



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

УДК 575.174.015.3:616.13783/87

Исследование ассоциации полиморфизма rs10508336 гена транскрипционного фактора *TAF3* с риском развития заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции

С.Н. Жабин 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: С.Н. Жабин (79038771993@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), диабетическая ангиопатия (ДА) входят в группу заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) и являются мультифакториальными заболеваниями, существенную роль в развитии которых играют генетические факторы. Одним из генов, представляющих интерес для исследования ассоциации с риском развития ЗАНК, является *TAF3*. **Цель исследования:** Провести анализ ассоциации полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* с риском развития хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей в российской популяции. **Материалы и методы:** В исследовании принимали участие 1261 пациент (642 здоровых пациента и 619 больных ЗАНК). Все пациенты проходили лечение в отделениях хирургии ГМУ Курской областной клинической больницы. Выделение геномной ДНК осуществлялось хлороформной экстракцией и преципитацией этанолом. Генотипирование проводилось на базе научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ с использованием времяпролетного геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). **Результаты:** Наличие полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* ассоциировано с повышенным риском развития билатерального периферического атеросклероза исключительно у курильщиков ($P < 0,05$). Установлено, что полиморфизм rs10508336 статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития диабетической ангиопатии нижних конечностей ($OR = 1,59$ 95% CI 1,02-2,46; $P = 0,045$). Обнаружена ассоциация аллеля rs10508336-A с повышением уровня глюкозы крови у пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей ($P = 0,01$). **Заключение:** В российской популяции впервые выявлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с повышенным риском развития облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, гипергликемией и диабетической ангиопатией. Выявленные ассоциации указывают на возможную сопряженность нарушений углеводного обмена и атеросклероза в детерминации периферических заболеваний артерий.

Ключевые слова: периферический атеросклероз нижних конечностей; диабетическая ангиопатия; генетическая предрасположенность; однонуклеотидный полиморфизм; *TAF3*; курение

Для цитирования: Жабин СН. Исследование ассоциации полиморфизма rs10508336 гена транскрипционного фактора *TAF3* с риском развития заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):439-447. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

Association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* transcription factor gene with the risk of lower limb arterial disease in the Russian population

Sergey N. Zhabin 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Sergey N. Zhabin (79038771993@yandex.ru)

Abstract

Background: Atherosclerosis obliterans (AO) and diabetic angiopathy (DA) are known to be peripheral artery diseases (PAD) of multifactorial origin, in which genetic and environmental factors play a synergetic role. *TAF3* is one of the genes that has been found to be associated with PAD. **The aim of the study:** To analyze the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of PAD in the Russian population. **Materials and methods:** The study involved 1261 patients, including 642 healthy subjects and 619 PAD patients. All patients were recruited at the Vascular Surgery Division of the Kursk Regional Clinical Hospital. Isolation of genomic DNA was carried out by chloroform extraction and precipitation with ethanol. Genotyping was carried out on the basis of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of KSMU using a MassARRAY-4 time-of-flight genomic mass spectrometer (Agena Bioscience, USA). **Results:** We found that polymorphism rs10508336 is associated with an increased risk of developing bilateral peripheral atherosclerosis exclusively in smokers ($P < 0.05$). The polymorphism was found to be statistically significantly associated with an increased risk of DA (OR=1.59, 95% CI 1.02-2.46, $P = 0.045$). Furthermore, an association of the rs10508336-A allele with an increase in blood glucose levels in PAD was observed ($P = 0.01$). **Conclusion:** In the Russian population, an association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with an increased risk of AO, hyperglycemia, and diabetic angiopathy was revealed for the first time. The identified associations point out a possible relationship between carbohydrate metabolism and atherosclerotic processes in the determination of peripheral arterial diseases.

Keywords: peripheral artery disease; diabetic angiopathy; genetic predisposition; single nucleotide polymorphism; *TAF3*; smoking

For citation: Zhabin SN. Association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* transcription factor gene with the risk of lower limb arterial disease in the Russian population. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):439-447. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

Введение. ЗАНК являются мультифакториальными заболеваниями, развивающиеся в результате взаимодействия сложных патогенетических механизмов, в полной мере которые до сих пор остаются неизученными. Согласно современным представлениям, ОААНК – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся накоплением насыщенных липидами макрофагов в субэндотелиальном слое артерий. Существенную роль в этом каскаде патологических внутрисосудистых реакций играют также генетические факторы, поскольку важные анти- и проатерогенные механизмы зависят от экспрессии определенных генов. Так, например, на сегодняшний день имеются данные о связи *OSBPL10*, *TGFB2*, *MAPK10* и других генов с наличием предрасположенности к данному заболеванию [1-4].

Одним из генов, представляющих интерес для исследования ассоциации с риском развития облитерирующего атеросклероза, является *TAF3*. Данный ген кодирует субъединицу *TAF3*, которая будучи связанной с ТАТА-связывающим белком (ТВР) образует комплекс ТFIID, являющийся фактором транскрипции. Данный базальный комплекс играет главную роль в инициации, зависимой от РНК-полимеразы II транскрипции. Он распознает и связывает промоторы с ТАТА-боксом или без него через свою субъединицу ТВР и способствует сборке преинициаторного комплекса (PIC). Данный комплекс состоит из 3-х модулей: ТFIID-А, ТFIID-В и ТFIID-С. *TAF3* образует модуль ТFIID-А совместно с *TAF5* и ТВР. Кроме того, *TAF3*, образуя комплекс с ТВРL2, участвует в процессах дифференцировки миобластов в миоциты. Данный комплекс *TAF3*-ТВРL2 также заменяет ТFIID на специфических промоторах на ранней стадии процесса дифференцировки [5]. На сегодняшний день существует несколько генетических исследований, установивших связь между развитием ОААНК и полиморфизмами гена *TAF3*, реализующего своё влияние через различные патогенетические механизмы атерогенеза [6, 7, 8].

Цель исследования. Провести анализ ассоциации полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* с риском развития хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей в российской популяции.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 1261 неродственный индивид славянского происхождения. Участники исследования были разделены на 2 группы с сопоставлением по полу и возрасту: в 1 группу вошли 619 пациентов, проходивших лечение по поводу ОААНК, 2 группа составила 642 пациента, у которых в ходе обследования в рамках проведения предыдущих исследований не было обнаружено хронических заболеваний [9]. Все исследуемые пациенты группы 1 находились на лечении в отделениях хирургии ГМУ Курской областной многопрофильной клинической больницы с 2013 года по настоящий момент. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, подписали информированное согласие на участие.

Сбор анамнестически значимых данных осуществлялся с помощью анкетирования, включавшего вопросы о наличии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, курении. Контроль состояния артерий и вен нижних конечностей производился с помощью дуплексного сканирования и ангиографии нижних конечностей на начальном и заключительном этапах лечения. Диагноз ОААНК устанавливался на основании Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (Москва, 2019 г.). Под термином «Периферический атеросклероз справа/слева» понимали атеросклеротическое поражение крупных артерий правой и левой нижних конечностей соответственно.

В качестве биологического материала для генотипирования полиморфизма rs10508336 гена *TAF3*, а также оценки лабораторных биохимических показателей, использовалась венозная кровь в объеме 5 мл. Из лабораторных показателей у пациентов исследовали: уровень глюкозы плазмы

крови натошак, концентрацию триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), уровень общего холестерина плазмы крови.

Выделение геномной ДНК осуществлялось хлороформной экстракцией и преципитацией этанолом. Генотипирование проводилось на базе научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ с использованием времяпролетного геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США).

Для анализа ассоциаций аллелей и генотипов *TAF3* с риском развития ОААНК была использована статистическая программа SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>). Статистический анализ клинических и лабораторных

характеристик проводился с использованием программы STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc., США). Функциональное аннотирование SNP проводилось с использованием биоинформатических ресурсов GTEx portal (<https://gtexportal.org>), QTLbase (<http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>) и HaploReg v4.1 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* соответствовало ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). В таблице 1 представлены результаты анализа ассоциаций полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* развития периферического атеросклероза.

Таблица 1

Анализ ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития периферического атеросклероза

Table 1

Analysis of the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of peripheral atherosclerosis

Генотип	Наличие периферического атеросклероза СПРАВА				Наличие периферического атеросклероза СЛЕВА			
	Нет N (%)	Есть N (%)	OR (95% CI) ¹	P ²	Нет N (%)	Есть N (%)	OR (95% CI) ¹	P ²
Общая группа пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	437 (88,3)	98 (79,0)	1,00	0,0015 ^{AD}	428 (87,9)	107 (81,1)	1,00	0,024 ^{AD}
A/G	57 (11,5)	23 (18,6)	1,93 (1,12-3,31)		57 (11,7)	23 (17,4)	1,68 (0,99-2,86)	
A/A	1 (0,2)	3 (2,4)	15,41 (1,56-152,2)		2 (0,4)	2 (1,5)	4,30 (0,59-31,15)	
Курильщики с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	231 (88,8)	50 (78,1)	1,00	0,024 ^D	224 (90,0)	57 (76,0)	1,00	0,002 ^D
A/G-A/A	29 (11,2)	14 (21,9)	2,54 (1,23-5,24)		25 (10,0)	18 (24,0)	3,09 (1,56-6,12)	
Некурящие с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	206 (87,7)	48 (80,0)	1,00	0,13	204 (85,7)	50 (87,7)	1,00	0,86
A/G-A/A	29 (12,3)	12 (20,0)	1,81 (0,85-3,83)		34 (14,3)	7 (12,3)	0,84 (0,35-2,01)	

Примечание: ¹ отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации с риском развития периферического атеросклероза с коррекцией по полу и возрасту, (кодминантная генетическая модель); ² уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *TAF3* с риском развития периферического атеросклероза. Представлены уровни значимости наиболее значимых генотипических моделей: AD – log-аддитивная, D – доминантная.

Note: ¹ odds ratio and 95% confidence interval for SNP association with the risk of peripheral atherosclerosis adjusted for sex and age (codominant genotypic model); ² significance level of the association of the *TAF3* allele/genotype with the risk of peripheral atherosclerosis. Significance levels of the most significant genotypic models are presented: AD – log-additive, D – dominant.

Как можно увидеть из таблицы 1, наличие полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* ассоциировано с повышенным риском развития билатерального периферического атеросклероза (аддитивная генотипическая модель ассоциации). Однако стратифицированный по статусу курения анализ ассоциаций позволил установить, что данный SNP увеличивает риск развития билатерального периферического атеросклероза исключительно у курильщиков, в то время как у некурящих лиц изучаемый полиморфизм проявлял нейтральный эффект в отношении риска развития болезни.

В таблице 2 представлены результаты анализа ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей. Установлено, что аллель rs1058336A статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития диабетической ангиопатии нижних конечностей ($P=0,03$). Наилучшую модель ассоциации полиморфизма rs10508336 с развитием диабетической ангиопатии нижних конечностей показала аддитивная генотипическая модель ($OR=1,59$ 95% CI 1,02-2,46; $P=0,045$).

Таблица 2

Анализ ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей

Table 2

Analysis of the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of vascular diseases of the lower extremities

SNP ID	Генотип, аллель	частоты генотипов, N (%) частоты аллелей, %		<i>P</i> ¹	OR (95% CI) ²
		Контрольная группа	Больные		
Болезнь периферических артерий (642 здоровых и 619 больных)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	535 (86,4)	0,37	1,00
	A/G	82 (12,8)	80 (12,9)		0,99 (0,70-1,40)
	A/A	2 (0,3)	4 (0,6)		3,55 (0,57-21,96)
	A	6,7	7,1	0,68	1,07 (0,78-1,45)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (471 больной)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	415 (88,1)	0,44	1,00
	A/G	82 (12,8)	54 (11,5)		0,82 (0,56-1,21)
	A/A	2 (0,3)	2 (0,4)		2,48 (0,26-23,63)
	A	6,7	6,2	0,61	1,91 (0,65-1,29)
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей (156 больных)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	126 (80,8)	0,08	1,00
	A/G	82 (12,8)	28 (17,9)		1,45 (0,90-2,34)
	A/A	2 (0,3)	2 (1,3)		6,38 (0,86-47,08)
	A	6,7	10,0	0,03	1,59 (1,04-2,44)

Примечание: ¹ уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей (кододоминантная генетическая модель); ² отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации с риском развития болезни с коррекцией по полу и возрасту.

Note: ¹ significance level of the association of the *TAF3* allele/genotype with the risk of vascular diseases of the lower extremities (codominant genotypic model); ² Odds ratio and 95% confidence interval for SNP-disease association adjusted for sex and age.

Также выявлена ассоциация аллеля rs10508336-A с повышением уровня глюкозы крови у пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей ($P=0,01$). В частности, у пациентов с генотипами A/G-A/A отмечен более высокий

уровень глюкозы крови – на 1,19 ммоль/л (95% CI 0,25-2,13).

Проведено функциональное аннотирование SNP с использованием интернет ресурсов, депонирующих геномно-транскриптомные данные, позволяющие установить eQTL – участки ДНК, влияющие на

экспрессию генов. Согласно данным портала eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org/cis-eqtls.html>) аллель rs10508336A ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена *ITIH2* в плазме крови ($Z=-6,1026$; $FDR=0,00001$).

В исследовании Ward-Caviness и соавт. была установлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с повышенным риском развития периферических заболеваний сосудов у лиц, проживающих на территориях с повышенным химическим загрязнением воздуха [6]. Фактически в настоящем исследовании была подтверждена связь данного SNP с развитием периферического атеросклероза.

Существенную роль в развитии атеросклеротического поражения сосуда является снижение функции гладкомышечных клеток, которая, в свою очередь, может развиться в результате неправильной дифференцировки и созревания клеток гладкой мускулатуры. Согласно Bennet и соавт. под действием атеросклеротических факторов гладкомышечные клетки сосудов, как минимум *in vitro*, повышают свою способность к пролиферации [3]. Высокая скорость пролиферации, в свою очередь, способна повлиять на дифференцировку клеток, например, посредством нарушения транскрипции. Процесс транскрипции имеет множество точек приложения, способных повлиять на конечный результат, в том числе и через инициацию зависимой от РНК-полимеразы II транскрипции. На основании этого, можно косвенно судить о связи экспрессии гена *TAF3*, входящего в комплекс TFIIID, запускающего транскрипцию, и нарушениях дифференцировки клеток гладкой мускулатуры сосудов [10].

Для *TAF3* возможны несколько механизмов влияния на атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, скорость его прогрессирования и выраженность клинических проявлений. Hueso и соавт. в своем исследовании на мышах при полногеномном профилировании мРНК и микроРНК установили, что при атеросклеротическом поражении значительно активизировались некоторые транскрипты, одним из которых являлся *TAF3*. Кроме того,

TAF3 обнаруживался у мышей в периваскулярной жировой ткани и пенистых клетках интимы. Дальнейшее исследование атеросклеротических бляшек у человека позволило также установить наличие сверхэкспрессии гена *TAF3* [7].

Наличие *TAF3* в периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) аналогично может быть связано с развитием атеросклероза. В работе Liu и соавт. имеются сведения о наличии связи ПВЖТ и атеросклероза, поскольку обладает эндокринными и паракринными функциями, проявляя атерогенный эффект за счет высвобождения провоспалительных и проатерогенных факторов [8, 11, 12].

Другим связывающим звеном между экспрессией гена и возможным риском атеросклероза можно считать фосфоинозитиды. Данные вещества являются важными сигнальными молекулами в ядре, которые влияют на экспрессию генов. Исследование Stijf-Bultsma и соавт. установило, что *TAF3* преобразует опосредованные липидкиназой PIP4K2B изменения в фосфоинозитидах в изменения в транскрипции специфического гена. Согласно ряду исследований, сами фосфоинозитиды также играют роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и, в том числе, атеросклероза. На основании указанных данных можно предположить, что в результате нарушения экспрессии *TAF3* передача сигнала внутри ядра с помощью фосфоинозитидов также будет нарушена, что может привести к усилению или ослаблению атерогенного эффекта фосфоинозитидов. [13, 14, 15].

Ассоциация аллеля rs10508336A со снижением уровня экспрессии гена *ITIH2* в плазме крови имеет также немаловажное значение. Участие данного гена в регуляции транспорта и поглощения инсулиноподобного фактора роста (IGF) белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста (IGFBP) дает право говорить об опосредованном влиянии данного гена на развитие атеросклероза через семейство инсулиноподобных факторов роста [16, 17]. Кроме того, он может действовать как носитель гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке

или как связывающий белок между гиалуроновой кислотой и другими белками матрикса, в том числе на клеточных поверхностях в тканях, для регулирования её локализации, синтеза и деградации. Гиалуроновая кислота опосредует трансмиграцию лейкоцитов через клетки эндотелия, а большие молекулы ГК, расщепленные тромбоцитами, усиливают продукцию цитокинов и химокинов [18].

Заключение. В настоящем исследовании выявлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и диабетической ангиопатией, что подтверждает патофизиологическую связь данного маркера с развитием периферических заболеваний артерий. Впервые показано, что патологическое влияние полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* на риск развития периферического атеросклероза проявляется только у курильщиков, тем самым, демонстрируя сопряженность влияния данного генетического маркера и ключевого фактора риска развития атеросклероза – курения. Информация о связи аллеля rs10508336A с развитием диабетической ангиопатии и повышением уровня глюкозы крови также имеет большое значение, поскольку указывает на возможные молекулярные механизмы сопряженности нарушений липидного и углеводного обменов в детерминации периферических заболеваний артерий. [19, 20, 21].

Информация о финансировании

Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.

Financial support

The study was carried out at the expenses of Kursk State Medical University.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(9):159-170. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310227>
2. GWAS Catalog [Электронный ресурс] [дата обращения 15.02.2022]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>
3. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
4. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(11):739-742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>
5. van Nuland R, Schram AW, van Schaik FMA, et al. Multivalent engagement of TFIID to nucleosomes. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73495. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073495>
6. Ward-Caviness CK, Neas LM, Blach C, et al. Genetic Variants in the Bone Morphogenic Protein Gene Family Modify the Association between Residential Exposure to Traffic and Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152670. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152670>
7. Hueso M, De Ramon L, Navarro E, et al. Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF- κ B/miR-125b axis and reveals new potential mediators in the pathogenesis of atherosclerosis. 2016;255:80-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.002>
8. Liu Y, Sun Y, Hu C, et al. Perivascular Adipose Tissue as an Indication, Contributor to, and Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:615503. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615503>
9. Азарова ЮЭ, Клёсова ЕЮ, Сакали СЮ, и др. Вклад полиморфизма rs11927381 гена *IGF2BP2* в патогенез сахарного диабета 2 типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):9-19. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2>
10. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):767-801. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>

11. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2569-2576. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>

12. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*. 2018;104(20):1654-1662. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>

13. Stijf-Bultsma Y, Sommer L, Tauber M, et al. The basal transcription complex component TAF3 transduces changes in nuclear phosphoinositides into transcriptional output. *Molecular Cell*. 2015;58(3):453-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.009>

14. Durrant TN, Hers I. PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0261-6>

15. Ghigo A, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositides and cardiovascular diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Dordrecht; 2012:43-60. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_2

16. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.01.002>

17. Hoefflich A, David R, Hjortebjerg R. Current IGF1BP-Related Biomarker Research in Cardiovascular Disease-We Need More Structural and Functional Information in Clinical Studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:388. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00388>

18. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, et al. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Journal of Surgical Research*. 2012;173(2):63-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.09.025>

19. Ross S, Gerstein H, Paré G. The Genetic Link Between Diabetes and Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):565-574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.016>

20. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>

21. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):51-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>

References

1. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(9):159-170. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310227>

2. GWAS Catalog [Internet] [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>

3. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>

4. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(11):739-742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>

5. van Nuland R, Schram AW, van Schaik FMA, et al. Multivalent engagement of TFIID to nucleosomes. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73495. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073495>

6. Ward-Caviness CK, Neas LM, Blach C, et al. Genetic Variants in the Bone Morphogenic Protein Gene Family Modify the Association between Residential Exposure to Traffic and Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152670. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152670>

7. Hueso M, De Ramon L, Navarro E, et al. Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF- κ B/miR-125b axis and reveals new potential mediators in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;255:80-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.002>

8. Liu Y, Sun Y, Hu C, et al. Perivascular Adipose Tissue as an Indication, Contributor to, and Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:615503. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615503>

9. Azarova IE, Klyosova EYu, Sakali SYu, et al. Contribution of rs11927381 polymorphism of the IGF2BP2 gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):9-19. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2>

10. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):767-801. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>
11. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2569-2576. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>
12. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*. 2018;104(20):1654-1662. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>
13. Stijf-Bultsma Y, Sommer L, Tauber M, et al. The basal transcription complex component TAF3 transduces changes in nuclear phosphoinositides into transcriptional output. *Molecular Cell*. 2015;58(3):453-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.009>
14. Durrant TN, Hers I. PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0261-6>
15. Ghigo A, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositides and cardiovascular diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Dordrecht; 2012:43-60. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_2
16. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.01.002>
17. Hoeflich A, David R, Hjortebjerg R. Current IGFBP-Related Biomarker Research in Cardiovascular Disease-We Need More Structural and Functional Information in Clinical Studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:388. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00388>
18. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, et al. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Journal of Surgical Research*. 2012;173(2):63-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.09.025>
19. Ross S, Gerstein H, Paré G. The Genetic Link Between Diabetes and Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):565-574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.016>
20. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
21. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):51-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>

Статья поступила в редакцию 24 июня 2022 г.
Поступила после доработки 20 августа 2022 г.
Принята к печати 1 сентября 2022 г.

Received 24 June 2022

Revised 20 August 2022

Accepted 1 September 2022

Информация об авторе

Сергей Николаевич Жабин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: 79038771993@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.

Information about the author

Sergey N. Zhabin, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Surgical Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: 79038771993@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.