Акопян А.А.[1], Кириллова К.И.[1], Стражеско И.Д.[1,2], Самоходская Л.М.[1], Орлова Я.А.[1]

[1] «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Связь полиморфизма генов *AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA* с субклиническими изменениями артериальной стенки

Цель

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение выработки оксида азота, хроническое воспаление и окислительный стресс приводят к субклиническим изменениям артериальной стенки, которые создают благоприятную среду для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние аллельных вариантов генов, кодирующих белки-участники патофизиологических путей развития возраст-ассоциированных заболеваний с субклиническими изменениями артериальной стенки [повышенной скоростью пульсовой волны (СПВ), утолщением комплекса интима-медиа, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), наличием атеросклеротических бляшек (АСБ)] изучено недостаточно. В исследовании был проведен анализ связи полиморфизма генов *AGT, ACE, NOS3 TNF, MMP9, CYBA* с наличием субклинических изменений артериальной стенки, в том числе в зависимости от факторов риска ССЗ у относительно здоровых людей разного возраста.

Материал и методы

Изучена связь полиморфизма c.521C>T гена *AGT*, Ins>Del гена *ACE*, c.894G>T гена *NOS3*, – 238G>A гена *TNF*, – 1562C>T гена *MMP9*, c.214T>C гена *CYBA* с параметрами изменения артериальной стенки и факторами риска ССЗ у 160 относительно здоровых человек путем построения моделей множественной логистической регрессии, а также анализа частот совместного появления двух признаков с помощью критерия согласия Пирсона (χ^2) и точного теста Фишера.

Результаты

Выявлена связь DD-генотипа полиморфизма Ins>Del гена *ACE* с повышенной СПВ (p=0,006; отношение шансов (ОШ) =3,41, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,48–8,67) и ЭД (p=0,014; ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,22–5,68). Отмечалась связь генотипа GG полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* с ЭД (p=0,0087; ОШ=2,65, 95% ДИ: 1,26–5,72), TT-генотипа полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* с АСБ (p=0,033; ОШ=0,034, 95% ДИ: 0,001–0,549).

Заключение

Выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов *ACE, NOS3* с ЭД, повышенной артериальной жесткостью и наличием *АСБ* у пациентов с субклиническими изменениями артериальной стенки.

Ключевые слова

Артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция; факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; полиморфизм гена *ACE;* полиморфизм гена *NOS3;* толщина комплекса интима-медиа; атеросклеротические бляшки

Для цитирования

Akopyan A. A., Kirillova K.I., Strazhesko I. D., Samokhodskaya L.M., Orlova Ya.A. Association of *AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA* polymorphism with subclinical arterial wall changes. Kardiologiia. 2020;61(3):57–65. [Russian: Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов *AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA* с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2020;61(3):57–65]

Автор для переписки

Анна Александровна Акопян. E-mail: a.alexandrova18@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. Субклинические изменения артериальной стенки, такие как повышение жесткости артерий, утолщение стенки, появление атеросклеротических бляшек (АСБ) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), создают благоприятные условия для развития ССЗ. Они ассоциированы как с традиционными факторами риска ССЗ – мужским полом, возрастом, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и ожирением, так и с новыми факторами риска – инсулинорезистентностью (ИР), длиной теломер лейкоцитов (ДТЛ) [1–3].

К факторам риска ССЗ относится и генетическая предрасположенность. Несмотря на растущее количество работ, изучающих влияние аллельных вариантов генов на риск ССЗ, их связь с субклиническими изменениями артерий изучена недостаточно. Установление таких связей может помочь в поиске более эффективных способов профилактики ССЗ на доклинической стадии. Нами были выбраны аллельные варианты генов, кодирующих белки-участники патофизиологических путей развития возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. Гены ангиотензиногена (*AGT*) и ангиотензинопревращающего фермента (*ACE*) связаны с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Ген эндоте-

лиальной NO-синтазы (*NOS3*) связан с продукцией оксида азота (NO). Гены фактора некроза опухолей альфа (*TNF*), матриксной металлопротеиназы 9 типа (MMP 9) и легкой цепи цитохрома b (*CYBA*) связаны с развитием хронического воспаления и окислительного стресса. В литературе есть данные о наличии связи полиморфизма изучаемых генов с АГ [4, 5], ишемической болезнью сердца (ИБС) [6–8], ишемическим инсультом (ИИ) [9–11]. Целью нашей работы было выявление связи субклинических изменений артерий с аллельными вариантами данных генов, в том числе в зависимости от традиционных и новых факторов риска ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 160 человек (55 мужчин и 105 женщин) в возрасте от 25 до 82 лет, обратившихся в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018–2019 гг. Критериями исключения были любые известные хронические неинфекционные заболевания, а также регулярный прием любых препаратов, беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АГ диагностировали при значении САД ≥140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥90 мм рт ст. Определение скорости пульсовой волны (СПВ) – маркера жесткости артериальной стенки осуществлялось с использованием метода аппланационной тонометрии (прибор SphygmoCor 9.0 hardware, Atcor, Sydney). Повышенной СПВ считалось значение >10 м/с. Ультразвуковое исследование каротидных артерий проводили с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Наличие АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Значение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) ≥0,9 мм считалось повышенным. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). ЭД считалась эндотелий-зависимая вазодилатация <10%.

Определение биохимических параметров крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза натощак) осуществлялось рутинными методами. Значение липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялось по формуле:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2{,}2 + \text{ХС ЛПВП}).$$

СД 2 типа диагностировался при значении уровня глюкозы натощак ≥7,0 ммоль/л. Определение иммунореактивного инсулина крови осуществлялось методом хемилюминисценции. Расчет индекса ИР HOMA проводился по формуле: концентрация глюкозы натощак (ммоль/л) × иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/л)/22,5. ИР диагностировалась при HOMA ≥2,5.

Определение ДТЛ на геномной ДНК было проведено методом ПЦР в реальном времени [12]. Определение полиморфизма генов *AGT* (rs4762), *ACE* (rs1799752), *NOS3* (rs1799983), *TNF* (rs361525) и *MMP9* (rs391824) было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов компании ДНК-Технология (Россия), для изучения полиморфизма гена *CYBA* (rs4673) были использованы наборы компании Applied Biosystems (США). ДНК была выделена из цельной крови с использованием набора Qiagen DNA Blood Mini Kit (Германия) согласно инструкции. Для проверки выполнения закона Харди-Вайнберга для распределения частот генотипов был использован критерий χ^2, принятый уровень значимости α=0,05. Распределение частот генотипов 6 генов соответствует закону Харди–Вайнберга.

Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проводился средствами языка R (версия 3.6.1). Для нормально распределенных параметров приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), а для данных, распределение которых отлично от нормального – медиана (Med), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, проверка распределений на нормальность проводилась по критерию χ^2 Пирсона. Для поиска взаимосвязи между генетическим полиморфизмом и изучаемыми параметрами изменения артериальной стенки был выполнен анализ частот с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2) или точного теста Фишера, принятый уровень значимости α=0,05. Тест Фишера применялся в случае, если частота совместного появления соответствующих значений двух факторов не превышала 5. На следующем этапе анализ взаимосвязи выполнялся путем построения моделей множественной логистической регрессии, где оценивалось наличие признака изменения сосудистой стенки в зависимости от рассматриваемого генетического полиморфизма. В модели зависимости признаков изменения сосудистой стенки от генетического полиморфизма в качестве перемен-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(3). DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1212

ных были принудительно включены аллельные варианты всех рассматриваемых генов.

Также были рассмотрены модели множественной логистической регрессии, в которые в качестве независимых переменных были добавлены факторы риска ССЗ. При добавлении факторов риска ССЗ для каждого признака изменения сосудистой стенки выбиралась лучшая модель, перебор моделей и включение или исключение переменных проводились на основании значения информационного критерия Акаике (AIC).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика 160 пациентов, включенных в исследование, представлена в дополнительных материалах, размещенных на сайте журнала (таблица 9).

Статистически значимые результаты однофакторного анализа связи СПВ с полиморфизмом *ACE* Ins >Del приведены в таблице 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма всех изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости приведены в дополнительных материалах на сайте журнала (таблица 10).

Таким образом, наличие D – аллеля повышало риск развития артериальной жесткости в 1,89 раза (95% ДИ: 1,16–3,12), а DD -генотипа – в 3,42 раза (95% ДИ: 1,39–9,36).

Многофакторная логистическая модель показала независимое от других мутантных генотипов повышение артериальной жесткости в 3,41 раз (95% ДИ: 1,48–8,67) у носителей DD-генотипа полиморфизма *ACE* Ins >Del (табл. 2).

СПВ предсказывает развитие сердечно-сосудистых событий и общую смертность [13, 14]. В развитии артериальной жесткости и ремоделировании артериальной стенки одну из ключевых ролей играет РААС. В ответ на снижение артериального давления и при активации симпатической нервной системы в почках вырабатывается ренин – белок, участвующий в превращении ангиотензиногена в ангиотензин I. Ангиотензин I, в свою очередь под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в легких превращается в ангиотензин II (АТ II) – мощный вазоконстриктор [15]. 50% вариабельности концентрации АПФ в крови связано с полиморфизмом гена *ACE* Ins >Del. Уровни АПФ выше у носителей D-аллеля данного полиморфизма [16]. Увеличение концентрации АТ II не только повышает тонус сосудистой стенки, но и связано с развитием ИР [17], системного воспаления и окислительного стресса [18–21], ЭД [19, 20] которые играют патогенетическую роль в повышении артериальной жесткости.

Для изучения связи СПВ с мутантным генотипом гена *ACE* с учетом факторов риска ССЗ построена многофакторная логистическая модель. В таблице 3 представлены факторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь с СПВ.

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Ins>Del гена *ACE* в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости

Ген	Аллель/генотип	СПВ >10 м/с, n (%)	СПВ ≤10 м/с, n (%)	p	ОШ	95% ДИ
ACE Ins>Del	I	85 (45,21)	72 (61,02)	0,010	0,53	(0,32–0,86)
	D	103 (54,79)	46 (38,98)		1,89	(1,16–3,12)
	II	24 (25,53)	21 (35,59)	0,013	0,62	(0,29–1,34)
	ID	37 (39,36)	30 (50,85)		1,12	(0,56–2,24)
	DD	33 (35,11)	8 (13,56)		3,42	(1,39–9,36)
	II+ID	61 (64,89)	51 (86,44)	0,006	0,29	(0,11–0,72)
	ID+DD	70 (74,47)	38 (64,41)	0,25	1,61	(0,75–3,46)

СПВ – скорость пульсовой волны, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Связь СПВ >10 м/с с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Генотип	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
TT-генотип гена *AGT*	–0,228	1,437	–0,159	0,874	0,796	(0,031–20,714)
DD-генотип гена *ACE*	1,226	0,447	2,745	0,006	3,407	(1,478–8,672)
TT-генотип гена *NOS3*	–0,107	0,804	–0,134	0,894	0,898	(0,188–4,888)
AA-генотип гена *TNF*	12,896	882,744	0,015	0,988	N/A1	N/A[1]
TT-генотип гена *MMP9*	–0,337	1,031	–0,327	0,744	0,714	(0,081–6,235)
CC-генотип гена *CYBA*	0,432	0,357	1,210	0,226	1,54	(0,77–3,13)
Constant	0,013	0,25	0,05	0,96	–	–

[1] – N/A – не применяется из-за малого размера выборки.

Таблица 3. Связь СПВ >10 м/с с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
DD-генотип гена *ACE*	1,247	0,519	2,402	0,016	3,481	(1,315-10,269)
Мужской пол	1,232	0,468	2,632	0,008	3,429	(1,408-8,921)
Возраст	0,093	0,019	4,790	<0,001	1,097	(1,059-1,143)
АГ	0,858	0,505	1,698	0,09	2,359	(0,904–6,72)
Constant	-5,012	1,039	-4,825	<0,001	–	–

АГ – артериальная гипертензия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Ins>Del гена *ACE* и полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* в группах пациентов с наличием и отсутствием ЭД

Ген	Аллель/генотип	ЭД$^+$, n (%)	ЭД$^-$, n (%)	p	ОШ	95% ДИ
ACE Ins >Del	I	49 (42,24)	98 (55,68)	0,033	0,58	(0,35–0,96)
	D	67 (57,76)	78 (44,32)		1,71	(1,04–2,84)
	II	13 (22,41)	29 (32,95)	0,08	0,59	(0,25–1,33)
	ID	23 (39,66)	40 (45,45)		0,79	(0,38–1,63)
	DD	22 (37,93)	19 (21,59)		2,21	(0,997–4,94)
	II+ID	36 (62,07)	69 (78,41)	0,0498	0,45	(0,2–1,003)
	ID+DD	45 (77,59)	59 (67,04)	0,23	1,7	(0,75–3,98)
NOS3 c.894G >T	G	96 (82,76)	123 (69,89)	0,019	2,06	(1,12–3,9)
	T	20 (17,24)	53 (30,11)		0,48	(0,26–0,89)
	GG	40 (68,97)	40 (45,45)	0,016	2,65	(1,26–5,72)
	GT	16 (27,59)	43 (48,86)		0,4	(0,18–0,86)
	TT	2 (3,45)	5 (5,68)		0,59	(0,05–3,79)
	GG+GT	56 (96,55)	83 (94,32)	0,7	1,68	(0,26–18,23)
	GT+TT	18 (31,03)	48 (54,55)	0,0087	0,38	(0,17–0,79)

ЭД$^+$ – наличие эндотелиальной дисфункции, ЭД$^-$ – отсутствие эндотелиальной дисфункции,
ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

В многофакторной логистической модели мутантных генотипов с факторами риска ССЗ риск жесткости артериальной стенки повышали мутантный генотип гена *ACE*, мужской пол, возраст, отмечалась тенденция к статистической значимости связи жесткости артериальной стенки с АГ. Полученные данные согласуются с данными литературы. Известно, что мужской пол и возраст повышают риск развития артериальной жесткости [22, 23]. Артериальная жесткость ассоциирована с АГ. Показано, что не только АГ приводит к повышению СПВ, но и повышенная СПВ прогнозирует развитие АГ [24].

В обзорной статье Logan с соавт. приведены данные о связи D-аллеля с артериальной жесткостью в общей популяции [25]. DD-генотип полиморфизма гена *ACE* повышал риск развития ИИ [26], ИБС [27] и АГ [5, 28]. Наличие D-аллеля было связано с ухудшением функционального исхода при ИИ [29] и эссенциальной АГ [30].

Статистически значимые результаты однофакторного анализа связи ЭД с генотипами полиморфизма Ins>Del гена *ACE* и полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* представлены в таблице 4. Все результаты однофакторного анализа связи ЭД с полиморфизмами изучаемых генов представлены в дополнительных материалах (таблица 11).

В однофакторном анализе была выявлена связь между ЭД и полиморфизмом c.894G >T и гена *NOS3*. Наличие GG-генотипа повышало риск наличия ЭД в 2,65 раза (95% ДИ: 1,26–5,72), а GT-генотип обладал протективным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции (ОШ: 0,4; 95% ДИ: 0,18–0,86).

ЭД является еще одним важным проявлением субклинических изменений артериальной стенки. С возрастом эндотелий хуже восстанавливается в ответ на окислительный стресс и хроническое воспаление, что способствует началу или прогрессированию заболеваний сосудов [31]. Эндотелий вырабатывает NO – молекулу, играющую важную роль в вазодилатации. NO обладает противовоспалительным эффектом, снижая агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и синтез цитокинов [32]. Основным веществом, вырабатывающим NO и регулирующим тонус сосудистой стенки, является эндотелиальная NO-синтаза (NOS-3) [33]. Нарушения в регуляции NOS-3 приводят к снижению образования NO и выработке активных форм кислорода [34].

В литературе в отношении полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* есть противоречивые данные. TT-генотип полиморфизма гена *NOS3* был связан с риском атеросклеро-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(3). DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1212

форсига (дапаглифлозин) таблетки 10 мг

ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФВ[1,#]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORXIGA)®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА** у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 – эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показаниям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неустановленной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином); нечасто – снижение ОЦК, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – дизурия, полиурия; нечасто – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига ® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.

* Включая неотложные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurray JJV et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж Бизнес-центр «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.

AstraZeneca

за у пациентов с СД 2 типа [35]. TT и GT генотипы были ассоциированы с риском ИБС [36, 37] и АГ [38]. Результаты нашего исследования согласуются с исследованием Campedelli с соавт., где наличие GG-генотипа повышало предрасположенность к атеросклерозу [39].

Полиморфизм гена *ACE* Ins >Del также ассоциирован с ЭД. Наличие D-аллеля повышало риск наличия ЭД в 1,71 раза (95% ДИ: 1,04–2,84), а I-аллель обладал протективным эффектом (ОШ: 0,58–95% ДИ: 0,35–0,96).

В многофакторной логистической модели, включающей мутантные генотипы 6 генов, мутантный генотип гена *ACE* повышал риск развития ЭД в 2,6 раза (95% ДИ: 1,22–5,68). Результаты представлены в таблице 5.

Активация тканевой РААС в сосудистой стенке является важным компонентом, вызывающим окислительный стресс и связанную с ним ЭД [19]. Ее элемент АТ II приводит к развитию ЭД через активацию хронического воспаления [40].

В таблице 6 представлены результаты многофакторного анализа связи ЭД с мутантными генотипами и факторами риска ССЗ. Представлены лишь те показатели, которые выявили значимую связь с ЭД.

По данным множественной логистической регрессии, наиболее значимыми предикторами ЭД являются возраст, АГ и ОХ, что соответствует литературным данным [41, 42]. Отмечается тенденция к статистической значимости связи ЭД с мутантным генотипом полиморфизма Ins >Del гена *ACE*.

Несмотря на известную связь ТКИМ с активацией РААС [43], хроническим воспалением и окислительным стрессом [44, 45], в проведенных нами однофакторном анализе и многофакторном анализе ассоциации ТКИМ с полиморфизмом изучаемых генов и мутантными генотипами выявлено не было (дополнительные материалы, табл. 12–13).

В таблице 7 представлены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи ТКИМ с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами. Представлены только факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость.

Таблица 5. Связь ЭД с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Генотип	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
TT-генотип гена *AGT*	0,668	1,431	0,467	0,640	1,951	(0,076–50,421)
DD-генотип гена *ACE*	0,957	0,391	2,448	0,014	2,603	(1,218–5,678)
TT-генотип гена *NOS3*	–0,818	0,893	–0,916	0,359	0,441	(0,058–2,292)
AA-генотип гена *TNF*	–14,893	882,743	–0,017	0,987	N/A1	N/A[1]
TT-генотип гена *MMP9*	0,649	1,028	0,631	0,528	1,913	(0,22–16,672)
CC-генотип гена *CYBA*	0,078	0,353	0,222	0,824	1,082	(0,54–2,163)
Constant	–0,708	0,269	–2,630	0,009	–	–

[1] N/A – не применимо из-за малого размера выборки, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Связь ЭД с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
DD-генотип гена *ACE*	0,851	0,44	1,934	0,053	2,342	(0,995–5,644)
Возраст	0,049	0,017	2,916	0,004	1,05	(1,017–1,087)
ОХ > 5 ммоль/л	0,988	0,472	2,090	0,037	2,684	(1,089–7,053)
АГ	1,545	0,454	3,406	<0,001	4,689	(1,966–11,781)
ИР	0,371	0,444	0,836	0,403	1,449	(0,601–3,458)
Constant	–4,477	1,005	–4,454	<0,001	–	–

ОХ – общий холестерин, АГ – артериальная гипертензия, ИР – инсулинорезистентность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 7. Связь ТКИМ ≥0,9 мм с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
СД 2	2,314	0,627	3,693	<0,001	10,110	(3,068–36,9)
Пол	1,26	0,700	1,799	0,072	3,525	(0,903–14,701)
Возраст	0,150	0,039	3,896	<0,001	1,162	(1,086–1,265)
Constant	–11,421	2,538	–4,5	<0,001	–	–

СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(3). DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1212

Таблица 8. Связь АСБ с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип гена *NOS3*	<0,001	1,581	–2,131	0,033	0,034	(0,001–0,549)
СД 2	1,327	0,729	1,820	0,069	3,768	(0,994–18,863)
Возраст	0,115	0,023	5,076	<0,001	1,122	(1,076–1,177)
ДТЛ	–0,814	0,538	–1,513	0,13	0,443	(0,142–1,166)
АГ	1,617	0,534	3,030	0,002	5,037	(1,838–15,184)
Constant	1,401	5,453	0,257	0,797	–	–

СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов,
АГ – артериальная гипертензия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Возраст и наличие СД 2 типа повышали риск утолщения КИМ, что согласуется с данными литературы [46–48]. ТКИМ является одним из маркеров раннего сосудистого старения и часто используется в крупных исследованиях, включая генетические, как маркер раннего атеросклероза в связи с относительной простотой, доступностью и неинвазивностью методики измерения [49]. Повышение ТКИМ на 0,1 мм ассоциировано с повышением риска ИИ на 18% и ИМ на 15% [50].

Результаты однофакторного анализа связи наличия АСБ с полиморфизмом изучаемых генов представлены в дополнительных материалах (таблица 14). Выявлена тенденция к связи С-аллеля исследуемого полиморфизма гена *AGT* с риском наличия атеросклеротических бляшек (ОШ: 2,08, 95% ДИ: 0,99–4,55, p=0,053). Наши результаты противоречат данным литературы, где Т-аллель был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС [51], ИИ [11].

Связи атеросклеротических бляшек с мутантными генотипами изучаемых генов в многофакторном анализе выявлено не было. Результаты представлены в дополнительных материалах (таблица 15).

Результаты многофакторного анализа связи АСБ с факторами риска и мутантными генотипами представлены в таблице 8.

Выявлена связь наличия АСБ с возрастом и АГ, что соответствует данным литературы. АСБ, как и ТКИМ, являются маркерами системного атеросклероза. АСБ в сонных артериях преимущественно возникают на месте турбулентного тока крови и с большой чувствительностью предсказывают наличие коронарного атеросклероза и ИБС [52]. Известно, что наличие АСБ связано с традиционными ФР, воспалением сосудистой стенки [53], оксидативным стрессом и активацией РААС [54]. Выявленный протективный эффект ТТ-генотипа полиморфизма c.894G >T гена *NOS3* не в полной мере соответствует данным литературы, где в одном исследовании была выявлена предрасположенность к атеросклерозу у носителя генотипа GG [39].

Заключение

Из 6 исследуемых генетических вариантов полиморфизм генов *ACE* (rs1799752) и *NOS3* (rs1799983) был ассоциирован с субклиническими изменениями артериальной стенки. DD-генотип полиморфизма Ins >Del гена *ACE* и GG-генотип полиморфизма c.894G >T гена *NOS3* независимо от других факторов риска могут послужить генетическими маркерами развития субклинических изменений артериальной стенки, а их носители – находиться в группе риска развития раннего сосудистого старения и нуждаться в ранней профилактике ССЗ. Ограничения данного исследования связаны с малой выборкой. Полученные результаты могут послужить основанием для более масштабных исследований в дальнейшем.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nilsson P. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vascular Health and Risk Management. 2008;4(3):547–52. DOI: 10.2147/VHRM.S1094
2. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS et al. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases. Frontiers in Genetics. 2017; 8:198. DOI: 10.3389/fgene.2017.00198
3. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodriguez JI, Alonso-Dominguez R et al. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. Journal of Hypertension.

2020;38(6):1110–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002373
4. Yang W, Lu J, Yang L, Zhang J. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article. Iranian Journal of Public Health. 2015;44(11):1445–52. PMID: 26744701
5. Abouelfath R, Habbal R, Laaraj A, Khay K, Harraka M, Nadifi S. *ACE* insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. Gene. 2018; 658:178–83. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.028
6. Luo J-Q, Wen J-G, Zhou H-H, Chen X-P, Zhang W. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene G894T Polymorphism and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 34 Studies Involving 21068 Subjects. PLoS ONE. 2014;9(1): e87196. DOI: 10.1371/journal.pone.0087196
7. Cheng Y, An B, Jiang M, Xin Y, Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Hepatitis Monthly. 2015;15(3): e26818. DOI: 10.5812/hepatmon.26818
8. Xu Q, Yuan F, Shen X, Wen H, Li W, Cheng B et al. Polymorphisms of C242T and A640G in *CYBA* Gene and the Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2014;9(1):e84251. DOI: 10.1371/journal.pone.0084251
9. Rai H, Parveen F, Kumar S, Kapoor A, Sinha N. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. PLoS ONE. 2014;9(11):e113363. DOI: 10.1371/journal.pone.0113363
10. Buraczynska K, Kurzepa J, Ksiazek A, Buraczynska M, Rejdak K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients. NeuroMolecular Medicine. 2015;17(4):385–90. DOI: 10.1007/s12017-015-8367-5
11. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, Hernández-Juárez J, Bernabe-García M, Leaños-Miranda A et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. Gene. 2019;688: 163–70. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.080
12. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acids Research. 2002;30(10):e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(13):1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
14. Zhong Q, Hu M-J, Cui Y-J, Liang L, Zhou M-M, Yang Y-W et al. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2018;69(7):617–29. DOI: 10.1177/0003319717742544
15. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 94:317–25. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
16. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier R. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Research. 1992;20(6):1433. DOI: 10.1093/nar/20.6.1433-a
17. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. Molecular and Cellular Endocrinology. 2013;378(1–2):1–14. DOI: 10.1016/j.mce.2012.06.021
18. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. Medical Clinics of North America. 2009;93(3):569–82. DOI: 10.1016/j.mcna.2009.02.014
19. Aroor AR, DeMarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA et al. The Role of Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Development of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness. Frontiers in Endocrinology. 2013;4:161. DOI: 10.3389/fendo.2013.00161
20. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25(5):932–43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
21. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF et al. T Regulatory Lymphocytes Prevent Angiotensin II–Induced Hypertension and Vascular Injury. Hypertension. 2011;57(3):469–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162941
22. Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):93–100. [Russian: Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93-100]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-93-100
23. Cheng H-M, Park S, Huang Q, Hoshide S, Wang J-G, Kario K et al. Vascular aging and hypertension: Implications for the clinical application of central blood pressure. International Journal of Cardiology. 2017; 230:209–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.170
24. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020; 7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006
25. Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2015;8(1):23–43. DOI: 10.1007/s12265-014-9597-x
26. Yuan H, Wang X, Xia Q, Ge P, Wang X, Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. International Journal of Neuroscience. 2015;126(6):488–98. DOI: 10.3109/00207454.2015.1036421
27. Bhatti GK, Bhatti JS, Vijayvergiya R, Singh B. Implications of *ACE* (I/D) Gene Variants to the Genetic Susceptibility of Coronary Artery Disease in Asian Indians. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2017;32(2):163–70. DOI: 10.1007/s12291-016-0588-3
28. Hussain M, Awan FR, Gujjar A, Hafeez S, Islam M. A case control association study of *ACE* gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. Clinical and Experimental Hypertension. 2018;40(2):186–91. DOI: 10.1080/10641963.2017.1356842
29. Malueka RG, Dwianingsih EK, Sutarni S, Bawono RG, Bayuangga HF, Gofir A et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischaemic stroke. International Journal of Neuroscience. 2018;128(8):697–704. DOI: 10.1080/00207454.2017.1412962
30. Krishnan R, Sekar D, karunanithy S, Subramanium S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. Genes & Diseases. 2016;3(2):159–63. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
31. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N. Cellular mechanisms of morphological and functional changes of the arterial wall with age and the role of statin therapy in the prevention. Kardiologiia. 2015;55(7):89–96. [Russian: Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике. Кардиология. 2015;55(7):89-96]
32. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. Current Vascular Pharmacology. 2012;10(1):4–18. DOI: 10.2174/157016112798829760
33. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. Journal of Pharmacological Sciences. 2015;129(2):83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002
34. Meza CA, La Favor JD, Kim D-H, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(15):3775. DOI: 10.3390/ijms20153775
35. El Dayem SM, Battah AA, El Bohy AEM, Ahmed S, Hamed M, El Fattah SNA. Nitric Oxide Gene Polymorphism is a Risk Factor for Diabetic Nephropathy and Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019;7(19):3132–8. DOI: 10.3889/oamjms.2019.831

36. Corapcioglu D, Sahin M, Emral R, Celebi ZK, Sener O, Gedik VT. Association of the G894T Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Diabetic Foot Syndrome Foot Ulcer, Diabetic Complications, and Comorbid Vascular Diseases: A Turkish Case–Control Study. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2010;14(4):483–8. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0023
37. Johns R, Chen Z-F, Young L, Delacruz F, Chang N-T, Yu C et al. Meta-Analysis of *NOS3* G894T Polymorphisms with Air Pollution on the Risk of Ischemic Heart Disease Worldwide. Toxics. 2018;6(3):44. DOI: 10.3390/toxics6030044
38. ALrefai AA, Habib MSE, Yaseen RI, Gabr MK, Habeeb RM. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications. Molecular and Cellular Biochemistry. 2016;421(1–2):103–10. DOI: 10.1007/s11010-016-2790-2
39. Campedelli FL, e Silva KSF, Rodrigues DA, Martins JVM, Costa IR, Lagares MH et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with aterosclerosis. Genetics and Molecular Research. 2017;16(2). DOI: 10.4238/gmr16029550
40. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019;13(3):2061–8. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.042
41. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017; 956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
42. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circulation Research. 2016;118(4):620–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
43. Johnson CT, Brewster LP. Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Renin-Angiotensin System. Hospital Practice. 2013;41(2):54–61. DOI: 10.3810/hp.2013.04.1026
44. Wu S-S, Kor C-T, Chen T-Y, Liu K-H, Shih K-L, Su W-W et al. Relationships between Serum Uric Acid, Malondialdehyde Levels, and Carotid Intima-Media Thickness in the Patients with Metabolic Syndrome. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019; 2019:6859757. DOI: 10.1155/2019/6859757
45. Seyedsadjadi N, Berg J, Bilgin AA, Grant R. A Pilot Study Providing Evidence for a Relationship between a Composite Lifestyle Score and Risk of Higher Carotid Intima-Media Thickness: Is There a Link to Oxidative Stress? Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018; 2018:4504079. DOI: 10.1155/2018/4504079
46. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Shestakova M.V., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U. et al. Telomere length and vascular wall in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus. 2014;17(3):31–8. [Russian: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(3):31-8]. DOI: 10.14341/DM2014331-38
47. Zhou Y-Y, Qiu H-M, Yang Y, Han Y-Y. Analysis of risk factors for carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus in Western China assessed by logistic regression combined with a decision tree model. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2020;12(1):8. DOI: 10.1186/s13098-020-0517-8
48. Watanabe K, Ouchi M, Ohara M, Kameda W, Susa S, Oizumi T et al. Change of carotid intima-media thickness is associated with age in elderly Japanese patients without a history of cardiovascular disease. Geriatrics & Gerontology International. 2015;15(8):1023–30. DOI: 10.1111/ggi.12402
49. Paternoster L, Martinez-Gonzalez NA, Charleton R, Chung M, Lewis S, Sudlow CLM. Genetic Effects on Carotid Intima-Media Thickness: Systematic Assessment and Meta-Analyses of Candidate Gene Polymorphisms Studied in More Than 5000 Subjects. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2010;3(1):15–21. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.834366
50. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2007;115(4):459–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
51. Wang W-Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2013;10(1):59–65. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
52. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2012;220(1):128–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
53. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, Sánchez-González J, Macías A et al. Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(12):1371–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.075
54. Husain K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. World Journal of Biological Chemistry. 2015;6(3):209–17. DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.209