Dragasevic S, Stankovic B, Kotur N, et al. Metabolic Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Association with Genetic Markers of Obesity and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(1): 31–8. doi: [10.1089/met.2019.0090](https://doi.org/10.1089/met.2019.0090)
- Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71901. doi: [10.1371/journal.pone.0071901](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071901)
- Galluzzo S, Patti G, Dicuonzo G, et al. Association between NOD2/CARD15 polymorphisms and coronary artery disease: a case-control study. *Hum Immunol*. 2011;72(8):636–40. doi: [10.1016/j.humimm.2011.04.005](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.04.005)
- Yazdanyar S, Nordestgaard BG. NOD2/CARD15 genotype, cardiovascular disease and cancer in 43,600 individuals from the general population. *J Intern Med*. 2010;268(2):162–70. doi: [10.1111/j.1365-2796.2010.02232.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02232.x)
- El Mokhtari NE, Ott SJ, Nebel A, et al. Role of NOD2/CARD15 in coronary heart disease. *BMC Genet*. 2007;8:76. doi: [10.1186/1471-2156-8-76](https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-76)
- Yakubovskaya AG, Nizov AA, Baranov VS, et al. NOD2/CARD15 and TNF-α gene polymorphism in patients with ulcerative colitis in Ryazan region. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2013; 6(4):17–21. (In Russ).
- Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, et al. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):26–35. doi: [10.1038/nrgastro.2014.202](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.202)
- Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):42–8. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2019-6-42-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-42-48)
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. (In Russ). doi: [10.15829/1728-8800-2016-2-4-19](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19)

ОБ АВТОРАХ

*Бояков Дмитрий Юрьевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4041-5676>;eLibrary SPIN: 5834-5660; e-mail: boyakov96@gmail.com

Петров Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>;eLibrary SPIN: 4553-3581; e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

Никифоров Александр Алексеевич, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: alnik003@yandex.ru

Якубовская Алина Григорьевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>;eLibrary SPIN: 8685-0410; e-mail: yakubgreg@mail.ru

Кодякова Ольга Валериевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2141-1146>;eLibrary SPIN: 2549-6080; e-mail: gst.kodyakova@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

*Dmitriy Yu. Boyakov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4041-5676>;eLibrary SPIN: 5834-5660; e-mail: boyakov96@gmail.com

Vadim S. Petrov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>;eLibrary SPIN: 4553-3581; e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

Aleksandr A. Nikiforov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: alnik003@yandex.ru

Alina G. Yakubovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>;eLibrary SPIN: 8685-0410; e-mail: yakubgreg@mail.ru

Ol'ga V. Kodyakova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2141-1146>;eLibrary SPIN: 2549-6080; e-mail: gst.kodyakova@yandex.ru

Остякова Вероника Александровна:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-5355>;

eLibrary SPIN: 6507-7540; e-mail: Nika111213@yandex.ru

Veronika A. Ostyakova:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3451-5355>;

eLibrary SPIN: 6507-7540; e-mail: Nika111213@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author