

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Акопян Анна Александровна**

**Связь показателей сосудистого старения с полиморфизмом генов,  
ассоциированных с риском сердечно-сосудистых заболеваний**

Специальность: 3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена на кафедре терапии факультета фундаментальной медицины и в отделе возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Научный руководитель:** *Орлова Яна Артуровна* – профессор, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** *Мареев Вячеслав Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова

*Рогоза Анатолий Николаевич* – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела новых методов диагностики Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. ак. А. Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Ершова Александра Игоревна* – доктор медицинских наук, заместитель директора по фундаментальной науке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» мая 2026 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.031.3 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27 к. 10, учебный корпус Медицинского научно-образовательного института, 3 этаж, конференц-зал.

E-mail: [dissovet.msu@mail.ru](mailto:dissovet.msu@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3851>

Автореферат разослан «\_\_» апреля 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук



А.Г. Плисюк

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Их манифестации способствуют субклинические изменения артерий: эндотелиальная дисфункция (ЭД), повышенная жесткость и утолщение артериальной стенки, появление атеросклеротических бляшек (АСБ). Вместе с факторами риска (ФР) ССЗ детерминантами этих изменений являются параметры хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса и длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) [2-4]. Также известна роль генетической предрасположенности, включая генетические полиморфизмы ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензинопревращающего фермента (*ACE*), эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), фактора некроза опухолей альфа (*TNF*), матриксной металлопротеиназы 9 типа (*MMP9*) и легкой цепи цитохрома b (*CYBA*) в развитии ССЗ [5-7]. В качестве потенциального показателя риска ССЗ может выступать биологический возраст, который является лучшим предиктором смертности по сравнению с паспортным возрастом [8] и может использоваться для измерения относительной скорости старения [9]. На сегодняшний день многие калькуляторы биологического возраста не вошли в клиническую практику из-за большого количества параметров и лабораторного характера проводимых тестов [10-11]. Калькулятор, разработанный в процессе анализа 89 маркеров в популяции здоровых людей Российской Федерации, более удобен с клинической точки зрения. В формуле данного калькулятора присутствуют показатели сосудистого старения, выбранные с помощью методов машинного обучения [12]. Целесообразность определения сосудистого возраста, позволяющего более точно стратифицировать сердечно-сосудистый риск, особенно у более молодых пациентов, отмечена в клинических рекомендациях [13].

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на растущее количество работ, изучающих влияние полиморфизма генов на риск развития ССЗ, в клинических исследованиях мало изучена их связь как с субклиническими изменениями артерий у людей до развития ССЗ, так и с ФР ССЗ. Изучение роли

генетических детерминант в формировании признаков сосудистого старения, развитии ФР ССЗ и влиянии на ДТЛ может помочь в разработке персонализированных способов профилактики на доклинической стадии развития ССЗ. Также на сегодняшний день недостаточно работ, изучающих повышенный биологический возраст и разность между биологическим и паспортным возрастом с показателями риска развития ССЗ и субклинических изменений артерий: как традиционными ФР ССЗ [14], так и гормонально-метаболическими параметрами, маркерами хронического вялотекущего воспаления, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ДТЛ [3]. Обнаружение данных ассоциаций может помочь в принятии решения о более ранней профилактике сердечно-сосудистых осложнений и повысить приверженность пациента к лечебным и профилактическим мероприятиям.

**Цель исследования** – выявление связи показателей старения артериальной стенки с полиморфизмом генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA*, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов у людей без установленных сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Задачи исследования**

1. Определить ассоциацию субклинических изменений артериальной стенки (скорости пульсовой волны, эндотелиальной дисфункции, толщины комплекса интима-медиа и наличия атеросклеротических бляшек) с аллельными вариантами генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA*.

2. Оценить связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, ожирения, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2 типа), инсулинорезистентности и длины теломер лейкоцитов с аллельными вариантами генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA*.

3. Изучить связь разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, длиной теломер лейкоцитов, полиморфизмом генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA*, маркерами воспаления и гормонально-метаболическим статусом.

4. Установить ассоциацию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, длины теломер лейкоцитов, маркеров воспаления, гормонально-метаболического статуса и полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *СУВА* с вероятностью выявления биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст.

**Объект исследования:** субклинические изменения артериальной стенки у людей без установленных сердечно-сосудистых заболеваний.

**Научная новизна исследования.** В числе первых в Российской популяции была выявлена ассоциация мутантного генотипа гена *ACE* с субклиническими изменениями артериальной стенки у людей без установленных ССЗ.

Впервые в Российской популяции была определена связь биологического возраста артерий и разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом с нарушениями липидного и углеводного обмена, значениями артериального давления, а также значениями ренина и креатинина плазмы крови у людей без установленных ССЗ.

**Теоретическая и практическая значимость исследования** заключается в комплексном изучении связи субклинических изменений артерий с полиморфизмом исследуемых генов и ФР ССЗ и биологического возраста артерий с клинико-лабораторными параметрами. Полученные данные расширяют научные представления в данной области и вносят вклад в планирование последующих исследований. Выявленные результаты могут способствовать практическому использованию генетического тестирования и определения биологического возраста для использования персонифицированных стратегий первичной профилактики у людей без установленных ССЗ.

**Методология и методы исследования.** В исследование были включены 160 человек (55 мужчин и 105 женщин) без установленных ССЗ в возрасте от 25 до 82 лет, обратившихся в поликлинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018-2019 гг. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено с соблюдением этических принципов и

действующих нормативных требований, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 5 от 10.09.2018).

**Личный вклад автора.** Автором лично выполнен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы, проведен набор пациентов, сформирована электронная база данных, оформлены основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту, были изложены в научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве. В статье [15] автором проведен обзор полиморфизма генов, связанных с ССЗ. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 1,4 диссертации. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 334-338. В статье [16] автором проведен анализ связи полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3* с субклиническими изменениями артериальной стенки и ФР ССЗ. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, 4 диссертации. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 32-39. В статье [17] автор провел поиск ассоциаций субклинических изменений артериальной стенки и ФР ССЗ с аллельными вариантами генов *TNF*, *MMP9*, *СУВА*. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, 4 диссертации. Авторству соискателя принадлежат подразделы статьи на с. 81-83 и с. 86. В статье [18] автором изложены результаты связи полиморфизма изучаемых генов с субклиническими изменениями артериальной стенки. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, 4 диссертации, а также в качестве обоснования положения 1, выносимого на защиту. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 57-60 и с. 62-63. В статье [19] автором была проведена оценка связи биологического возраста сосудов с ФР ССЗ. Полученные данные были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, 4 диссертации. Также материалы из данной статьи использованы в качестве обоснования положений 2 и 3, выносимых на защиту. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 13-14 и с. 17-18. В статье [20] автором проведен анализ связи разности между

биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом с ФР ССЗ. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 1,4 диссертации. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 31-34.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* независимо от других ФР может служить генетическим маркером развития субклинических изменений артериальной стенки.

2. Более низкие значения гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, общего холестерина, аполиipoproteина В, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и мочевины ассоциированы с увеличением вероятности выявления биологического возраста артерий меньше паспортного возраста. Увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности во всем диапазоне значений увеличивает вероятность выявления биологического возраста артерий меньше паспортного возраста.

3. С биологическим возрастом артерий, превышающим паспортный возраст, ассоциированы более высокие значения ренина, общего холестерина, артериального давления, а также наличие у пациентов артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, использовании современных методов исследования и применении соответствующих задачам методов статистической обработки данных.

Результаты работы доложены и обсуждены на международных конференциях «ESH-ISH ON-AIR» (Великобритания, 11-14 апреля 2021г.), «Heart failure» (Barcelona, Испания, 30 июня 2021 г.), «European Congress of Cardiology» (Франция, 27-30 августа 2021г.), ежегодной всероссийской научно–практической

конференции «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, (г. Москва, Россия, 7-9 сентября 2021г.)<sup>1</sup>

Основные результаты исследования отражены в 6 научных работах, 4 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры терапии факультета фундаментальной медицины и отдела возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения; главы, посвященной обзору литературы и включающей 3 параграфа и 12 их подразделов; главы с описанием объектов и методов исследования, включающей 4 параграфа и 3 их подраздела; главы с результатами собственных исследований, включающей 4 параграфа; главы, посвященной обсуждению результатов, включающей 3 параграфа; заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и условных обозначений; словаря терминов; библиографического списка, включающего 300 наименований, в том числе 19 отечественных и 281 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 2 рисунками.

---

<sup>1</sup> The association of arterial biological age, genetic traits and cardiovascular risk factors / A. Akopyan, I. Strazhesko, T. Turchina, I. Orlova // European Journal of Heart Failure. – 2021. - Vol. 23, № S2. - P. 322; Pace of arterial aging and its association with cardiovascular risk factors / A. Akopyan, I. Strazhesko, I. Orlova // European Heart Journal. – 2021. - Vol. 42, № S1. – P. 3395; Association of arterial stiffness with AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism in healthy adults /A. Akopyan, K. Kirillova, T. Turchina, L. Samokhodskaya, I. Strazhesko, I. Orlova // Journal of Hypertension. – 2021. - Vol. 39, № S1. - P. e265; Association of NOS3 polymorphism with risk factors of cardiovascular diseases in healthy adults / A. Akopyan, K. Kirillova, T. Turchina, L. Samokhodskaya, I. Strazhesko, I. Orlova // European Journal of Heart Failure. - 2021. - Vol. 23, № S2. - P. 306-307.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы исследования

Диссертационная работа основана на результатах обследования 160 человек без установленных ССЗ. Критериями включения были возраст старше 25 лет и подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были наличие установленных до проведения исследования ССЗ (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) и периферических артерий, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени или сопровождающаяся регулярным приемом гипотензивной терапии), сахарный диабет (СД) с постоянным приемом гипогликемической терапии за исключением впервые выявленного СД на момент исследования, наличие хронической болезни почек 3Б стадии и ниже, онкологические заболевания на момент исследования или в анамнезе, постоянный прием любых препаратов, беременность и период лактации, отказ от участия в исследовании.

### Методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование с измерением антропометрических показателей и артериального давления (АД).

**Инструментальные методы исследования:** Скорость пульсовой волны (СПВ) определяли методом аппланационной тонометрии на приборе SphygmoCor 9.0 hardware (Atcor, Sydney). Ультразвуковое исследование БЦА проводили с применением системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией, используя систему PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды).

**Лабораторные методы исследования:** всем пациентам проводился забор крови утром натощак с определением параметров липидного, углеводного обмена, показателей функции почек, печени, РААС и маркеров воспаления, а также забор

утренней порции мочи для определения концентрации альбумина по стандартным методикам.

**Генетические методы исследования:** выделение геномной ДНК проводилось с использованием стандартных методов. Измерение ДТЛ проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с процедурами, описанными Sawthon [21]. Определение аллельных вариантов генов проводилось с использованием метода ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реактивов («ДНК-технология», Россия) и «Applied Biosystems» («Thermo Fisher Scientific», США).

**Оценка биологического возраста артерий:** биологический возраст артерий оценивался с помощью гендер-специфических моделей, основанных на показателях артериальной стенки с использованием методов машинного обучения [12].

Биологический возраст артерий (женщины) =  $-59.92 + 48.87 \times \text{минимальная толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ)} + 2.4 \times \text{индекс аугментации (ИА)} + 32.41 \times \log(\text{СПВ}) + 0.64 \times \text{максимальный стеноз БЦА} - 0.95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0.7 \times \text{минимальная ТКИМ} \times \text{максимальный стеноз БЦА}$ .

Биологический возраст артерий (мужчины) =  $-0.86 + 46.68 \times \text{минимальная ТКИМ} + 0.17 \times \text{максимальный стеноз БЦА} + 6.18 \times \log(\text{СПВ})$ .

После определения биологического возраста артерий была рассчитана разность между ним и паспортным возрастом. На основании полученной разности участники исследования были поделены на 2 группы: группа людей с биологическим возрастом больше паспортного возраста и группа с биологическим возрастом меньше или равным паспортному возрасту.

### **Методы статистического анализа**

Для описания количественных показателей использовались методы описательной статистики с оценкой арифметического среднего (M) и стандартного отклонения (SD) для нормально распределенных параметров и медианы (Med), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей для ненормально распределенных.

Проверка распределений на нормальность проводилась по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Для категориальных переменных проводилась оценка абсолютного числа и доли субъектов. В межгрупповом анализе с участием двух групп различия оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при сравнении трех групп использовался метод дисперсионного анализа и критерий Крускала-Уоллиса. Для поиска связи изучаемых показателей с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом использовался коэффициент корреляции Спирмена. Распределение аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов анализировалось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Выявление независимой связи изучаемых показателей с различными факторами проводилось путем построения моделей множественного линейного и логистического регрессионного анализа. Статистическая обработка данных и построение регрессионных моделей проводилось в SPSS (версия 11.0), R (версия 3.6.1) и Stata (версия 14). Уровнем статистической значимости считалось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Клиническая характеристика 160 пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=160)
Возраст, лет, M $\pm$ SD	50,42 $\pm$ 13,34
Мужчин, %	34
Курящих, %	22
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	45
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M $\pm$ SD	27,41 $\pm$ 4,96
Ожирение, %	26
Систолическое АД, мм.рт.ст., M $\pm$ SD	126,26 $\pm$ 17,11
Диастолическое АД, мм.рт.ст., M $\pm$ SD	79,28 $\pm$ 10,65
АГ, %	28
Общий холестерин, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,59 $\pm$ 1,13
Гиперхолестеринемия, %	68
Гликемия натощак, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,85 $\pm$ 1,14
Гипергликемия, %	18
СД 2 типа, %	13
Инсулинорезистентность, %	28

СПВ, м/с, M±SD	10,74±2,58
СПВ> 10 м/с, %	59
ТКИМ, мм, Мед. (Q1-Q3)	0,70 (0,58-0,80)
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	15
ЭЗВД, %, M±SD	10,76±3,55
ЭД, %	40
Наличие АСБ, %	45
ДТЛ, усл.ед., M±SD	9,82±0,44
Полиморфизм с.521С>Т гена <i>AGT</i> , генотипы СС/СТ/ТТ, %	73/26/2
Полиморфизм Ins>Del гена <i>ACE</i> , генотипы II/ID/DD, %	28/43/29
Полиморфизм с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , генотипы GG/GT/ТТ, %	54/41/5
Полиморфизм -238G>А гена <i>TNF</i> , генотипы GG/GA/AA, %	94/6/1
Полиморфизм -1562С>Т гена <i>MMP9</i> , генотипы СС/СТ/ТТ, %	66/32/3
Полиморфизм с.214Т>С гена <i>CYBA</i> , генотипы ТТ/ТС/СС, %	44/43/13

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

В таблицах 2-6 представлены модели регрессионного анализа, показывающие связь мутантных генотипов полиморфизма изучаемых генов с субклиническими изменениями артериальной стенки и ФР ССЗ.

**Таблица 2**

**Связь СПВ>10 м/с с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов**

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Независимые переменные: ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i> , DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> , ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , AA-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i> , ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i> , СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>					
<b>DD-генотип полиморфизма Ins&gt;Del гена <i>ACE</i></b>	<b>1,23±0,45</b>	<b>2,75</b>	<b>0,006</b>	<b>3,41</b>	<b>(1,48 – 8,68)</b>
Constant	0,0±0,25	0,05	0,960	-	-

Мутантный генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* связан с повышением вероятности риска наличия жестких артерий в 3,41 раз, что наиболее вероятно связано с повышенным синтезом и концентрацией ангиотензин-превращающего фермента в плазме крови [22].

Таблица 3

**Связь СПВ>10 м/с с ФР ССЗ и мутантным генотипом полиморфизма Ins>Del гена *ACE***

Предиктор	ОШ	SE	Критерий z	p	95% ДИ
Независимые переменные: пол, возраст, АГ, СД 2 типа, ожирение, курение, DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>					
<b>Возраст</b>	<b>1,10</b>	<b>0,02</b>	<b>4,74</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>(1,06 – 1,15)</b>
<b>DD-генотип полиморфизма Ins&gt;Del гена <i>ACE</i></b>	<b>3,47</b>	<b>1,86</b>	<b>2,32</b>	<b>0,020</b>	<b>(1,21 – 9,92)</b>
Constant	0,005	0,0±0,25	-4,83	<0,001	(0,00 – 0,04)

Мутантный генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* повышает вероятность наличия артериальной жесткости в 3,47 раз.

Таблица 4

**Связь ЭД с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов**

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Независимые переменные: TT-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i> , DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> , TT-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , AA-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i> , TT-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i> , CC-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>					
<b>DD-генотип полиморфизма Ins&gt;Del гена <i>ACE</i></b>	<b>0,96±0,39</b>	<b>2,45</b>	<b>0,014</b>	<b>2,60</b>	<b>(1,22 – 5,68)</b>
Constant	-0,71±0,27	-2,60	0,009	-	-

Мутантный генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* связан с повышением вероятности наличия ЭД в 2,6 раз, что может быть следствием снижения биодоступности оксида азота в ответ на активацию РААС [23].

Таблица 5

**Связь ЭД с ФР ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма Ins>Del гена *ACE* и с.894G>T гена *NOS3***

Предиктор	ОШ	SE	Критерий z	p	95% ДИ
Независимые переменные: пол, возраст, АГ, СД 2 типа, ожирение, курение, DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> , TT-генотип полиморфизма с.894G>T гена <i>NOS3</i>					
<b>Возраст</b>	<b>1,06</b>	<b>0,02</b>	<b>3,29</b>	<b>0,001</b>	<b>(1,03 – 1,11)</b>
<b>АГ</b>	<b>4,03</b>	<b>1,76</b>	<b>3,19</b>	<b>0,001</b>	<b>(1,71 – 9,47)</b>
Constant	0,01	0,01	-4,21	<0,001	(0,00 – 0,08)

Вероятность наличия ЭД повышается с возрастом и при наличии АГ.

Таблица 6

**Связь АСБ с ФР ССЗ и мутантным генотипом полиморфизма с.894G>T гена *NOS3***

Предиктор	ОШ	SE	Критерий z	p	95% ДИ
Независимые переменные: пол, возраст, АГ, СД 2 типа, ожирение, курение, TT-генотип полиморфизма с.894G>T гена <i>NOS3</i>					
<b>Возраст</b>	<b>1,13</b>	<b>0,03</b>	<b>4,94</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>(1,08 – 1,19)</b>
<b>АГ</b>	<b>5,08</b>	<b>2,84</b>	<b>2,90</b>	<b>0,004</b>	<b>(1,69 – 15,22)</b>
<b>TT-генотип полиморфизма с.894G&gt;T гена <i>NOS3</i></b>	<b>0,47</b>	<b>0,07</b>	<b>-2,06</b>	<b>0,039</b>	<b>(0,002 – 0,86)</b>
Constant	0,00	0,00	-5,03	<0,001	(0,00 – 0,01)

Возраст и АГ повышают вероятность наличия АСБ, а мутантный генотип полиморфизма с.894G>T гена *NOS3* более чем в 2 раза снижает вероятность наличия АСБ.

**Связь гиперхолестеринемии с мутантными генотипами полиморфизма  
изучаемых генов**

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Независимые переменные: ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i> , DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> , ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i> , ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i> , СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>					
<b>ТТ-генотип полиморфизма с.894G&gt;Т гена <i>NOS3</i></b>	<b>-3,05±1,10</b>	<b>-2,763</b>	<b>0,006</b>	<b>0,05</b>	<b>(0,002 – 0,29)</b>
Constant	0,90±0,27	3,288	0,001	-	-

Наличие мутантного генотипа полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* связано со снижением вероятности риска наличия гиперхолестеринемии в 20 раз.

Полученные результаты показывают, что наличие мутантного генотипа полиморфизма Ins>Del гена *ACE* демонстрирует связь с повышенной артериальной жесткостью и ЭД, а ТТ- генотип полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* снижает вероятность наличия АСБ и гиперхолестеринемии. Связи субклинических изменений артериальной стенки, ФР ССЗ и ДТЛ с полиморфизмом с.521 С>Т гена *AGT*, -238G>А гена *TNF*, -1562С>Т гена *MMP9* и с.214Т>С гена *CYBA* выявлено не было.

**Связь биологического возраста артерий с ФР ССЗ, маркерами воспаления, гормонально-метаболическим статусом, ДТЛ и полиморфизмом генов *AGT*, *ACE*, *TNF*, *NOS3*, *MMP9*, *CYBA***

Для поиска связи изучаемых параметров с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом, были построены модели множественного линейного регрессионного анализа, куда в качестве зависимой переменной включался модуль разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом, а в роли независимых переменных выступали ФР ССЗ,

гормонально-метаболические параметры, маркеры воспаления, ДТЛ и количество мутантных генотипов изучаемых полиморфизмов. Модели регрессионного анализа строились отдельно для групп с биологическим возрастом больше и меньше паспортного возраста. Данные модели представлены в таблице 8 с указанием тех показателей, которые показали статистически значимую связь.

Таблица 8

**Связь разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом с изучаемыми параметрами**

Показатель	Биологический возраст артерий меньше или равен паспортному возрасту (n = 71)			Биологический возраст артерий больше паспортного возраста (n = 72)		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Модель 1. Независимые переменные: пол, возраст, рост, систолическое АД (САД), число мутаций						
<b>Мужской пол</b>	<b>4,65±1,72</b>	<b>1,22 – 8,09</b>	<b>0,009</b>	0,12±1,74	-3,35 – 3,60	0,944
<b>Возраст</b>	<b>0,41±0,07</b>	<b>0,28 – 0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,28±0,06</b>	<b>-0,41 – -0,16</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>САД</b>	-0,04±0,03	-0,11 – 0,02	0,190	<b>0,07±0,03</b>	<b>0,01 – 0,14</b>	<b>0,027</b>
Const	6,85±15,3	-23,7 – 37,40	0,656	7,58±14,40	-21,20 – 36,30	0,601
Модель 2. Независимые переменные: пол, возраст, вес, диастолическое АД (ДАД), инсулиноподобный фактор роста-1, фибриноген						
<b>Мужской пол</b>	<b>3,12±1,25</b>	<b>0,62 – 5,61</b>	<b>0,015</b>	1,14±1,41	-1,69 – 3,97	0,423
<b>Возраст</b>	<b>0,27±0,05</b>	<b>0,16 – 0,37</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,15±0,45</b>	<b>-0,24 – -0,63</b>	<b>0,001</b>
<b>ДАД</b>	<b>-0,14±0,06</b>	<b>-0,26 – -0,02</b>	<b>0,019</b>	<b>0,17±0,05</b>	<b>0,07 – 0,27</b>	<b>0,001</b>
Const	3,53±5,32	-7,13 – 14,2	0,510	-5,05±5,23	-15,50 – 5,44	0,338
Модель 3. Независимые переменные: пол, возраст, индекс массы тела, липопротеин(a)						
<b>Мужской пол</b>	<b>2,96±1,38</b>	<b>0,19 – 5,72</b>	<b>0,037</b>	0,65±1,10	-1,54 – 2,84	0,555
<b>Возраст</b>	<b>0,29±0,06</b>	<b>0,17 – 0,41</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,18±0,05</b>	<b>-0,27 – -0,08</b>	<b>&lt;0,001</b>
Const	1,88±5,97	-10,07 – 13,8	0,754	5,05±5,77	-6,49 – 16,59	0,385
Модель 4. Независимые переменные: пол, возраст, окружность талии (ОТ), ДТЛ, билирубин						
<b>Возраст</b>	<b>0,30±0,06</b>	<b>0,18 – 0,43</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,20±0,06</b>	<b>-0,31 – -0,08</b>	<b>0,001</b>
Const	-4,75±16,3	-37,4 – 27,9	0,772	18,43±11,1	-3,69 – 40,55	0,101
Модель 5. Независимые переменные: пол, возраст, окружность бедер (ОБ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекс НОМА, альдостерон/ренин						
<b>Мужской пол</b>	<b>3,44±1,11</b>	<b>1,22 – 5,65</b>	<b>0,003</b>	0,49±1,14	-2,23 – -3,21	0,722
<b>Возраст</b>	<b>0,34±0,05</b>	<b>0,24 – 0,45</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,12±0,05</b>	<b>-0,22 – -0,02</b>	<b>0,023</b>
<b>ХС ЛПНП</b>	<b>-1,67±0,47</b>	<b>-2,62 – -0,71</b>	<b>0,001</b>	0,54±0,64	-0,74 – 1,83	0,400
<b>Индекс НОМА</b>	<b>-1,22±0,36</b>	<b>-1,94 – -0,50</b>	<b>0,001</b>	0,28±0,27	-0,25 – 0,82	0,296
Const	-9,72±6,22	-22,2 – 2,77	0,124	14,52±6,76	0,97 – 28,07	0,036
Модель 6. Независимые переменные: пол, возраст, общий холестерин (ОХ), гликемия натощак (ГН), гомоцистеин						
<b>Мужской пол</b>	<b>4,64±0,83</b>	<b>2,97 – 6,31</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-4,109±1,04</b>	<b>-6,2 – -2,90</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Возраст</b>	<b>0,58±0,05</b>	<b>0,47 – 0,69</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,55±0,06</b>	<b>-0,67 – -0,43</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ОХ</b>	<b>-0,75±0,29</b>	<b>-1,33 – -0,17</b>	<b>0,012</b>	<b>0,75±0,38</b>	<b>-0,01 – 1,50</b>	<b>0,054</b>

<b>ГН</b>	<b>-0,75±0,35</b>	<b>-1,45 – -0,05</b>	<b>0,037</b>	0,58±0,37	-0,15– 1,31	0,119
Const	-1,97±2,89	-7,75 – 3,81	0,497	3,15±2,61	-2,07 – 8,37	0,232
Модель 7. Независимые переменные: пол, возраст, С-реактивный белок, мочевины, триглицериды (ТГ)						
<b>Мужской пол</b>	<b>3,82±1,27</b>	<b>1,29 – 6,36</b>	<b>0,004</b>	1,13±1,17	-1,20– 3,45	0,338
<b>Возраст</b>	<b>0,34±0,06</b>	<b>0,22 – 0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,17±0,06</b>	<b>-0,29 – -0,06</b>	<b>0,004</b>
<b>Мочевина</b>	<b>-0,89±0,39</b>	<b>-1,66 – -0,11</b>	<b>0,025</b>	-0,65±0,36	-1,37– 0,07	0,078
<b>ТГ</b>	<b>-1,66±0,68</b>	<b>-3,02 – -0,31</b>	<b>0,017</b>	0,75±0,61	-0,48 – 1,97	0,228
Const	-5,59±3,61	-12,81 – 1,63	0,127	4,62±3,67	-2,70 – 11,95	0,212
Модель 8. Независимые переменные: пол, возраст, ангиотензин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), альбумин мочи						
<b>Возраст</b>	<b>0,26 ± 0,07</b>	<b>0,12–0,40</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,19 ± 0,06</b>	<b>-0,31– -0,06</b>	<b>0,004</b>
Const	-5,65±5,71	-17,15 – 5,85	0,328	-5,37±7,59	-20,70 – 9,95	0,483
Модель 9. Независимые переменные: пол, возраст, аполипопротеин В (АпоВ), креатинин, интерлейкин-6						
<b>Мужской пол</b>	<b>3,99 ± 1,24</b>	<b>1,52–6,47</b>	<b>0,002</b>	<b>3,37 ± 1,65</b>	<b>0,06–6,68</b>	<b>0,046</b>
<b>Возраст</b>	<b>0,34±0,06</b>	<b>0,23 – 0,45</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,12±0,06</b>	<b>-0,25 – 0,01</b>	<b>0,064</b>
<b>АпоВ</b>	<b>-0,06±0,02</b>	<b>-0,1 – -0,03</b>	<b>0,001</b>	0,024±0,02	-0,01 – 0,06	0,180
<b>Креатинин</b>	-0,02±0,04	-0,09– 0,05	0,599	<b>-0,1±0,05</b>	<b>-0,20– -0,01</b>	<b>0,036</b>
Const	-3,58±3,70	-10,99 – 3,82	0,336	14,46±4,20	6,03 – 22,89	0,001
Модель 10. Независимые переменные: пол, возраст, ренин, щелочная фосфатаза, аполипопротеин А1						
<b>Мужской пол</b>	<b>2,78 ± 1,37</b>	<b>0,03–5,53</b>	<b>0,047</b>	0,43 ± 1,25	-2,07–2,94	0,732
<b>Возраст</b>	<b>0,32±0,06</b>	<b>0,20 – 0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,13±0,05</b>	<b>-0,24 – -0,03</b>	<b>0,017</b>
<b>Ренин</b>	0,03±0,50	-0,97 – 1,02	0,961	<b>1,59±0,46</b>	<b>0,66 – 2,52</b>	<b>0,001</b>
Const	-4,98±5,33	-15,66 – 5,71	0,355	9,53±5,16	-0,82 – 19,87	0,070
Модель 11. Независимые переменные: пол, возраст, ОТ/ОБ, гликированный гемоглобин (HbA1c), скорость клубочковой фильтрации						
<b>Возраст</b>	<b>0,38 ± 0,07</b>	<b>0,25–0,51</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,23 ± 0,66</b>	<b>-0,36– -0,10</b>	<b>0,001</b>
<b>HbA1c</b>	<b>-1,77±0,80</b>	<b>-3,37 – -0,17</b>	<b>0,031</b>	0,83±0,61	-0,40 – 2,05	0,183
Const	-11,16±8,69	-28,52 – 6,21	0,204	1,71±6,82	-11,90 – 15,30	0,803

С модулем разницы между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом были связаны параметры АД, углеводного и липидного обмена, значения ренина, мочевины и креатинина крови, мужской пол и возраст. Полученные данные о влиянии гипергликемии, дислипидемии и повышенного САД на субклинические изменения артерий согласуются с работами других авторов [24-25].

На основании проведенного множественного логистического регрессионного анализа вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст повышается при наличии АГ ( $p=0,034$ ; ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,09 – 8,86), СД 2 типа ( $p=0,025$ ; ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,17 –

11,09), увеличении значений гликемии на 0,5 ммоль/л ( $p=0,044$ ; ОШ=1,23; 95% ДИ: 1,01 – 1,51) во всем диапазоне значений и уменьшается при увеличении значений ХС ЛПВП на 0,3 ммоль/л ( $p=0,003$ ; ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,32 – 0,79) во всем диапазоне значений и увеличении паспортного возраста на 1 год ( $p<0,001$ ; ОШ=0,89; 95% ДИ: 0,85 – 0,93). Результаты проведенного исследования согласуются с представлением о влиянии выявленных факторов на риск развития ССЗ [26]. Мужской пол, курение, ожирение, ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, инсулинорезистентность, ДТЛ, наличие семейного анамнеза ССЗ и мутантного генотипа полиморфизма с.521С>Т гена *AGT*, Ins>Del гена *ACE*, с.894G>Т гена *NOS3*, -238G>А гена *TNF* -1562С>Т гена *MMP9* и с.214Т>С гена *CYBA* не были связаны с биологическим возрастом артерий, превышающим паспортный возраст.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель представленного исследования заключалась в выявлении связи показателей старения артериальной стенки с полиморфизмом генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA*, ФР ССЗ и ДТЛ у людей без установленных ССЗ. На основании оценки данных объективного обследования, результатов инструментальных, лабораторных, генетических методов обследования, а также определения биологического возраста артерий продемонстрирована связь повышенной артериальной жесткости и ЭД с полиморфизмом гена *ACE* и связь биологического возраста артерий с параметрами липидного, углеводного обмена, показателями функции почек и АД.

Полученные результаты свидетельствуют как об определенном генетическом риске на доклиническом этапе развития ССЗ, так и о связи более высокого биологического возраста артерий с ФР ССЗ. Выявленные результаты исследования могут приводить к формированию персонализированных подходов к профилактике ССЗ на доклинической стадии, способствуя принятию решений о более раннем начале профилактических мероприятий и более высокой приверженности пациентов.

По результатам работы были сформулированы следующие **выводы**:

1. DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* связан с увеличением вероятности выявления повышенной артериальной жесткости в 3,47 раз ( $p = 0,020$ ) и наличия эндотелиальной дисфункции в 2,6 раз ( $p = 0,014$ ).

2. Убедительных данных о наличии связи аллельных вариантов генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA* с ФР ССЗ, инсулинорезистентностью и ДТЛ не выявлено.

3. Выявление меньшего биологического возраста в сравнении с паспортным связано с более низкими значениями гликемии натощак ( $p = 0,037$ ), гликированного гемоглобина ( $p = 0,031$ ), индекса НОМА ( $p = 0,001$ ), общего холестерина ( $p = 0,012$ ), аполипопротеина В ( $p = 0,001$ ), холестерина

липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,001$ ), триглицеридов ( $p = 0,017$ ) и мочевины ( $p = 0,025$ ).

4. Выявление большего биологического возраста в сравнении с паспортным связано с более высоким уровнем ренина ( $p = 0,001$ ), общего холестерина ( $p = 0,054$ ) и систолического артериального давления ( $p = 0,027$ ) и меньшим уровнем креатинина ( $p = 0,036$ ).

5. Вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст повышается с наличием артериальной гипертензии в 3,11 раз ( $p = 0,034$ ), сахарного диабета 2 типа - в 3,61 раз ( $p = 0,0025$ ) и с увеличением уровня глюкозы плазмы натощак на каждые 0,5 ммоль/л во всем диапазоне значений - в 1,23 раза ( $p = 0,044$ ). Увеличение значений холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,3 ммоль/л во всем диапазоне значений уменьшает вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст в 2 раза ( $p = 0,003$ ).

По результатам работы были предложены следующие **практические рекомендации**:

1. Людям с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может быть выполнено определение генотипа полиморфизма Ins>Del гена *ACE* с целью выявления предрасположенности к развитию повышенной артериальной жесткости, эндотелиальной дисфункции, и как следствие, повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Рекомендуется определение биологического возраста пациентам без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью определения групп риска для персонализированного использования стратегий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Рекомендуется рассматривать артериальное давление, параметры углеводного и липидного обмена в качестве ключевых терапевтических мишеней снижения биологического возраста артерий у пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ДИССЕРТАЦИИ**

Основные результаты, положения и выводы диссертации опубликованы в 6 научных статьях автора общим объемом 4,55 п.л. / доля соискателя – 2,84 п.л.

**Статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра  
Российского индекса научного цитирования "eLibrary Science Index" и  
рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:**

1. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3* с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / **А.А. Акопян**, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско, Л.М. Самоходская, С.Л. Леонов, Е.М. Гельфанд, А.Г. Сорокина, Я.А. Орлова // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 30-41. (0,77 п.л. / 0,54 п.л.) SJR – 0,129 (EDN: nvucpv).
2. Связь полиморфизма генов *TNF*, *MMP9*, *СУВА* с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / **А.А. Акопян**, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско, Л.М. Самоходская, С.Л. Леонов, Е.М. Гельфанд, А.Г. Сорокина, Я.А. Орлова // Гены и клетки. – 2020. - Т. 14, № 2. – С. 81-88. (0,69 п.л. / 0,42 п.л.) SJR – 0,130 (EDN: mtlhja).
3. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *СУВА* с субклиническими изменениями артериальной стенки / **А.А. Акопян**, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско, Л.М. Самоходская, Я.А. Орлова // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 57-65. (0,84 п.л. / 0,51 п.л.) JIF – 0,5 (EDN: mzffjy).
4. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / **А.А. Акопян**, И.Д. Стражеско, В.Г. Кляшторный, Я.А. Орлова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 2877. (0,79 п.л. / 0,42 п.л.) SJR – 0,210 (EDN: cnftux).

**Статьи в рецензируемых научных изданиях Перечня ВАК:**

1. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / **А.А. Акопян**, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, А.П. Есакова, Я.А. Орлова // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 4. – С. 333-338. (0,71 п.л. / 0,57 п.л.)

2. Темп старения артерий и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / **А.А. Акопян**, И.Д. Стражеско, А. А. Москалев, Я.А. Орлова // Проблемы геронауки. – 2023. – № 1. – С. 31-38. (0,75 п.л. / 0,38 п.л.)

**СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Сердечно-сосудистые заболевания – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 02.09.2025)
2. Nilsson, P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P.M. Nilsson // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 547-552.
3. Strazhesko, I.D. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases / I.D. Strazhesko, O.N. Tkacheva, D.U. Akasheva et al. // *Front Genet.* – 2017. – Vol. 8. – P. 198.
4. Gomez-Sanchez, M. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study / M. Gomez-Sanchez, L. Gomez-Sanchez, M.C. Patino-Alonso et al. // *J Hypertens.* – 2020. – Vol. 38(6). – P. 1110-1122.
5. Yang, W. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene –1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article / W. Yang, J. Lu, L. Yang et al. // *Iran J Public Health.* – 2015. – Vol. 44. – P. 1445-1452.
6. Luo, J-Q. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene G894T Polymorphism and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 34 Studies Involving 21068 Subjects / J-Q. Luo, J-G. Wen, H-H. Zhou et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e87196.
7. Isordia-Salas, I. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke / I. Isordia-Salas, D. Santiago-Germán, M.C. Cerda-Mancillas et al. // *Gene.* – 2019. – Vol. 688. – P. 163-170.
8. Levine, M.E. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? / M.E. Levine // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68. – P. 667-674.

9. Elliott, M.L. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for future frailty risk and policy / M.L. Elliott, A. Caspi, R.M. Houts et al. // *Nature Aging*. – 2021. – Vol. 1. – P. 295-308.
10. Peters, M.J. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood / M.J. Peters, R. Joehanes, L.C. Pilling et al. // *Nat Commun*. – 2015. – Vol. 6. – P. 8570.
11. Putin, E. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development / E. Putin, P. Mamoshina, A. Aliper et al. // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol.8. – P. 1021-1030.
12. Fedintsev, A. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age / A. Fedintsev, D. Kashtanova, O. Tkacheva et al. // *Aging (Albany NY)*. – 2017. – Vol. 9. – P. 1280-1292.
13. Mancia, G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159-2219.
14. Urtamo, A. Major cardiovascular disease (CVD) risk factors in midlife and extreme longevity / A. Urtamo, S.K. Jyväkorpi, H. Kautiainen // *Aging Clin Exp Res*. – 2020. – Vol. 32. – P. 299-304.
15. Акопян, А.А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. А. Акопян, И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева и др. // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2020. – № 4. – С. 333-338.
16. Акопян, А.А. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3* с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Акопян, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско и др. // *Клиническая практика*. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 30-41.
17. Акопян, А.А. Связь полиморфизма генов *TNF*, *MMP9*, *CYBA* с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Акопян, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско и др. // *Гены и клетки*. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 81-88.

18. Акопян, А.А. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *СУВА* с субклиническими изменениями артериальной стенки / А.А. Акопян, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско и др. // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 57-65.

19. Акопян, А.А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Акопян, И.Д. Стражеско, В.Г. Кляшторный и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 2877.

20. Акопян, А.А. Темп старения артерий и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Акопян, И. Д. Стражеско, А. А. Москалев, Я. А. Орлова // Проблемы геронауки. – 2023. – № 1. – С. 31-38.

21. Cawthon, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR / R.M. Cawthon // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30. – P. e47.

22. He, Q. Associations of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism, ACE Activity, and ACE mRNA Expression with Hypertension in a Chinese Population / Q. He, C. Fan, M. Yu et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e0156564.

23. Aroor, A.R. The Role of Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Development of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness / A.R. Aroor, V.G. DeMarco, G. Jia et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2013. – Vol. 4. – P. 161.

24. Santos, I.S. Insulin resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort baseline / I.S. Santos, M.S. Bittencourt, A.C. Goulart et al. // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 260. – P. 34-40.

25. Curcio, S. High Blood Pressure States in Children, Adolescents, and Young Adults Associate Accelerated Vascular Aging, with a Higher Impact in Females' Arterial Properties / S. Curcio, V. García-Espinosa, J.M. Castro et al. // *Pediatr Cardiol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 840-852.

26. Palmer, A.K. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes / A.K. Palmer, B. Gustafson, J.L. Kirkland et al. // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62. – P. 1835-1841.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АпоВ – аполипротеин В  
АСБ – атеросклеротические бляшки  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
ГН – гликемия натощак  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ДТЛ – длина теломер лейкоцитов  
ИА – индекс аугментации  
ФР – фактор риска  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ОБ – окружность бедер  
ОТ – окружность талии  
ОХ – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СПВ – скорость пульсовой волны  
СО – стандартное отклонение  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

*ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента

*AGT* – ген ангиотензиногена

*CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета

HbA1c – гликированный гемоглобин

M – среднее значение

Med – медиана

*MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа

*NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы

Q – квартиль

SD – стандартное отклонение

*TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа