

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.13-004.6:616.12-008.331.1]-072-074:616.1-008.1-037]-055.1

ЛЕВКОВИЧ

Татьяна Владимировна

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I И II СТЕПЕНИ:
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИНАМИКА И СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2026

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Пронько Татьяна Павловна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Григоренко Елена Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,

Саливончик Димитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Защита состоится 10 сентября 2026 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. +375 17 302 16 21, e-mail: uchsovnet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « 1 » июня 2026 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.09,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – это глобальная проблема здравоохранения [Agboyibor K. et al., 2025, с. 6]. Будучи одним из наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска, АГ вносит существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, которые среди мужчин трудоспособного возраста значительно выше, чем у женщин [Медведева И. В. и соавт., 2019, с. 330].

Многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) реализуют свои негативные эффекты, воздействуя на стенку артерии, а появление доклинических изменений в артериях является предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф [Miyoshi T. et al., 2021, с. 495; Poredoš P. et al., 2022, с. 31]. Параметры ремоделирования артерий могут демонстрировать гендерные и возрастные отличия, но ранее выполненные исследования не позволяют однозначно интерпретировать результаты [Campos-Agias D. et al., 2021, с. 1155]. Поражение артерий при АГ может проявляться в виде повышения артериальной жесткости, неинвазивными маркерами которой являются каротидно-фemorальная и плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны [Lu Y. et al., 2023, с. 9]. Ввиду выраженной зависимости скорости распространения пульсовой волны от уровня текущего артериального давления, предложен сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), позволяющий нивелировать данный эффект [Budoff M. J. et al., 2021, с. 442]. Остается актуальной задача выявления лабораторных индикаторов неблагоприятных изменений в сосудистой стенке в дополнение к инструментальным маркерам ремоделирования артерий.

Данные о вовлеченности полиморфных вариантов генов в ремоделирование артерий изучены мало и неоднозначны из-за генетического, половозрастного и клинического разнообразия групп [Киндалёва О. Г. и соавт., 2019, с. 724; Rode M. et al., 2020, с. 9]. Зачастую исследования указывают на связь полиморфных вариантов с конечной точкой (инсультом, инфарктом миокарда, реваскуляризацией, смертью), а не с предшествующими этим состояниям изменениями в артериях.

В связи с этим представляет научный интерес исследование инструментальных и лабораторных параметров, характеризующих ремоделирование артерий, и их связей с носительством полиморфных вариантов генов у мужчин с АГ молодого и среднего возраста, а разработка метода определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий позволит осуществить персонифицированный подход к лечению и медицинской профилактике у данной категории пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационное исследование выполнено в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательской работы БРФФИ № М23-078 «Роль полиморфизмов генов ТФР $\beta 1$, коллагена IV типа, эндотелина-1 и вазоактивных биомаркеров в ремоделировании артерий у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией (срок выполнения: 02.05.2023–31.03.2025, № государственной регистрации 20231292) и научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Ассоциация модифицируемых и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами жесткости артерий, определяющих синдром раннего сосудистого старения у лиц разных возрастных категорий» (срок выполнения: 01.01.2021–30.12.2025, № государственной регистрации 20213715).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: оценка инструментальных и лабораторных характеристик ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени, определение их связи с факторами сердечно-сосудистого риска и динамики параметров ремоделирования артерий.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности ремоделирования артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов у пациентов мужского пола с АГ в зависимости от возраста и степени АГ.
2. Определить ассоциации между параметрами ремоделирования артерий и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного обмена, содержанием трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа, эндотелина-1.
3. Выявить частоту встречаемости генотипов полиморфных вариантов *C(-509)T*, *T869C*, *G915C* гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGFB1*), *A110186299G* гена $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (*COL4A1*) и *G5665T* гена эндотелина-1 (*EDN1*) у пациентов с АГ I и II степени и в контрольной группе и установить ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с параметрами ремоделирования артерий.

4. Разработать метод определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30-49 лет с АГ I и II степени.

5. Выполнить проспективное наблюдение и оценить особенности динамики параметров ремоделирования артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, установить ассоциации с клиническими, лабораторными параметрами и носительством исследуемых полиморфных вариантов генов *TGFBI*, *COL4A1* и *EDN1*.

Объект исследования: мужчины 30-49 лет с АГ I и II степени; мужчины 30-49 лет, не имеющие ССЗ (контрольная группа (КГ)).

Предмет исследования: параметры ремоделирования артерий, система трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа, эндотелина-1, молекулярно-генетическое тестирование (распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *TGFBI*, *COL4A1* и *EDN1*).

Научная новизна

1. Определены особенности ремоделирования артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, а также содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа и эндотелина-1 в крови у мужчин 30-49 лет с АГ I и II степени.

2. Изучены особенности распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов *C(-509)T*, *T869C*, *G915C* гена *TGFBI*, *A110186299G* гена *COL4A1* и *G5665T* гена *EDN1* у мужчин с АГ I и II степени и в КГ. Полиморфные варианты *C(-509)T*, *T869C* гена *TGFBI*, *A110186299G* гена *COL4A1* исследовались впервые в Республике Беларусь.

3. Впервые исследована связь полиморфных вариантов *C(-509)T*, *T869C*, *G915C* гена *TGFBI*, *A110186299G* гена *COL4A1* с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом, индексом аугментации, каротидно-радиальной скоростью распространения пульсовой волны.

4. Установлены факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с АГ I и II степени. Предложены 2 вида уравнения и перечень мероприятий при выявлении высокого риска атеросклероза сонных артерий.

5. Установлены основные тенденции в динамике параметров ремоделирования артерий у пациентов с АГ I и II степени и в КГ, определено положительное влияние приема блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков на динамику индекса аугментации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ I и II степени 30-39 и 40-49 лет определены различные фенотипы ремоделирования артерий. У пациентов с АГ II степени определялись признаки неблагоприятного ремоделирования артерий в виде более высоких значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, сосудистого возраста, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, большей встречаемости атеросклероза сонных артерий и меньшего значения показателя T, измеренного методом сфигмографии, по сравнению с контрольной группой. У пациентов с АГ I степени отмечалось снижение показателя T по сравнению с мужчинами из контрольной группы, а в возрастной группе 40-49 лет определялась большая толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и чаще выявлялся атеросклероз сонных артерий. Патологические значения индекса аугментации выявлялись как у пациентов с АГ, так и у лиц контрольной группы.

2. Установлено более высокое содержание эндотелина-1 у пациентов с АГ I и II степени в возрасте 30-39 лет по сравнению с лицами контрольной группы, более высокое содержание коллагена IV типа у пациентов с АГ и атеросклерозом сонных артерий по сравнению с таковыми без атеросклероза сонных артерий. Показатели липидного обмена, а также поведенческие факторы риска и длительность их воздействия были ассоциированы с параметрами ремоделирования артерий у обследованных лиц.

3. Встречаемость генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C(-509)T*, *T869C*, *G915C* гена *TGFBI*, *A110186299G* гена *COL4A1*, *G5665T* гена *EDN1* была сопоставима у пациентов с АГ и лиц контрольной группы. У лиц контрольной группы носительство генотипа *CC* полиморфного варианта *C(-509)T* гена *TGFBI* ассоциировано с более высокими показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны, носительстве генотипа *TT* полиморфного варианта *T869C* гена *TGFBI* – с более низкими показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса.

4. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с развитием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ, были возраст пациента, содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови, носительство генотипа *TT* полиморфного варианта *C(-509)T* гена *TGFBI*, содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и величина систолического артериального давления.

5. При проспективном наблюдении в течение 13 месяцев у пациентов с АГ I степени 30-49 лет и у лиц контрольной группы 30-39 лет произошло увеличение индекса аугментации, которое у пациентов с АГ было связано с наличием ожирения, в контрольной группе – с содержанием холестерина,

не связанного с липопротеинами высокой плотности, уровнем пульсового артериального давления и избыточной массой тела. Снижение индекса аугментации у пациентов с АГ было связано с приемом блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем соискателем сформулированы тема диссертации, цель и задачи исследования, основные выводы и положения, выносимые на защиту, разработан дизайн исследования.

Автором разработана первичная учетная документация, выполнен патентно-информационный поиск, анализ научных источников по теме диссертации, осуществлены набор мужчин в исследуемые группы и их клиническое обследование. Самостоятельно проведено определение параметров ремоделирования артерий на объемном сфигмометре VaSera VS-1500 и реографе «Импекард-М». Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнены совместно с врачом кабинета ультразвуковой диагностики рентгеновского отделения государственного учреждения «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» А. В. Мелешко [4–А, 6–А, 11–А, 16–А, 17–А]. Соискатель принимал участие в выполнении иммуноферментного и иммунотурбидиметрического анализа крови на базе клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» под руководством И. Л. Парай [1–А, 11–А, 15–А, 18–А, 20–А, 21–А] и О. Н. Бородавко [4–А, 11–А, 12–А, 15–А, 18–А, 19–А, 21–А, 22–А], а также в проведении молекулярно-генетического исследования на базе отраслевой лаборатории молекулярной медицины учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» под руководством старшего научного сотрудника О. В. Горчаковой [2–А, 12–А, 18–А, 19–А, 22–А] и на базе ОДО «Праймтех» под руководством А. С. Бабенко [2–А, 5–А, 6–А, 12–А, 14–А, 19–А, 22–А] (вклад диссертанта 80%). Автором сформирована компьютерная база данных, осуществлена обработка статистических данных при консультативно-методической помощи старшего преподавателя кафедры медицинской и биологической физики учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» А. В. Копыцкого [6–А, 7–А, 24–А], вклад диссертанта – 80%.

Основные научные результаты по материалам диссертационного исследования изложены в 23 статьях и тезисах докладов [1–А-23–А], 1 инструкции [24–А], вклад диссертанта – 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты научных исследований доложены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Фокус на коморбидность в период пандемии COVID-19» (Гродно, 2022); XIV международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные медицинские технологии в оказании медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара» (Минск, 2023); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2023); круглом столе «Метаболические эффекты стресса: механизмы, регуляция, стресс-протекция» (Гродно, 2023); Межвузовском научном симпозиуме с международным участием, посвященном 110-летию со дня рождения члена-корреспондента НАН Беларуси Н. И. Аринчина (Гродно, 2024); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2024); Междисциплинарной научно-практической конференции, посвященной 170-летию со дня рождения академика М. В. Яновского, совместно с IV-й научно-практической конференцией «Гемореология, гемостаз, сосудистая биология» (Санкт-Петербург, 2024).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь «Гродненская центральная городская поликлиника», «Городская поликлиника № 1 г. Гродно», «Городская поликлиника № 3 г. Гродно», «Городская поликлиника № 5 г. Гродно», в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 5 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликованы 24 печатные работ общим объёмом 7,55 авторского листа: 7 статей объёмом 6,13 авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 10 статей и 6 тезисов в сборниках научных трудов и материалах съездов, конференций объёмом 1,31 авторского листа; 1 инструкция по применению объёмом 0,11 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного

исследования, пяти глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 278 использованных источников (на русском языке – 61, на иностранном языке – 217), список публикаций соискателя ученой степени – 24 работы (4 страницы). Основная часть диссертации занимает 97 страниц, список литературы – 26 страниц. Диссертационная работа иллюстрирована 10 рисунками (4 страницы), содержит 27 таблиц (15,5 страниц), 2 приложения (7 страниц). Полный объем диссертации – 134 страницы компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – проспективное обсервационное когортное одноцентровое клиническое исследование, которое включало два этапа. На 1-м этапе выполнена оценка ассоциаций между параметрами ремоделирования артерий и исследуемыми показателями у пациентов с АГ и в КГ, а также определены факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ. На 2-м этапе определены особенности динамики некоторых параметров ремоделирования артерий.

Обследовано 207 лиц мужского пола в возрасте 30-49 лет, из них 67 мужчин, не имеющих ССЗ (КГ), и 140 пациентов с АГ, которые в зависимости от возраста и степени АГ были разделены на 6 групп: группа IA – 43 мужчины КГ в возрасте 30-39 лет; группа IB – 46 пациентов с АГ I степени в возрасте 30-39 лет; группа IC – 23 пациента в возрасте 30-39 лет с АГ II степени; группа IIА – 24 мужчины КГ в возрасте 40-49 лет; группа IIВ – 39 пациентов с АГ I степени в возрасте 40-49 лет; группа IIС – 32 пациента в возрасте 40-49 лет с АГ II степени.

Критерии невключения группы с АГ: наличие АГ III степени, вторичных гипертензий, фибрилляции-трепетания предсердий; недостаточность кровообращения выше N2A по Василенко–Стражеско и выше функционального класса II по NYHA; острые и хронические формы ишемической болезни сердца; острое нарушения мозгового кровообращения; атеросклероз артерий нижних конечностей; ожирение 3-й степени; сахарный диабет, эндокринная патология с нарушением функции органов; острые инфекционные заболевания на момент осмотра и в течение 3 месяцев, предшествовавших исследованию; онкологические заболевания; скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕPI, 2021) <60 мл/мин/1,73 м²; печеночная недостаточность; варикозная болезнь нижних конечностей; системные заболевания соединительной ткани; наличие когнитивных расстройств, препятствующих контакту с пациентом;

отказ от участия в исследовании. Критерии исключения из группы с АГ: показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $\leq 0,9$; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. Критерии исключения из КГ: выявление атеросклеротических бляшек (АСБ) методом дуплексного сканирования; ЛПИ $\leq 0,9$; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Клиническое обследование пациентов включало осмотр, сбор анамнеза жизни и заболевания, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *TGFB1* (*C(-509)T*, *T869C*, *G915C*), гена *COL4A1* (*A110186299G*) был выполнен у 204 лиц (65 лиц КГ и 139 пациентов с АГ I и II степени, составивших группу АГ). Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *EDN1* (*G5665T*) выполнен у 202 лиц (65 лиц КГ и 137 пациентов группы АГ).

Для оценки связей тревоги и депрессии с параметрами ремоделирования артерий проведено анкетирование 161 мужчины: 54 – из КГ; 68 – с АГ I степени, составивших группу АГI; 39 – с АГ II степени, составивших группу АГII.

Проспективное наблюдение продолжалось 13 [12; 16] месяцев. В повторном измерении параметров ремоделирования артерий приняли участие 183 мужчины (61 мужчина КГ и 122 пациента с АГ), которые составили 6 групп: группа IA – 38 мужчин КГ 30-39 лет; группа IB – 38 пациентов с АГ I степени 30-39 лет; группа IC – 21 пациент с АГ II степени 30-39 лет; группа IIA – 23 мужчины КГ 40-49 лет; группа IIB – 35 пациентов с АГ I степени 40-49 лет; группа IIC – 28 пациентов с АГ II степени 40-49 лет.

Содержание аполипопротеина В (апоВ) и аполипопротеина А1 (апоА1), липопротеина (а) (Лп (а)) определялось в плазме венозной крови с помощью набора реагентов производства Spinreact, Испания (Ref: 1003013, 1003012 и 1107020 соответственно) на химическом анализаторе Mindray BS-480. Содержание эндотелина-1, коллагена IV типа и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) в плазме венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов согласно инструкции производителя (FineTest, Китай) на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия).

СЛСИ, индекс аугментации (ИА), ЛПИ, показатель T измеряли на аппарате VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония), каротидно-радиальную скорость распространения пульсовой волны (крСРПВ) определяли с помощью аппарата «Импекард-М». Для определения наличия АСБ в сонных артериях и измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) использовался метод дуплексного сканирования ультразвуковым аппаратом высокого класса SonoScape S20Exp (Китай) по стандартному протоколу.

Для генотипирования полиморфных вариантов *C(-509)T (rs1800469)*, *T869C (rs1800470)*, *G915C (rs1800471)*, *A110186299G (rs565470)* использовали реагенты производства ОДО «Праймтех» (Беларусь); оборудование для ПЦР – CFX96 (Bio Rad, США). Генотипирование для определения полиморфных локусов *G5665T (rs5370)* гена *EDN1* проводили с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», РФ) в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы RotorGeneQ 5 plexHRM, QIAGEN (Германия).

Исследование тревожности проводилось субъективно с помощью теста Спилберга–Ханина, уровень депрессии оценивался с помощью шкалы депрессии Бека, использовалась версия 1996 года (Beck Depression Inventory II).

Статистический анализ полученных данных осуществлен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., SNAXAR207F394425FAQ, США) и языка программирования R 4.3 (с библиотеками расширения «pROC» и «glmtoolbox»). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Основные результаты исследования

Выявлены различные фенотипы ремоделирования артерий у лиц 30-39 лет и 40-49 лет.

Таблица 1 – Показатели, характеризующие состояние артериальной стенки у мужчин 30-39 лет, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Группа			p
	IA, n=43	IB, n=46	IC, n=23	
СЛСИ	6,8 (6,3; 7,0)	6,5 (6,1; 7,2)	7,1 (6,6; 7,8)* &&	0,002
Сосудистый возраст, лет	32 (27; 32)	32 (27; 37)	37 (32; 42)*** &&&	0,001
ЛПИ	1,10 (1,06; 1,14)	1,11 (1,06; 1,15)	1,14 (1,06; 1,17)	0,86
ИА	0,82 (0,72; 0,84)	0,84 (0,78; 0,91)	0,89 (0,79; 0,97)*	0,006
Т, мс	201 (194; 213)	192 (182; 202)*	176 (165; 196)**** &	<0,0001
крСРПВ, м/с	6,5 (3,1; 8,4)	7,9 (5,8; 9,7)	9,1 (7,8; 12,0)**	0,002
ТКИМ ОСА, мм	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,6 (0,5; 0,6)*	0,03
Встречаемость АСБ в сонных артериях, %	0,0	6,5	17,4*	0,02

Примечания –

1 * – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; **** – p<0,0001;

2 & – статистически значимые различия по сравнению с группой IB, где & – p<0,05; && – p<0,01; &&& – p<0,001.

Как видно из таблицы 1, мужчины с АГ II степени отличались от лиц КГ по СЛСИ ($p=0,01$), сосудистому возрасту ($p=0,003$), ИА ($p=0,004$), показателю Т ($p<0,0001$), крСРПВ ($p=0,001$), ТКИМ ОСА ($p=0,03$) и встречаемости АСБ в брахиоцефальных артериях (БЦА) ($p=0,04$), а пациенты с АГ I степени – по показателю Т ($p=0,01$).

СЛСИ 8,0-8,9 был выявлен у 26,1% пациентов из группы IC, СЛСИ ≥ 9 не определялся у лиц 30-39 лет; ИА >1 определялся у 7,0% лиц группы IA, у 10,9% группы IB, 26,1% группы IC группы ($p\geq 0,05$).

Таблица 2 – Показатели, характеризующие состояние артериальной стенки у мужчин 40-49 лет, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Группа			P
	IIA, n=24	IIB, n=39	IIC, n=32	
СЛСИ	7,3 (6,8; 7,6)	7,3 (7,0; 7,8)	7,8 (7,2; 8,3) Ψ	0,04
Сосудистый возраст, лет	42 (37; 42)	42 (42; 47)	47 (42; 52) Ψ	0,03
ЛПИ	1,15 (1,10; 1,18)	1,13 (1,11; 1,16)	1,11 (1,06; 1,14) Ψ	0,04
ИА	0,87 (0,81; 0,95)	0,94 (0,85; 1,04)	0,94 (0,86; 1,10)	0,09
Т, мс	191 (182; 199)	184 (174; 189) Ψ	168 (149; 180) ΨΨΨΨ §	$<0,0001$
крСРПВ, м/с	8,4 (4,8; 9,1)	7,9 (6,2; 10,3)	7,8 (3,7; 9,6)	0,55
ТКИМ ОСА, мм	0,5 (0,4; 0,5)	0,6 (0,5; 0,8) Ψ	0,7 (0,6; 0,8) ΨΨΨΨ §	$<0,0001$
Встречаемость АСБ в сонных артериях, %	0,0	46,2 ΨΨΨ	43,8 ΨΨ	$<0,0001$

Примечания –

1 Ψ – статистически значимые различия по сравнению с группой IIA, где Ψ – $p<0,05$; ΨΨ – $p<0,01$; ΨΨΨ – $p<0,001$; ΨΨΨΨ – $p<0,0001$;

2 § – статистически значимые различия по сравнению с группой IIB, где § – $p<0,05$.

Согласно таблице 2, пациенты с АГ I степени отличались от лиц КГ по показателю Т ($p=0,03$), ТКИМ ОСА ($p=0,04$) и частоте АСБ в БЦА ($p=0,0003$), пациенты с АГ II степени – по СЛСИ ($p=0,04$), сосудистому возрасту ($p=0,04$), ЛПИ ($p=0,03$), показателю Т ($p<0,0001$), ТКИМ ОСА ($p<0,0001$) и встречаемости АСБ в БЦА ($p=0,002$).

Встречаемость показателей СЛСИ 8-8,9 была сопоставима в группах IIA, IIB и IIC ($p\geq 0,05$), СЛСИ ≥ 9 определен у 2,6% пациентов из группы IIB и 9,4% из IIC, ИА >1 выявлен у 16,7% лиц из группы IIA, 38,5% из группы IIB и 43,8% из IIC ($p\geq 0,05$).

Содержание эндотелина-1, коллагена IV типа и ТФРβ1 в КГ и у пациентов с АГ I и II степени представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание эндотелина-1, коллагена IV типа и ТФРβ1 в крови, Me (Q1; Q3)

Показатель	IA, n=43	IB, n=46	IC, n=23	p	IIA, n=24	IIВ, n=39	IIС, n=32	p
Эндотелин-1, пг/мл	6,3 (3,8; 9,8)	13,3 (8,4; 30,7) ***	13,5 (8,4; 26,2) *	0,0003	12,8 (8,2; 18,0) **	10,0 (5,0; 31,3)	11,3 (6,7; 28,8)	0,74
ТФРβ1, пг/мл	487,6 (392,5; 711,7)	490,9 (353,4; 846,7)	566,8 (334,8; 829,1)	0,92	477,3 (359,9; 810,0)	490,7 (359,0; 850,0)	506,3 (386,4; 800,8)	0,96
Коллаген IV типа, нг/мл	9,3 (6,6; 13,6)	10,1 (6,3; 17,5)	10,7 (8,0; 15,8)	0,51	10,1 (6,1; 16,1)	11,2 (6,3; 18,2)	11,9 (8,2; 15,4)	0,62

Примечание – * – статистически значимые различия по сравнению с группой IA, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Содержание коллагена IV типа выше у пациентов с АГ при выявлении атеросклероза сонных артерий по сравнению с пациентами с АГ без атеросклероза сонных артерий (13,0 (8,2; 18,3) нг/мл и 10,0 (6,5; 15,0) нг/мл соответственно, $p=0,02$), выявлена корреляция между содержанием коллагена IV типа и холестерина (ХС) ЛПНП ($R_s=0,41$, $p=0,01$) у пациентов с АГ и АСБ сонных артерий.

Содержание ХС ЛПНП (в ммоль/л) в группе IA составило 3,0 (2,3; 3,8), в группе IB – 3,1 (2,7; 3,8), в IC – 3,3 (2,6; 4,4), в IIA – 3,5 (3,0; 4,1), IIВ – 3,4 (2,8; 4,4), IIС – 3,5 (3,0; 4,1), превышение ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л определялось соответственно у 48,8%, 63,0%, 56,5%, 75,0%, 64,1% и 75,0% лиц. В группе IA содержание Лп (а) (в мг/дл) и апоВ (в г/л) было 10,2 (4,4; 17,7) и 0,88 (0,72; 1,20), в группе IB – 10,3 (4,9; 24,5) и 0,92 (0,69; 1,04), в группе IC – 14,3 (6,3; 20,5) и 0,89 (0,79; 1,44), в группе IIA – 8,7 (5,3; 13,2) и 0,94 (0,78; 1,25), IIВ – 13,0 (5,5; 24,1) и 0,93 (0,84; 1,20), IIС – 11,5 (6,5; 21,2) и 1,01 (0,83; 1,24) соответственно.

У пациентов с АГ (объединенные группы IB, IIВ, IC и IIС) апоВ коррелировал с сосудистым возрастом ($R_s=0,3$, $p=0,02$), ТКИМ ($R_s=0,54$, $p=0,01$), ИА ($R_s=0,25$, $p=0,046$); с ТКИМ также коррелировало содержание общего холестерина (ОХ) ($R_s=0,58$, $p=0,0004$), ХС ЛПНП ($R_s=0,54$, $p=0,002$), ХС неЛПВП ($R_s=0,52$, $p=0,002$). В КГ (объединенные группы IA и IIA) с ТКИМ коррелировали апоВ ($R_s=0,55$, $p=0,00003$), ОХ ($R_s=0,32$, $p=0,02$), ХС ЛПНП ($R_s=0,33$, $p=0,02$), ХС неЛПВП ($R_s=0,34$, $p=0,01$), а с крСРПВ коррелировал апоВ ($R_s=0,26$, $p=0,04$).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлено, что у пациентов с АГ I степени длительность употребления алкоголя связана со значениями СЛСИ ($\beta=0,05$, 95% ДИ 0,023–0,081; $p=0,0007$), t_b ($\beta=-0,92$, 95% ДИ -1,31–-0,52; $p=0,00003$) и ИА ($\beta=0,007$, 95% ДИ 0,0008–0,014; $p=0,03$). У пациентов с АГ II степени ИА связан с длительностью курения ($\beta=0,013$, 95% ДИ 0,0001–0,02; $p=0,04$) и ИМТ ($\beta=0,014$, 95% ДИ 0,004–0,02; $p=0,007$).

Частота встречаемости генотипов и аллелей исследуемых генов была сопоставима у пациентов с АГ и лиц КГ.

Выявлено, что в КГ у носителей генотипа *CC* полиморфного варианта *C(-509)T* гена *TGFBI* СЛСИ и крСРПВ были выше (7,1 (6,8; 7,5) и 8,6 (3,8; 10,6) м/с соответственно) по сравнению с носителями *CT+TT* генотипов (6,8 (6,5; 7,1), $p=0,04$ и 6,4 (3,0; 8,0) м/с, $p=0,01$ соответственно); при носительстве генотипа *TT* полиморфного варианта *T869C* СЛСИ был меньше по сравнению с *CT+CC* генотипами (6,5 (6,2; 6,8) и 7,0 (6,5; 7,3) соответственно, $p=0,02$). В КГ более высокие показатели ЛПИ определялись при носительстве генотипа *AA* полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1* при сравнении с генотипами *AG+GG* (1,12 (1,10; 1,19) и 1,10 (1,05; 1,13) соответственно, $p=0,04$). У пациентов с АГ не выявлено ассоциаций между носительством генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов и параметрами ремоделирования артерий.

Для определения вероятности развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин с АГ I и II степени построено уравнение обобщенной линейной регрессии с логит-функцией связи и бинарным откликом на основании наблюдений за выборкой из 139 пациентов, параметры которой с указанием отношения шансов (ОШ) представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры регрессионной модели определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с АГ I и II степени

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Свободный член	-20,139	<0,0001	-	-
Возраст пациента на момент обследования, полных лет (Y_1)	0,248	<0,0001	1,282	1,172-1,422
ТФР β_1 в венозной крови, пг/мл (Y_2)	0,001	0,002	1,001	1,001-1,002
Носительство генотипа <i>CT</i> полиморфного варианта <i>C(-509)T</i> (<i>rs1800469</i>) гена <i>TGFBI</i> (Y_3)	0,283	0,538	1,327	0,543-3,336
Носительство генотипа <i>TT</i> полиморфного варианта <i>C(-509)T</i> (<i>rs1800469</i>) гена <i>TGFBI</i> (Y_4)	1,531	0,046	4,622	1,060-21,904
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст. (Y_5)	0,037	0,014	1,038	1,009-1,071
ХС ЛПНП, ммоль/л (Y_6)	0,893	0,0003	2,442	1,545-4,100

Вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий (p), согласно модели (1), для данного пациента находится следующим образом:

$$p=1/[1+\exp(-z)], \quad (1)$$

где $z=(-20,139)+0,248\times Y_1+0,001\times Y_2+0,283\times Y_3+1,531\times Y_4+0,037\times Y_5+$
 $+0,893\times Y_6$,

где Y_1 – возраст по паспорту, полных лет;

Y_2 – уровень ТФРβ1 в плазме венозной крови, пг/мл;

Y_3 – носительство генотипа СТ полиморфного варианта C(-509)T гена *TGFBI*;

Y_4 – носительство генотипа TT полиморфного варианта C(-509)T гена *TGFBI*;

Y_5 – САД, мм рт. ст.;

Y_6 – ХС ЛПНП, ммоль/л.

При $p\geq 0,4902$ принимается решение об отнесении испытуемого к группе высокой вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий. Чувствительность метода составляет 78,95%, специфичность – 78,67%, точность – 78,76%, площадь под ROC-кривой – 0,865 (0,796-0,935, $p<0,001$) (рисунок 1).

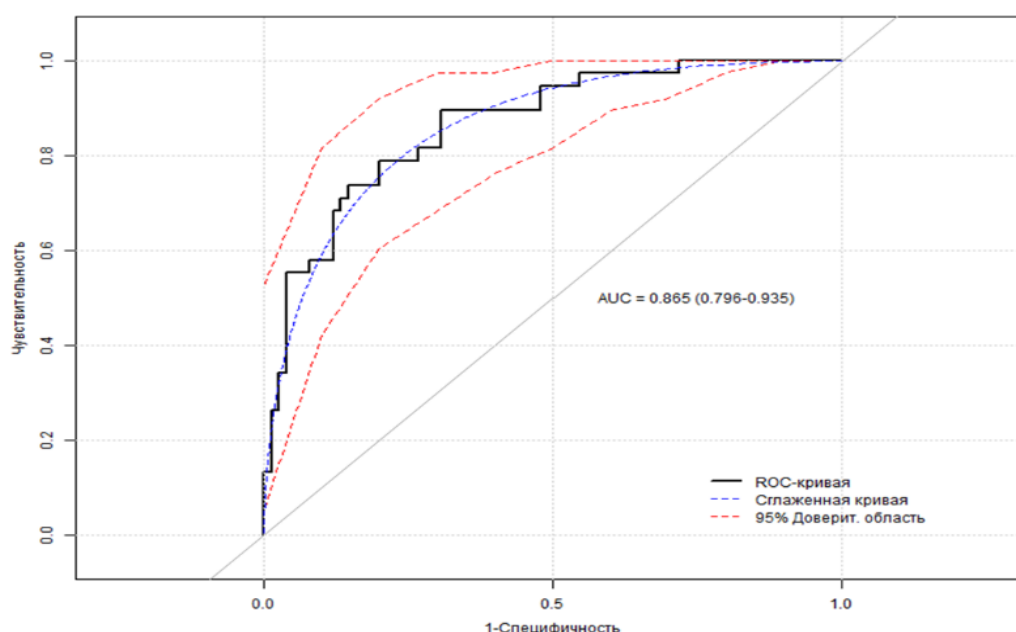


Рисунок 1 – ROC-кривая модели определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет

Для врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с АГ, может быть предложена следующая модель определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий, разработанная на основании наблюдений за выборкой из 140 пациентов (2):

$$p=1/[1+\exp(-z)], \quad (2)$$

где $z=(-18,656)+0,209\times X_1+0,035\times X_2+0,798\times X_3$,

где X_1 – возраст по паспорту, полных лет;

X_2 – САД, мм рт. ст.;

X_3 – ОХ, ммоль/л.

В таблице 5 представлены оценки регрессионных коэффициентов модели и соответствующие отношения шансов.

Таблица 5 – Параметры регрессионной модели определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с АГ I и II степени, разработанной для врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с АГ

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Свободный член	-18,656	<0,0001	-	-
Возраст по паспорту, полных лет (X_1)	0,209	<0,0001	1,233	1,137-1,351
САД, мм рт. ст. (X_2)	0,035	0,017	1,035	1,007-1,067
ОХ, ммоль/л (X_3)	0,798	0,0001	2,222	1,544-3,356

При $p \geq 0,4781$ вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30-49 лет с АГ высокая. Чувствительность метода составляет 76,92%, специфичность – 76,32%, точность – 76,52%, площадь под ROC-кривой – 0,847 (0,775-0,919) (рисунок 2).

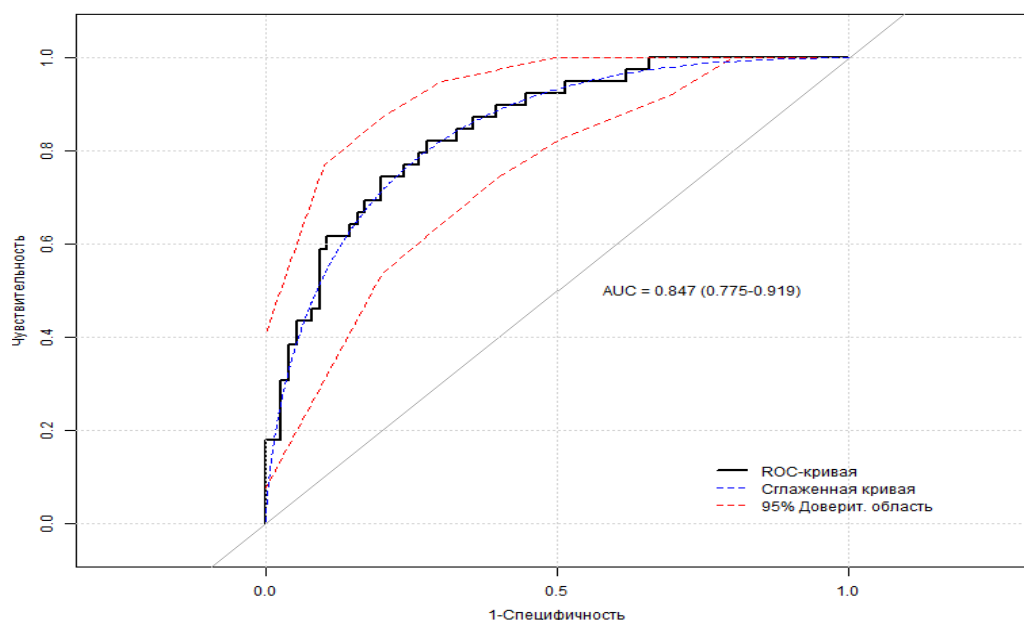


Рисунок 2 – ROC-кривая модели определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет, разработанной для врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с АГ

Результаты анализа опросника MMAS-8 показали крайне низкую приверженность к терапии среди пациентов с АГ I – 1 (0; 5) балл и с АГ II – 1,5 (0; 5) балла ($p=0,75$).

При проспективном наблюдении выявлено, что ИА изменялся разнонаправленно: увеличение определено у 83 (68,0%) пациентов с АГ и у 38 (62,3%) лиц КГ, у остальных мужчин ИА уменьшился или остался на том же уровне. У пациентов с АГ I степени 30-39 лет медиана значений ИА изменилась с 0,84 (0,75; 0,94) до 0,94 (0,84; 1,07) ($p<0,0001$) и произошло увеличение частоты патологических показателей ИА с 13,2% до 34,2%, $p=0,01$; у пациентов с АГ

I степени 40-49 лет значения ИА изменились с 0,94 (0,85; 1,04) до 0,99 (0,90; 1,18), $p=0,04$; у лиц из КГ 30-39 лет ИА увеличился с 0,82 (0,72; 0,84) до 0,86 (0,81; 1,01), $p=0,001$, а ЛПИ уменьшился с 1,10 (1,06; 1,14) до 1,07 (1,02; 1,14), $p=0,026$.

На увеличение ИА у пациентов с АГ влияло наличие ожирения ($\beta=1,462$, ОШ 4,31 (95% ДИ 1,50–13,37); $p=0,008$, AUC=0,638), но приём блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) уменьшал вероятность роста ИА ($\beta=-1,117$, ОШ 0,3273 (95% ДИ 0,13–0,7); $p=0,012$, AUC=0,602). Обнаружено, что у пациентов с АГ, у которых не произошло увеличения ИА, прием лекарственных средств из группы БРА и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков ассоциирован со снижением ИА ($\beta=1,270$, ОШ 3,56 (95% ДИ 1,63–8,36), $p=0,002$, AUC=0,618 и $\beta=0,849$, ОШ 2,34 (95% ДИ 1,15–4,89), $p=0,021$, AUC=0,652 соответственно).

У мужчин из КГ увеличение ИА в динамике ассоциировано с пульсовым артериальным давлением ($\beta=0,173$, ОШ 1,19 (95% ДИ 1,08–1,33); $p=0,0009$, AUC=0,711), уровнем ХС неЛПВП ($\beta=0,772$, ОШ 2,16 (95% ДИ 1,24–4,05); $p=0,01$, AUC=0,675) и наличием избыточной массы тела ($\beta=1,371$, ОШ 3,94 (95% ДИ 1,53–10,84); $p=0,006$, AUC=0,675).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с АГ II степени 30-39 лет при сравнении с КГ выявлены более высокие показатели СЛСИ ($p=0,01$), сосудистого возраста ($p=0,003$), ИА ($p=0,004$), крСРПВ ($p=0,001$), ТКИМ ОСА ($p=0,03$), большая встречаемость АСБ БЦА (17,4% и 0% соответственно, $p=0,04$) и меньшие значения показателя Т ($p<0,0001$), в то время как пациенты с АГ I степени отличались от КГ только по показателю Т ($p=0,01$). Пограничные значения СЛСИ определялись у 26,1% пациентов с АГ II степени, что чаще по сравнению с КГ (0%, $p=0,001$) и пациентами с АГ I степени (0%, $p=0,0002$), патологических показателей СЛСИ не выявлено у лиц в возрастной группе 30-39 лет. Патологические показатели ИА определялись у лиц 30-39 лет в КГ в 7% случаев, у пациентов с АГ I степени – в 10,9%, у пациентов с АГ II степени – в 26,1%. У пациентов с АГ II степени 40-49 лет при сравнении с КГ выявлены более высокие показатели СЛСИ ($p=0,04$), сосудистого возраста ($p=0,04$), ТКИМ ОСА ($p<0,0001$), большая частота АСБ в БЦА (43,8% и 0% соответственно, $p=0,002$) и меньший ЛПИ ($p=0,03$) и Т ($p<0,0001$), а у пациентов с АГ I степени – меньший показатель Т ($p=0,03$), большая ТКИМ ($p=0,04$), большая встречаемость АСБ в БЦА (46,2%, $p=0,0003$). Патологические значения СЛСИ определены у 2,6% пациентов с АГ I и у 9,4% пациентов с АГ II степени, пограничные показатели СЛСИ – у 12,5% мужчин КГ, 17,9% лиц с АГ I степени и 34,4% лиц с АГ II степени. Патологические показатели ИА определялись у лиц КГ 40-49 лет – 16,7%,

у пациентов с АГ I степени 40-49 лет – 38,5%, у пациентов с АГ II степени 40-49 лет – 43,8% [4–А, 8–А, 10–А, 11–А, 23–А].

2. У мужчин 30-39 лет содержание эндотелина-1 было выше среди пациентов с АГ I и II степени (13,3 (8,4; 30,7) пг/мл и 13,5 (8,4; 26,2) пг/мл соответственно) по сравнению со лицами КГ (6,3 (3,8; 9,8) пг/мл), $p=0,0004$ и $p=0,02$ соответственно, а среди мужчин КГ 40-49 лет – выше (12,8 (8,2; 18,0) пг/мл), чем у лиц 30-39 лет ($p=0,003$). У пациентов с АГ и АСБ сонных артерий содержание коллагена IV типа было выше, чем при отсутствии АСБ (13,0 (8,2; 18,3) нг/мл и 10,0 (6,5; 15,0) нг/мл соответственно, $p=0,02$) [4–А, 6–А, 15–А, 17–А, 21–А].

3. Превышение ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л у лиц 30-39 лет выявлено у 48,8% в КГ, 63,0% в группе АГ I степени, у 56,5% мужчин с АГ II степени, а в возрасте 40-49 лет – у 75,0% лиц КГ, 64,1% пациентов с АГ I степени, у 75,0% пациентов с АГ II степени. У пациентов с АГ и у лиц КГ обнаружены корреляции между ТКИМ и апоВ ($R_s=0,54$, $p=0,01$ и $R_s=0,55$, $p<0,0001$ соответственно), ОХ ($R_s=0,58$, $p=0,0004$ и $R_s=0,32$, $p=0,02$ соответственно), ХС ЛПНП ($R_s=0,54$, $p=0,002$ и $R_s=0,33$, $p=0,02$ соответственно), ХС неЛПВП ($R_s=0,52$, $p=0,002$ и $R_s=0,34$, $p=0,01$ соответственно). Установлена связь некоторых поведенческих факторов с параметрами ремоделирования артерий: у пациентов с АГ I степени длительность употребления алкоголя связана со значениями СЛСИ ($\beta=0,05$ (95% ДИ 0,023–0,081); $p=0,0007$), t_b ($\beta=-0,92$ (95% ДИ -1,31–-0,52); $p=0,00003$) и ИА ($\beta=0,007$ (95% ДИ 0,0008–0,014); $p=0,03$), а t_b связан с уровнем ситуативной ($\beta=-0,43$ (95% ДИ -0,72–-0,13); $p=0,005$) и личностной ($\beta=-0,48$ (95% ДИ -0,88–-0,09); $p=0,02$) тревожности. У пациентов с АГ II степени ИА ассоциирован с длительностью курения ($\beta=0,013$ (95% ДИ 0,0001–0,02); $p=0,04$) и ИМТ ($\beta=0,014$ (95% ДИ 0,004–0,02); $p=0,007$) [1–А, 3–А, 9–А, 16–А, 20–А].

4. Частота встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов сопоставима среди пациентов с АГ и в КГ. Выявлено, что в КГ у носителей генотипа *CC* СЛСИ и *крСРПВ* выше (7,1 (6,8; 7,5) и 8,6 (3,8; 10,6) м/с соответственно) по сравнению с носителями *СТ+ТТ* генотипов полиморфного варианта *C(-509)T* гена *TGFBI* (6,8 (6,5; 7,1), $p=0,04$ и 6,4 (3,0; 8,0) м/с, $p=0,01$ соответственно); при носительстве генотипа *ТТ* полиморфного варианта *T869C* СЛСИ меньше по сравнению с *СТ+СС* генотипами (6,5 (6,2; 6,8) и 7,0 (6,5; 7,3) соответственно, $p=0,02$). В КГ более высокие показатели ЛПИ определялись при носительстве генотипа *AA* полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1* при сравнении с генотипами *AG+GG* (1,12 (1,10; 1,19) и 1,10 (1,05; 1,13) соответственно, $p=0,04$) [2–А, 5–А, 12–А, 13–А, 14–А, 18–А, 19–А, 22–А].

5. Детерминантами бессимптомного атеросклероза сонных артерий являются следующие переменные: возраст по паспорту, полных лет (ОШ 1,282 (95% ДИ 1,172–1,422); $p<0,0001$); уровень ТФРβ1 в крови, пг/мл (ОШ 1,001 (95% ДИ 1,001–1,002); $p=0,002$); носительство генотипа *ТТ* полиморфного

варианта *C(-509)T* гена *TGFBI* (ОШ 4,622 (95% ДИ 1,060–21,904); $p=0,046$); САД, мм рт. ст. (ОШ 1,038 (95% ДИ 1,009–1,071); $p=0,014$); содержание ХС ЛПНП, ммоль/л (ОШ 2,442 (95% ДИ 1,545–4,100); $p=0,0003$). Чувствительность метода составляет 78,95%, специфичность – 78,67%, точность – 78,76%, площадь под ROC-кривой – 0,865 (0,796–0,935, $p<0,001$), порог отсечения равен 0,4902 [6–А].

6. При оценке динамики параметров ремоделирования артерий у мужчин 30-39 лет КГ за время наблюдения увеличился ИА ($p=0,001$) и уменьшился ЛПИ ($p=0,026$). У пациентов с АГ I степени 30-39 лет при повторном измерении отмечался рост ИА ($p<0,0001$) и увеличение частоты патологических показателей ИА ($p=0,01$), у пациентов с АГ I степени 40-49 лет наблюдалось увеличение ИА ($p=0,04$). У пациентов с АГ II степени значимой динамики ИА не выявлено. В КГ увеличение ИА ассоциировано с пульсовым артериальным давлением ($p=0,0009$), уровнем ХС неЛПВП ($p=0,01$) и наличием избыточной массы тела ($p=0,006$). У пациентов с АГ ожирение увеличивало, а прием БРА уменьшал вероятность повышения ИА ($p=0,008$ и $p=0,012$ соответственно), к тому же прием БРА или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков был ассоциирован со снижением ИА ($p=0,002$ и $p=0,021$ соответственно) [7–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для комплексной оценки ремоделирования артерий рекомендуется использование инструментальных (СЛСИ, ИА, ТКИМ ОСА) и лабораторных (содержание эндотелина-1) маркеров с дополнительным определением ситуативной и личностной тревожности, длительности курения, приема алкоголя для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3–А, 4–А, 8–А, 10–А, 11–А, 23–А].

2. Для расчета вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с АГ I и II степени предложена модель, учитывающая возраст по паспорту, полных лет, САД, мм рт. ст., содержание ОХ, ммоль/л: $p=1/[1+\exp^{-((-18,656)+0,209 \times \text{возраст по паспорту, лет} + 0,035 \times \text{САД, мм рт. ст.} + 0,798 \times \text{ОХ, ммоль/л})}]$. Возможность расчета реализована посредством онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе по адресу: https://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/kafedry_38/science/ [6–А, 24–А, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно и учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»].

3. У мужчин с АГ 30-49 лет рекомендуется использование индекса аугментации в качестве раннего маркера ремоделирования артерий и эффективности проводимых лечебных и профилактических мероприятий [7–А].

4. Для предотвращения ремоделирования артерий у пациентов 30-49 лет с АГ I и II степени рекомендуется назначение БРА и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, а также снижение ИМТ менее 30 кг/м² [7–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Особенности липидного обмена у лиц мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, И. Л. Парай, М. В. Ершова // *Здравоохранение*. – 2024. – № 5. – С. 9–16.

2–А. Распределение полиморфных вариантов генов трансформирующего фактора роста $\beta 1$, $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа и эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчакова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2024. – Т. 22, № 5. – С. 423–429.

3–А. Левкович, Т. В. Влияние поведенческих факторов риска на ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Болтач // *Кардиология в Беларуси*. – 2024. – Т. 16, № 5. – С. 437–446.

4–А. Оценка ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией: роль инструментальных и лабораторных маркеров / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, О. Н. Бородавко, А. В. Мелешко // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 114–123.

5–А. Левкович, Т. В. Параметры ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией при носительстве полиморфных вариантов гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 35–45.

6–А. Факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза сонных артерий у мужчин с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Мелешко, А. В. Копыцкий, А. С. Бабенко // *Кардиология в Беларуси*. – 2025. – Т. 17, № 3. – С. 377–388.

7–А. Левкович, Т. В. Динамика параметров ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Копыцкий // *Здравоохранение*. – 2025. – № 8. – С. 52–65.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

8–А. Левкович, Т. В. Параметры жесткости артерий магистрального типа у лиц мужского пола молодого и среднего возраста / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько // *Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 11 нояб. 2021 г. : в 3 т. / Гомельский гос. мед. ун-т ; редкол.: И. О. Стома [и др.]*. – Гомель, 2021. – Вып. 22, т. 1. – С. 104–105. – 1 CD-ROM.

9–А. Левкович, Т. В. Оценка показателей липидного обмена у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 231–232. – 1 CD-ROM.

10–А. Левкович, Т. В. Оценка параметров жесткости артерий у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 230–231. – 1 CD-ROM.

11–А. Параметры сосудистой жесткости и липидного обмена у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом брахиоцефальных артерий / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Болтач, А. В. Мелешко, И. Л. Парай, О. Н. Бородавко // Современные медицинские технологии в оказании медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 195-летию учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова», Минск, 12 окт. 2023 г. / 3-я гор. клин. больница ; редкол.: Н. И. Саевич [и др.]. – Мн., 2023. – С. 159–161. – 1 CD-ROM.

12–А. Ассоциация полиморфизма rs565470 $\alpha 1$ цепи гена коллагена IV типа с уровнем коллагена IV у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчакова, О. Н. Бородавко, А. В. Болтач // Межвузовский научный симпозиум с международным участием, посвященный 110-летию со дня рождения члена-корреспондента НАН Беларуси Н. И. Аринчина, Гродно, 28 февр. 2024 г. : сб. материалов / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук, С. Б. Вольф, В. В. Зинчук. – Гродно, 2024. – С. 140–142. – 1 CD-ROM.

13–А. Ассоциация полиморфизма T869C гена трансформирующего фактора роста В1 с уровнем трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчаков, О. Н. Бородавко, А. В. Болтач // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 16 мая 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук, С. Б. Вольф, В. В. Зинчук. – Гродно, 2024. – С. 67–69. – 1 CD-ROM.

14–А. Левкович, Т. В. Параметры ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией при носительстве полиморфных вариантов генов $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа и эндотелина-1 / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Бабенко // Междисциплинарная научно-практическая конференция, посвященная 170-летию со дня рождения академика М. В. Яновского, совместно

с IV-й научно-практической конференцией «Гемореология, гемостаз, сосудистая биология», Санкт-Петербург, 31 октября – 1 ноября 2024 г. : сб. материалов / Воен.-мед. акад. ; отв. ред. Ш. А. Керимов. – СПб., 2024. – С. 63–67.

15–А. Ассоциации содержания коллагена IV типа с показателями липидограммы у мужчин 30–49 лет / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, О. Н. Бородавко, И. Л. Парай // Микроциркуляция и гемореология : XV Междунар. конф. по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 5–7 июля 2025 г. : материалы науч. конф. / Яросл. гос. пед. ун-т ; науч. ред. А. В. Муравьев. – Ярославль, 2025. – С. 40. – 1 CD-ROM.

16–А. Левкович, Т. В. Ассоциации показателей липидограммы с параметрами ремоделирования артерий у здоровых мужчин и пациентов с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Мелешко // Микроциркуляция и гемореология : XV Междунар. конф. по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 5–7 июля 2025 г. : материалы науч. конф. / Яросл. гос. пед. ун-т ; науч. ред. А. В. Муравьев. – Ярославль, 2025. – С. 41. – 1 CD-ROM.

17–А. Левкович, Т. В. Ассоциации содержания коллагена IV типа с показателями липидограммы у мужчин с артериальной гипертензией и атеросклерозом сонных артерий / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Мелешко // Микроциркуляция и гемореология : XV Междунар. конф. по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 5–7 июля 2025 г. : материалы науч. конф. / Яросл. гос. пед. ун-т ; науч. ред. А. В. Муравьев. – Ярославль, 2025. – С. 42. – 1 CD-ROM.

Тезисы докладов

18–А. Ассоциация полиморфизма G5665T гена эндотелина-1 с уровнем эндотелина-1 у лиц мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, О. В. Горчакова, О. Н. Бородавко, И. Л. Парай, О. И. Кошко // Микроциркуляция и гемореология : XIV междунар. конф. по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 10–11 июля 2023 г. : материалы науч. конф. / Яросл. гос. пед. ун-т ; редкол.: А. В. Муравьев [и др.]. – Ярославль, 2023. – С. 54. – 1 CD-ROM.

19–А. Ассоциация полиморфизма -509C/T гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ с уровнем трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и параметрами сосудистой жесткости у лиц мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчакова, О. Н. Бородавко, А. В. Болтач, О. В. Заблоцкая // V международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023», Москва, 18–19 окт. 2023 г. : тезисы / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2023. – С. 5–6.

20–А. Показатели липидного спектра крови у пациентов с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, И. Л. Парай, М. В. Ершова // Российский национальный конгресс кардиологов 2023, Москва, 21–23 сентября 2023 г. : тезисы / Рос. кардиол. о-во. – М., 2023. – С. 193.

21–А. Уровень эндотелина-1 у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, О. Н. Бородавко, И. Л. Парай, А. В. Болтач, И. А. Кардаш // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28–29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Мн., 2023. – С. 292–293.

22–А. Ассоциация полиморфизма G915C гена трансформирующего фактора роста бета 1 с уровнем трансформирующего фактора роста бета 1 у пациентов с артериальной гипертензией мужского пола / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчакова, О. Н. Бородавко, И. А. Кардаш // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S : Российский национальный конгресс кардиологов 2024, Санкт-Петербург, 26–28 сент. 2024 г. : сб. тез. – С. 47–48.

23–А. Левкович, Т. В. Параметры жесткости артерий у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. В. Болтач // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, спецвып. : Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на Марше 2024» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, 4–6 июня 2024 г. : тез. докл. – С. 221–222.

Инструкция по применению

24–А. Метод определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30–49 лет с эссенциальной артериальной гипертензией I и II степени : инструкция по применению № 003-0125 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26 мая 2025 г. / Т. П. Пронько, Т. В. Левкович, А. В. Копыцкий ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2025. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Ляўковіч Таццяна Уладзіміраўна

Рэмадэляванне артэрыі у мужчын з артэрыяльнай гіпертэнзіяй I і II ступені: інструментальная і лабараторная характарыстыка, дынаміка і сувязь з фактарамі сардэчна-сасудзістай рызыкі

Ключавыя словы: артэрыяльная гіпертэнзія, рэмадэляванне артэрыі, атэрасклероз сонных артэрыі, сардэчна-шчыкалатачны сасудзісты індэкс, фактары рызыкі, паліморфныя варыянты генаў трансфарміруючага фактару росту $\beta 1$ (*TGFBI*), $\alpha 1$ ланцуга калагена IV тыпу (*COL4A1*) і эндатэліну-1 (*EDNI*)

Мэта даследавання: ацэнка інструментальных і лабараторных характарыстык рэмадэлявання артэрыі у мужчын з артэрыяльнай гіпертэнзіяй I і II ступені, вызначэнне іх сувязі з фактарамі сардэчна-сасудзістай рызыкі і дынамікі параметраў рэмадэлявання артэрыі.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: сфігмометр «VaSera VS-1500N», апаратна-праграмны комплекс «Імпекард-М», ультрагукавы апарат «SonoScape S20Exp», хімічны аналізатар «Mindray BS-480», аўтаматычны ІФА-аналізатар «Sunrise Tecan», ампліфікатары «Rotor Gene-Q» і «CFX96 Touch».

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Праведзена комплексная ацэнка рэмадэлявання артэрыі і іх сувязь з фактарамі рызыкі. Устаноўлены асаблівасці размеркавання генатыпаў і алеляў паліморфных локусаў генаў *TGFBI* (*C(-509)T*, *T869C*, *G915C*), *COL4A1* (*A110186299G*) і *EDNI* (*G5665T*), іх сувязь з параметрамі рэмадэлявання артэрыі. Распрацаваны метады вызначэння верагоднасці бессімптомнага атэрасклерозу сонных артэрыі у мужчын 30-49 гадоў з артэрыяльнай гіпертэнзіяй I і II ступені. Даследавана дынаміка сардэчна-шчыкалатачнага сасудзістага індэкса, індэкса аўгментацыі, каратыдна-радыяльнай хуткасці распаўсюджвання пульсавай хвалі, вызначаны фактары, якія ўплываюць на дынаміку індэкса аўгментацыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі дысертацыйнай работы могуць быць выкарыстаны кардыёлагамі, урачамі агульнай практыкі, тэрапеўтамі і іншымі спецыялістамі ў галіне клінічнай медыцыны, прыменены ў навучальным працэсе медыцынскіх вышэйшых навучальных устаноў.

Галіна прымянення: кардыялогія, агульная ўрачэбная практыка, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Левкович Татьяна Владимировна

Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование артерий, атеросклероз сонных артерий, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, факторы риска, полиморфные варианты генов трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGFBI*), $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (*COL4A1*) и эндотелина-1 (*EDNI*)

Цель исследования: оценка инструментальных и лабораторных характеристик ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени, определение их связи с факторами сердечно-сосудистого риска и динамики параметров ремоделирования артерий.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические, статистические.

Использованная аппаратура: сфигмометр «VaSera VS-1500N», аппаратно-программный комплекс «Импекард-М», ультразвуковой аппарат «SonoScape S20Exp», химический анализатор «Mindray BS-480», автоматический ИФА-анализатор «Sunrise Tecan», амплификаторы «Rotor Gene-Q» и «CFX96 Touch».

Полученные результаты и их новизна. Проведена комплексная оценка ремоделирования артерий и их связей с факторами риска. Установлены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *TGFBI* (*C(-509)T, T869C, G915C*), *COL4A1* (*A110186299G*) и *EDNI* (*G5665T*), их связь с параметрами ремоделирования артерий. Разработан метод определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени. Исследована динамика сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, индекса аугментации, каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны, определены факторы, влияющие на динамику индекса аугментации.

Рекомендации по использованию: результаты диссертационной работы могут быть использованы кардиологами, врачами общей практики, терапевтами и другими специалистами в области клинической медицины, применены в учебном процессе медицинских высших учебных заведений.

Область применения: кардиология, общая врачебная практика, терапия.

SUMMARY

Levkovich Tatsiana Vladimirovna

Arterial remodeling in men with grade I and II of arterial hypertension: instrumental and laboratory characteristics, dynamics and relationship with cardiovascular risk factors

Keywords: arterial hypertension, arterial remodeling, carotid atherosclerosis, cardio-ankle vascular index, risk factors, polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGFBI*), $\alpha 1$ chain of type IV collagen (*COL4A1*) and endothelin-1 (*EDN1*) genes

Aim of the study: to evaluate instrumental and laboratory characteristics of arterial remodeling in men with grade I and II of arterial hypertension, determine their relationship with cardiovascular risk factors and the dynamics of arterial remodeling parameters.

Methods of the study: clinical, instrumental, laboratory, molecular-genetic and statistical.

Equipment: sphygmometer «VaSera VS-1500N», hardware and software system «Impekard-M», ultrasound system «SonoScape S20Exp», chemistry analyzer «Mindray BS-480», automated ELISA analyzer «Sunrise Tecan», thermal cyclers «Rotor Gene-Q» and «CFX96 Touch».

Research results and their novelty. A comprehensive assessment of arterial remodeling and its associations with risk factors was conducted. The distribution patterns of genotypes and alleles of polymorphic loci of the *TGFBI* (*C(-509)T*, *T869C*, *G915C*), *COL4A1* (*A110186299G*) and *EDN1* (*G5665T*) genes and their association with arterial remodeling parameters were determined. A method for determining the probability of asymptomatic carotid atherosclerosis in men aged 30-49 years with grade I and II of arterial hypertension was developed. The dynamics of the cardio-ankle vascular index, augmentation index and carotid-radial pulse wave velocity were studied, factors influencing the dynamics of the augmentation index were identified.

Recommendations for application: The results of this dissertation can be used by cardiologists, general practitioners, internists and other specialists in clinical medicine and applied in the educational process of medical universities.

Recommendations for application: cardiology, general medical practice, internal medicine.

Научное издание

Левкович Татьяна Владимировна

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I И II СТЕПЕНИ:
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИНАМИКА И СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 29.05.2026.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Цифровая печать.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 70 экз. Заказ 64.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.