

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Акопян Анна Александровна

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

Специальность: 3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Орлова Яна Артуровна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Показатели сосудистого старения	12
1.1.1. Признаки старения артерий и их связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.....	12
1.1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированные со старением артерий.....	15
1.1.3. Связь длины теломер лейкоцитов с субклиническими изменениями артерий	17
1.2. Генетический риск и его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, субклиническими изменениями артерий и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	19
1.2.1. Оценка генетического риска	19
1.2.2. Роль полиморфизма с.521 C>T гена <i>AGT</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	20
1.2.3. Роль полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	22
1.2.4. Роль полиморфизма с.894G>T гена <i>NOS3</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	24

1.2.5. Роль полиморфизма -238G>A гена <i>TNF</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	27
1.2.6. Роль полиморфизма -1562C>T гена <i>MMP9</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	29
1.2.7. Роль полиморфизма с.214T>C гена <i>CYBA</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	31
1.3. Биологический возраст.....	33
1.3.1. Методы определения биологического возраста и биологические часы старения.....	33
1.3.2. Определение биологического возраста артерий.....	37
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Характеристика участников исследования, критериев их отбора и условий проведения исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Инструментальные методы исследования.....	41
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	41
2.2.3 Генетические методы исследования.....	43
2.3 Оценка биологического возраста артерий.....	44
2.4 Методы статистического анализа.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1. Характеристика исследуемой группы.....	48
3.2. Связь полиморфизма генов <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>TNF</i> , <i>MMP9</i> , <i>CYBA</i> с субклиническими изменениями артериальной стенки.....	51
3.3. Связь полиморфизма генов <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>TNF</i> , <i>MMP9</i> , <i>CYBA</i> с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов.....	69

3.4. Связь биологического возраста артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркерами воспаления, гормонально–метаболическим статусом, длиной теломер лейкоцитов и полиморфизмом генов <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>TNF</i> , <i>NOS3</i> , <i>MMP9</i> , <i>СУВА</i>	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	104
4.1. Связь аллельных вариантов генов с субклиническими изменениями артериальной стенки	104
4.2. Связь аллельных вариантов генов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	107
4.3. Связь биологического возраста артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркерами воспаления, гормонально–метаболическим статусом, длиной теломер лейкоцитов и полиморфизмом генов	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
БИБЛИОГРАФИЯ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Благоприятные условия для манифеста ССЗ создаются при наличии субклинических изменений артерий: развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД), повышении жесткости и утолщении артериальной стенки, появлении атеросклеротических бляшек (АСБ). Эти изменения ассоциированы с такими известными факторами риска ССЗ как пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушения углеводного обмена и ожирение. При этом относительно новыми важными детерминантами субклинических изменений артериальной стенки являются параметры хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса и маркер репликативного клеточного старения – длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) [2 - 4]. В последние годы растет количество исследований, изучающих генетическую предрасположенность к развитию и течению ССЗ. Частным параметром генетической особенности является генетический полиморфизм: вариант генетической изменчивости, встречающийся в популяции с частотой более 1%. В литературе описаны данные о связи аллельных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в процессах старения, с развитием ССЗ. Это гены ангиотензиногена (*AGT*) и ангиотензинопревращающего фермента (*ACE*), кодирующие соответствующие белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ген эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*) от полиморфных вариантов которого зависит концентрация оксида азота (NO), ген фактора некроза опухолей альфа (*TNF*), кодирующий один из ключевых провоспалительных

цитокинов, ген матриксной металлопротеиназы 9 типа (*MMP9*), способствующей деградации внеклеточного матрикса, и ген легкой цепи цитохрома b (*CYBA*), которая участвует в развитии окислительного стресса. Данные белки задействованы в сигнальных путях и процессах старения, в том числе старения артериальной стенки. Полиморфизм изучаемых генов ассоциирован с развитием АГ [5 - 6], ишемической болезни сердца (ИБС) [7 - 8] и ишемическим инсультом [9 -11].

Наряду с полиморфными вариантами генов на более высокий или низкий риск ССЗ может указывать показатель биологического возраста. Паспортный или хронологический возраст является общеизвестным немодифицируемым фактором риска (ФР) ССЗ. При этом биологический возраст является лучшим предиктором смертности по сравнению с паспортным возрастом [12], а его оценка может позволить изучить не только ФР, но и эффективность вмешательств, влияющих на старение. Показатель биологического возраста можно использовать для измерения относительной скорости старения [13 - 14]. В настоящее время разработаны калькуляторы биологического возраста, основанные на исследовании различных биомаркеров: эпигенетический [15], транскрипционный [16], биологический возраст, вычисляемый на основании биохимических параметров крови [17] и уровня гликозилирования белков [18]. При этом большинство методик, используемых в основе расчета биологического возраста, еще не вошли в клиническую практику. Основной причиной сложности использования данных калькуляторов является большое количество требующих оценки параметров и лабораторный, а не клинический характер проводимых тестов. С клинической точки зрения наиболее удобным в определении биологического возраста является анализ, основанный на изучении состояния показателей артериальной стенки. К нему относится калькулятор, разработанный в процессе анализа 89 клинических и молекулярных маркеров в популяции здоровых людей Российской Федерации. В формуле данного калькулятора присутствуют показатели сосудистого старения, выбранные с помощью методов машинного обучения [19]. Целесообразность определения сосудистого возраста, позволяющего более точно стратифицировать

сердечно-сосудистый риск, особенно у более молодых пациентов отмечена в клинических рекомендациях по артериальной гипертензии [20].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на растущее количество работ, изучающих влияние полиморфизма генов на риск ССЗ, в клинических исследованиях мало изучена их связь с субклиническими изменениями артерий у людей до развития ССЗ. Также недостаточно клинических данных, показывающих ассоциацию аллельных вариантов данных генов 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 имеется крайне мало работ, посвященных изучению ассоциации повышенного биологического возраста и разности между биологическим и паспортным возрастом с показателями, связанными с риском развития ССЗ и субклиническими изменениями артерий: традиционными ФР ССЗ [21], гормонально-метаболическими параметрами, маркерами хронического вялотекущего воспаления, активацией РААС и ДТЛ [3]. В клинической практике обнаружение данных ассоциаций может помочь в принятии индивидуального 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*, *CYBA* 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 (АД), а также значениями ренина и креатинина плазмы крови у людей без установленных ССЗ.

Теоретическая и практическая значимость работы 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 МНОЦ МГУ для профилактического осмотра в 2018-2019 гг. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол No 5 от 10.09.2018). У всех пациентов проводился сбор анамнеза и изучение медицинской документации, объективный осмотр с проведением антропометрических показателей. Лабораторная диагностика проводилась рутинными методами. Определялись параметры артериальной стенки с использованием методов аппланационной тонометрии, ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и пробы с реактивной гиперемией. Полиморфные варианты генов и ДТЛ определялись с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Измерение биологического возраста артерий основывалось на параметрах артериальной стенки. Статистическая обработка данных и построение регрессионных моделей проводились в программах SPSS (версия 11.0), R (версия 3.6.1) и Stata (версия 14).

Основные положения, выносимые на защиту:

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

2. Более низкие значения гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, общего холестерина, аполипопротеина 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 связаны с

увеличением вероятности 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.

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 [22] 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 [23] 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 [24] 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 [25] 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 [26] автором была проведена оценка связи биологического возраста сосудов с ФР ССЗ. Полученные данные были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, 4 диссертации. Также

материал из данной статьи использован 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 [27] 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, использовании современных методов исследования и применении соответствующих задачам методов статистической обработки данных с помощью пакетов прикладных программ SPSS (версия 11.0), R (версия 3.6.1) и Stata (версия 14).

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.)¹

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.

¹ 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Показатели сосудистого старения

1.1.1. Признаки старения артерий и их связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Согласно определению ВОЗ: «на биологическом уровне старение – результат воздействия самых различных молекулярных и клеточных повреждений, которые накапливаются с течением времени» [28]. Старение является одним из ведущих факторов риска развития хронических возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относятся ССЗ. Ошибки и повреждения генома, эпигенетические изменения, нарушения накопления и модификации белков, митохондриальная дисфункция являются проявлениями старения организма на молекулярном и субклеточном уровнях. В ответ на эти повреждения происходит нарушение нейроэндокринной регуляции, снижение регенеративного потенциала стволовых клеток, развитие репликативного клеточного старения, деградация внеклеточного матрикса, изменения метаболизма оксида азота (NO), иммуностарение и хроническое вялотекущее воспаление. Механизмы, запускающие процессы

старения, взаимосвязаны друг с другом через активацию различных сигнальных путей, включая транскрипцию генов, кодирующих белки-участники описанных механизмов [29].

Процессы старения происходят в разных клетках и тканях, в том числе и в артериальной стенке. К субклиническим изменениям, ассоциированным со старением артерий, относятся повышение артериальной жесткости, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), развитие ЭД и наличие АСБ. Данные изменения артерий, в свою очередь, создают благоприятную среду для развития ССЗ. Возникновение данных изменений в молодом возрасте может указывать на раннее сосудистое старение, а скорость развития изменений – демонстрировать индивидуальный темп старения артерий [30]. Показано, что субклинические изменения артерий ассоциированы с такими признаками старения как сенесцентность, нарушения обмена, воспаление, окислительный дисбаланс, фиброз и кальцификация [31].

Одним из главных признаков старения артерий является повышение их жесткости. На тканевом уровне жесткость артериальной стенки представляет собой повышение уровня коллагена и отложение кальция вместе со снижением количества эластина и нарушением эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [32]. Золотым стандартом определения артериальной жесткости является измерение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ). Измерение СПВ является общепринятым, доступным и неинвазивным методом с высокой прогностической ценностью в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий [33]. Так, повышение СПВ на 1 м/с повышает риск смерти от сердечно-сосудистых событий на 15% [34]. Помимо СПВ, на повышенную артериальную жесткость указывают повышения значений центрального АД и индекса аугментации (ИА), что свидетельствует о более быстром распространении отраженной пульсовой волны в аорте [35 - 37].

Утолщение КИМ является маркером раннего атеросклеротического поражения артерий [38]. Значения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в верхнем quartиле ассоциировались с увеличением риска клинических проявлений атеросклероза в 1,78 раз в течение 8,7 лет наблюдения [39]. Систематический обзор 119 рандомизированных клинических исследований показал, что замедление утолщения КИМ на 0,01–0,04 мм в год уменьшает риск инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации и смерти от сердечно-сосудистого события на 20-50% [40].

АСБ являются более поздним проявлением атеросклеротического поражения артерий. Утолщению КИМ и наличию АСБ предшествуют механизмы повреждения интимы: аккумуляция в ней коллагена, гладкомышечных клеток, белков внеклеточного матрикса, липидов, гликозаминогликанов и кальция [30]. АСБ в сонных артериях возникают преимущественно на месте турбулентного тока крови и с большей чувствительностью (по сравнению с ТКИМ) предсказывают риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда [30]. Не только наличие АСБ, но и их качественная характеристика связана с сердечно-сосудистыми осложнениями. Крупный систематический обзор показал, что чем больше процент стенотического поражения артерий, тем выше риски развития значимых сердечно-сосудистых событий [41]. Измерение ТКИМ и анализ наличия АСБ проводится с помощью ультразвукового исследования и, как и определение СПВ, является доступным и малоинвазивным методом, широко применяемым в клинической практике [42].

Одним из наиболее ранних признаков ремоделирования сосудистой стенки является ЭД [43]. С возрастом в ответ на патологическое влияние окислительного стресса и хронического воспаления снижается возможность восстановления эндотелия, что способствует как ускорению старения артерий, так и прогрессированию ССЗ [44]. Маркером развития ЭД является снижение ЭЗВД, определяемой пробой с реактивной гиперемией. Данная проба выявляет изменения в диаметре поверхностной бедренной или плечевой артерии, возникающие во время и после ее пережатия [30]. ЭЗВД отражает биодоступность NO в клетках

эндотелия, а ее низкие значения ассоциированы с нарушением вазодилатации, тромбообразованием, утолщением артериальной стенки. Таким образом, ЭД создает основу для развития повышенной артериальной жесткости и атеросклеротического поражения артерий [30].

1.1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированные со старением артерий

ЭД, повышенная жесткость и утолщение артериальной стенки считаются промежуточной ступенью между воздействием ФР и развитием ССЗ [30]. В литературе продемонстрировано, что к ремоделированию артериальной стенки приводят такие общеизвестные ФР ССЗ как мужской пол, возраст, курение [45], повышение АД и развитие АГ [46], нарушения почечной функции [47], углеводного [48] и липидного обмена [49]. Среди показателей липидного обмена на риск развития ССЗ влияют более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В (АпоВ) и липопротеина (а) (Лп(а)), в то время как повышение значений холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1) ассоциировано с протективным эффектом. АпоВ является основным структурным белком атерогенных липопротеинов, напрямую повышая риск развития атеросклероза, а АпоА1 входит в состав ХС ЛПВП, участвуя в устранении избытка холестерина, что снижает сердечно-сосудистые риски. Лп(а), в свою очередь, является независимым генетически детерминированным показателем, влияя на развитие атерогенеза через связь с АпоВ, антифибринолитические и провоспалительные эффекты [50]. Повышенные уровни АпоВ и Лп(а) включены

Американской Ассоциацией Сердца и Европейским обществом кардиологов в качестве дополнительных ФР ССЗ [51].

В последние годы растет число исследований, демонстрирующих связь субклинических изменений артериальной стенки и ССЗ с другими маркерами риска ССЗ. К ним относятся инсулинорезистентность, повышение концентрации белков РААС, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), повышение значений мочевины крови, укорочение теломер, а также параметры хронического воспаления.

Хроническое вялотекущее воспаление является одним из ключевых механизмов старения, ассоциированных с изменениями артериальной стенки и развитием ССЗ [52]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный белок (СРБ) представляют собой воспалительные маркеры, выступающие в качестве предикторов физического и когнитивного состояния у пожилых [53]. Их уровни ассоциированы как с субклиническими изменениями артерий [54], так и с развитием ССЗ [55]. Повышение уровня СРБ расценивается как независимый фактор риска развития ССЗ [51]. Фибриноген оказывает одну из ключевых ролей в развитии воспаления [56] и связан с развитием субклинических изменений артерий [57] и ССЗ [58 - 62]. Гомоцистеин является продуктом обменных процессов, ассоциированный с риском ССЗ и нейродегенеративных заболеваний. В литературе его связь с хроническим воспалением описана наряду с ИЛ-6 и СРБ [61].

Инсулинорезистентность представляет собой сниженную чувствительностью тканей к инсулину, приводя к развитию гиперинсулинемии, гипергликемии и метаболических нарушений [62]. Инсулинорезистентность тесно связана с риском развития возраст-ассоциированных заболеваний [29], хроническим воспалением и окислительным стрессом [63]. Гипергликемия и сахарный диабет (СД) 2 типа посредством общих патофизиологических механизмов приводят к развитию ССЗ и ускоряют старение [64].

ИФР-1 является гормоном, обладающим выраженным анаболическим эффектом, в том числе в отношении артериальной стенки. ИФР-1 участвует в сигнальном пути инсулин/ИФР-1, который регулирует процессы старения [29],

влияет на выработку NO и связан с повышением чувствительности к инсулину. Доказано, что ИФР-1 может оказывать протективный эффект, а снижение его концентрации в крови повышает риски развития ССЗ [65].

Белки-участники РААС напрямую связаны со старением артериальной стенки через активацию пролиферативных реакций, хронического воспаления и образование активных форм кислорода (АФК) [66]. Белки РААС ассоциированы с развитием ЭД [67 - 69], повышенной артериальной жесткостью [70] и атеросклерозом [71].

Мочевина крови является основным продуктом распада белка. При этом, экскретируясь почками, она может не только отражать их функциональное состояние, но и повреждает эндотелий за счет усиления окислительного стресса [72]. А. Kiliç с соавт. доказана ассоциация повышенных значений мочевины крови с жесткостью артериальной стенки [49], а В.С. Пыхтиной с соавт. - с повышением ТКМ [72]. Наряду с ФР, в литературе есть данные о протективном эффекте билирубина [73] и щелочной фосфатазы [74] на старение и развитие возраст-ассоциированных заболеваний, что может быть следствием влияния данных метаболитов на снижение хронического воспаления [75 - 76].

1.1.3. Связь длины теломер лейкоцитов с субклиническими изменениями артерий

В последние годы опубликовано немало исследований, демонстрирующих связь коротких теломер с риском развития субклинических изменений артериальной стенки и развитием ССЗ. Теломеры - это нуклеопротеиновые комплексы, находящиеся на концевых участках линейной ДНК. Их основная

функция - защита кодирующей последовательности ДНК от повреждений и обеспечение стабильности генома. В процессе репликации длина ДНК на конце отстающей цепи уменьшается. Чтобы избежать потери генетической информации за счет укорочения геномной ДНК, эту функцию берут на себя теломеры. Теломеры укорачиваются не только при каждом делении клетки, но и в результате воздействия неблагоприятных факторов, включающих окислительный стресс и хроническое воспаление [77]. При достижении теломерами критической длины, соматические клетки теряют свою репликативную способность и могут пойти по пути запрограммированной клеточной гибели или трансформироваться в сенесцентные клетки. Сенесцентные клетки, в свою очередь, обладают способностью секретировать активные вещества, негативно влияющие на окружающие их клетки, включая развитие хронического воспаления [78]. Длина теломер варьируется в разных клетках организма. При этом мононуклеарные клетки периферической крови могут отражать длину теломер в соматических клетках, что отражается в наиболее частом использовании ДТЛ в различных типах исследований [79]. В ряде работ продемонстрировано, что ДТЛ ассоциирована с ускоренным старением артериальной стенки [3], [80] и напрямую связана с риском ССЗ и других возраст-ассоциированных заболеваний [81 - 82]. У пациентов с более короткими теломерами определяется более высокий риск развития, прогрессирования и осложнений СД 2 типа [83]. Показано, что ДТЛ ассоциирована с такими ФР ССЗ как: курение [84], ожирение [85], нарушения углеводного обмена [86].

1.2. Генетический риск и его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, субклиническими изменениями артерий и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

1.2.1. Оценка генетического риска

В последние годы растет число работ, описывающих важность проведения генетического тестирования. Если раньше генетические исследования в основном выполнялись как этап диагностики моногенных заболеваний, то совершенствование и растущая доступность технологий позволяют использовать данный метод в клинической практике. Полигенные заболевания включают в себя множество генетических вариантов, которые могут иметь значимое влияние на популяцию за счет своей распространенности [87]. В литературе описаны шкалы генетического риска, демонстрирующие прогноз заболевания, индивидуальный подход и эффективность профилактических мероприятий у пациентов из разных групп. Важно отметить, что по результатам этих исследований, у людей с большим генетическим риском проведение своевременной профилактики характеризовалось более выраженным снижением риска развития ССЗ [88]. Исследование с включением 184 тысяч человек показало, что у 8 % людей в популяции генетический риск ИБС повышен в 3 раза, а у 0,5 % - в 5 раз [89]. Шкала генетического риска в исследовании A. Damask с соавт. была связана с

вероятностью развития повторного сердечно-сосудистого события у людей с ранее перенесенным острым коронарным синдромом. У носителей высокого генетического риска по данной шкале вероятность повторного сердечно-сосудистого события повышалась в 1,4-2,3 раза, при этом наблюдалось наибольшее снижение относительного и абсолютного риска на фоне приема гиполипидемической терапии [89]. У. Уе с соавт. доказано, что генетические особенности приводят к развитию ССЗ независимо от других факторов, а модификация образа жизни снижает абсолютный риск развития ССЗ [90]. Раннее доклиническое выявление генетического риска в отношении развития ССЗ может повлиять на приверженность к профилактическим мероприятиям, в частности соблюдению здорового образа жизни, приему липидснижающей терапии и регулярному обследованию.

1.2.2. Роль полиморфизма с.521 С>Т гена *AGT* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген ангиотензиногена *AGT* расположен на 1 хромосоме в локусе 42.2 и состоит из 5 экзонов. Особенностью однонуклеотидного полиморфизма с.521С>Т (р.Thr174Met) гена *AGT* является замена цитозина на тимин в кодирующей ДНК, что приводит к аминокислотной замене треонина на метионин [91]. Аллельные варианты гена *AGT* вызывают широкий интерес в связи с тем, что данный ген кодирует в печени и жировой ткани синтез белка-предшественника РААС, от которого зависит продукция всех последующих звеньев этого каскада. На мышинных моделях показано воздействие белка ангиотензиногена на регуляцию АД

и его связь с атеросклерозом [92 - 93]. Вместе с тем доказано влияние генетической регуляции ангиотензиногена на развитие ССЗ: у трансгенных мышей с выключенным геном *AGT* и у мышей получивших инъекции антисмысловыми олигонуклеотидами к мРНК ангиотензиногена отмечалось выраженное снижение атеросклеротического поражения артерий [94 - 95]. Ангиотензиноген через ряд биохимических реакций приводит к образованию наиболее активного метаболита РААС - ангиотензина II (АТ II), рецепторы к которому представлены во многих органах и тканях. АТ II является сильным вазоконстриктором, обладает пролиферативной и провоспалительной активностью [96], а также влияет на фибринолиз, тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза [97]. Известно, что АТ II приводит в действие транскрипционный ядерный фактор каппа В (NF-κB), который через генную регуляцию активирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, адгезионных молекул и факторов роста [66, 70]. Вместе с тем АТ II активирует сигнальный путь протеинкиназы mTOR в эндотелии сосудов, что вызывает нарушение процесса вазодилатации, в то время как альдостерон приводит в действие NADPH оксидазу, запуская образование активных форм кислорода (АФК) и снижая биодоступность NO [98]. Сочетание снижения биодоступности и уменьшения продукции NO с образованием АФК и усугублением окислительного стресса вносят существенный вклад в развитие ЭД, жесткости артериальной стенки и атеросклеротического поражения артерий [99 - 101].

С момента открытия гена *AGT* было показано, что его генетические варианты могут вносить вклад в развитие ССЗ [102]. В литературе выявлена ассоциация полиморфизма с.521С>Т с АГ [103 - 104], риском развития ишемического инсульта [11], включая исследование проведенное в Российской популяции [105]. В крупных мета-анализах показано, что минорный аллель полиморфизма с.521С>Т гена *AGT* приводит к развитию ишемического инсульта [106] и инфаркта миокарда [107], а в Европейской популяции может рассматриваться как потенциальный фактор риска ИБС [108]. Несмотря на доказанную связь изучаемого полиморфизма с ССЗ, практически не исследовалась связь аллельных вариантов гена *AGT* с

субклиническими изменениями артериальной стенки [109]. Вместе с тем крайне мало представлено работ, показывающих ассоциацию полиморфизма с.521С>Т с такими ФР, как ожирение [110 - 111], инсулинорезистентность [112], дислипидемия [111], а с ДТЛ не представлено вовсе.

1.2.3. Роль полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) *ACE* расположен на длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q23.3 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Полиморфизм *ACE Ins>Del*, представляет собой инсерцию или делецию *Alu*-повтора в 16 интроне гена *ACE* размером в 287 пар оснований [113].

АПФ, как и ранее описанный ангиотензиноген, является участником РААС. В то время как ангиотензиноген является белком-предшественником, от которого на первом этапе отщепляется ангиотензин I, роль АПФ состоит в отщеплении от неактивного ангиотензина I двух аминокислот с образованием высокоактивного АТ II. Помимо участия в образовании АТ II, АПФ связан с деградацией брадикинина: пептида, обладающего вазодилатирующими свойствами и повышающего чувствительность тканей к инсулину. Также брадикинин участвует в высвобождении простаглицина, простаглицлинов и NO [114], защищая эндотелий от окислительного стресса и замедляя клеточное старение [115].

Полиморфизм *ACE Ins>Del* является одним из наиболее изученных полиморфизмов РААС, ассоциированных с ССЗ. Носители мутантного аллеля данного полиморфизма отличаются повышенным уровнем АПФ плазмы крови [116 - 117], от которого зависит регуляция РААС [118]. АПФ тесно связан как с

развитием ССЗ, так и с субклиническими изменениями артериальной стенки, а его ингибирование снижает ремоделирование миокарда и сосудов, что является важнейшим эффектом в лечении таких ССЗ как хроническая сердечная недостаточность и АГ [118]. В литературе с развитием ССЗ ассоциирован минорный аллель полиморфизма *ACE* Ins>Del. R. Abouelfath с соавт. установлена связь изучаемого полиморфизма с резистентной АГ [6]. В мета-анализе с включением более 30 тысяч человек доказана связь мутантного DD-генотипа с АГ, подтвержденная в анализе подгрупп различной этнической принадлежности [119]. Наличие связи полиморфизма *ACE* Ins>Del с АГ подтверждается и в отечественных работах [120]. Доказана связь изучаемого полиморфизма с ишемическим инсультом [121]. В исследовании A. Goyal с соавт. наличие D-аллеля повышало риск наличия ишемического инсульта почти в 2,5 раза [122]. Мета-анализ с включением 10000 участников продемонстрировал ассоциацию D-аллеля и DD-генотипа с ишемическим инсультом при использовании различных моделей [123], а в исследовании R.G. Malueка с соавт. показано, что D-аллель связан с худшим функциональным исходом при перенесенном ишемическом инсульте [124]. Полиморфизм *ACE* Ins>Del может быть ассоциирован и с риском развития геморрагического инсульта [125]. Наличие D-аллеля было ассоциировано с развитием ИБС у пациентов с СД 2 типа [126]. В исследовании W. Hmimesh с соавт. мутантный генотип изучаемого полиморфизма мог послужить одним из числа причин, приводящих к развитию инфаркта миокарда у молодых пациентов [127].

Несмотря на ассоциацию изучаемого полиморфизма с ЭД [128], артериальной жесткостью [129] и прогрессированием атеросклеротического поражения каротидных артерий [130], связь полиморфизма *ACE* Ins>Del с субклиническими изменениями артериальной стенки по-прежнему остается мало изученной.

В то время как связь мутантного генотипа полиморфизма Ins>Del гена *ACE* с ССЗ доказана в ряде исследований, данные о связи генотипов изучаемого полиморфизма с ФР ССЗ различаются. В литературе показана значимая ассоциация D-аллеля и DD-генотипа с повышенными уровнями общего холестерина (ОХ) и ХС

ЛПНП [121, 131], а также с повышенным уровнем гликемии натощак и СД 2 типа [131]. В исследовании S.T. Raza с соавт. показана связь изучаемого полиморфизма с СД 2 типа и дислипидемией у людей с СД 2 типа [132]. У пациентов без диагностированных ССЗ, СД 2 типа и дислипидемии, D-аллель был ассоциирован со сниженными уровнями ХС ЛПВП [133]. E. Imbalzano с соавт. показали связь DD-генотипа с индексом инсулинорезистентности [129], A. Alshammary и I. Khan продемонстрировали связь данного генотипа с ожирением [134], а W. Khamlaoui – с индексом массы тела (ИМТ) и дислипидемией [135]. Дети с ожирением чаще оказывались носителями DD-генотипа полиморфизма Ins>Del гена ACE [136 - 137]. В это же время в исследовании M. Chiriacò с соавт. у женщин с ожирением были ассоциированы гетерозиготное носительство доминантного II генотипа [138]. Уровни инсулина, индекса НОМА и ТГ были выше у детей и подростков с II-генотипом полиморфизма Ins>Del гена ACE [139].

В литературе имеются ограниченные данные об исследовании связи изучаемого полиморфизма с ДТЛ: в работе F. Fyhrquist с соавт. показано, что в группе людей 55–64 лет носители D-аллеля характеризуются меньшей ДТЛ [140].

1.2.4. Роль полиморфизма с.894G>Т гена NOS3 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген эндотелиальной NO-синтазы NOS3 расположен на длинном плече 7 хромосомы в локусе 7q36.1 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Отличием однонуклеотидного полиморфизма с.894G>Т является замена гуанина на тимин, вследствие чего происходит замещение глутаминовой кислоты на аспарагиновую

в 298 аминокислотной позиции Минорный Т-аллель встречается с частотой 18% в общей популяции и в 34% – в европейской [141].

NO-синтаза является ферментом, отвечающим за образование NO из аминокислоты L-аргинина. NO является высокоактивной сигнальной молекулой, участвующей в синаптической пластичности центральной нервной системы, транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации белков. При этом основное воздействие NO оказывается на сосудистую стенку, которое заключается в вазодилатации, ингибировании агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, снижении пролиферации гладкомышечных клеток. Вышеописанные факторы в сочетании с контролем экспрессии генов, участвующих в атерогенезе, приводят к выраженному вазопротективному эффекту [81]. Вместе с тем, при инактивации NO, он может вступать в реакцию с супероксидом, что приводит к образованию свободного радикала пероксинитрита и усилению окислительного стресса [142 - 144]. В эндотелии циркулирующий NO вырабатывается специальной изоформой NO-синтазы: эндотелиальной NO-синтазой или NO-синтазой 3 типа. При ее дисфункции наблюдается выраженное снижение биодоступности NO, приводящее к ЭД [145]. Считается, что именно ЭД является первичным признаком поражения артериальной стенки, тесно связанным с другими ее субклиническими изменениями и приводящим к развитию ССЗ. В то же время NO может влиять на развитие ССЗ через воздействие на ФР. В основном связь сниженной биодоступности NO с ожирением [146], дислипидемией [147], нарушением углеводного обмена [148] и укорочением теломер [149] объясняется влиянием окислительного стресса на данные ФР. Дополнительно дислипидемия может быть ассоциирована со снижением биодоступности NO путем активации транскрипционных факторов липидного метаболизма, а нарушения углеводного обмена – через влияние NO на захват глюкозы жировой тканью [150]. Однонуклеотидный полиморфизм с.894G>Т гена *NOS3* может быть связан с ФР и развитием субклинических изменений артериальной стенки одной стороны посредством снижения биодоступности NO: у носителей Т-аллеля снижена его продукция в сравнении с обладателями мажорного аллеля [151 - 152]; с другой

стороны, изучаемый полиморфизм может оказывать влияние на развитие ССЗ и ФР через активацию хронического воспаления: в исследовании Р. Maurery с соавт. у носителей Т-аллеля отмечались более высокие уровни провоспалительных цитокинов [153].

В литературе описана связь полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* с ССЗ. В исследовании К. Mahmoodi с соавт. Т-аллель исследуемого полиморфизма был ассоциирован как со сниженными уровнями NO так и с ИБС [152]. Напротив, F.L. Campedelli с соавт. продемонстрировали ассоциацию доминантного генотипа с ИБС или периферическим атеросклерозом [154]. В ряде исследований доказана связь изучаемого полиморфизма с ишемическим инсультом [155 - 157] и АГ [158]. Вместе с тем связь полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* с субклиническими изменениями артериальной стенки почти не изучалась [159]. Влияние аллельных вариантов гена *NOS3* на ФР ССЗ представлено в ряде работ, показывающих ассоциацию дислипидемии с Т-аллелем изучаемого полиморфизма на мышинных моделях [147, 160] и в клинических исследованиях [161]. Данные связи ожирения с исследуемым полиморфизмом неоднозначны: в исследовании Т. Teixeira с соавт. GG-генотип был ассоциирован с ожирением у женщин [161], а N. Fattakhov с соавт. выявили связь Т-аллеля с риском метаболического синдрома [162]. Малоизучена связь нарушенного углеводного обмена с исследуемым полиморфизмом: в небольшом исследовании с включением чуть больше 100 человек у носителей мутантного генотипа чаще диагностировался СД 2 типа и был выше уровень гликемии [163].

1.2.5. Роль полиморфизма -238G>A гена *TNF* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген фактора некроза опухолей альфа *TNF* расположен на коротком плече 6 хромосомы в локусе 6p21.33. Однонуклеотидный полиморфизм -238G>A, rs361525 представляет собой замену гуанина на аденин в промоторной области гена, что влияет на транскрипцию и экспрессию *TNF* [164]. В общей и европейской популяции частота А-аллеля составляет 6% [165].

TNF является полифункциональным белком, участвующим в иммунных реакциях, клеточной дифференцировке и апоптозе [166], а также считается одним из ключевых провоспалительных цитокинов, который способствует развитию хронического вялотекущего воспаления и формированию АФК через влияние на сигнальные пути NF-κB и активирующий протеин-1 [167]. Как известно, хроническое воспаление и окислительный стресс являются одними из основополагающих факторов, лежащих в основе развития субклинических изменений артериальной стенки и ССЗ [168], а также влияют на ФР ССЗ [169 - 171]. Участвуя в высвобождении ряда хемокинов в эндотелии, *TNF* приводит к развитию ЭД [172] и атеросклеротическому поражению каротидных [173] и коронарных артерий [174]. Доказано, что его уровни повышены при АГ [175]. *TNF* также приводит к повышению экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в ремоделировании ССЗ [176 - 177]. Активация хронического воспаления и усиление окислительного стресса через воздействие на сигнальные пути NF-κB и JNK киназы, а также молекулу клеточной адгезии ICAM-1 и снижение экспрессии ферментов, влияющих на синтез инсулина [167], в сочетании с ингибированием инсулиновых рецепторов [178] приводит к развитию

инсулинорезистентности и СД 2 типа. Помимо образования иммунными клетками, TNF синтезируется жировой тканью, и у людей с ожирением отмечается его повышенная экспрессия [169 - 170]. При этом взаимосвязь между ожирением и TNF действительна в обе стороны: повышенные уровни TNF могут приводить к развитию ожирения через влияние на транскрипционные факторы, участвующие в липогенезе [170]. TNF ассоциирован и с дислипидемией. Доказано его влияние на концентрацию свободных жирных кислот, что может вызывать гипертриглицеридемию [171]. Воздействие TNF на репликативное клеточное старение оказывается через активацию окислительного стресса и путем влияния на активность теломеразы [179]. В исследовании L. Luu с соавт. более высокий уровень TNF соотносился с меньшей длиной теломер [180], а A. O'Donovan с соавт. показано, что более высокие уровни TNF повышали вероятность наличия коротких теломер почти в 3,5 раза [179].

В литературе описано, что носители AA-генотипа изучаемого полиморфизма имеют более высокие уровни TNF, а также других провоспалительных цитокинов [181]. В исследовании R. Patel с соавт. показана ассоциация полиморфизма -238G>A гена *TNF* с ИМТ [170]. Y-M Niu с соавт. продемонстрировали в мета-анализе важную роль аллельных вариантов гена *TNF* в развитии ишемического инсульта в азиатской популяции [182], а P. Kumar с соавт. - в европейской популяции [183]. В то же время D. Song и D. Cheng не выявили в проведенном мета-анализе ассоциации ишемического инсульта с изучаемым полиморфизмом [184]. Доказана связь A-аллеля полиморфизма -238G>A гена *TNF* с повышением риска ИБС [8], [185] и нарушениями липидного обмена [8]. P. Costa-Urrutia с соавт. показали независимую связь изучаемого полиморфизма с ожирением [186]. В исследовании G.Yu с соавт. G-аллель была связана с риском избыточной массы тела и ожирения [187], в то время как в исследовании Y. Joffe с соавт. продемонстрирована связь ожирения с минорным A-аллелем [188].

1.2.6. Роль полиморфизма -1562С>Т гена *MMP9* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген *MMP9* расположен на длинном плече 20 хромосомы в локусе 20q13.12. Однонуклеотидный полиморфизм -1562С>Т, rs391824 представляет собой замену цитозина на тимин в промоторной области гена [189].

ММП являются группой цинк-зависимых ферментов, участвующих в ремоделировании тканей, органном морфогенезе и ангиогенезе, пролиферации раковых клеток и разрушении внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия ММП ассоциирована с рядом хронических заболеваний, включая ССЗ. ММП 9 типа относится к семейству желатиназ и вырабатывается лейкоцитами, эндотелиальными клетками, а также фибробластами, кардиомиоцитами и рядом других клеток. Основной функцией ММП 9 типа является регуляция деградации внеклеточного матрикса [176]. ММП 9 типа связана и со старением сердечно-сосудистой системы. Помимо участия в расщеплении коллагена и эластина, она оказывает действие на образование ряда цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины и TNF [190]. На модельных животных показано, что ММП 9 типа может влиять на развитие сосудистой жесткости [191 - 192]. В литературе наиболее изучено влияние ММП 9 типа на развитие инфаркта миокарда. Известно, что экспрессия ММП повышена в атеросклеротических бляшках по сравнению с здоровыми тканями, а высокие уровни ММП 9 типа ассоциированы с предрасположенностью АСБ к разрыву [193 - 194]. Также ММП 9 типа способствует повышенной лейкоцитарной инфильтрации и ремоделированию миокарда после перенесенного инфаркта [195]. При этом ММП 9 типа могут оказывать положительный эффект, способствуя ангиогенезу и разрешению

воспаления после развития инфаркта миокарда [196]. L. Walter с соавт. продемонстрировали, что на модельных животных ММП 9 типа может способствовать снижению накопления АФК и повреждению ДНК [197]. ММП 9 типа может играть роль в развитии ожирения за счет увеличения объема адипоцитов и влияния на их дифференцировку [198]. Показано, что уровни ММП 9 типа выше у пациентов с ожирением [199]. Известно, что ММП влияют на липидный метаболизм. В исследовании S. Hernandez-Anzaldo с соавт. на мышинных моделях продемонстрировано, что ММП 9 типа могут влиять на обмен холестерина в печени [200]. Экспрессия ММП 9 типа в тканях и плазмы крови повышена у модельных животных с СД 2 типа [176].

ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена *MMP9* ассоциирован со значительным повышением концентрации ММП 9 типа в сыворотке крови [201]. В крупных мета-анализах доказано, что минорный аллель исследуемого полиморфизма повышает предрасположенность к развитию ишемического инсульта [202 - 203] и связан с тяжестью его течения [204 - 205] и функциональными исходами [206]. В ряде исследований показаны результаты связи изучаемого полиморфизма с вероятностью ИБС [207 - 208]. В исследовании с участием пациентов с СД 2 типа носительство Т-аллеля через 3,5 года наблюдения повышало риск инфаркта миокарда в 2 раза и риск снижения фракции выброса левого желудочка в 2,5 раза [209]. Изучаемый полиморфизм может оказывать значимое влияние на развитие ожирения у детей [198]. Наличие Т-аллеля исследуемого полиморфизма встречается в 2,3 раза чаще у женщин с диагностированным ожирением [210]. ТТ-генотип исследуемого варианта гена *MMP9* также повышает предрасположенность к метаболическому синдрому. В исследовании S. Yadav с соавт. показано, что у его носителей выше уровни ММП 9 типа в сыворотке крови, а риск метаболического синдрома возрастает в 3,7 раз [211]. В исследовании D. Mazzotti с соавт. Т-аллель был ассоциирован с большими уровнями ХС ЛПНП [212].

1.2.7. Роль полиморфизма с.214Т>С гена *СУВА* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген *СУВА* кодирует белок p22phox, который является субъединицей основных типов NADPH-оксидаз и расположен на длинном плече 16 хромосомы в локусе 16q24.2. Полиморфизм с.214Т>С (р.Y72H), rs4673, представляет собой замену нуклеотидной последовательности тимина на цитозин, что выражается в замене аминокислоты тирозина на гистидин в 72 положении [213]. В общей и европейской популяции частота С-аллеля совпадает и составляет 66% [214].

P22phox является альфа-субъединицей легкой цепи цитохрома b-558, основного каталитического компонента группы NADPH-оксидаз. NADPH-оксидазы являются катализаторами образования АФК посредством транспорта электронов от NADPH к кислороду и появлению свободного радикала супероксида, играющего роль в устранении инфекционных патогенов [215]. Являясь внутриклеточными сигнальными молекулами, АФК участвуют в апоптозе, пролиферации, адгезии, миграции клеток и регуляции иммунного ответа. При этом, избыточная продукция АФК приводит к развитию оксидативного стресса и связана с различными патологическими состояниями, включая возраст-ассоциированные заболевания [216]. Вместе с тем, посредством активации NF-κB и активирующего белка-1, АФК являются участниками сигнальных путей, усиливающих воспалительный процесс [217 - 218]. Оксидативный стресс является одним из ключевых патофизиологических механизмов, приводящих к развитию субклинических изменений артериальной стенки и ССЗ. Помимо прямого повреждающего эффекта АФК на липиды, белки и ДНК, окисление кофакторов NOS-3 приводит к снижению продукции NO, образованию пероксинитрита с

повреждением клеток эндотелия и активации коагуляции. В дополнение, АФК играют роль в активации ММП, что усугубляет ремоделирование сосудов [219]. Доказано, что оксидативный стресс ассоциирован с развитием артериальной жесткости [220], ЭД [221] и атеросклеротического поражения артерий [222]. К тому же АФК оказывают влияние на липидный и углеводный обмен [223]. В бета клетках поджелудочной железы избыточная продукция АФК снижает экспрессию генов инсулина [224], а образование АФК в мышечной ткани приводит к развитию инсулинорезистентности [225]. Нарушение функции NADPH-оксидаз и избыточное образование АФК оказывает прямое повреждающее действие как на ДНК, так и на длину теломер, ускоряя репликативное клеточное старение [217, 226]. А. Rejzner с соавт. показали, что у пациентов с субклиническими изменениями артериальной стенки NADPH-оксидаза была ассоциирована с более короткими теломерами вследствие повышенного уровня окислительного стресса [227].

L. Pourgholi с соавт. показали, что минорный аллель оказывает протективный эффект в отношении риска развития метаболического синдрома у мужчин [228]. В исследовании, проведенном у пациентов с АГ, у носителей доминантного генотипа исследуемого полиморфизма отмечались более низкие значения гликемии натощак, окружности талии (ОТ), а также реже встречался СД 2 типа [229]. Есть данные и о более низком риске ИБС [230] и наличия окисленных ЛПНП [231] у носителей минорного аллеля. В ряде исследований продемонстрировано, что T-аллель ассоциирован с повышенным риском ИБС [232] и АГ [233]. Доказано, что у курильщиков носительство мажорного аллеля ассоциировано с более высокими значениями СПВ [234].

Схематичная связь изучаемых генов с патофизиологическими механизмами старения, приводящими к развитию ФР ССЗ и субклинических изменений артерий представлена на рисунке 1.

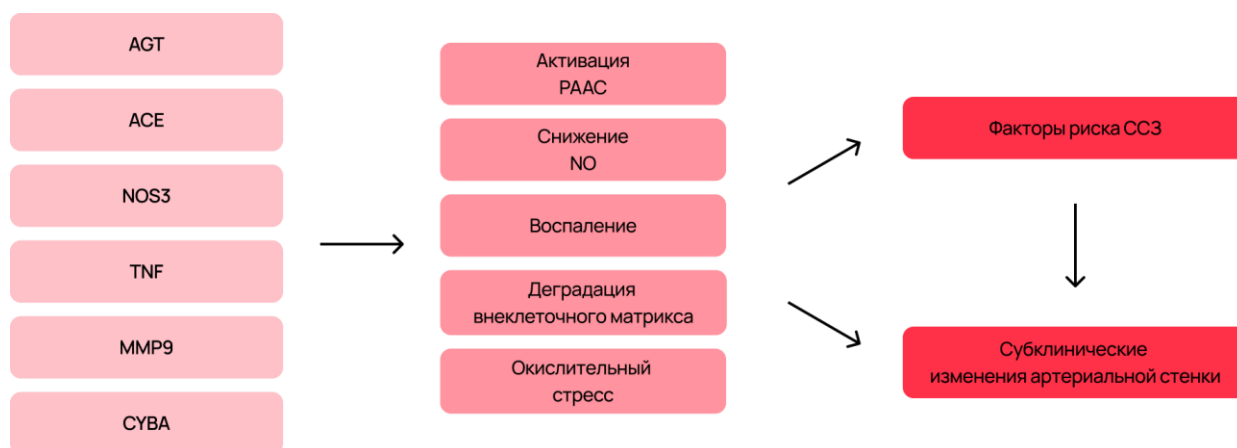


Рисунок 1. Связь изучаемых генов с патофизиологическими механизмами старения, приводящими к развитию ФР ССЗ и субклинических изменений артерий

1.3. Биологический возраст

1.3.1. Методы определения биологического возраста и биологические часы старения

Возраст является общепринятым немодифицируемым фактором риска ССЗ. При этом физиологическое состояние у людей одного возраста может сильно отличаться. В отличие от паспортного возраста, биологический возраст означает, насколько старым является человек с точки зрения его функциональных характеристик, и является комплексным показателем здоровья. Биологический возраст характеризуется наличием определенных клеточно-молекулярных

изменений, накапливающихся в течение жизни. Ранее проведенные исследования показали, что в сравнении с паспортным возрастом, биологический возраст больше ассоциирован с риском хронических заболеваний [14] и лучше прогнозирует смертность [12]. Если биологический возраст отражает совокупность генетически обусловленных и накопленных в течение жизни возраст-ассоциированных изменений у конкретного индивидуума, то положительное или отрицательное значение полученной разности между измеренным биологическим и паспортным возрастом может быть интерпретировано как ускорение или замедление процессов старения [19]. Люди с ускоренным старением будут отличаться от других людей того же возраста большей предрасположенностью к ССЗ, СД, онкологическим заболеваниям, а также большей вероятностью развития когнитивных нарушений, инвалидности и смерти [14]. Выявление ФР, влияющих на скорость старения, может помочь в как предупреждении ускоренного старения [235], так и в оценке эффективности вмешательств на него влияющих [13].

В основе установления биологического возраста лежит оценка биомаркеров, ассоциированных с процессами старения. Согласно современным представлениям, старение основано на накоплении нарушений на разных уровнях организации живой системы: молекулярном, клеточном, тканевом, органоспецифическом и системном. К основным патогенетическим механизмам, лежащим в основе старения, относятся нарушение функции митохондрий, нестабильность генома, репликативное клеточное старение, нарушения внеклеточного матрикса, хроническое вялотекущее воспаление, нарушение целостности барьеров, инсулинорезистентность, хронический стресс, нарушение аутофагии, дисбаланс микробиоты, ЭД, иммуностарение [29]. Исследование этих механизмов нашло отражение в разработке калькуляторов биологического возраста. Определение биологического возраста основывается на 3 параметрах: техническом, отражающим количество включаемых в расчет характеристик, поперечном или продольном дизайне исследования, на основании которого проводится расчет и биологическом уровне организации (клеточном, тканевом и т.д.) [236]. В последние

годы рост количества обрабатываемых данных, полученных в том числе с помощью омиксных технологий, отражается в разработке калькуляторов биологического возраста с помощью методов глубокого машинного обучения.

К одному из наиболее изучаемых калькуляторов относятся эпигенетические часы старения. Они показывают уровень метилирования определенных CpG сайтов ДНК, изменяющихся с возрастом. Исходно была выявлена наибольшая корреляция и предсказательная способность эпигенетических часов в отношении паспортного возраста человека. Однако, при появлении большего количества проведенных исследований было обнаружено, что у некоторых групп людей эпигенетические часы отражают больший или меньший паспортный возраст, что позволило рассматривать данный инструмент в качестве методики определения биологического возраста [15]. В настоящее время разработано несколько эпигенетических часов старения, среди которых: часы Хорвата, Ханума, и GrimAge [237], а также часы DunedinPoAm, основанные на когорте Данидинского исследования [235]. Для более точного измерения биологического возраста были разработаны эпигенетические часы PhenoAge, дополнительно включающие в себя ряд биохимических параметров крови [238]. В отличие от стабильного генома, транскриптом меняется в ответ на различные стимулы, что может помочь в измерении индивидуальной скорости старения в определенный момент времени. Таким образом, количественный анализ экспрессии генов отобразился в разработке транскрипционных калькуляторов биологического возраста [16]. К ним относится калькулятор RNAAgeCalc, основанный на 1616 генах, ассоциированных со старением и предсказывающий стадию ряда онкологических заболеваний и риск смерти у онкологических больных [239]. Другой калькулятор транскрипционного биологического возраста разработан на основании почти 1500 генов с включением 15000 человек в европейской популяции и показал связь ускоренного старения с нарушениями углеводного, липидного обмена, избыточной массой тела и повышенными значениями АД [16]. В литературе представлена модель биологического возраста, построенная путем исследования 77 белков плазмы

крови. Данный калькулятор помимо определения биологического возраста предсказывает антропометрические показатели, и является чувствительным к факторам образа жизни, повышая или снижая вычисляемый возраст в зависимости от курения, физической активности или характера питания [240]. Также существует методика определения скорости старения, заключающаяся в определении совокупности ежегодных возраст-ассоциированных изменений изучаемых биомаркеров. В модели анализировались антропометрические параметры, результаты анализов крови, инструментальных методов исследования и данные стоматологического осмотра участников проспективного исследования Данедина. Биологический возраст соответствующий паспортному обозначался единицей, значения более единицы считались ускоренным старением, а менее единицы - замедленным старением [14], [241]. Гематологические часы старения, включающие в себя показатели липидного и углеводного обмена, функции печени и почек, а также ряд других параметров, демонстрировали большие значения биологического возраста у курильщиков вне зависимости от показателей ОХ и гликемии [242]. Р. Klemera and S. Doubal представлена методика измерения биологического возраста на основании исследования 21 биомаркера, отражающего метаболическую, сердечно-сосудистую, легочную, почечную, печеночную и иммунную функцию крови. Данный калькулятор используется в более поздних исследованиях и предсказывает смертность лучше паспортного возраста [12]. Существует метод определения биологического возраста на основании анализа кишечной микробиоты. F. Galkin с соавт. представили микробиомные часы старения, предсказывающие биологический возраст на основании видового разнообразия патогенов и представителей здоровой микрофлоры кишечника у людей без хронических заболеваний [243]. PhotoAgeClock - часы старения, разработанные с помощью анализа периорбитальной зоны, активно участвующей в мимике и наиболее точно отражающей изменения кожи, возникающие с возрастом [236]. Гликирование - один из известных посттрансляционных механизмов модификации белков, который обладает повреждающим эффектом при СД 2 типа и ассоциирован со старением даже при отсутствии нарушений углеводного обмена. J. Krištić с

соавт. была представлена методика определения биологического возраста, базирующаяся на измерении уровня гликирования 3 типов IgG [18].

1.3.2. Определение биологического возраста артерий

Несмотря на низкую ошибку среднего и высокую предсказательную способность вышеописанных калькуляторов биологического возраста, они обладают существенным недостатком: ограничением введения в клиническую практику. Из-за сложности проводимых методик, требуемого большого количества параметров, и лабораторного, а не клинического характера проводимых исследований, данные калькуляторы пока нашли применение только в научных исследованиях. В отличие от других калькуляторов, оценка биологического возраста, базирующаяся на совокупности доступных лабораторных и инструментальных показателей, могла бы найти применение в клинической практике. К такому калькулятору можно отнести модель, разработанную Fedintsev A. с соавт., разработанную на основании изучения 89 клинических и биохимических параметров у здоровых человек в Российской популяции. Для определения параметров, вошедших в окончательную формулу расчета, были использованы методы машинного обучения. Наибольшую корреляцию с возрастом показали параметры артериальной стенки: СПВ, ТКИМ, степень стенозирования БЦА и дополнительно ИА у женщин. Эпсилон-точность моделей прогнозирования возраста составила 86,5% для женщин и 80% для мужчин. [19]. Субклинические изменения артерий, лежащие в основе разработанного калькулятора биологического возраста, демонстрируют достоверную статистическую связь как с общепринятыми, так и с дополнительными ФР ССЗ [45, 64]. При этом практически

не изучены ассоциации ФР с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом. Выявление данных ассоциаций может помочь в определении групп пациентов, нуждающихся в более агрессивной профилактике ССЗ. Дополнительным преимуществом является тот факт, что методы исследования, определяющие показатели артериальной стенки, входящие в формулу расчета биологического возраста артерий, входят в отечественные рекомендации по профилактике и лечению гипертонической болезни, позволяя производить определение биологического возраста артерий широкому кругу лиц.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика участников исследования, критериев их отбора и условий проведения исследования

В исследование были включены 160 человек (55 мужчин и 105 женщин) в возрасте от 25 до 82 лет, обратившиеся в поликлинику МНОЦ МГУ для профилактического осмотра в 2018-2019 гг. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол No 5 от 10.09.2018).

Критериями включения в исследование были:

- Возраст старше 25 лет
- Подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- Наличие установленных до проведения исследования ССЗ (ИБС, цереброваскулярная болезнь, гемодинамически значимый атеросклероз

периферических артерий, АГ 3 степени или сопровождающаяся регулярным приемом гипотензивной терапии)

- 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

2.2 Методы исследования

У всех пациентов проводился сбор анамнеза и изучение медицинской документации. Всем пациентам измеряли антропометрические показатели: рост, вес, ОТ, окружность бедер (ОБ), их соотношение. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². Диагноз ожирения выставлялся при ИМТ ≥ 30 кг/м². Уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) измеряли на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Измерение АД проводилось трижды после 10-минутного перерыва на обеих руках. В расчет брали среднее из последних двух измерений АД на руке, на которой отмечались большие значения АД.

2.2.1 Инструментальные методы исследования

СПВ определяли методом аппланационной тонометрии на приборе SphygmoCor 9.0 hardware (Atcor, Sydney). Ультразвуковое исследование БЦА с измерением ТКИМ, наличием АСБ и процентом их стенозирования проводили с применением системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). ЭЗВД определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией, используя систему PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды).

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводился забор крови утром натощак с исследованием следующих показателей:

– Липидный обмен. ОХ, ТГ и ХС ЛПВП измерялись ферментативным фотометрическим методом. Значение ХС ЛПНП вычисляли по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Измерение Лп(а), АпоА1 и АпоВ проводилось фотометрическим методом.

– Углеводный обмен. Уровень гликемии натощак определялся глюкозооксидазным методом, гликированный гемоглобин (HbA1c) – методом

жидкостной хроматографии. Инсулин крови определялся хемиллюминисцентным методом. Расчет индекса инсулинорезистентности НОМА проводился по формуле: гликемия натощак * инсулин крови/22,5.

– Показатели функции почек. Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводилось кинетическим методом. Показатель СКФ рассчитывался по формуле MDRD: $175 * \text{креатинин}^{-1.154} * \text{возраст}^{-0.203} * \text{гендерный коэффициент}$ (1 – для мужчин, 0,742 – для женщин) * расовый коэффициент (1,212 – для темнокожих, 1 – для остальных). Уровень мочевины в сыворотке крови определялся УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом.

– Показатели функции печени. Общий билирубин определялся колориметрическим фотометрическим методом. Щелочная фосфатаза (ЩФ) измерялась кинетическим колориметрическим методом.

– Активность РААС. Альдостерон сыворотки крови определялся с помощью иммуноферментного анализа, ренин плазмы крови – иммунохемиллюминисцентным методом, рассчитывалось их соотношение. Ангиотензин определялся методом иммуноферментного анализа.

– Уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) измерялся твердофазным хемиллюминисцентным иммуноферментным методом. Гомоцистеин определяли иммунохемиллюминисцентным методом.

– Показатели, ассоциированные с хроническим воспалением. Уровень СРБ измеряли иммунотурбодиметрическим методом. Значения ИЛ-6 определяли с помощью метода электрохемиллюминисценции, фибриногена – коагулометрическим методом.

Всем пациентам проводился забор утренней порции мочи для определения концентрации альбумина иммунотурбодиметрическим методом.

разности циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена определялась относительная величина длины теломер.

Определение аллельных вариантов генов полиморфизма с.521C>T гена *AGT*, Ins>Del гена *ACE*, с.894G>T гена *NOS3*, -238G>A гена *TNF* и -1562C>T гена *MMP9* осуществлялось путем использования метода ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-96 с применением коммерческих наборов реактивов, в которые включались смеси для амплификации, специфичные для каждого полиморфизма, ПЦР-буфер и Taq-АТ-полимераза («ДНК-технология», Россия). Аллели полиморфизма с.214T>C гена *СУВА* определялись методом ПЦР в режиме реального времени с помощью оборудования и реактивов компании «Applied Biosystems» («Thermo Fisher Scientific», США). Режимы, регистрация и учет результатов амплификации осуществлялись автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующими амплификаторами в соответствии с инструкциями по применению к используемым коммерческим наборам.

2.3 Оценка биологического возраста артерий

Биологический возраст артерий оценивался гендер-специфическими моделями, основанными на показателях артериальной стенки с использованием методов машинного обучения. В обе модели были включены показатели минимальной ТКИМ и наибольший процент стенозирования БЦА, а также каротидно-фemorальная СПВ, измеренная методом аппланационной тонометрии. Учитывая логнормальное распределение показателя СПВ, в модели включался его логарифм. Для женщин в модель также включался ИА. Средняя абсолютная

ошибка для показателя биологического возраста артерий была 6,91 лет для мужчин и 5,87 лет для женщин [19]. У 17 человек из общей выборки расчет биологического возраста артерий был невозможен из-за недостающих данных ряда параметров артериальной стенки.

Формулы расчета биологического возраста:

$$\begin{aligned} \text{Биологический возраст артерий (женщины)} &= -59.92 + 48.87 * \\ &* \text{минимальная ТКИМ} + 2.4 * \text{ИА} + 32.41 * \log(\text{СПВ}) + 0.64 * \\ &* \text{максимальный стеноз БЦА} - 0.95 * \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0.7 * \\ &* \text{минимальная ТКИМ} * \text{максимальный стеноз БЦА} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Биологический возраст артерий (мужчины)} &= -0.86 + 46.68 * \\ &* \text{минимальная ТКИМ} + 0.17 * \text{максимальный стеноз БЦА} + 6.18 * \\ &* \log(\text{СПВ}) \end{aligned}$$

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.

Схематичное представление разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом представлено на рисунке 2.

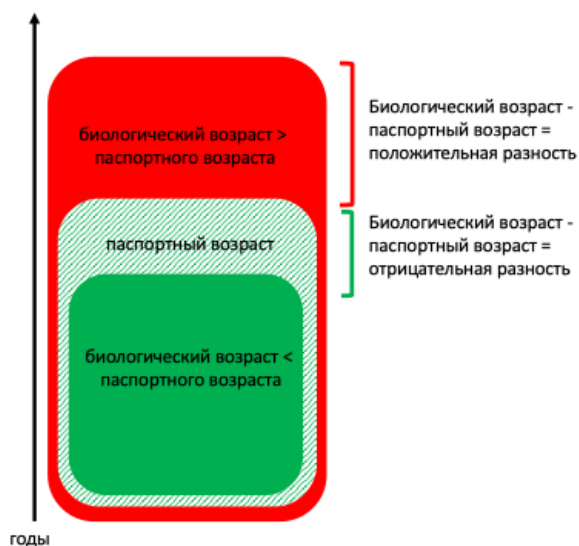


Рисунок 2. Разность между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом

2.4 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 χ^2 Пирсона. Для категориальных переменных проводилась оценка абсолютного числа и доли субъектов. В межгрупповом анализе с участием двух групп различия оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, при сравнении трех групп использовался метод дисперсионного анализа и критерий Крускала-Уоллиса. Распределение аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов анализировалось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Модели зависимости

субклинических изменений артериальной стенки и ФР ССЗ от мутантных генотипов всех рассматриваемых генов строились с использованием множественного логистического регрессионного анализа. Дополнительно для ряда субклинических изменений артериальной стенки, мутантные генотипы полиморфизма генов, которые продемонстрировали статистически значимые различия или имевшие тенденцию к статистической значимости различий в распределении аллелей и генотипов, включались в качестве независимых переменных в модели множественной логистической регрессии с совместно с ФР ССЗ.

Для поиска связи изучаемых показателей с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом использовался коэффициент корреляции Спирмена. Выявление связи изучаемых показателей с биологическим возрастом артерий проводилось путем построения моделей множественного линейного и логистического регрессионного анализа, куда в качестве независимых переменных принудительно включались все изучаемые показатели. Модели множественной линейной регрессии рассчитывались отдельно для групп с биологическим возрастом больше паспортного возраста и биологическим возрастом меньше или равным паспортному возрасту. Построение моделей множественной логистической регрессии проводилось для бинарной зависимой переменной наличия биологического возраста больше паспортного возраста. Во всех моделях факторы пола и паспортного возраста были использованы в качестве ковариатов.

Статистическая обработка данных и построение регрессионных моделей проводились в программах SPSS (версия 11.0), R (версия 3.6.1) и Stata (версия 14). Уровнем статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика исследуемой группы

В исследование были включены 160 пациентов (55 мужчин и 105 женщин) без установленных ССЗ, проходивших профилактический осмотр в поликлинике МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n = 160)
Возраст, лет, M ± SD	50,42 ± 13,34
Мужчин, %	34
Курящих, %	22
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	45
Рост, см, M ± SD	168,25 ± 9,91
Вес, кг, M ± SD	77,80 ± 16,36
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	27,41 ± 4,96
ОТ, см, M ± SD	89,86 ± 14,44
ОБ, см, M ± SD	104,60 ± 9,05
ОТ/ОБ, M ± SD	0,86 ± 0,10
Ожирение, %	26

САД, мм.рт.ст., M ± SD	126,26 ± 17,11
ДАД, мм.рт.ст., M ± SD	79,28 ± 10,65
АГ, %	28
ОХ, ммоль/л, M ± SD	5,59 ± 1,13
ГХС, %	68
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,85 ± 1,02
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,20 ± 0,32
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1-Q3)	0,97 (0,71–1,39)
Лп(а), мг/дл, Med. (Q1-Q3)	11,00 (5,00–33,50)
АпоА1, мг/дл, M ± SD	173,07 ± 28,39
АпоВ, мг/дл, M ± SD	105,96 ± 32,22
Гликемия натощак, ммоль/л, M ± SD	5,85 ± 1,14
Гипергликемия, %	18
НbA1c, %, Med. (Q1-Q3)	5,20 (5,00–5,55)
СД 2 типа, %	13
Инсулин крови, мкЕд/мл, Med. (Q1-Q3)	7,40 (5,60–10,70)
Индекс НОМА, Med. (Q1-Q3)	1,80 (1,34–2,57)
Инсулинорезистентность, %	28
Альдостерон, пг/мл, Med. (Q1-Q3)	72,00 (39,75–117,25)
Ренин, нг/мл/час, Med. (Q1-Q3)	1,00 (0,60–1,50)
Альдостерон/ренин, Med. (Q1-Q3)	8,70 (4,00–13,90)
Ангиотензин, нг/мл, Med. (Q1-Q3)	0,70 (0,50–0,90)
Мочевина, ммоль/л, M ± SD	5,66 ± 1,51
Креатинин, мкмоль/л, M ± SD	84,11 ± 15,59
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ² , M ± SD	69,55 ± 15,10
Альбумин мочи, мг/л, Med. (Q1-Q3)	8,15 (5,00–14,00)
Альбуминурия, %	6
Билирубин общий, мкмоль/л, Med. (Q1-Q3)	10,00 (8,00–13,00)
ЩФ, Ед/л, M ± SD	169,62 ± 44,27
ИФР-1, нг/мл, Med. (Q1-Q3)	143,50 (112,00–190,25)
Гомоцистеин, мкмоль/л, M ± SD	12,78 ± 4,24
СРБ, мг/л, Med. (Q1-Q3)	2,20 (1,50–3,60)
ИЛ-6, пг/мл, Med. (Q1-Q3)	2,0 (0,5–4,3)
Фибриноген, г/л, M ± SD	3,24 ± 0,53

СПВ (м/с), М ± 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, %, М ± SD	10,76 ± 3,55
ЭД, %	40
Максимальный стеноз БЦА, %, Мед. (Q1–Q3)	0,00 (0,00–25,00)
Наличие АСБ, %	45
ДТЛ, усл.ед., М ± 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

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АпоА1 – аполипопротеин А1, АпоВ – аполипопротеин В, АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, ГХС – гиперхолестеринемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, Лп(а) – липопротеин(а), ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ОХ – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СПВ – скорость пульсовой волны, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, HbA1c – гликированный гемоглобин, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухоли альфа.

Уравнению Харди-Вайнберга соответствует распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма с.521С>Т гена *AGT* ($\chi^2=0,03$), Ins>Del гена *ACE* ($\chi^2=1,96$), с.894G>Т гена *NOS3* ($\chi^2=0,63$), -1562С>Т гена *MMP9* ($\chi^2=0,14$) и

c.214T>C гена *CYBA* ($\chi^2=0,24$). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма -238G>A гена *TNF* не соответствует уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=4,85$).

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

Анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у носителей СС и СТ генотипов полиморфизма с.521С>Т гена *AGT* представлен в таблице 2. В связи с малочисленной выборкой генотипа ТТ (n = 3), его носители были исключены из анализа.

Таблица 2.

Характеристика артериальной стенки у групп с СС и СТ генотипами полиморфизма с.521С>Т гена *AGT*

Показатель	СС (n = 116)	СТ (n = 41)	p
Возраст, лет, М ± SD	51,18 ± 2,45	48,46 ± 3,84	0,249
Мужчин, %	35	32	0,673
СПВ, м/с, М±SD	8,61 ± 0,37	8,60 ± 0,65	0,553
СПВ > 10 м/с, %	21	42	0,621
ТКИМ, мм, Med. (Q1-Q3)	0,70 (0,59–0,86)	0,70 (0,55–0,76)	0,242
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	18	8	0,137
ЭЗВД, %, М ± SD	10,57 ± 0,66	11,0 ± 0,74	0,326
ЭД, %	43	30	0,155

Максимальный стеноз БЦА, %, М ± SD	32,71 ± 3,75	32,06 ± 5,7	0,445
Наличие АСБ, %	50	33	0,073

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

Различий в показателях артериальной стенки у носителей СС и СТ-генотипов полиморфизма с.521С>Т гена *AGT* не выявлено.

Анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у носителей трех генотипов полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Характеристика артериальной стенки у групп с II, ID и DD генотипами полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE*

Показатель	II (n = 47)	ID (n = 69)	DD (n = 44)	p
Возраст, лет, М ± SD	49,72 ± 3,66	49,83 ± 3,21	52,09 ± 4,03	0,623
Мужчин, %	28	33	43	0,115
СПВ, м/с, М ± SD	8,41 ± 0,62	8,55 ± 0,52	8,89 ± 0,55	0,541
СПВ > 10 м/с, %	22	20	23	0,757
ТКИМ, мм, Med. (Q1-Q3)	0,68 ± 0,05	0,71 ± 0,04	0,76 ± 0,06	0,125
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	9	14	22	0,092
ЭЗВД, %, М ± SD	11,44 ± 1,34	11,06 ± 0,79	9,61 ± 0,86	0,042
ЭД, %	31	37	54	0,026
Максимальный стеноз БЦА, %, М ± SD	34,25 ± 6,41	31,25 ± 3,66	32,26 ± 6,85	0,734
Наличие АСБ, %	41	47	46	0,518

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

Носители разных генотипов полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* отличаются по значениям показателей ЭЗВД и частоте встречаемости ЭД.

В таблице 4 представлен анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у носителей генотипов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3*.

Для количественных параметров проводилось сравнение между всеми тремя генотипами. Для категориальных данных ввиду малочисленной выборки мутантного генотипа ТТ (n = 8) сравнение проводилось только для GG и GT-генотипов.

Таблица 4.

Характеристика артериальной стенки у групп с GG, GT и TT генотипами полиморфизма с.894G>Т гена NOS3

Показатель	GG (n = 87)	GT (n = 65)	TT (n = 8)	p
Возраст, лет, M ± SD	51,87 ± 2,83	48,74 ± 3,20	48,25 ± 9,17	0,320
Мужчин, %	34	38	–	0,613
СПВ, м/с, M ± SD	8,75 ± 0,47	8,35 ± 0,42	8,99 ± 2,26	0,436
СПВ > 10 м/с, %	22	18	–	0,609
ТКИМ, мм, M ± SD	0,74 ± 0,04	0,69 ± 0,04	0,61 ± 0,15	0,088
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	20	8	–	0,064
ЭЗВД, %, M ± SD	10,19 ± 0,69	11,61 ± 1,02	10,14 ± 1,84	0,060
ЭД, %	50	27	–	0,007
Максимальный стеноз БЦА, %, Med. (Q1-Q3)	30,00 (25,00–35,00)	30,00 (25,00–40,00)	35,00 (27,50–35,00)	0,955
Наличие АСБ, %	51	40	–	0,186

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

По сравнению с доминантным генотипом GG у носителей GT-генотипа реже встречалась ЭД.

Анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у групп с генотипами полиморфизма -238G>A гена *TNF* представлен в таблице 5. Так как мутантный генотип AA был только у 1 человека из выборки, его носитель был исключен из анализа.

Таблица 5.

**Характеристика артериальной стенки у групп с GG и GA генотипами
полиморфизма -238G>A гена *TNF***

Показатель	GG (n = 150)	GA (n = 9)	p
Возраст, лет, M ± SD	50,31 ± 2,13	50,44 ± 9,37	0,771
Мужчин, %	34	33	0,951
СПВ, м/с, M ± SD	8,66 ± 0,34	7,50 ± 0,75	0,514
СПВ > 10 м/с, %	22	0	0,112
ТКИМ, мм, M ± SD	0,71 ± 0,03	0,72 ± 0,18	0,788
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	14	25	0,407
ЭЗВД, %, M ± SD	11,00 (8,00–13,00)	9,00 (7,50–11,75)	0,796
ЭД, %	38	71	0,082
Максимальный стеноз БЦА, %, Med. (Q1-Q3)	30,00 (25,00–35,00)	27,50 (22,50–35,00)	0,934
Наличие АСБ, %	44	63	0,295

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

Различий в показателях артериальной стенки у носителей GG и GA-генотипов полиморфизма -238G>A гена *TNF* не выявлено.

Анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у носителей CC и CT генотипов полиморфизма -1562C>T гена *MMP9* представлен в таблице 6. В связи с малочисленной выборкой генотипа TT (n = 4), его носители были исключены из анализа.

Таблица 6.

**Характеристика артериальной стенки у групп с CC и CT генотипами
полиморфизма -1562C>T гена *MMP9***

Показатель	CC (n = 105)	CT (n = 51)	p
Возраст, лет, M ± SD	49,95 ± 2,34	51,47 ± 4,04	0,556
Мужчин, %	36	29	0,402
СПВ, м/с, M ± SD	8,67 ± 0,41	8,55 ± 0,57	0,859

СПВ > 10 м/с, %	23	20	0,644
ТКИМ, мм, Med. (Q1-Q3)	0,71 ± 0,04	0,72 ± 0,05	0,631
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	14	15	0,921
ЭЗВД, %, М ± SD	10,97 ± 0,69	10,42 ± 1,05	0,700
ЭД, %	39	41	0,810
Максимальный стеноз, %, М ± SD	31,28 ± 3,26	33,24 ± 6,58	0,570
Наличие АСБ, %	46	42	0,702

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

Различий в показателях артериальной стенки у носителей СС и СТ-генотипов полиморфизма -1562С>Т гена *MMP9* не выявлено.

Анализ межгрупповых различий показателей артериальной стенки у носителей трех генотипов полиморфизма с.214Т>С гена *СУВА* представлен в таблице 7.

Таблица 7.

Характеристика артериальной стенки у групп с ТТ, ТС и СС генотипами с.214Т>С гена *СУВА*

Показатель	ТТ (n = 20)	ТС (n = 69)	СС (n = 71)	p
Возраст, лет, М ± SD	51,2 ± 5,61	49,72 ± 3,30	50,87 ± 3,02	0,846
Мужчин, %	30	35	35	0,951
СПВ, м/с, М ± SD	8,38 ± 1,03	8,63 ± 0,52	8,64 ± 0,45	0,875
СПВ > 10 м/с, %	20	25	18	0,361
ТКИМ, мм, Med. (Q1-Q3)	0,72 ± 0,09	0,70 ± 0,05	0,72 ± 0,04	0,782
ТКИМ ≥ 0,9 мм, %	22	14	13	0,861
ЭЗВД, %, М ± SD	11,06 ± 1,34	10,45 ± 0,80	10,97 ± 0,97	0,656
ЭД, %	39	39	41	0,799
Максимальный стеноз, %, Med. (Q1-Q3)	32,50 (27,50–42,50)	30,00 (22,50 – 37,50)	26,50 (25,00–35,00)	0,454
Наличие АСБ, %	33	43	50	0,413

АСБ – атеросклеротические бляшки, БЦА – брахиоцефальные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация.

Различий в показателях артериальной у носителей трех генотипов полиморфизма с.214Т>С гена *СУВА* не выявлено.

Следующим этапом исследования для сравнения распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов строились модели зависимости субклинических изменений артериальной стенки от мутантных генотипов всех рассматриваемых генов в группах людей с наличием и отсутствием субклинических изменений артериальной стенки. Дополнительно для ряда субклинических изменений артериальной стенки, мутантные генотипы полиморфизма генов, которые продемонстрировали статистически значимые различия или имевшие тенденцию к статистической значимости различий в распределении аллелей и генотипов, включались в качестве независимых переменных в модели множественной логистической регрессии совместно с ФРСЗ.

Распределение аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости представлено в таблице 8.

Таблица 8.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости

Ген	Аллель/ генотип	СПВ > 10 м/с (n = 94)	СПВ ≤ 10 м/с (n = 59)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 С>Т, %	С	86	86	1,000	0,98	(0,47–2,00)
	Т	14	14		1,02	(0,50–2,15)
	СС	73	75	0,930	0,94	(0,41–2,10)
	СТ	26	24		1,10	(0,49–2,56)
	ТТ	1	2		0,63	(0,01–49,79)
	СС + СТ	99	98	1,000	1,60	(0,02–127,07)
	СТ + ТТ	27	25	1,000	1,06	(0,48–2,42)
<i>ACE</i> Ins>Del,%	I	45	61	0,010	0,53	(0,32–0,86)
	D	55	39		1,89	(1,16–3,12)
	II	26	36	0,013	0,62	(0,29–1,34)

	ID	39	51		1,12	(0,56–2,24)
	DD	35	14		3,42	(1,39–9,36)
	II + ID	65	86	0,006	0,29	(0,11–0,72)
	ID + DD	74	64	0,250	1,61	(0,75–3,46)
<i>NOS3</i> c.894G>T, %	G	75	73	0,780	1,16	(0,64–1,94)
	T	25	27		0,90	(0,52–1,57)
	GG	55	51	0,890	1,20	(0,59–2,42)
	GT	39	44		0,82	(0,40–1,68)
	TT	5	5		1,05	(0,20–7,01)
	GG + GT	95	95	1,000	0,95	(0,14–5,12)
	GT + TT	45	49	0,710	0,84	(0,41–1,69)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	97	95	0,350	1,96	(0,48–8,30)
	A	3	5		0,51	(0,12–2,06)
	GG	96	90	0,160	2,53	(0,57–12,77)
	GA	3	10		0,29	(0,05–1,44)
	AA	1	0		–	–
	GG + GA	99	100	1,000	–	–
	GA + AA	4	10	0,190	0,40	(0,08–1,75)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	82	82	1,000	0,98	(0,51–1,86)
	T	18	18		1,02	(0,54–1,96)
	CC	66	68	0,840	0,92	(0,43–1,94)
	CT	32	29		1,16	(0,54–2,53)
	TT	2	3		0,62	(0,04–8,80)
	CC + CT	98	97	0,640	1,61	(0,11–22,78)
	CT + TT	34	32	0,950	1,09	(0,52–2,32)
<i>CYBA</i> c.214T>C, %	T	32	40	0,200	0,71	(0,43–1,18)
	C	68	60		1,41	(0,85–2,34)
	TT	11	17	0,380	0,59	(0,20–1,69)
	TC		46		0,88	(0,43–1,78)
	CC	47	37		1,48	(0,72–3,10)
	TT + TC	53	63	0,320	0,68	(0,33–1,38)
	TC + CC	89	83	0,380	1,71	(0,59–4,94)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СПВ – скорость пульсовой волны, ACE – ген ангиотензинпревращающего фермента, AGT – ген ангиотензиногена, CYBA – ген легкой

цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

D-аллель полиморфизма Ins>Del гена *ACE* достоверно чаще встречался у людей с СПВ > 10 м/с, чем у людей с нормальной артериальной жесткостью (55% против 39%). Наличие мутантного генотипа также встречалось чаще у людей с повышенной артериальной жесткостью, а объединенный II и ID-генотип чаще встречался у людей с нормальной жесткостью артериальной стенки ($p = 0,006$).

Для выявления независимой связи изучаемых генов с повышенной артериальной жесткостью были построены модели множественной логистической регрессии, где в качестве независимых переменных выступали мутантные генотипы полиморфизма изучаемых генов (таблица 9).

Таблица 9.

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

Предиктор	$B \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-0,23 ± 1,44	-0,16	0,874	0,80	(0,03–20,71)
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	1,23 ± 0,45	2,75	0,006	3,41	(1,48–8,68)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,11 ± 0,80	-0,13	0,894	0,90	(0,19–4,89)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	12,90 ± 882,74	0,02	0,988	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	-0,34 ± 1,03	-0,33	0,744	0,71	(0,08–6,24)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	0,43 ± 0,36	1,21	0,226	1,54	(0,77–3,13)
Constant	0,0 ± 0,25	0,05	0,960	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген

матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Модель множественного логистического регрессионного анализа показала, что у носителей DD-генотипа полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* в 3,41 раз (95% ДИ 1,48–8,67) повышена вероятность наличия жестких артерий.

Связь повышенной артериальной жёсткости с мутантным генотипом полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* и ФР ССЗ показана в таблице 10.

Таблица 10.

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

Предиктор	SE	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Пол	1,95	2,73	0,006	3,91	(1,47–10,41)
Возраст	0,02	4,74	<0,001	1,10	(1,06–1,15)
АГ	1,20	1,59	0,113	2,29	(0,82–6,39)
СД 2 типа	0,46	-0,59	0,558	0,67	(0,18–2,54)
Ожирение	0,81	1,02	0,308	1,65	(0,63–4,34)
Курение	0,39	-0,56	0,576	0,75	(0,27–2,07)
DD-генотип полиморфизма <i>Ins>Del</i> гена <i>ACE</i>	1,86	2,32	0,020	3,47	(1,21–9,92)
Constant	0,0 ± 0,25	-4,83	<0,001	0,005	(0,00–0,04)

АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СД – сахарный диабет, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента

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

Распределение аллелей и генотипов изучаемых генов у подгрупп с наличием и отсутствием ЭД представлено в таблице 11.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием ЭД

Ген	Аллель/ генотип	ЭД есть, (n = 58)	ЭД нет, (n = 88)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	89	84	0,340	1,50	(0,71–3,30)
	T	11	16		0,67	(0,30–1,41)
	CC	79	69	0,330	1,69	(0,73–4,08)
	CT	19	30		0,56	(0,23–1,32)
	TT	2	1		1,52	(0,02–121,05)
	CC + CT	98	99	1,000	0,66	(0,01–52,3)
	CT + TT	21	31	0,250	0,59	(0,25–1,36)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	42	56	0,033	0,58	(0,35–0,96)
	D	58	44		1,71	(1,04–2,84)
	II	22	33	0,080	0,59	(0,25–1,33)
	ID	40	45		0,79	(0,38–1,63)
	DD	38	22		2,21	(1,00–4,94)
	II + ID	62	78	0,050	0,45	(0,2–1,00)
	ID + DD	78	67	0,230	1,7	(0,75–3,98)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	83	70	0,019	2,06	(1,12–3,90)
	T	17	30		0,48	(0,26–0,89)
	GG	69	45	0,016	2,65	(1,26–5,72)
	GT	28	49		0,40	(0,18–0,86)
	TT	3	6		0,59	(0,05–3,79)
	GG + GT	97	94	0,700	1,68	(0,26–18,23)
	GT + TT	31	55	0,009	0,38	(0,17–0,79)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	96	98	0,490	0,52	(0,10–2,46)
	A	4	2		1,93	(0,41–9,96)
	GG	91	97	0,110	0,38	(0,06–2,03)
	GA	9	2		4,02	(0,63–43,61)
	AA	0	1		–	–
	GG + GA	100	99	1,000	–	–

	GA + AA	9	3	0,270	2,65	(0,49–17,79)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	81	83	0,790	0,88	(0,46–1,7)
	T	19	17		1,14	(0,59–2,18)
	CC	66	68	0,850	0,89	(0,42–1,91)
	CT	31	30		1,07	(0,49–2,34)
	TT	3	2		1,53	(0,12–21,68)
	CC + CT	97	98	0,650	0,65	(0,05–9,25)
	CT + TT	34	32	0,880	1,13	(0,53–2,41)
<i>СУВА</i> с.214Т>С, %	T	33	34	0,910	0,94	(0,55–1,59)
	C	67	66		1,06	(0,63–1,81)
	TT	12	13	0,970	0,96	(0,30–2,93)
	TC	41	43		0,93	(0,45–1,91)
	CC	47	44		1,09	(0,53–2,24)
	TT + TC	53	56	0,920	0,91	(0,45–1,88)
	TC + CC	88	88	1,000	1,04	(0,34–3,39)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ЭД – эндотелиальная дисфункция, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *СУВА* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

У пациентов с наличием и отсутствием ЭД различается распределение аллелей и генотипов полиморфизма с.894G>T гена *NOS3* и аллелей полиморфизма Ins>Del гена *ACE*.

В таблице 12 показана связь мутантных генотипов полиморфизма изучаемых генов с ЭД.

Таблица 12.

Связь ЭД с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$B \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	0,68±1,43	0,47	0,640	1,95	(0,08–50,42)
DD-генотип полиморфизма	0,96 ± 0,39	2,45	0,014	2,60	(1,22–5,68)

Ins>Del гена ACE					
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,82 ± 0,89	-0,92	0,359	0,44	(0,06–2,29)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-14,89 ± 88,74	-0,02	0,987	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562C>Т гена <i>MMP9</i>	0,65 ± 1,03	0,63	0,528	1,91	(0,22–16,67)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	0,08 ± 0,35	0,22	0,824	1,08	(0,54–2,16)
Constant	-0,71 ± 0,27	-2,60	0,009	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

В модели множественной логистической регрессии с включением всех мутантных генотипов, DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* показал связь с повышением вероятности наличия ЭД в 2,6 раз (95% ДИ: 1,22–5,68).

Связь ЭД с мутантным генотипом полиморфизма Ins>Del гена *ACE*, полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* и ФР ССЗ представлена в таблице 13.

Таблица 13.

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

Предиктор	SE	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Пол	1,25	1,90	0,058	2,54	(0,97–6,65)
Возраст	0,02	3,29	0,001	1,06	(1,03–1,11)
АГ	1,76	3,19	0,001	4,03	(1,71–9,47)
СД 2 типа	0,49	-0,28	0,779	0,85	(0,27–2,64)
Ожирение	0,71	0,92	0,356	1,53	(0,62–3,80)

Курение	0,47	-0,09	0,929	0,96	(0,37–2,51)
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,79	1,36	0,173	1,81	(0,77–4,26)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	0,60	-0,51	0,611	0,60	(0,08–4,29)
Constant	0,01	-4,21	<0,001	0,01	(0,00–0,08)

АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СД – сахарный диабет, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы.

При включении в модель множественной логистической регрессии ФР ССЗ, связи мутантных генотипов полиморфизма Ins>Del гена *ACE* и с.894G>Т гена *NOS3* с ЭД не выявлено. АГ связана с повышением вероятности наличия ЭД в 4 раза (95% ДИ: 1,71–9,47).

Частоты распределения аллелей и генотипов изучаемых генов с утолщенным КИМ представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием утолщенного КИМ

Ген	Аллель/ генотип	ТКИМ ≥ 0,9 мм, (n = 22)	ТКИМ < 0,9 мм, (n = 127)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 С>Т, %	С	93	84	0,160	2,55	(0,75–13,48)
	Т	7	16		0,39	(0,07–1,33)
	СС	86	70	0,410	2,69	(0,73–15,02)
	СТ	14	28		0,40	(0,07–1,49)
	ТТ	0	2		–	–
	СС + СТ	100	98	1,000	–	–
	СТ + ТТ	14	30	0,130	0,37	(0,07–1,38)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	39	53	0,110	0,57	(0,27–1,12)
	D	61	47		1,80	(0,89–3,70)
	II	18	32	0,260	0,49	(0,11–1,60)

	ID	41	43		0,90	(0,32–2,49)
	DD	41	25		2,04	(0,70–5,75)
	II + ID	59	75	0,210	0,49	(0,17–1,43)
	ID + DD	82	69	0,310	2,06	(0,62–8,91)
<i>NOS3</i> c.894G>T, %	G	84	74	0,200	1,89	(0,78–5,27)
	T	16	26		0,53	(0,19–1,28)
	GG	73	52	0,170	2,45	(0,84–8,16)
	GT	23	43		0,39	(0,11–1,18)
	TT	5	5		0,96	(0,02–8,60)
	GG + GT	95	95	1,000	1,04	(0,12–50,20)
	GT + TT	27	48	0,120	0,41	(0,12–1,19)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	95	97	0,650	0,68	(0,13–6,83)
	A	5	3		1,46	(0,15–7,69)
	GG	91	10	0,440	0,59	(0,10–6,17)
	GA	9	5		2,00	(0,19–12,28)
	AA	0	1		–	–
	GG + GA	100	99	1,000	–	–
	GA + AA	9	6	0,620	1,71	(0,16–9,87)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	80	82	0,870	0,86	(0,37–2,18)
	T	20	18		1,16	(0,46–2,69)
	CC	64	66	0,720	0,90	(0,32–2,67)
	CT	32	31		1,01	(0,32–2,90)
	TT	5	2		1,96	(0,04–25,74)
	CC + CT	95	98	0,480	0,51	(0,39–27,93)
	CT + TT	36	34	1,000	1,11	(0,37–3,12)
<i>CYBA</i> c.214T>C, %	T	39	32	0,510	1,32	(0,64–2,67)
	C	61	68		0,76	(0,37–1,57)
	TT	18	11	0,650	1,79	(0,39–6,59)
	TC	41	43		0,94	(0,32–2,57)
	CC	41	46		0,80	(0,28–2,19)
	TT + TC	59	54	0,800	1,25	(0,46–3,57)
	TC + TT	82	89	0,310	0,56	(0,15–2,60)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ACE – ген ангиотензинпревращающего фермента, AGT – ген ангиотензиногена,

CYBA – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов не отличаются в группах с наличием и отсутствием утолщенного КИМ.

Модель множественной логистической регрессии связи ТКИМ $\geq 0,9$ мм с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов представлена в таблице 15.

Таблица 15.

Связь ТКИМ $\geq 0,9$ мм с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$B \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-14,55 ± 1694,35	-0,01	0,993	–	–
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,80 ± 0,49	1,62	0,106	2,22	(0,83–5,82)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,36 ± 1,13	-0,32	0,750	0,70	(0,04–4,67)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-15,22 ± 2399,55	-0,01	0,995	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	0,98 ± 1,21	0,81	0,412	2,67	(0,13–23,51)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	-0,24 ± 0,48	-0,50	0,615	0,79	(0,30–2,00)
Constant	-1,90 ± 0,37	-5,17	<0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

В модели множественной логистической регрессии связи мутантных генотипов изучаемых генов с утолщенным КИМ не выявлено.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов с наличием АСБ представлены в таблице 16.

Таблица 16.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием АСБ

Ген	Аллель/ генотип	АСБ есть, (n = 67)	АСБ нет, (n = 82)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	90	82	0,053	2,08	(1,00–4,55)
	T	10	18		0,48	(0,22–1,00)
	CC	81	66	0,080	2,14	(0,95–5,02)
	CT	19	32		0,52	(0,22–1,18)
	TT	0	2		–	–
	CC + CT	100	98	0,500	–	–
	CT + TT	19	34	0,070	0,47	(0,20–1,05)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	49	52	0,670	0,88	(0,54–1,43)
	D	51	48		1,14	(0,70–1,84)
	II	27	32	0,810	0,79	(0,36–1,71)
	ID	45	41		1,14	(0,57–2,31)
	DD	28	27		1,08	(0,49–2,36)
	II + ID	72	73	0,980	0,93	(0,42–2,04)
	ID + DD	64	68	0,640	1,26	(0,59–2,76)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	81	71	0,070	1,72	(0,97–3,10)
	T	19	29		0,58	(0,32–1,03)
	GG	63	49	0,110	1,76	(0,87–3,60)
	GT	36	44		0,71	(0,35–1,46)
	TT	1	7		0,19	(0,00–1,66)
	GG + GT	99	93	0,130	5,16	(0,60–242,95)
	GT + TT	37	51	0,130	0,57	(0,28–1,15)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	95	98	0,120	0,34	(0,06–1,52)
	A	5	2		2,95	(0,66–18,01)

	GG	91	96	0,290	0,39	(0,06–1,91)
	GA	7	4		2,11	(0,39–14,13)
	AA	1	0		–	–
	GG + GA	99	100	0,450	–	–
	GA + AA	9	4	0,300	2,57	(0,52–16,54)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	82	81	0,940	1,07	(0,57–2,02)
	T	18	19		0,94	(0,49–1,76)
	CC	67	65	0,900	1,12	(0,54–2,35)
	CT	30	33		0,87	(0,41–1,84)
	TT	3	2		1,23	(0,09–17,38)
	CC + CT	97	98	1,000	0,81	(0,06–11,50)
	CT + TT	33	35	0,880	0,89	(0,43–1,86)
<i>CYBA</i> с.214T>C, %	T	30	37	0,210	0,71	(0,42–1,19)
	C	71	63		1,40	(0,84–2,37)
	TT	4	15	0,410	0,58	(0,17–1,78)
	TC	20	44		0,69	(0,35–1,37)
	CC	25	41		1,45	(0,72–2,93)
	TT + TC	25	59	0,330	0,69	(0,34–1,39)
	TC + TT	46	85	0,420	1,74	(0,56–5,99)

АСБ – атеросклеротические бляшки, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов не отличаются в группах с наличием и отсутствием утолщенного АСБ.

Связь наличия АСБ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов представлена в таблице 17.

Таблица 17.

Связь АСБ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-15,42 ± 1024,63	-0,02	0,988	–	–
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,10 ± 0,39	0,25	0,802	1,10	(0,52–2,35)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-1,60 ± 1,11	-1,45	0,150	0,20	(0,01–1,26)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	15,48 ± 1455,40	0,08	0,992	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	0,08 ± 1,03	0,08	0,940	1,08	(0,12–9,39)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	0,28 ± 0,34	0,83	0,408	1,33	(0,68–2,59)
Constant	-0,29 ± 0,26	-1,13	0,260	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухоли альфа.

Метод множественной логистической регрессии не показал связи мутантных генотипов изучаемых генов с вероятностью наличия АСБ.

Связь наличия АСБ с ФР ССЗ и мутантным генотипом полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* представлена в таблице 18.

Таблица 18.

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

Предиктор	SE	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
Пол	0,84	0,81	0,417	1,55	(0,54–4,50)

Возраст	0,03	4,94	<0,001	1,13	(1,08–1,19)
АГ	2,84	2,90	0,004	5,08	(1,69–15,22)
СД 2 типа	2,67	1,62	0,106	3,47	(0,77–15,66)
Ожирение	0,48	-0,22	0,822	0,89	(0,31–2,57)
Курение	0,57	-0,02	0,980	0,99	(0,32–3,04)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	0,07	-2,06	0,039	0,47	(0,002–0,86)
Constant	0,00	-5,03	<0,001	0,00	(0,00–0,01)

АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СД – сахарный диабет, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы.

АГ и возраст повышают вероятность наличия АСБ, в то время как мутантный генотип полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* снижает вероятность наличия АСБ более чем в 2 раза.

Из 6 исследуемых генетических вариантов, полиморфизм Ins>Del гена *ACE* продемонстрировал связь с наличием артериальной жесткости и ЭД, а полиморфизм с.894G>Т гена *NOS3* – с наличием АСБ.

3.3. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA* с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов

Анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у носителей СС и СТ генотипов полиморфизма с.521C>Т гена *AGT* представлен в таблице 19. В связи с

малочисленной выборкой генотипа ТТ (n = 3), его носители были исключены из анализа.

Таблица 19.

Характеристика ФР ССЗ у групп с СС и СТ генотипами полиморфизма с.521С>Т гена AGT

Показатель	СС (n = 116)	СТ (n = 41)	p
Возраст, лет, M ± SD	51,18 ± 2,45	48,46 ± 3,84	0,249
Мужчин, %	35	32	0,673
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	27,58 ± 0,88	27,30 ± 1,61	0,947
Ожирение, %	26	27	0,903
САД, мм рт.ст., M ± SD	127,62 ± 3,23	122,21 ± 4,59	0,013
АГ, %	29	22	0,364
ОХ, ммоль/л, M ± SD	5,65 ± 0,21	5,45 ± 0,34	0,318
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,9 ± 0,19	3,77 ± 0,31	0,592
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,19 ± 0,06	1,19 ± 0,10	0,896
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	0,98 (0,66–1,40)	0,89 (0,76–1,36)	0,983
Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,35 (4,90–5,90)	5,30 (5,00–5,60)	0,237
Гипергликемия, %	21	12,20	0,228
НbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,20 (5,00–5,60)	5,20 (4,90–5,50)	0,496
СД 2 типа, %	16	7	0,185
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	1,83 (1,34–2,56)	1,78 (1,35–2,87)	0,863
Инсулинорезистентность, %	28	30	0,839
ДТЛ, M ± SD	9,79 ± 0,07	9,92 ± 0,18	0,836

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, НbA1c – гликированный гемоглобин

У носителей доминантного генотипа полиморфизма с.521С>Т гена AGT отмечаются более высокие показатели САД.

Анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у носителей трех генотипов полиморфизма Ins>Del гена ACE представлен в таблице 20.

Таблица 20.

Характеристика ФР ССЗ у групп с II, ID и DD генотипами полиморфизма Ins>Del гена ACE

Показатель	II (n = 47)	ID (n = 69)	DD (n = 44)	p
Возраст, лет, M ± SD	49,72 ± 3,66	49,83 ± 3,21	52,09 ± 4,03	0,623
Мужчин, %	28	33	43	0,115
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	26,21 ± 1,33	28,00 ± 1,29	27,75 ± 1,27	0,141
Ожирение, %	17	26	34	0,062
САД, мм рт.ст., M ± SD	127,40 ± 5,61	124,99 ± 4,02	127,05 ± 4,26	0,713
АГ, %	34	20	32	0,070
ОХ, ммоль/л, M ± SD	5,54 ± 0,31	5,60 ± 0,29	5,65 ± 0,30	0,890
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,76 ± 0,29	3,85 ± 0,25	3,94 ± 0,28	0,697
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,29 ± 0,09	1,20 ± 0,08	1,09 ± 0,08	0,010
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	1,08 ± 0,21	1,21 ± 0,22	1,37 ± 0,25	0,259
Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,40 (5,00–5,90)	5,20 (4,80–5,70)	5,40 (5,50–5,75)	0,470
Гипергликемия, %	11	20	21	0,169
HbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,10 (4,70–5,50)	5,20 (5,00–5,70)	5,30 (5,10–5,40)	0,115
СД 2 типа, %	11	14	14	0,539
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	2,09 ± 0,37	2,38 ± 0,59	2,57 ± 0,45	0,495
Инсулинорезистентность, %	26	25	35	0,252
ДТЛ, M ± SD	9,85 ± 0,12	9,86 ± 0,12	9,73 ± 0,09	0,272

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин

У носителей разных генотипов полиморфизма Ins>Del гена *ACE* отличаются значения показателей ХС ЛПВП.

В таблице 21 представлен анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у носителей генотипов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3*. Для количественных параметров проводилось сравнение между всеми тремя генотипами. Для категориальных данных ввиду малочисленной выборки мутантного генотипа ТТ (n=8) сравнение проводилось только для GG и GT-генотипов.

Таблица 21.

Характеристика ФР ССЗ у групп с GG, GT и ТТ генотипами полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3*

Показатель	GG (n = 87)	GT (n = 65)	ТТ (n = 8)	p
Возраст, лет, M ± SD	51,87 ± 2,83	48,74 ± 3,20	48,25 ± 9,17	0,320
Мужчин, %	34	38	–	0,613
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	28,09 ± 1,05	26,50 ± 1,16	17,35 ± 3,83	0,147
Ожирение, %	26	23	–	0,636
САД, мм рт.ст., M ± SD	127,45 ± 3,48	125,27 ± 4,28	121,38 ± 13,81	0,528
АГ, %	33	20	–	0,069
ОХ, ммоль/л, M ± SD	5,65 ± 0,23	5,65 ± 0,29	4,54 ± 0,36	0,025
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,91 ± 0,21	3,89 ± 0,26	2,83 ± 0,21	0,014
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,16 ± 0,06	1,24 ± 0,08	1,27 ± 0,19	0,232
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	1,01 (0,74 – 1,45)	0,92 (0,69 – 1,23)	0,98 (0,45 – 1,25)	0,342
Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,30 (5,00–5,90)	5,20 (4,80–5,70)	5,20 (4,85–6,20)	0,684
Гипергликемия, %	18	15	–	0,626
НbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,20 (5,00–5,60)	5,10 (4,70–5,40)	5,35 (5,05–5,60)	0,091
СД 2 типа, %	18	15	–	0,627

НОМА, Med. (Q1–Q3)	1,81 (1,34–3,17)	1,74 (1,33–2,27)	1,92 (1,46– 2,66)	0,429
Инсулинорезистентность, %	35	19	–	0,030
ДТЛ, М ± SD	9,82 ± 0,09	9,82 ± 0,11	9,86 ± 0,29	0,970

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин

У носителей разных генотипов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* отличаются значения показателей ОХ и ХС ЛПНП. У носителей гетерозиготы по сравнению с доминантным генотипом реже встречается инсулинорезистентность.

Анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у носителей генотипов полиморфизма -238G>А гена *TNF* представлен в таблице 22. Так как мутантный генотип был только у 1 человека из выборки, его носитель был исключен из анализа.

Таблица 22.

**Характеристика ФР ССЗ у групп с GG и GA генотипами полиморфизма -
238G>А гена *TNF***

Показатель	GG (n = 150)	GA (n = 9)	p
Возраст, лет, М ± SD	50,31 ± 2,13	50,44 ± 9,37	0,771
Мужчин, %	34	33	0,951
ИМТ, кг/м ² , М ± SD	27,47 ± 0,82	36,85 ± 2,24	0,062
Ожирение, %	26	22	0,793
САД, мм рт.ст., М ± SD	126,5 ± 2,75	122,89 ± 11,65	0,599
АГ, %	28	22	0,697
ОХ, ммоль/л, М ± SD	5,6 ± 0,18	5,57 ± 0,74	0,890
ХС ЛПНП, ммоль/л, М ± SD	3,85 ± 0,16	3,81 ± 0,82	0,856
ХС ЛПВП, ммоль/л, М ± SD	1,2 ± 0,05	1,11 ± 0,24	0,249
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	0,98 (0,69–1,39)	0,91 (0,78–2,02)	0,431
Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,30 (4,90–5,80)	5,30 (4,80–5,90)	0,785

Гипергликемия, %	18	22	0,758
НbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,20 (4,90–5,60)	5,10 (5,10–5,20)	0,020
СД 2 типа, %	13	11	0,841
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	1,77 (1,33–2,54)	2,15 (1,60–4,44)	0,655
Инсулинорезистентность, %	28	38	0,557
ДТЛ, М ± SD	9,83 ± 0,07	9,76 ± 0,16	0,417

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, НbA1c – гликированный гемоглобин

У носителей генотипа GA полиморфизма -238G>A гена *TNF* меньше уровень НbA1c.

Анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у носителей СС и СТ генотипов полиморфизма -1562С>Т гена *MMP9* представлен в таблице 23. В связи с малочисленной выборкой генотипа ТТ (n = 4) его носители были исключены из анализа межгрупповых различий.

Таблица 23.

**Характеристика ФР ССЗ у групп с СС и СТ генотипами полиморфизма -
1562С>Т гена *MMP9***

Показатель	СС (n = 105)	СТ (n = 51)	p
Возраст, лет, М ± SD	49,95 ± 2,34	51,47 ± 4,04	0,556
Мужчин, %	36	29	0,402
ИМТ, кг/м ² , М ± SD	27,13 ± 0,94	27,91 ± 1,42	0,230
Ожирение, %	21	35	0,054
САД, мм рт.ст., М ± SD	125,31 ± 3,13	126,99 ± 4,98	0,656
АГ, %	26	29	0,625
ОХ, ммоль/л, М ± SD	5,62 ± 0,22	5,64 ± 0,30	0,755
ХС ЛПНП, ммоль/л, М ± SD	3,91 ± 0,20	3,81 ± 0,26	0,891
ХС ЛПВП, ммоль/л, М ± SD	1,19 ± 0,06	1,20 ± 0,1	0,993
ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	0,91 (0,67–1,37)	1,10 (0,78–1,46)	0,213

Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,30 (5,00–5,80)	5,20 (4,80–5,75)	0,518
Гипергликемия, %	17	18	0,936
HbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,20 (5,00–5,60)	5,10 (4,90–5,40)	0,880
СД 2 типа, %	12	14	0,813
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	1,80 (1,32–2,53)	1,76 (1,33–2,61)	0,526
Инсулинорезистентность, %	27	30	0,742
ДТЛ, М ± SD	9,84 ± 0,09	9,79 ± 0,10	0,188

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин

Различий в ФР у носителей СС и СТ–генотипов полиморфизма -1562С>Т гена *ММР9* не выявлено.

Анализ межгрупповых различий ФР ССЗ у лиц с различными генотипами полиморфизма с.214Т>С гена *СУВА* представлен в таблице 24.

Таблица 24.

**Характеристика ФР ССЗ у групп с ТТ, ТС и СС генотипами с.214Т>С гена
*СУВА***

Показатель	ТТ (n = 20)	ТС (n = 69)	СС (n = 71)	p
Возраст, лет, М ± SD	51,2 ± 5,61	49,72 ± 3,30	50,87 ± 3,02	0,846
Мужчин, %	30	35	35	0,951
ИМТ, кг/м ² , М ± SD	27,32 ± 1,21	27,70 ± 1,13	26,70 ± 2,06	0,717
Ожирение, %	20	23	30	0,391
САД, мм рт.ст., М ± SD	125,05 ± 8,03	126,01 ± 3,80	126,84 ± 4,17	0,908
АГ, %	25	29	27	0,768
ОХ, ммоль/л, М ± SD	5,27 ± 0,33	5,64 ± 0,27	5,64 ± 0,26	0,396
ХС ЛПНП, ммоль/л, М ± SD	3,50 ± 0,34	3,85 ± 0,26	3,94 ± 0,24	0,242
ХС ЛПВП, ммоль/л, М ± SD	1,15 ± 0,15	1,21 ± 0,07	1,20 ± 0,08	0,811

ТГ, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	1,06 (0,73–1,90)	1,01 (0,67– 1,50)	0,89 (0,72– 1,26)	0,565
Гликемия натощак, ммоль/л, Med. (Q1–Q3)	5,43 ± 0,51	5,64 ± 0,27	5,57 ± 0,26	0,765
Гипергликемия, %	20	20	15	0,459
НbA1c, %, Med. (Q1–Q3)	5,20 (5,10–5,90)	5,15 (5,00– 5,60)	5,20 (4,90– 5,40)	0,566
СД 2 типа, %	14	13	13	0,945
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	2,00 (1,29–2,53)	1,87 (1,38– 2,93)	1,72 (1,20– 2,51)	0,331
Инсулинорезистентность, %	25	32	26	0,432
ДТЛ, М ± SD	10,10 ± 0,37	9,79 ± 0,08	9,77 ± 0,08	0,011

АГ –артериальная гипертензия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, НbA1c – гликированный гемоглобин

У носителей разных генотипов полиморфизма с.214Т>С гена *СУВА* отличается ДТЛ.

Анализ связи полиморфизма изучаемых генов с ФР ССЗ проводился с помощью сравнения частот встречаемости аллелей и генотипов в группах пациентов с наличием и отсутствием определенного ФР. Для моделей множественной логистической регрессии в качестве зависимой переменной выступал ФР ССЗ, а в качестве независимых переменных принудительно включались мутантные генотипы полиморфизма всех изучаемых генов.

В таблице 25 представлено распределение частот аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием ожирения.

Таблица 25.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием ожирения

Ген	Аллель/генотип	Ожирение есть (n = 41)	Ожирения нет (n = 119)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	87	85	0,860	1,15	(0,54–2,64)
	T	13	15		0,87	(0,38–1,86)
	CC	73	36	0,862	1,05	(0,45–2,59)
	CT	27	13		1,09	(0,47–2,42)
	TT	0	1		–	–
	CC + CT	100	49	0,570	–	–
	CT + TT	27	14	1,000	0,96	(0,39–2,24)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	41	54	0,062	0,60	(0,20–1,16)
	D	59	46		1,67	(1,00–2,79)
	II	20	33	0,269	0,50	(0,23–1,48)
	ID	44	43		1,04	(0,48–2,26)
	DD	37	24		1,78	(0,77–4,07)
	II + ID	63	76	0,191	0,56	(0,25–1,30)
	ID + DD	80	67	0,159	2,00	(0,81–5,50)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	74	75	1,000	0,98	(0,55–1,77)
	T	26	25		1,02	(0,54–1,87)
	GG	56	54	0,591	1,10	(0,51–2,40)
	GT	37	42		0,80	(0,35–1,75)
	TT	7	4		1,79	(0,27–9,72)
	GG + GT	93	96	0,423	0,56	(0,10–3,76)
	GT + TT	44	46	0,940	0,91	(0,42–1,97)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	98	229	0,823	1,57	(0,32–15,24)
	A	2	9		0,64	(0,07–3,17)
	GG	95	93	1,000	1,40	(0,31–10,03)
	GA	5	6		0,82	(0,08–4,56)
	AA	0	1		–	–

	GG + GA	100	99	1,000	–	–
	GA + AA	5	7	1,000	0,71	(0,07–3,79)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	76	84	0,148	0,61	(0,33–1,14)
	T	24	16		1,64	(0,84–3,14)
	CC	54	70	0,136	0,50	(0,24–1,05)
	CT	44	28		2,03	(0,91–4,52)
	TT	2	3		0,97	(0,02–12,44)
	CC+CT	98	97	1,000	1,03	(0,08–55,65)
	CT+TT	46	30	0,093	1,98	(0,90–4,38)
<i>CYBA</i> с.214Т>С, %	T	29	36	0,354	0,75	(0,41–1,32)
	C	71	64		1,34	(0,76–4,23)
	TT	10	13	0,569	0,70	(0,16–2,36)
	TC	39	45		0,80	(0,36–1,34)
	CC	51	42		1,45	(0,67–3,15)
	TT+TC	49	58	0,401	0,69	(0,32–1,50)
	TC+CC	90	87	0,732	1,43	(0,42–6,27)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов не отличаются в группах с наличием и отсутствием ожирения.

Связь ожирения с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов представлена в таблице 26.

Таблица 26.

Связь ожирения с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	P	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-15,28 ± 1377,00	-0,01	0,991	–	–

DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,57 ± 0,40	1,43	0,153	1,77	(0,80–3,84)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	0,58 ± 0,78	0,74	0,461	1,78	(0,34–8,08)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-16,14 ± 2400,00	-0,01	0,995	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562C>Т гена <i>MMP9</i>	<0,001 ± 1,19	<0,001	1,000	1,00	(0,05–8,36)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	0,45 ± 0,38	1,19	0,234	1,57	(0,75–3,30)
Constant	-1,45 ± 0,30	-4,80	<0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

В модели множественной логистической регрессии ни один из мутантных генотипов не показал связи с наличием ожирения.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов с АГ представлено в таблице 27.

Таблица 27.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием АГ

Ген	Аллель/ генотип	АГ есть (n = 44)	АГ нет (n= 116)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>Т, %	С	88	84	0,614	1,29	(0,63–2,76)
	Т	12	16		0,78	(0,34–1,66)
	СС	77	70	0,526	1,41	(0,63–3,29)
	СТ	20	28		0,68	(0,28–1,54)
	ТТ	2	2		1,32	(0,02–26,02)
	СС + СТ	97	99	1,000	0,76	(0,04–45,53)

	CT + TT	22	30	0,526	0,71	(0,28–1,68)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	52	50	0,866	1,08	(0,64–1,81)
	D	48	50		0,93	(0,55–1,56)
	II	36	27	0,200	1,56	(0,69–3,47)
	ID	32	47		0,52	(0,23–1,13)
	DD	32	26		1,34	(0,57–3,02)
	II + ID	68	74	0,579	0,75	(0,33–1,74)
	ID + DD	64	73	0,317	0,64	(0,29–1,45)
<i>NOS3</i> c.894G>T, %	G	81	72	0,169	1,59	(0,85–3,10)
	T	19	28		0,63	(0,32–1,18)
	GG	66	50	0,187	1,93	(0,89–4,30)
	GT	30	45		0,52	(0,22–1,14)
	TT	4	5		0,87	(0,08–5,14)
	GG + GT	96	95	1,000	1,15	(0,19–12,03)
	GT + TT	34	50	0,104	0,52	(0,23–1,12)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	98	96	0,734	1,73	(0,35–16,80)
	A	2	4		0,58	(0,06–2,87)
	GG	95	93	1,000	1,55	(0,29–15,59)
	GA	5	6		0,74	(0,07–4,11)
	AA	0	1		–	–
	GG + GA	100	99	1,000	–	–
	GA + AA	5	7	0,728	0,64	(0,06–3,42)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	78	83	0,463	0,76	(0,40–1,48)
	T	22	17		1,32	(0,67–2,52)
	CC	61	67	0,431	0,78	(0,36–1,71)
	CT	34	31		1,15	(0,51–2,54)
	TT	5	2		2,70	(0,19–38,27)
	CC + CT	95	98	0,304	0,37	(0,03–5,27)
	CT + TT	39	33	0,415	1,29	(0,58–2,81)
<i>CYBA</i> c.214T>C, %	T	34	34	1,000	1,00	(0,57–1,73)
	C	66	66		1,00	(0,58–1,74)
	TT	11	13	0,969	0,86	(0,23–2,72)

ТС	45	42		1,14	(0,53–2,42)
СС	43	45		0,94	(0,44–1,99)
ТТ + ТС	57	55	0,993	1,07	(0,50–2,30)
ТС + СС	89	87	1,000	1,16	(0,37–4,35)

АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Нами не выявлено различий во встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием АГ.

В таблице 28 показана связь АГ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов.

Таблица 28.

Связь АГ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	0,40 ± 1,25	0,32	0,748	1,49	(0,07–16,21)
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,39 ± 0,40	0,99	0,321	1,48	(0,67–3,20)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,23 ± 0,85	-0,27	0,788	0,80	(0,11–3,74)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-13,81 ± 882,74	-0,02	0,988	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	1,13 ± 1,03	1,10	0,273	3,10	(0,35–27,18)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	-0,09 ± 0,37	-0,25	0,805	0,91	(0,44–1,90)
Constant	-1,06 ± 0,28	-3,85	<0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген

матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Нами не выявлено связи АГ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов.

Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием инсулинорезистентности представлена в таблице 29.

Таблица 29.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием инсулинорезистентности

Ген	Аллель/ генотип	Инсулиноре- зистентность есть (n = 44)	Инсулиноре- зистентности нет (n = 112)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	86	85	0,866	1,13	(0,54–2,54)
	T	14	15		0,88	(0,39–1,86)
	CC	73	72	0,739	1,02	(0,44–2,46)
	CT	27	25		1,12	(0,46–2,62)
	TT	0	3		–	–
	CC + CT	100	97	0,559	–	–
	CT + TT	27	28	1,000	0,98	(0,41–2,26)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	47	53	0,400	0,78	(0,46–1,32)
	D	53	47		1,28	(0,76–2,16)
	II	27	30	0,518	0,86	(0,36–1,97)
	ID	39	45		0,78	(0,36–1,68)
	DD	34	25		1,55	(0,67–3,50)
	II + ID	66	75	0,345	0,65	(0,29–1,49)
	ID + DD	73	70	0,853	1,16	(0,51–2,79)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	82	72	0,094	1,76	(0,93–3,49)
	T	18	28		0,57	(0,29–1,08)
	GG	68	49	0,080	2,21	(1,01–5,02)

	GT	27	46		0,45	(0,19–1,01)
	TT	5	5		0,84	(0,08–4,96)
	GG + GT	95	95	1,000	1,19	(0,20–12,49)
	GT + TT	32	51	0,047	0,45	(0,19–0,99)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	97	97	1,000	0,91	(0,20–5,61)
	A	3	3		1,09	(0,18–4,93)
	GG	93	95	0,776	0,77	(0,16–5,01)
	GA	7	4		1,56	(0,23–8,45)
	AA	0	1		–	–
	GG + GA	100	99	1,000	–	–
	GA + AA	7	5	0,713	1,29	(0,20–6,39)
<i>MMP9</i> - 1562C>T, %	C	81	82	1,000	0,99	(0,51–2,02)
	T	19	18		1,00	(0,49–1,97)
	CC	64	66	0,936	0,90	(0,41–2,01)
	CT	34	31		1,14	(0,50–2,52)
	TT	2	3		0,85	(0,09–8,35)
	CC + CT	98	97	1,000	1,18	(0,09–63,56)
	CT + TT	36	34	0,920	1,11	(0,50–2,44)
<i>CYBA</i> с.214Т>С, %	T	35	33	0,873	1,08	(0,62–1,87)
	C	65	67		0,93	(0,54–1,62)
	TT	11	13	0,731	0,83	(0,22–2,62)
	TC	48	40		1,36	(0,63–2,91)
	CC	41	46		0,80	(0,37–1,71)
	TT + TC	59	53	0,656	1,25	(0,58–2,72)
	TC + CC	89	86	1,000	1,21	(0,38–4,53)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

У пациентов с объединенным TT и GT генотипом полиморфизма с.894G>T гена *NOS3* вероятность инсулинорезистентности ниже чем у пациентов с GG-генотипом.

Анализ связи мутантных генотипов полиморфизма изучаемых генов с инсулинорезистентностью представлен в таблице 30.

Таблица 30.

Связь инсулинорезистентности с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-15,58 ± 14,05	-0,01	0,991	–	–
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,45 ± 0,39	1,14	0,254	1,57	(0,72–3,38)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,39 ± 0,85	-0,46	0,644	0,67	(0,09–3,17)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-15,88 ± 2399,55	-0,01	0,994	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	-0,02 ± 1,18	-0,02	0,986	0,98	(0,05–8,13)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	-0,22 ± 0,37	-0,61	0,545	0,80	(0,38–1,64)
Constant	-0,91 ± 0,28	-3,31	0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Нами не выявлено связи мутантных генотипов изучаемых генов с наличием инсулинорезистентности.

В таблице 31 представлена частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа

Ген	Аллель/ генотип	СД 2 типа есть (n = 21)	СД 2 типа нет (n = 139)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	93	84	0,165	2,44	(0,79–10,35)
	T	7	16		0,41	(0,08–1,38)
	CC	86	71	0,468	2,50	(0,67–13,95)
	CT	14	27		0,44	(0,08–1,65)
	TT	0	2		–	–
	CC + CT	100	98	1,000	–	–
	CT + TT	14	29	0,193	0,40	(0,07–1,48)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	48	51	0,767	0,86	(0,42–1,73)
	D	52	49		1,17	(0,58–2,36)
	II	24	30	0,835	0,72	(0,19–2,24)
	ID	48	42		1,23	(0,44–3,43)
	DD	29	27		1,06	(0,36–2,90)
	II + ID	71	72	1,000	0,94	(0,32–3,18)
	ID + DD	76	69	0,618	1,38	(0,45–5,15)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	79	74	0,667	1,28	(0,56–3,19)
	T	21	26		0,78	(0,31–1,77)
	GG	62	53	0,791	1,42	(0,51–4,23)
	GT	33	42		0,70	(0,22–1,99)
	TT	5	5		0,94	(0,02–8,00)
	GG + GT	95	95	1,000	1,06	(0,12–50,16)
	GT + TT	38	47	0,611	0,70	(0,24–1,96)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	98	96	1,000	1,53	(0,21–67,99)
	A	2	4		0,65	(0,01–4,82)
	GG	95	94	1,000	1,38	(0,17–63,68)
	GA	5	6		0,82	(0,02–6,70)
	AA	0	1		–	–

	GG+GA	100	99	1,000	–	–
	GA+AA	5	6	1,000	0,72	(0,02–5,74)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	79	82	0,747	0,80	(0,35–2,04)
	T	21	18		1,24	(0,49–2,87)
	CC	62	66	0,547	0,83	(0,29–2,49)
	CT	33	32		1,08	(0,34–3,10)
	TT	5	2		2,25	(0,04–29,65)
	CC + CT	95	98	0,434	0,44	(0,03–24,31)
	CT + TT	38	34	0,890	1,20	(0,40–3,39)
<i>CYBA</i> с.214Т>С, %	T	36	34	0,862	1,09	(0,51–2,24)
	C	64	66		0,92	(0,45–1,96)
	TT	14	12	0,948	1,20	(0,20–4,77)
	TC	43	43		0,99	(0,38–2,52)
	CC	43	45		0,93	(0,32–2,59)
	TT + TC	57	55	1,000	0,93	(0,37–2,35)
TC + CC	86	88	0,729	1,07	(0,39–3,09)	

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СД – сахарный диабет, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Различий во встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа не обнаружено.

Анализ связи СД 2 типа с мутантными генотипами изучаемых генов представлен в таблице 32.

Таблица 32.

Связь СД 2 типа с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-14,67 ± 1385,07	-0,01	0,992	–	–

DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,10 ± 0,53	0,19	0,850	1,10	(0,37–3,00)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,12 ± 1,11	-0,11	0,916	0,89	(0,05–5,66)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	-14,70 ± 2399,55	-0,01	0,995	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	0,84 ± 1,20	0,70	0,481	2,33	(0,11–20,17)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	-0,10 ± 0,48	-0,22	0,829	0,90	(0,34–2,31)
Constant	-1,87 ± 0,36	-5,23	<0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Множественный логистический регрессионный анализ не показал связи мутантных генотипов изучаемых генов с СД 2 типа.

В таблице 33 представлено распределение аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с наличием и отсутствием ГХС.

Таблица 33.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием ГХС

Ген	Аллель/генотип	ГХС есть (n = 108)	ГХС нет (n = 52)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 С>Т, %	С	86	85	0,940	1,09	(0,52–2,17)
	Т	14	15		0,92	(0,46–1,91)
	СС	73	71	0,931	1,10	(0,49–2,43)
	СТ	25	27		0,91	(0,40–2,09)
	ТТ	2	2		0,96	(0,05–57,87)

	CC + CT	98	98	1,000	1,04	(0,02–20,39)
	CT + TT	27	29	0,940	0,91	(0,41–2,05)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	50	54	0,547	0,84	(0,51–1,38)
	D	50	46		1,19	(0,72–1,95)
	II	29	31	0,683	0,91	(0,42–2,01)
	ID	42	46		0,83	(0,41–1,72)
	DD	30	23		1,40	(0,62–3,33)
	II + ID	70	77	0,496	0,71	(0,30–1,61)
	ID + DD	71	69	0,934	1,10	(0,50–2,40)
<i>NOS3</i> c.894G>T, %	G	77	69	0,156	1,51	(0,86–2,64)
	T	23	31		0,66	(0,38–1,16)
	GG	56	52	0,004	1,16	(0,56–2,37)
	GT	44	35		1,45	(0,70–3,09)
	TT	1	13		0,06	(0,001–0,50)
	GG + GT	99	87	0,002	16,35	(2,01–756,90)
	GT + TT	45	48	0,793	0,86	(0,42–1,77)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	96	97	1,000	0,77	(0,13–3,31)
	A	4	3		1,29	(0,30–7,73)
	GG	94	94	1,000	0,88	(0,14–4,08)
	GA	5	6		0,96	(0,19–6,19)
	AA	1	0		–	–
	GG + GA	99	100	1,000	–	–
	GA + AA	6	6	1,000	1,13	(0,25–7,07)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	83	78	0,306	1,42	(0,75–2,64)
	T	17	22		0,71	(0,38–1,33)
	CC	67	63	0,022	1,15	(0,54–2,42)
	CT	33	29		1,23	(0,57–2,75)
	TT	0	8		0,00	(0,00–0,71)
	CC + CT	100	92	0,010	–	–
	CT + TT	33	37	0,824	0,87	(0,41–1,85)
<i>CYBA</i> c.214T>C, %	T	34	34	1,000	1,03	(0,61–1,74)
	C	66	66		0,97	(0,57–1,64)

	ТТ	13	12	0,961	1,14	(0,38–3,87)
	ТС	43	44		0,94	(0,46–1,93)
	СС	44	44		1,01	(0,49–2,08)
	ТТ + ТС	56	66	1,000	0,99	(0,48–2,03)
	ТС + СС	87	88	1,000	0,88	(0,26–2,63)

ГХС – гиперхолестеринемия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *СУВА* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухоли альфа.

Группы пациентов с наличием и отсутствием ГХС различались по частоте встречаемости генотипов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* и полиморфизма -1562C>Т гена *MMP9*.

Анализ связи мутантных генотипов изучаемых генов с ГХС представлен в таблице 34.

Таблица 34.

Связь ГХС с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-0,17 ± 1,24	-0,137	0,892	0,84	(0,08–18,56)
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,41 ± 0,43	0,953	0,341	1,51	(0,67–3,69)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-3,05 ± 1,10	-2,763	0,006	0,05	(0,002–0,29)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	15,35 ± 2399,55	0,006	0,995	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562C>Т гена <i>MMP9</i>	-17,39 ± 1199,45	-0,014	0,988	–	–
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>СУВА</i>	-0,10 ± 0,37	-0,262	0,793	0,91	(0,44–1,87)
Constant	0,90 ± 0,27	3,288	0,001	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

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

Частота распределения аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с ДТЛ выше и ниже медианы представлена в таблице 35.

Таблица 35.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием коротких теломер

Ген	Аллель/ генотип	Короткие теломеры (n = 86)	Длинные теломеры (n = 73)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C>T, %	C	86	84	0,770	1,15	(0,59–2,25)
	T	14	16		0,87	(0,44–1,70)
	CC	73	71	0,831	1,11	(0,52–2,35)
	CT	26	26		0,98	(0,45–2,13)
	TT	1	3		0,42	(0,01–8,22)
	CC + CT	99	97	0,594	2,38	(0,12–142,9)
	CT + TT	27	29	0,915	0,90	(0,43–1,93)
<i>ACE</i> Ins>Del, %	I	49	52	0,722	0,90	(0,57–1,43)
	D	51	48		1,11	(0,70–1,77)
	II	30	27	0,344	1,15	(0,55–2,44)
	ID	38	49		0,64	(0,32–1,26)
	DD	31	23		1,50	(0,70–3,28)
	II + ID	69	77	0,337	0,67	(0,30–1,42)
	ID + DD	70	73	0,828	0,87	(0,41–1,83)
<i>NOS3</i> с.894G>T, %	G	74	75	0,953	0,95	(0,55–1,63)
	T	26	25		1,05	(0,61–1,81)
	GG	52	58	0,392	0,81	(0,41–1,59)

	GT	44	36		1,43	(0,72–2,86)
	TT	3	7		0,49	(0,07–2,64)
	GG + GT	97	93	0,472	1,14	(0,65–2,00)
	GT + TT	48	42	0,619	1,23	(0,63–2,43)
<i>TNF</i> -238G>A, %	G	95	98	0,236	0,43	(0,07–1,84)
	A	5	2		2,32	(0,54–13,83)
	GG	92	96	0,611	0,49	(0,08–2,23)
	GA	7	4		1,74	(0,36–11,17)
	AA	1	0		–	–
	GG + GA	99	100	1,000	–	–
	GA + AA	8	4	0,345	2,06	(0,45–12,80)
<i>MMP9</i> -1562C>T, %	C	80	84	0,362	0,73	(0,39–1,36)
	T	20	16		1,37	(0,74–2,56)
	CC	63	70	0,592	0,76	(0,37–1,55)
	CT	34	29		1,26	(0,61–2,63)
	TT	3	1		2,59	(0,20–138,5)
	CC + CT	97	99	0,625	0,39	(0,01–4,93)
	CT + TT	37	30	0,518	1,31	(0,65–2,69)
<i>CYBA</i> c.214T>C, %	T	31	38	0,196	0,72	(0,44–1,17)
	C	69	62		1,40	(0,85–2,28)
	TT	8	18	0,186	0,41	(0,13–1,19)
	TC	45	41		1,19	(0,60–2,35)
	CC	47	41		1,25	(0,63–2,46)
	TT + TC	53	59	0,599	0,80	(0,41–1,58)
	TC + CC	92	82	0,111	2,43	(0,84–7,66)

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Не выявлено различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов изучаемых генов группе людей с ДТЛ выше и ниже медианы.

Для анализа связи мутантных генотипов изучаемых генов с ДТЛ ниже медианы была построена модель множественной логистической регрессии, которая представлена в таблице 36.

Таблица 36.

**Связь коротких теломер с мутантными генотипами полиморфизма
изучаемых генов**

Предиктор	$\beta \pm SE$	Критерий z	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип полиморфизма с.521 С>Т гена <i>AGT</i>	-0,75 ± 1,24	-0,60	0,548	0,47	(0,02–5,11)
DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,44 ± 0,37	1,18	0,240	1,55	(0,75–3,26)
ТТ-генотип полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i>	-0,76 ± 0,77	-0,99	0,321	0,47	(0,09–2,04)
АА-генотип полиморфизма -238G>А гена <i>TNF</i>	14,00 ± 882,74	0,02	0,987	–	–
ТТ-генотип полиморфизма -1562С>Т гена <i>MMP9</i>	1,00 ± 1,18	0,85	0,397	2,70	(0,33–55,97)
СС-генотип полиморфизма с.214Т>С гена <i>CYBA</i>	0,12 ± 0,33	0,37	0,709	1,13	(0,59–2,17)
Constant	0,01 ± 0,24	0,04	0,965	–	–

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, *MMP9* – ген матричной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

Нам не удалось продемонстрировать связь мутантных генотипов с короткими теломерами.

На основании полученных данных мы выявили связь полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* с ГХС.

3.4. Связь биологического возраста артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркерами воспаления, гормонально-метаболическим статусом, длиной теломер лейкоцитов и полиморфизмом генов *AGT, ACE, TNF, NOS3, MMP9, CYBA*

Биологический возраст артерий был рассчитан на основании формул, включающих показатели субклинических изменений артериальной стенки. Из-за ряда недостающих параметров артериальной стенки 17 человек было исключено из анализа. По результатам рассчитанного биологического возраста артерий 143 человека были разделены на 2 группы: группа людей, у которых биологический возраст артерий был больше паспортного возраста и группа, у участников которой биологический возраст артерий был меньше или равен паспортному возрасту. В таблице 37 представлены результаты межгруппового анализа ФР ССЗ, маркеров воспаления, показателей гормонально-метаболического статуса, ДТЛ, распределение генотипов и количество мутантных генотипов полиморфизма изучаемых генов в полученных группах.

Результаты анализа различий изучаемых показателей в группах людей с биологическим возрастом артерий больше и меньше паспортного возраста

Показатель	Биологический возраст меньше или равен паспортному возрасту (n = 71)	Биологический возраст больше паспортного возраста (n = 72)	p
Возраст, лет, M ± SD	56,24 ± 10,43	44,46 ± 12,65	<0,001
Мужчин, %	25,4	44,4	0,017
Курящих, %	20	26	0,344
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	46,4	48,6	0,791
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	27,83 ± 4,83	26,86 ± 5,04	0,241
Ожирение, %	25	234	0,809
ОТ, см, M ± SD	91,01 ± 12,87	89,24 ± 15,36	0,455
ОБ, см, M ± SD	106,07 ± 9,15	103,09 ± 8,86	0,050
ОТ/ОБ, M ± SD	0,86 ± 0,08	0,86 ± 0,11	0,716
САД, мм.рт.ст., M ± SD	126,04 ± 17,81	127,03 ± 16,80	0,732
АГ, %	24	33	0,214
ОХ, ммоль/л, M ± SD	5,81 ± 1,21	5,41 ± 1,04	0,032
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	4,02 ± 1,07	3,71 ± 0,99	0,073
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,27 ± 0,32	1,11 ± 0,30	0,003
Триглицериды, ммоль/л, M ± SD	0,90 (0,70–1,30)	1,00 (0,70–1,40)	0,402
Лп(а), мг/дл, Med. (Q1–Q3)	13,00 (5,00–35,00)	7,20 (4,40–30,00)	0,744
АпоА1, мг/дл, M ± SD	180,23 ± 30,35	166,01 ± 24,55	0,003
АпоВ, мг/дл, M ± SD	106,44 ± 28,87	105,5 ± 35,41	0,863
Гликемия натощак, ммоль/л, M ± SD	5,59 ± 1,01	5,66 ± 1,35	0,739
Гипергликемия, %	21	18	0,644
НbA1c, %, M ± SD	5,32 ± 0,73	5,5 ± 1,09	0,240
СД 2 типа, %	13	17	0,500

Инсулин крови, мкЕд/мл, Med. (Q1–Q3)	7,40 (5,60–10,40)	7,50 (5,50–11,90)	0,128
Индекс НОМА, Med. (Q1–Q3)	1,80 (1,20–2,50)	1,80 (1,40–3,30)	0,198
Инсулинорезистентность, %	25	35	0,210
Альдостерон, пг/мл, Med. (Q1–Q3)	56,00 (43,00–103,00)	82,00 (42,00–137,00)	0,186
Ренин, нг/мл/час, Med. (Q1–Q3)	0,80 (0,50–1,60)	1,00 (0,60–1,40)	0,793
Альдостерон/ренин, Med. (Q1–Q3)	8,20 (3,10–14,00)	9,00 (6,00–13,00)	0,916
Ангиотензин, нг/мл, Med. (Q1–Q3)	0,70 (0,50–0,90)	0,60 (0,50–0,90)	0,097
Мочевина, ммоль/л, M ± SD	5,62 ± 1,36	5,7 ± 1,65	0,743
Креатинин, мкмоль/л, M ± SD	84,38 ± 14,32	83,74 ± 15,80	0,799
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м², M ± SD	66,99 ± 13,7	72,07 ± 16,07	0,044
Альбумин мочи, мг/л, Med. (Q1–Q3)	8,00 (4,00–17,00)	8,00 (6,00–12,00)	0,367
Альбуминурия, %	5	7	0,697
Билирубин общий, мкмоль/л, Med. (Q1–Q3)	10,00 (9,00–12,00)	10,00 (8,00–13,00)	0,365
ЩФ, Ед/л, M ± SD	177,97 ± 48,82	161,03 ± 37,49	0,024
ИФР-1, нг/мл, Med. (Q1–Q3)	138,00 (105,00–160,00)	147,00 (118,00–201,00)	0,051
Гомоцистеин, мкмоль/л, M ± SD	12,60 ± 4,19	12,97 ± 4,33	0,622
СРБ, мг/л, Med. (Q1–Q3)	2,30 (1,50–3,70)	2,10 (1,30–3,50)	0,893
ИЛ-6, пг/мл, Med. (Q1–Q3)	2,0 (2–6,7)	2,0 (0,5–3,2)	0,389
Фибриноген, г/л, M ± SD	3,31 ± 0,56	3,16 ± 0,49	0,104
ДТЛ, усл.ед., M ± SD	9,77 ± 0,36	9,87 ± 0,53	0,188
Полиморфизм с.521С>Т гена AGT, генотипы СС/СТ/ТТ, %	76/ 24/ 0	72/ 26/ 1	0,565
Полиморфизм Ins>Del гена ACE, генотипы II/ID/DD, %	29/ 48/ 24	31/ 39/ 31	0,519

Полиморфизм с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , генотипы GG/GT/TT, %	52/ 41/ 7	57/ 40/ 3	0,476
Полиморфизм -238G>А гена <i>TNF</i> , генотипы GG/GA/AA, %	93 /6/1	94/6/ 0	0,600
Полиморфизм -1562С>Т гена <i>MMP9</i> , генотипы СС/СТ/ТТ, %	72/ 27 / 1	63/ 33/ 4	0,377
Полиморфизм с.214Т>С гена <i>СУВА</i> , генотипы ТТ/ТС/СС, %	11/ 47/ 42	14/ 39/ 47	0,646
Количество мутантных генотипов, Med. (Q1–Q3)	1 (0–1)	1 (0–1)	0,419

АГ –артериальная гипертензия, АД –артериальное давление, АпоА1 – аполипопротеин А1, АпоВ – аполипопротеин В, ГХС –гиперхолестеринемия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, Лп(а) – липопротеин (а), ОБ –окружность бедер, ОТ –окружность талии, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, АСЕ – ген ангиотензинпревращающего фермента, АГТ – ген ангиотензиногена, СУВА – ген легкой цепи цитохрома бета, HbA1c – гликированный гемоглобин, MMP9 – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, NOS3 – ген эндотелиальной NO-синтазы, TNF – ген фактора некроза опухолей альфа.

Люди с биологическим возрастом артерий больше и меньше паспортного возраста различались по полу и средним значениям паспортного возраста, ОБ, ОХ, ХС ЛПВП, АпоА1, ЩФ и СКФ.

После вычисления биологического возраста артерий, из него вычитали значение паспортного возраста, в результате чего получали величину разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом. В группах людей с биологическим возрастом артерий больше и меньше паспортного возраста проводился корреляционный анализ полученной разности с ФР ССЗ, маркерами воспаления, показателями гормонально-метаболического статуса, ДТЛ, генотипами и количеством мутантных генотипов полиморфизма изучаемых генов (таблица 38).

**Связь изучаемых показателей с разностью между биологическим и паспортным возрастом артерий. Значение коэффициента корреляции
Спирмена**

Показатель	Биологический возраст меньше или равен паспортному возрасту (n = 71)	Биологический возраст больше паспортного возраста (n = 72)
Возраст	-0,48*	-0,32*
Мужской пол	-0,18	0,16
Курение	-0,01	0,14
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	-0,10	0,15
ИМТ	0,01	-0,06
Ожирение	0,03	0,05
ОТ	-0,07	-0,04
ОБ	-0,06	-0,10
ОТ/ОБ	-0,04	0,03
САД	-0,11	0,12
АГ	-0,14	0,11
ОХ	0,17	0,13
ХС ЛПНП	0,13	0,06
ХС ЛПВП	0,04	-0,01
Триглицериды	0,17	0,18
Лп(а)	-0,05	-0,12
АпоА1	0,02	0,03
АпоВ	0,23	0,07
Гликемия натощак	0,07	0,03
Гипергликемия	0,003	0,08
НbA1c	0,14	0,08
СД 2 типа	0,13	0,05
Инсулин	0,14	0,04
Индекс НОМА	0,13	0,07

Инсулинорезистентность	0,18	0,20
Альдостерон	0,13	0,15
Ренин	0,05	0,35*
Альдостерон/ренин	0,07	-0,12
Ангиотензин	0,09	0,004
Мочевина	0,11	-0,29*
Креатинин	-0,06	-0,10
СКФ (MDRD)	0,19	0,20
Альбумин мочи	0,08	0,28*
Альбуминурия	0,06	0,16
Билирубин общий	-0,01	0,04
ЩФ	-0,14	-0,10
ИФР-1	0,21	0,16
Гомоцистеин	-0,14	0,16
СРБ	0,08	0,11
ИЛ-6	-0,07	0,30*
Фибриноген	0,09	0,09
ДТЛ	0,10	-0,09
Полиморфизм с.521C>T гена <i>AGT</i>	-0,10	-0,13
Полиморфизм Ins>Del гена <i>ACE</i>	0,01	0,04
Полиморфизм с.894G>T гена <i>NOS3</i>	0,13	0,01
Полиморфизм -238G>A гена <i>TNF</i>	-0,11	0,06
Полиморфизм -1562C>T гена <i>ММР9</i>	-0,22	-0,01
Полиморфизм с.214Т>С гена <i>СУВА</i>	-0,16	0,08
Количество мутантных генотипов	-0,18	0,11

Примечание: * – $p < 0,05$

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АпоА1 – аполипопротеин А1, АпоВ – аполипопротеин В, ГХС – гиперхолестеринемия, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, Лп(а) – липопротеин (а), ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ОХ – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СПВ – скорость пульсовой волны, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов

низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, *ACE* – ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* – ген ангиотензиногена, *CYBA* – ген легкой цепи цитохрома бета, HbA1c – гликированный гемоглобин, *MMP9* – ген матриксной металлопротеиназы 9 типа, *NOS3* – ген эндотелиальной NO-синтазы, *TNF* – ген фактора некроза опухолей альфа.

В группе людей, у которых биологический возраст артерий был меньше и равен паспортному возрасту с разностью между биологическим и паспортным возрастом отрицательно коррелировал паспортный возраст. В группе людей с биологическим возрастом артерий выше паспортного возраста с разностью между биологическим и паспортным возрастом отрицательно коррелировали показатели паспортного возраста и мочевины и положительно коррелировали ренин, альбумин мочи и ИЛ-6.

Следующим этапом, для поиска независимой связи изучаемых параметров с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом, были построены модели множественного линейного регрессионного анализа. В данные модели 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 (таблица 39).

Таблица 39.

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

Показатель	Биологический возраст меньше или равен паспортному возрасту (n = 71)			Биологический возраст больше паспортного возраста (n = 72)		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Модель 1. Независимые переменные: пол, возраст, рост, САД, число мутаций						
Мужской пол	4,65 ± 1,72	1,22–8,09	0,009	0,12 ± 1,74	-3,35–3,60	0,944
Возраст	0,41 ± 0,07	0,28–0,55	<0,001	-0,28 ± 0,06	-0,41– -0,16	<0,001

Рост	-0,11 ± 0,09	-0,29–0,05	0,193	-0,001 ± 0,08	-0,16–0,16	0,992
САД	-0,04 ± 0,03	-0,11–0,02	0,190	0,07 ± 0,03	0,01–0,14	0,027
Количество мутантных генотипов	0,47 ± 0,65	-0,84–1,77	0,477	0,35 ± 0,73	-1,11–1,81	0,633
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, ИФР-1, фибриноген						
Мужской пол	3,12 ± 1,25	0,62–5,61	0,015	1,14 ± 1,41	-1,69–3,97	0,423
Возраст	0,27 ± 0,05	0,16–0,37	<0,001	-0,15 ± 0,45	-0,24– -0,63	0,001
Вес	0,01 ± 0,04	-0,08–0,09	0,914	-0,04 ± 0,45	-0,13–0,05	0,365
ИФР-1	-0,01 ± 0,01	-0,03–0,01	0,407	0,01 ± 0,01	-0,01–0,02	0,261
Фибриноген	-0,66 ± 0,91	-2,48–1,17	0,474	1,78 ± 1,15	-0,52–4,08	0,127
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, ИМТ, Лп(а)						
Мужской пол	2,96 ± 1,38	0,19–5,72	0,037	0,65 ± 1,10	-1,54–2,84	0,555
Возраст	0,29 ± 0,06	0,17–0,41	<0,001	-0,18 ± 0,05	-0,27– -0,08	<0,001
ИМТ	0,01 ± 0,13	-0,25–0,27	0,949	-0,18 ± 0,12	-0,42–0,05	0,117
Лп(а)	0,002 ± 0,2	-0,03–0,03	0,919	-0,002 ± 0,01	-0,03–0,02	0,871
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, ОТ, ДТЛ, билирубин						
Мужской пол	1,71 ± 1,59	-1,45–4,87	0,284	1,44 ± 1,35	-1,25–4,12	0,289
Возраст	0,30 ± 0,06	0,18–0,43	<0,001	-0,20 ± 0,06	-0,3 – -0,08	0,001
ОТ	-0,05 ± 0,05	-0,21–0,05	0,355	0,01 ± 0,04	-0,79–0,09	0,895
ДТЛ	-0,31 ± 1,54	-3,39–2,76	0,840	-0,77 ± 1,02	-2,81–1,27	0,455
Билирубин	0,14 ± 0,17	-0,19–0,47	0,404	0,02 ± 0,10	-0,18–0,22	0,831
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, ОБ, ЛПНП, индекс НОМА, альдостерон/ренин						
Мужской пол	3,44 ± 1,11	1,22–5,65	0,003	0,49 ± 1,14	-2,23– -3,21	0,722
Возраст	0,34 ± 0,05	0,24–0,45	<0,001	-0,12 ± 0,05	-0,22– -0,02	0,023
ОБ	0,03 ± 0,06	-0,08–0,15	0,573	-0,05 ± 0,07	-0,19–0,09	0,480

ХС ЛПНП	-1,67 ± 0,47	-2,62– -0,71	0,001	0,54 ± 0,64	-0,74–1,83	0,400
Индекс НОМА	-1,22 ± 0,36	-1,94– -0,50	0,001	0,28 ± 0,27	-0,25–0,82	0,296
Альдостерон/ ренин	0,03 ± 0,04	-0,50–0,11	0,447	-0,05 ± 0,08	-0,21–0,11	0,504
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, ОХ, гликемия натощак, гомоцистеин						
Мужской пол	4,64 ± 0,83	2,97–6,31	<0,001	-4,109 ± 1,04	-6,2– -2,90	<0,001
Возраст	0,58 ± 0,05	0,47–0,69	<0,001	-0,55 ± 0,06	-0,67– -0,43	<0,001
ОХ	-0,75 ± 0,29	-1,33– -0,17	0,012	0,75 ± 0,38	-0,01–1,50	0,054
Гликемия натощак	-0,75 ± 0,35	-1,45– -0,05	0,037	0,58 ± 0,37	-0,15–1,31	0,119
Гомоцистеин	0,04 ± 0,08	-0,13–0,12	0,665	0,11 ± 0,10	-0,08–0,31	0,253
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, СРБ, мочеви́на, ТГ						
Мужской пол	3,82 ± 1,27	1,29–6,36	0,004	1,13 ± 1,17	-1,20–3,45	0,338
Возраст	0,34 ± 0,06	0,22–0,46	<0,001	-0,17 ± 0,06	-0,29– -0,06	0,004
СРБ	-0,19 ± 0,12	-0,44–0,06	0,130	0,04 ± 0,11	-0,18–0,26	0,723
Мочевина	-0,89 ± 0,39	-1,66– -0,11	0,025	-0,65 ± 0,36	-1,37–0,07	0,078
ТГ	-1,66 ± 0,68	-3,02– -0,31	0,017	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, ЛПВП, альбумин мочи						
Мужской пол	2,95 ± 1,60	-0,27–6,17	0,071	0,63 ± 1,41	-2,2–3,47	0,655
Возраст	0,26 ± 0,07	0,12–0,40	<0,001	-0,19 ± 0,06	-0,31– -0,06	0,004
Ангиотензин	-0,31 ± 0,55	-1,42–0,08	0,581	-0,05 ± 1,90	-3,87–3,77	0,978
ХС ЛПВП	-0,44 ± 2,33	-5,14–4,25	0,850	3,13 ± 2,38	-1,66–7,93	0,195
Альбумин мочи	-0,06 ± 0,01	-0,17–0,05	0,315	0,03 ± 0,02	-0,004–0,06	0,085
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, АпоВ, креатинин, ИЛ-6						
Мужской пол	3,99 ± 1,24	1,52–6,47	0,002	3,37 ± 1,65	0,06–6,68	0,046
Возраст	0,34 ± 0,06	0,23–0,45	<0,001	-0,12 ± 0,06	-0,25–0,01	0,064

АпоВ	-0,06 ± 0,02	-0,1– -0,03	0,001	0,024 ± 0,02	-0,01–0,06	0,180
Креатинин	-0,02 ± 0,04	-0,09–0,05	0,599	-0,1 ± 0,05	-0,20– -0,01	0,036
ИЛ-6	-0,001 ± 0,03	-0,07–0,07	0,999	0,10 ± 0,06	-0,03–0,21	0,134
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, ЩФ, АпоА1						
Мужской пол	2,78 ± 1,37	0,03–5,53	0,047	0,43 ± 1,25	-2,07–2,94	0,732
Возраст	0,32 ± 0,06	0,20–0,44	<0,001	-0,13 ± 0,05	-0,24– -0,03	0,017
Ренин	0,03 ± 0,50	-0,97–1,02	0,961	1,59 ± 0,46	0,66–2,52	0,001
ЩФ	-0,02 ± 0,01	-0,04–0,01	0,173	0,001 ± 0,02	-0,03–0,03	0,913
АпоА1	0,02 ± 0,02	-0,04–0,04	0,937	-0,02 ± 0,03	-0,07–0,03	0,474
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, HbA1c, СКФ						
Мужской пол	3,05 ± 1,67	-0,29–6,38	0,073	1,13 ± 1,56	-1,98–4,24	0,470
Возраст	0,38 ± 0,07	0,25–0,51	<0,001	-0,23 ± 0,66	-0,36– -0,10	0,001
ОТ/ОБ	2,16 ± 8,70	-15,22– 19,50	0,804	3,59 ± 6,69	-9,78–16,95	0,594
HbA1c	-1,77 ± 0,80	-3,37– -0,17	0,031	0,83 ± 0,61	-0,40–2,05	0,183
СКФ	0,04 ± 0,05	-0,05–0,13	0,362	0,07 ± 0,04	-0,01–0,16	0,099
Const	-11,16 ± 8,69	-28,52–6,21	0,204	1,71 ± 6,82	-11,90– 15,30	0,803

АД –артериальное давление, АпоА1 – аполипопротеин А1, АпоВ – аполипопротеин В, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ –индекс массы тела, Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, Лп(а) – липопротеин (а), ОБ –окружность бедер, ОТ –окружность талии, ОХ –общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП –холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЩФ – щелочная фосфатаза, HbA1c – гликированный гемоглобин

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что в группе людей с биологическим возрастом артерий меньше паспортного возраста с модулем разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом были обратно пропорционально связаны уровни гликемии

натошак, HbA1c, индекса НОМА, ОХ, АпоВ, ХС ЛПНП, ТГ и мочевины. В группе людей с биологическим возрастом артерий больше паспортного возраста с модулем разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом были прямо пропорционально связаны значения ренина, креатинина и САД. В обеих группах возраст и мужской пол были связаны с модулем разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом.

Для поиска связи биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст с ФР ССЗ, ДТЛ и аллельными вариантами генов *AGT*, *ACE*, *TNF*, *NOS3*, *MMP9*, *CYBA* были построены модели множественного логистического регрессионного анализа. В модели в качестве зависимой переменной был включен факт наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст, а независимыми переменными выступали мутантные генотипы исследуемых полиморфизмов, ФР ССЗ, ДТЛ ниже медианы. В каждую модель включались показатели паспортного возраста и пола. В результате, вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст повышалась 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) и при увеличении значений гликемии натощак на 0,5 ммоль/л ($p = 0,044$; ОШ = 1,23; 95% ДИ: 1,01–1,51) во всем диапазоне значений. Вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст уменьшалась 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). Мужской пол, курение, ожирение, ОХ, ХС ЛПНП и 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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Связь аллельных вариантов генов с субклиническими изменениями артериальной стенки

Результаты нашего исследования показали тенденцию к статистической значимости различий в частоте встречаемости С-аллеля и СС-генотипа полиморфизма с.521 С>Т гена *AGT* у людей с наличием АСБ. Изучаемый полиморфизм может быть связан с развитием субклинических изменений артериальной стенки за счет повышения уровня ангиотензиногена и образования АТ II, что влияет на развитие хронического воспаления, окислительного стресса, повреждения эндотелия и нарушения липидного обмена, способствуя появлению и прогрессированию АСБ [101, 247]. Связь ангиотензиногена с атеросклерозом показана на мышинной модели: у трансгенных мышей с выключенным геном *AGT* и у мышей получивших инъекции антисмысловыми олигонуклеотидами к мРНК ангиотензиногена отмечалось выраженное снижение атеросклеротического поражения артерий [94 - 95]. Доказано, что полиморфизм с.521 С>Т гена *AGT* может оказывать значительный вклад в риск развития ССЗ. Минорный Т-аллель связан с риском развития ишемического инсульта [105 - 106] в том числе у людей моложе 45 лет [11] и риском развития ИБС [108], включая инфаркт миокарда [107, 248]. В нашем исследовании Т-аллель встречался чаще у людей без АСБ, что

вступает в противоречие с большинством ранее проведенных исследований. Скорее всего полученный результат связан с ограниченной выборкой, в которую были включены всего 3 носителя мутантного генотипа изучаемого полиморфизма. Необходимо проведение исследований с включением большего количества человек для установления более точных связей между субклиническими изменениями артериальной стенки и полиморфизмом с.521 С>Т гена *AGT*.

Мутантный DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* показал связь с повышением вероятности наличия ЭД и жесткой артериальной стенки. Полученный результат может быть связан с развитием субклинических изменений артерий за счет повышения активности АПФ, что может независимо предсказывать изменения артериальной жесткости [249] и, в связи с активацией РААС, которая играет одну из ключевых ролей в развитии субклинических изменений артериальной стенки и ССЗ [101]. В ранее проведенных исследованиях показано, что D-аллель ассоциирован с АГ [6], [120], [124], ишемическим инсультом [123] и худшим функциональным исходом после перенесенного инсульта [124]. Важно отметить наличие связи данного полиморфизма с изменениями артериальной стенки и ССЗ у молодых. В исследовании Y. Lv с соавт. I-аллель оказывал протективный эффект на развитие ЭД у женщин в предменопаузе, в то время как после развития менопаузы данный эффект нивелировался [128]. Есть результаты более высокой распространенности D-аллеля у людей с инфарктом миокарда моложе 45 лет [127]. Нельзя исключать важное значение исследования аллельных вариантов данного полиморфизма у молодых людей до развития клинических проявлений ССЗ с целью их более ранней профилактики.

Нами показано, что мажорный G-аллель и GG генотип полиморфизма с.894G>T гена *NOS3* чаще встречается у людей с ЭД, а у носителей разных генотипов данного полиморфизма выявлены различия в частоте наличия ЭД. Также выявлена тенденция к статистической значимости различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма у пациентов с наличием АСБ. Полиморфизм с.894G>T гена *NOS3* влияет на продукцию NO [152],

что может приводить к развитию субклинических изменений артериальной стенки через окислительный стресс с образованием АФК [221, 250] и нарушения липидного обмена [147]. В литературе данные по влиянию аллельных вариантов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* на развитие ССЗ различаются. Результаты нашей работы согласуются с исследованием F. Campedelli с соавт., где доминантный GG генотип был связан с предрасположенностью к атеросклерозу, а мутантный генотип оказывал протективный эффект [154]. При этом наши данные вступают в противоречие с исследованиями, демонстрирующими связь мутантного генотипа с риском развития ССЗ [152, 155, 251]. Для получения более точных результатов требуется проведение исследований, анализирующих аллельные варианты данного полиморфизма на большей выборке пациентов.

Нами не было продемонстрировано связи полиморфизма -238G>А гена *TNF*, -1562C>Т гена *MMP9* и с.214T>С гена *СУВА* с субклиническими изменениями артериальной стенки. При этом в литературе описана связь изучаемых полиморфизмов с ССЗ. Доказано, что полиморфизм -238G>А гена *TNF* связан с ИБС [8, 185] и ишемическим инсультом [183], -1562C>Т гена *MMP9* ассоциирован с развитием ишемического инсульта [202, 252] и ИБС [207, 253], а полиморфизм с.214T>С гена *СУВА* связан как с ИБС [232] так и с повышенной артериальной жесткостью [234]. Возможно, отсутствие полученных результатов связано с включением в исследование практически здоровых людей. Также не исключено, что вклад полиморфизма изучаемых генов в развитие субклинических изменений артерий в нашей когорте мог быть не так выражен, как влияние средовых и наследственных факторов, которые мы не рассматривали. Тем не менее, проведение более крупных исследований позволит понять участие данных полиморфных вариантов в развитии изменений артериальной стенки.

4.2. Связь аллельных вариантов генов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты проведенного исследования показали различия в частоте встречаемости генотипов и связь доминантного генотипа полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* с ГХС и инсулинорезистентностью. В литературе связь полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* с нарушениями липидного и углеводного обмена объясняется снижением биодоступности NO, что приводит к окислительному стрессу [147, 254, 255]. Дополнительно на инсулинорезистентность может влиять захват глюкозы жировой тканью в ответ на продукцию NO [150]. Результаты нашего исследования противоречат литературным данным, где Т-аллель полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3* был связан с нарушениями углеводного и липидного обмена [161]. Возможно, противоречие полученных результатов литературным данным может быть связано с присутствием у носителей мутантного генотипа протективных факторов, не подвергшихся изучению в нашем исследовании. При этом нельзя исключить, что выявленная связь носит случайный характер, так как в выборке было включено всего 8 носителей мутантного генотипа полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3*.

В нашем исследовании показаны различия в частоте встречаемости генотипов полиморфизма -1562C>Т гена *MMP9* у пациентов с ГХС. Также выявлена тенденция к статистической значимости различий в частоте встречаемости объединенного СТ и ТТ генотипа полиморфизма -1562C>Т гена *MMP9* у пациентов с ожирением. Полиморфизм -1562C>Т гена *MMP9* регулирует транскрипционную активность гена *MMP9*, который отвечает за продукцию ММП

9 типа. ММП 9 типа ассоциирована с развитием воспаления через регуляцию ряда цитокинов и хемокинов, миграцию лейкоцитов в ткани из системного кровотока и деградацию внеклеточного матрикса [256]. Известно, что ожирение является провоспалительным состоянием [257] и его связь с полиморфным вариантом гена *MMP9* может объясняться результатом активации хронического вялотекущего воспаления. Вместе с тем, результатом усиления воспаления можно объяснить связь ММП 9 с ГХС [258]. Также на уровень ОХ влияет активация секреторной фосфолипазы A_2 на которую оказывает воздействие ММП 9 [200]. Мутантный генотип полиморфизма -1562C>T гена *MMP9* ассоциирован с уровнем ММП 9 в сыворотке крови, ожирением, метаболическим синдромом [210 - 211] и повышением риска сердечно-сосудистых событий более чем в 5 раз [259]. Доказана связь мутантного генотипа изучаемого полиморфизма с нарушениями липидного обмена: Y. Xu с соавт. показали, что носители T-аллеля отличались более высокими уровнями ТГ и ХС ЛПНП [260], а D.Mazzotti с соавт. описали связь T-аллеля с уровнями ХС ЛПНП и тенденцию к статистической значимости связи T-аллеля с уровнями ОХ [212]. Связь полиморфизма -1562C>T гена *MMP9* с ожирением в нашем исследовании соответствует литературным данным, в то время как связь изучаемого полиморфизма с ГХС им противоречит. Возможно, причиной полученных результатов является включение в исследование всего 4 носителей мутантного генотипа. Проведение исследований с включением большего количества человек может помочь в разрешении выявленных несоответствий.

Нами выявлена тенденция к статистической значимости различий в частоте встречаемости D-аллеля полиморфизма Ins>Del гена *ACE* у пациентов с ожирением. Ранее доказано, что АТ II участвует в развитии окислительного стресса с образованием АФК [30, 100], которые могут участвовать в патогенезе ожирения влияя на пролиферацию, дифференцировку и рост адипоцитов, а также воздействуя на гипоталамические центры, участвующие в контроле потребления пищи [146]. Наши результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, где мутантный генотип изучаемого полиморфизма был ассоциирован с ожирением [135], в том числе у детей [136 - 137].

4.3. Связь биологического возраста артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркерами воспаления, гормонально-метаболическим статусом, длиной теломер лейкоцитов и полиморфизмом генов *AGT, ACE, TNF, NOS3, MMP9, CYBA*

Нарушения углеводного обмена являются одними из ключевых ФР ССЗ. В литературе доказана связь нарушений углеводного обмена и со старением сосудов. В крупных популяционных исследованиях показано, что каждые 10 лет уровень гликемии натощак повышается на 0,7–1,1 ммоль/л, ускоряется образование конечных продуктов гликирования, развитие окислительного стресса и ЭД, что способствует повреждению артериальной стенки [261]. Более высокие уровни HbA1c, включая референсные значения показателя, повышают вероятность раннего сосудистого старения [262]. Значения гликемии натощак и HbA1c внесли наибольший вклад в прогностическую модель возраста гематологических часов старения [242]. Инсулинорезистентность не является общепринятым ФР ССЗ, но при этом данный синдром отражает наличие гипергликемии и ассоциирован с дислипидемией и метаболическими нарушениями. С возрастом снижается чувствительность к инсулину независимо от наличия СД 2 типа [263]. Инсулинорезистентность ассоциирована с избыточным образованием АФК и развитием окислительного стресса, приводя к ЭД и риску ССЗ [264]. В литературе подтверждена ассоциация между биологическим возрастом артерий и инсулинорезистентностью за счет ее прямой связи с ТКИМ [265], наличием АСБ [266] и повышенной артериальной жесткостью [267]. Нарушения углеводного обмена также тесно связаны с другими показателями сосудистого старения:

хроническим вялотекущим воспалением [268] и репликативным клеточным старением [269]. СД 2 типа является одним из наиболее значимых ФР ССЗ. Частота встречаемости СД 2 типа прогрессивно увеличивается с возрастом. За счет более раннего развития возраст-ассоциированных заболеваний и состояний по сравнению с людьми без СД 2 типа, его можно рассматривать как ФР ускоренного старения [48]. По некоторым данным СД 2 типа может приводить к сокращению продолжительности жизни до 8 лет [270]. СД 2 типа как и другие нарушения углеводного обмена приводит к развитию окислительного стресса [271] и хронического воспаления [272]. Результаты проведенного нами исследования соответствуют литературным данным. В группе людей с биологическим возрастом артерий меньше паспортного возраста более выраженную связь с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом показали значения гликемии натощак, HbA1c, и индекса НОМА. Наличие СД 2 типа и повышение значений гликемии натощак повышали вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст по данным множественного логистического регрессионного анализа.

Известно, что повышенный уровень атерогенных липидов играет одну из ключевых ролей в развитии ССЗ [273]. Доказана роль дислипидемии и в развитии субклинических изменений артериальной стенки [274 - 275]. Нарушения липидного обмена тесно связаны с хроническим воспалением и окислительным стрессом, вызывая развитие ускоренного старения [276 - 277]. Показано, что уровень липидов крови связан с продолжительностью жизни у модельных животных, а повышенные значения ХС ЛПНП влияют на продолжительность здоровой жизни [278]. ТГ, повышаясь с возрастом могут рассматриваться в качестве биомаркера старения [279 - 280]. В Финском эпидемиологическом исследовании долголетия высокие уровни атерогенных липидов снижали вероятность дожить до 90 лет [21], а долгожители южных регионов Италии отличались более низкими уровнями ХС ЛПНП, не связанными с приемом гиполипидемических препаратов [281]. Доказана прямая связь ОХ и обратная связь ХС ЛПВП с биологическим возрастом, измеренным с помощью эпигенетических

часов старения [282]. А. Kiliç с соавт. показали, что уровни ОХ, ХС ЛПНП и ТГ являются независимыми ФР повышенной артериальной жесткости [49]. В исследовании транскрипционного биологического возраста разность между биологическим и паспортным возрастом была значимо ассоциирована со значениями ОХ и ХС ЛПВП [16]. Результаты проведенного нами исследования показали, что в группе людей биологическим возрастом артерий меньше паспортного возраста связь с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом показали значения ОХ, АпоВ, ХС ЛПНП, ТГ, а в группе людей с биологическим возрастом артерий больше паспортного возраста – значения ОХ. При этом по данным множественного логистического регрессионного анализа ЛПВП оказывал протективный эффект на вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст.

Нами было показано, что уровни АД связаны с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в группах пациентов с биологическим возрастом артерий больше и меньше паспортного возраста. Значения САД [283 - 284] прогрессивно растут с возрастом, влияя на повышение артериальной жесткости [35] и отражая процесс раннего сосудистого старения. S. Curcio с соавт. показали, что высокие значения АД влияют на ускоренное старение артериальной стенки с раннего детского возраста [46]. В исследовании M. Peters с соавт. значения САД были ассоциированы с разностью между биологическим транскрипционным и паспортным возрастом [16]. Стойко повышенные значения АД приводят к развитию АГ - одному из наиболее значимых ФР развития ССЗ. На каждые 20 мм.рт.ст САД и 10 мм.рт.ст. ДАД, начиная со 115/75 мм.рт.ст риск инфаркта миокарда и инсульта удваивается [285]. Возраст оказывает значимое влияние на вероятность возникновения и прогрессирование АГ. К 45 годам ее распространенность составляет более 30% и возрастает до 70% к возрасту 75 лет. Значимую роль в развитии АГ играют хроническое воспаление с окислительным стрессом. АГ, в свою очередь, усугубляет их течение [286]. Доказана связь АГ с репликативным клеточным старением [287 - 288]. В проведенном нами

исследовании АГ более чем в 3 раза повышала вероятность наличия биологического возраста артерий, превышающего паспортный возраст.

Мочевина крови является побочным продуктом белкового обмена и используется в клинической практике в качестве оценки почечной функции. При этом, в последние годы растет число исследований, показывающих ее более широкую роль. S. You с соавт. показали, что более высокие цифры мочевины в пределах референсных значений повышают риск внутригоспитальной смертности у пациентов с ишемическим инсультом [289], а в исследовании H. Miao с соавт. мочевина крови была ассоциирована со смертностью у людей от 65 лет и старше [290]. Уровни мочевины связаны с инсулинорезистентностью и СД 2 типа [291], а также ССЗ [292], включая риск ишемического инсульта [290]. Показано, что значения мочевины прямо пропорционально связаны с артериальной жесткостью [49] и ТКИМ [72]. Мочевина включена в качестве показателей глубоких часов старения в разных прогностических моделях [14, 17, 242]. В нашем исследовании уровни мочевины связаны с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в группе людей с биологическим возрастом артерий меньше паспортного возраста.

Связь ренина с разностью между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом может отражать влияние РААС на старение артериальной стенки. Известно, что РААС принимает участие как в развитии ЭД [67 - 69] и повышенной артериальной жесткости [70], так и в патогенезе ССЗ [293]. Белки-участники РААС оказывают свое влияние на процессы старения через участие в секреции провоспалительных цитокинов [66], образование АФК и укорочение ДТЛ [100]. В проведенном нами исследовании уровни ренина связаны с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в группе людей с биологическим возрастом артерий, превышающим паспортный возраст.

Нами выявлена отрицательная связь креатинина с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в группе людей с биологическим возрастом артерий, превышающим паспортный возраст. Известно,

что на уровень креатинина влияет ряд факторов, не связанных с функцией почек: пол, возраст, питание, расовая принадлежность и мышечная масса [294]. Возможно, более высокие нормальные значения креатинина были связаны с более медленным темпом старения за счет более выраженной мышечной массы у пациентов в исследуемой группе. Известно, что скелетные мышцы обладают эндокринной активностью и способны влиять на различные механизмы старения. С возрастом снижается количество и качество мышечной ткани, что повышает вероятность синдрома старческой астении и увеличивает риски развития возраст-ассоциированных заболеваний [295]. Более выраженная мышечная масса может косвенно свидетельствовать о физической активности и о ее протективном эффекте на развитие субклинических изменений артериальной стенки [296].

Для паспортного возраста выявлена обратная связь с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в обеих группах пациентов. В отношении группы пациентов с биологическим возрастом меньше паспортного возраста, полученные данные могут отражать повышение значения с возрастом как ФР, так и протективных факторов, которые не изучались в нашем исследовании. Для пациентов с биологическим возрастом, превышающим паспортный возраст, данные результаты могут быть связаны с исключением из исследования пациентов с ранее развившимися ССЗ. Обратная связь мужского пола с величиной разности между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом в обеих группах может быть объяснена как исключением из исследования пациентов с ранее развившимися ССЗ, так и данными популяционной оценки выживаемости, которые показывают, что скорость старения не является одинаковой на равных отрезках времени. У мужчин скорость старения постепенно снижается с течением времени, в то время как у женщин скорость старения минимальна в возрасте 45-60 лет, после чего растет, пока не достигнет максимальных значений к 70-80 годам [297]. Результаты исследований подтверждают, что скорость старения у женщин до 65 лет растет медленными темпами, резко увеличиваясь после достижения менопаузы [298 - 299].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ играют ведущую роль в структуре мировой смертности. Субклинические изменения артерий являются параметрами старения артериальной стенки и ассоциированы как с традиционными ФР, так и с маркерами окислительного стресса, хронического воспаления и репликативного клеточного старения. К развитию субклинических изменений артерий и ФР ССЗ путем изменения синтеза белков-участников патологических процессов могут приводить аллельные варианты генов. Биологический возраст артерий, будучи разработанным на показателях субклинических изменений артерий, отражает их обобщенное значение. Разность значений биологического возраста с паспортным возрастом, как и наличие определенных генетических полиморфизмов, может свидетельствовать о благоприятном или неблагоприятном профиле риска и приводить к решению вопроса о его профилактике.

Представленное исследование имело целью выявление связи показателей старения артериальной стенки и ФР ССЗ с полиморфизмом генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *СУВА*, ФР ССЗ и ДТЛ у людей без установленных ССЗ. Проведена оценка данных объективного обследования, результатов инструментальных, лабораторных, генетических методов обследования, а также определения биологического возраста артерий у 160 пациентов. В исследовании 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.

Результаты проведенного исследования 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 персонифицированного 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.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

В исследовании применяли следующие определения и критерии диагнозов:

Отягощенный семейный анамнез по ССЗ – наличие ССЗ у родственников первой степени родства (мужчин в возрасте до 55 лет и женщин до 65 лет) [300];

Ожирение – наличие ИМТ ≥ 30 кг/м²;

Курение – употребление сигарет на момент исследования или использование более 100 сигарет в анамнезе;

АГ – значения САД ≥ 140 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 90 мм рт. ст. выявленные на основании нескольких измерений. Пациенты с АГ 3 степени или принимающие гипотензивную терапию не включались в настоящее исследование;

ГХС – уровень ОХ $\geq 5,0$ ммоль/л;

Гипергликемия – значение гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;

СД 2 типа – значение гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровень HbA1c $\geq 6,5\%$.

В исследование были включены пациенты с впервые диагностированным на момент исследования СД. Пациенты с ранее диагностированным СД или принимающие гипогликемическую терапию не были включены в исследование;

Инсулинорезистентность – значение индекса инсулинорезистентности НОМА $\geq 2,5$;

Альбинурия – уровень альбумина мочи > 30 мг/л;

Короткие теломеры – относительное значение длины теломер лейкоцитов ниже медианных значений в выборке настоящего исследования;

Повышенная артериальная жесткость – значение СПВ > 10 м/с;

Утолщение КИМ – наличие ТКИМ $\geq 0,9$ мм;

Наличие АСБ – фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки БЦА или как фокальное утолщение КИМ более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда;

ЭД – наличие ЭЗВД <10%;

Биологический возраст артерий – относительное значение возраста, рассчитанное по формуле с использованием показателей СПВ, ТКИМ, процента стенозирования БЦА и ИА;

Разность между биологическим возрастом артерий и паспортным возрастом – количественное значение разности, полученное путем вычитания из рассчитанного биологического возраста артерий паспортного возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АпоА1 – аполипротеин А1

АпоВ – аполипротеин В

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСБ – атеросклеротические бляшки

ГХС – гиперхолестеринемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДТЛ – длина теломер лейкоцитов

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста

Лп(а) – липопротеин(а)

ММП – матриксные металлопротеиназы

ФР – факторы 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

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПВ – скорость пульсовой волны

СРБ – С-реактивный белок

СО – стандартное отклонение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ACE – ген ангиотензинпревращающего фермента

AGT – ген ангиотензиногена

СУВА – ген легкой цепи цитохрома бета

НbA1c – гликированный гемоглобин

М – среднее значение

Med – медиана

MMP9 – ген матричной металлопротеиназы 9 типа

NO – оксид азота

NOS3 – ген эндотелиальной NO-синтазы

Q – квартиль

SD – стандартное отклонение

TNF – ген фактора некроза опухолей альфа

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. 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. Abouelfath, R. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco / R. Abouelfath, R. Habbal, A. Laaraj et al. // *Gene.* - 2018. - Vol. 658. - P. 178–183.

7. 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.
8. Cheng, Y. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease / Y. Cheng, B. An, M. Jiang et al. // Hepat Mon. -2015. - Vol 15(3). - P. e26818.
9. Rai, H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review / H. Rai, F. Parveen, S. Kumar et al. // PLoS One. - 2014. - Vol. 9(11). - P. e113363.
10. Buraczynska, K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients / K. Buraczynska, J. Kurzepa, A. Ksiazek et al. // Neuromolecular Med. - 2015. - Vol.17. - P. 385–390.
11. 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.
12. 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.
13. Liu, Z. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study / Z. Liu, P-L. Kuo, S. Horvath et al. // PLoS Med. - 2018. - Vol. 15. - P.e1002718.
14. 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.
15. Unnikrishnan, A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging / A. Unnikrishnan, W.M. Freeman, J. Jackson et al. // Pharmacol Ther. - 2019. - Vol. 195. - P. 172–185.
16. 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.

17. 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.

18. Krištić, J. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages / J. Krištić, F. Vučković, C. Menni et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. - 2014. - Vol. 69. - P. 779–789.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (дата обращения: 01.10.2022).

29. Прошкина, Е.Н. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции / Е.Н. Прошкина, И.А. Соловьев, М.В. Шапошников и др. // Молекулярная биология. - 2020. - №54. - С. 883–921.

30. Стражеско, И.Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - №11(4). - С. 93-100.

31. Lin, Z. Targeting Epigenetic Mechanisms in Vascular Aging / Z. Lin, Q. Ding, X. Li et al. // Front Cardiovasc Med. - 2022. - Vol.8. - P. 806988.

32. Nilsson, P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P.M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // Journal of Hypertension. - 2008. - Vol. 26. - P. 1049–1057.

33. Milan, A. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies / A. Milan, G. Zocaro, D. Leone et al. // J Hypertens. - 2019. - Vol. 37. - P. 1547–1557.

34. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J Am Coll Cardiol. - 2010. - Vol. 55. - P. 1318–1327.

35. Bulas, J. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness / J. Bulas, M. Potocarova, V. Kupcova // Bratisl Lek Listy. - 2019. - Vol. 120. - P. 894–898.
36. Adji, A. Tracking of brachial and central aortic systolic pressure over the normal human lifespan: insight from the arterial pulse waveforms / A. Adji, M.F. O'Rourke // Intern Med J. - 2021. - Vol. 51(1). - P. 13-19.
37. Kaya, M. Augmentation index in the assessment of wave reflections and systolic loading / M. Kaya, V. Balasubramanian, K-J. Li J // Comput Biol Med. - 2019. - Vol. 113. P. 103418.
38. Lorenz, M.W. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data / M.W. Lorenz, J.F. Polak, M. Kavousi et. al. // Lancet. - 2012. - Vol. 379. - P. 2053–2062.
39. Tschiderer, L. Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: Meta-analysis of seven studies involving 9341 participants / L. Tschiderer, G. Klingenschmid, L. Seekircher et al. // Eur J Clin Invest. - 2020. - Vol. 50. - P. e13217.
40. Willeit, P. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100,667 patients / P. Willeit, L. Tschiderer, E. Allara et al. // Circulation. - 2020. - Vol. 142. - P. 621–642.
41. Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergmann // Atherosclerosis. - 2012. - Vol. 220. - P. 128–133.
42. Naqvi, T.Z. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment / T.Z. Naqvi, M-S. Lee // JACC Cardiovasc Imaging. - 2014. - Vol. 7. - P. 1025–1038.
43. Ungvari, Z. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature / Z. Ungvari, S. Tarantini, T. Kiss et. al. // Nature reviews. Cardiology. - 2018. - Vol.15(9). - P. 555–565.
44. Стражеско, И.Д. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии

статинами в их профилактике / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева // Кардиология. - 2015. - №55. - С. 89–96.

45. Qu, B. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review / B. Qu, T. Qu // Cardiovasc Ultrasound. - 2015. - Vol. 13. - P. 46.

46. 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.

47. Townsend, R.R. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study / R.R. Townsend // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2015. - Vol. 24. - P. 47–53.

48. 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.

49. Kılıç, A. Role of dyslipidemia in early vascular aging syndrome / A. Kılıç, O. Baydar, D. Elçik et al. // Turk J Med Sci. - 2021. - Vol. 51. - P. 727–734.

50. Linton, M.R.F. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis / M.R.F. Linton, P.G. Yancey, S.S. Davies et al. // Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc. - 2000.

51. Visseren, F.L.J. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders et al. // European Heart Journal. - 2021. - Vol. 42(34). - P. 3227–3337.

52. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // Nat Rev Cardiol. - 2018. - Vol. 15. - P. 505–522.

53. Puzianowska-Kuźnicka, M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study / M. Puzianowska-Kuźnicka, M. Owczarz, K. Wieczorowska-Tobis et al. // *Immunity & ageing*. - 2016. - Vol. 13. - P. 21.

54. Swamynathan, R. Association between Biomarkers of Inflammation and 10-Year Changes in Aortic Stiffness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R. Swamynathan, V. Varadarajan, H. Nguyen et al. // *Journal of clinical medicine*. - 2023. - Vol. 12(15). - P. 5062.

55. Cortez-Cooper, M. Soluble TNF and IL-6 receptors: indicators of vascular health in women without cardiovascular disease / M. Cortez-Cooper, E. Meaders, J. Stallings et al. // *Vascular medicine*. - 2013. - Vol. 18(5). - P. 282–289.

56. Luyendyk, J.P. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation / J.P. Luyendyk, J.G. Schoenecker, M.J. Flick // *Blood*. - 2019. - Vol. 133(6). - P. 511-520.

57. Schreiner, P. J. Gamma prime (γ') fibrinogen and carotid intima-media thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities study / P. J. Schreiner, D. Appiah, A.R. Folsom // *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. - 2017. - Vol. 28(8). - P. 665–669.

58. Okwuosa, T. M. 13-year long-term associations between changes in traditional cardiovascular risk factors and changes in fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / Okwuosa, T. M., Klein, O., Chan, C. // *Atherosclerosis*. - 2013. - Vol. 226(1). - P. 214–219.

59. Surma, S. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies / S. Surma, M. Banach // *International journal of molecular sciences*. - 2021. - Vol. 23(1). - P. 193.

60. Kosmas, C. E. Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease / C.E. Kosmas, D. Silverio, A. Sourlas // *Annals of translational medicine*. - 2019. - Vol. 7(7). - P. 147.

61. Tawfik, A. Homocysteine and Age-Related Central Nervous System Diseases: Role of Inflammation / A. Tawfik, N.M. Elsherbiny, Y. Zaidi et al. // *Int J Mol Sci*. - 2021. - Vol. 22(12). - P. 6259.

62. Lee, S.H. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies / S.H. Lee, S.Y. Park, C.S. Choi // *Diabetes Metab J.* - 2022. - Vol. 46(1). - P. 15-37.

63. Matulewicz, N. Insulin resistance and chronic inflammation / N. Matulewicz, M. Karczewska-Kupczewska // *Postepy Hig Med Dosw.* - 2016. - Vol. 70. - P. 1245–1258

64. Pietri, P. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review / P. Pietri, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol.* - 2021. - Vol. 77(2). - P. 189-204.

65. Higashi, Y. IGF-1 and Cardiovascular Disease / Y. Higashi, S. Gautam, P. Delafontaine et al. // *Growth Horm IGF Res.* - 2019. - Vol. 45. - P. 6-16.

66. Neves, M.F. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging / M.F. Neves, A.R. Cunha, M.R. Cunha // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* - 2018. - Vol. 25. - P. 137–145.

67. Manrique, C. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress / C. Manrique, G. Lastra, M Gardner et al. // *Med Clin North Am.* - 2009. - Vol. 93. - P. 569–582.

68. 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.

69. Ziemann, S.J. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 2005. - Vol. 25(5). - P. 932-943.

70. McMaster, W.G. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage / W.G. McMaster, A. Kirabo, M.S. Madhur et al. // *Circ Res.* - 2015. - Vol. 116. - P. 1022–1033.

71. Hwang, H. J. Factors and Pathways Modulating Endothelial Cell Senescence in Vascular Aging / H. J. Hwang, N. Kim, A.B. Herman // *International journal of molecular sciences.* - 2022. - Vol. 23(17). - P. 10135.

72. Пыхтина, В.С. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний /

В.С. Пыхтина, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева и др. // Клиническая Практика. - 2017. - № 2(8). - С. 14–21.

73. Wagner, K.H. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology / K.H. Wagner, D. Cameron-Smith, B. Wessner et al. // *Nutrients*. - 2016. - Vol. 8(6). - P. 338.

74. Azpiazu, D. Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase and Vascular Calcification: A Potential Therapeutic Target / D. Azpiazu, S. Gonzalo, R. Villa-Bellosta // *Curr Cardiol Rev*. - 2019. - Vol. 15(2). - P. 91-95.

75. Gao, C. Intestinal alkaline phosphatase (IAP, IAP Enhancer) attenuates intestinal inflammation and alleviates insulin resistance / C. Gao, M.Y.F. Koko, M. Ding, et al. // *Front Immunol*. - 2022. - Vol. 13. - P. 927272.

76. Gundamaraju, R. Bilirubin Attenuates ER Stress-Mediated Inflammation, Escalates Apoptosis and Reduces Proliferation in the LS174T Colonic Epithelial Cell Line / R. Gundamaraju, R. Vemuri, W.C. Chong et al. // *Int J Med Sci*. - 2019. - Vol. 16(1). - P. 135-144.

77. Turner, K.J. Telomere Biology and Human Phenotype / K.J. Turner, V. Vasu, D.K. Griffin // *Cells*. - 2019. - Vol. 8(1). - P. 73.

78. Сорокина, А.Г. Взаимосвязь жесткости магистральных сосудов и биомаркеров накопления сенесцентных клеток у пожилых пациентов / А.Г. Сорокина, А.Ю. Ефименко, О.А. Григорьева и др. // *Кардиология*. - 2022. - № 62(6). - С. 15-22.

79. Demanelis, K. Determinants of telomere length across human tissues / K. Demanelis, F. Jasmine, L.S. Chen // *Science*. - 2020. - Vol. 369(6509). - P. eaaz6876.

80. Wai, KM. Telomere Length and Arterial Stiffness Reflected by Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: A Population-Based Cross-Sectional Study / K.M. Wai, S. Kaori, K. Itoh et al. // *J Pers Med*. - 2021. - Vol.11(12). - P. 1278.

81. Xu, C. Association between leucocyte telomere length and cardiovascular disease in a large general population in the United States / C. Xu, Z. Wang, X. Su et al. // *Scientific reports*. - 2020. - Vol. 10(1). - P. 80.

82. Pusceddu, I. Telomere length and mortality in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study / I. Pusceddu, M. Kleber, G. Delgado et al. // *PLoS One*. - 2018. - Vol. 13. - P. e0198373.

83. Gruber, H. J. Telomeres and Age-Related Diseases / H. J. Gruber, M. D. Semeraro, W. Renner et al. // *Biomedicines*. - 2021. Vol. 9(10). - P. 1335.

84. Astuti, Y. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis / Y. Astuti, A. Wardhana, J. Watkins et al. // *Environ Res*. - 2017. - Vol. 158. - P. 480-489.

85. Mundstock, E. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis / E. Mundstock, E.E. Sarria, H. Zatti et al. // *Obesity*. - 2015. - Vol. 23(11). - P. 2165-2174.

86. Grunnet, LG. Leukocyte telomere length is associated with elevated plasma glucose and HbA1c in young healthy men independent of birth weight / L.G. Grunnet, K. Pilgaard, A. Alibegovic et al. // *Sci Rep*. - 2019. - Vol. 9(1). - P. 7639.

87. Khera, AV. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations / A.V. Khera, M. Chaffin, K.G. Aragam // *Nat Genet*. - 2018. - Vol. 50. - P. 1219–1924.

88. Ершова, А.И. От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома / А.И. Ершова, А.А. Иванова, А.В. Киселева и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2022. - № 20. - С. 3123.

89. Damask, A. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial / A. Damask, P.G. Steg, G.G. Schwartz et al. // *Circulation*. - 2020. - Vol. 141(8). - P. 624-636.

90. Ye, Y. Interactions Between Enhanced Polygenic Risk Scores and Lifestyle for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Lipid Levels / Y. Ye, X. Chen, J. Han et al. // *Circ Genom Precis Med*. - 2021. - Vol. 14(1). - P. e003128.

91. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: <https://omim.org/entry/106150#references> (дата обращения: 10.11.2019).

92. Wu, C-H. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions / C-H. Wu, S. Mohammadmoradi, J.Z. Chen et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2018. - Vol. 38. - P. e108–16.

93. Emathing, J.M. Advances in use of mouse models to study the renin-angiotensin system / J.M. Emathing, J.W. Nelson, S.B. Gurley // *Mol Cell Endocrinol.* - 2021. - Vol. 529. - P. 111255.

94. Xu, Y. The emerging role of angiotensinogen in cardiovascular diseases / Y. Xu, J. Rong, Z. Zhang // *J Cell Physiol.* - 2021. - Vol. 236(1). - P. 68-78.

95. Ren, L. Targeting angiotensinogen with RNA-based therapeutics / L. Ren, K.M.M. Colafella, D.M. Bovée et al. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2020. - Vol. 29. - P. 180–189.

96. Benigni, A. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging / A. Benigni, P. Cassis, G. Remuzzi et al. // *EMBO Mol Med.* - 2010. - Vol. 2. - P. 247–257.

97. Senchenkova, E.Y. Roles of coagulation and fibrinolysis in angiotensin II enhanced microvascular thrombosis / E.Y. Senchenkova, J. Russell, C.T. Esmon et al. // *Microcirculation.* - 2014. - Vol. 21. - P. 401–407.

98. Hill, M.A. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease / M.A. Hill, Y. Yang, L. Zhang et al. // *Metabolism.* - 2021. - Vol. 119. - P. 154766.

99. Fiordelisi, A. NFkappaB is a Key Player in the Crosstalk between Inflammation and Cardiovascular Diseases / A. Fiordelisi, G. Iaccarino, C. Morisco // *Int J Mol Sci.* - 2019. - Vol. 20. - P. E1599.

100. Пыхтина, В.С. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов / В.С. Пыхтина, И.Д. Стражеско, М.В. Агальцов и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* - 2014. - №10 (3). - С. 312 - 316.

101. Husain, K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis / K. Husain, W. Hernandez, R.A. Ansari et al. // *World J Biol Chem.* - 2015. - Vol. 6. - P. 209–217.

102. Jeunemaitre, X. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev et al. // *Cell*. - 1992. - Vol. 71. - P. 169–180.

103. Purkait, P. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population / P. Purkait, K. Halder, S. Thakur et al. // *Clin Hypertens*. - 2017. - Vol. 23. - P. 12.

104. Jiang, X. Association between renin–angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study / X. Jiang, H. Sheng, J. Li et al. // *J Hum Hypertens*. - 2009. - Vol. 23. - P. 176–181.

105. Стецкая, Т.А. Ассоциация полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с повышенным риском развития мозгового инсульта у женщин / Т.А. Стецкая, О.Ю. Бушуева, И.В. Булгакова и др. // *Терапевтический Архив*. - 2014. - №12(86). - С. 66–71.

106. Gao, T. Association of polymorphisms in the AGT gene (M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population / T. Gao, L. Huang, Q. Fu et al. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. - 2015. - Vol. 16. - P. 681–686.

107. Hu, P.Y. T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of myocardial infarction: a meta-analysis / P.Y. Hu, Y.W. Wang, X.H. Pang et al. // *Genet Mol Res*. - 2015. - Vol. 14. - P. 3767–3774.

108. Wang, W-Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis / W-Z Wang // *J Geriatr Cardiol*. - 2013. - Vol. 10. - P. 59–65.

109. Kurland, L. Polymorphisms in the renin-angiotensin system and endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects / L. Kurland, H. Melhus, M. Sarabi et al. // *Clin Physiol*. - 2001. - Vol. 21. - P. 343–349.

110. Marco, J. Angiotensinogen gene T174M polymorphism: opposite relationships with essential hypertension and obesity in a homogeneous population from Majorca (Balearic Islands, Spain) // J. Marco, J.M. Zabay, M.A. García-Marco, et al. // *Nefrologia*. - 2005. - Vol. 25(6). - P. 629-636.

111. Procopciuc, L.M. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS) / L.M. Procopciuc, A. Sitar-Tăut, D. Pop et al. // *Eur J Intern Med.* - 2010. - Vol. 21. - P. 414–418.

112. Sheu, W.H. Angiotensinogen gene polymorphism is associated with insulin resistance in nondiabetic men with or without coronary heart disease / W.H. Sheu, W.J. Lee, C.Y. Jeng et al. // *Am Heart J.* - 1998. - Vol. 136. - P. 125–131.

113. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: <https://omim.org/entry/106180?search=ACE&highlight=ace> (дата обращения: 12.11.2019)

114. Maurer, M. New topics in bradykinin research / M. Maurer, M. Bader, M. Bas et al. // *Allergy.* - 2011. - Vol. 66. - P. 1397–1406.

115. Oeseburg, H. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence / H. Oeseburg, D. Iusuf, P. van der Harst et al. // *Hypertension.* - 2009. - Vol. 53. - P. 417–422.

116. 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.

117. Camós, S. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample / S. Camós, M.J. Cruz, F. Morell et al. // *Clin Chem Lab Med.* - 2012. - Vol. 50. - P. 1749–1753.

118. Aimo, A. Evaluation of pathophysiological relationships between renin-angiotensin and ACE-ACE2 systems in cardiovascular disorders: from theory to routine clinical practice in patients with heart failure / A. Aimo, G. Vergaro, C. Passino et al. // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* - 2021. - Vol. 58. - P. 530–545.

119. Liu, M. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis / M. Liu, J. Yi, W. Tang // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2021. - Vol. 22(1). - P. 1470320321995074.

120. Mulerova, T. A comparison of the genetic and clinical risk factors for arterial hypertension between indigenous and non-indigenous people of the Shoria Mountain

Region / T. Mulerova, M. Ogarkov, E. Uchasova et al. // *Clinical and Experimental Hypertension*. - 2018. - Vol. 40. - P. 324–331.

121. Wang, J. Association of laboratory parameters and genetic polymorphisms with ischemic stroke in Chinese Han population / J. Wang, Z. Sun, Y. Yang et al. // *Exp Ther Med*. - 2021. - Vol. 21. - P. 490.

122. Goyal, A. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke / A. Goyal, A. Saluja, K.N. Saraswathy et al. // *Neurology India*. - 2021. - Vol. 69. - P. 1217.

123. Yuan, H. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies / H. Yuan, X. Wang, Q. Xia et al. // *Int J Neurosci*. - 2016. - Vol. 126. - P. 488–498.

124. Malueka, R.G. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischaemic stroke / R.G. Malueka, E.K. Dwianingsih, S. Sutarni et al. // *International Journal of Neuroscience*. - 2018. - Vol. 128. - P. 697–704.

125. Nath, M. Association between Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion gene polymorphism with the risk of Hemorrhagic Stroke: A systematic review and Meta-Analysis of 53 studies / M. Nath, S. Misra, P. Talwar et al. // *Gene*. - 2021. - Vol. 790. - P. 145696.

126. Hemeed, R.N. Relationship of angiotensin converting enzyme (I/D) polymorphism (rs4646994) and coronary heart disease among a male Iraqi population with type 2 diabetes mellitus / R.N. Hemeed, F.J. Al-Tu'ma, D.A.F. Al-Koofee et al. // *J Diabetes Metab Disord*. - 2020. - Vol. 19. - P. 1227–1232.

127. Hmimech, W. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients / W. Hmimech, H.H. Idrissi, B. Diakite et al. // *BMC Res Notes*. - 2017. - Vol. 10. - P. 763.

128. Lv, Y. Angiotensin-Converting Enzyme Gene D/I Polymorphism in Relation to Endothelial Function and Endothelial-Released Factors in Chinese Women // Y. Lv, W. Zhao, L. Yu et al. // *Front Physiol*. - 2020. - Vol. 11. - P. 951.

129. Imbalzano, E. Clinical impact of angiotensin I converting enzyme polymorphisms in subjects with resistant hypertension / E. Imbalzano, M. Vatrano, S. Quartuccio et al. // *Mol Cell Biochem.* - 2017. - Vol. 430. - P. 91–98.

130. Merlo, S. Association of the ACE rs4646994 and rs4341 polymorphisms with the progression of carotid atherosclerosis in slovenian patients with type 2 diabetes mellitus / S. Merlo, J. Novák, N. Tkáčová et al. // *Balkan J Med Genet.* - 2016. - Vol. 18. - P. 37–42.

131. Rajkumari, S. Association of ACE I/D gene polymorphism and related risk factors in impaired fasting glucose and type 2 diabetes: a study among two tribal populations of North-East India / S. Rajkumari, S.S. Ningombam, V. Chhungi et al. // *Mol Biol Rep.* - 2021. Vol. 49. - P. 1037–1044.

132. Raza, S.T. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia / S.T. Raza, S. Abbas, Z. Siddiqi et al. // *Int J Mol Cell Med.* - 2017. - Vol. 6. - P. 121–130.

133. You, C.H. The relationship between ACE I/D polymorphism and HDL cholesterol / C.H. You, Y.S. Hong, J.Y. Kwak et al. // *J Prev Med Public Health.* - 2006. - Vol. 39. - P. 505–510.

134. Alshammary, A.F. Screening of Obese Offspring of First-Cousin Consanguineous Subjects for the Angiotensin-Converting Enzyme Gene with a 287-bp Alu Sequence / A.F. Alshammary, I.A. Khan // *J Obes Metab Syndr.* - 2021. - Vol. 30. - P. 63–71.

135. Khamlaoui, W. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensinogen (AGT M235T) polymorphisms with the risk of obesity in a Tunisian population / W. Khamlaoui, S. Mehri, S. Hammami et al. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2020. - Vol. 21. - P. 1470320320907820.

136. El-Kabbany, ZA. Screening of Egyptian obese children and adolescents for insertion/deletion (I/D) polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene / Z.A. El-Kabbany, R.T. Hamza, D.M. Shinkar et al. // *Int J Pediatr Adolesc Med.* - 2019. - Vol. 6. - p. 21–24.

137. Costa, P.B. Combination of ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms as a tool for prediction of obesity risk in children / P.B. Costa, L.C. Aranalde, P.E. Correia et al. // *Int J Obes.* - 2021. - Vol. 45. - P. 337–341.

138. Chiriaco, M. Female Sex and Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Insertion/Deletion Polymorphism Amplify the Effects of Adiposity on Blood Pressure / M. Chiriaco, D. Trico, S. Leonetti et al. // *Hypertension.* - 2022. - Vol. 79(1). - P. 36-46.

139. Carranza-González, L. ACE, APOA5, and MTP Gene Polymorphisms Analysis in Relation to Triglyceride and Insulin Levels in Pediatric Patients / L. Carranza-González, R.B.R. León-Cachón, M.A. González-Zavala // *Arch Med Res.* - 2018. - Vol. 49. - P. 94–100.

140. Fyhrquist, F. Telomere length is associated with ACE I/D polymorphism in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / F. Fyhrquist, A. Eriksson, O. Saijonmaa et al. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2013. - Vol. 14. - P. 227–234.

141. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: <https://omim.org/entry/163729?search=NOS3&highlight=nos3> (дата обращения: 12.11.2019).

142. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *Eur Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 829–837.

143. Magnifico, M.C. VLDL Induced Modulation of Nitric Oxide Signalling and Cell Redox Homeostasis in HUVEC / M.C. Magnifico, R.E. Oberkersch, A. Mollo et al. // *Oxid Med Cell Longev.* - 2017. - Vol. 2017. - P. 2697364.

144. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiological reviews.* - 2007. - Vol. 87(1). - P. 315–424.

145. Li, Q. Mechanisms and Consequences of eNOS Dysfunction in Hypertension / Q. Li, J-Y. Yon, H. Cai // *Journal of Hypertension.* - 2015. - Vol. 33. - P. 1128.

146. Manna, P. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies / P. Manna, S.K Jain // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2015. - Vol. 13. - P. 423–444.

147. Luo, Z. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis / Z. Luo, A. Jia, Z. Lu et al. // *Postgraduate Medical Journal*. - 2019. - Vol. 95. - P. 361–371.

148. Yaribeygi, H. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus / H. Yaribeygi, T. Sathyapalan, S.L. Atkin // *Oxid Med Cell Longev*. - 2020. - Vol. 2020. - P. 8609213.

149. Tian, R. Association Between Oxidative Stress and Peripheral Leukocyte Telomere Length in Patients with Premature Coronary Artery Disease / R. Tian, L-N. Zhang, T-T. Zhang et al. // *Med Sci Monit*. - 2017. - Vol. 23. - P. 4382–4390.

150. Bahadoran, Z. Role of Nitric Oxide in Insulin Secretion and Glucose Metabolism / Z. Bahadoran, P. Mirmiran, A. Ghasemi // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. - 2020. - Vol. 31. - P. 118–130.

151. Veldman, B.A. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide / B.A. Veldman, W. Spiering, P.A. Doevendans // *J Hypertens*. - 2002. - Vol. 20. - P. 2023–2027.

152. Mahmoodi, K. Association of Nitric Oxide Levels and Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism with Coronary Artery Disease in the Iranian Population / K. Mahmoodi, L. Nasehi, E. Karami et al. // *Vasc Specialist Int*. - 2016. - Vol. 32. - P. 105–112.

153. Maurer, P. Polymorphism eNOS Glu298Asp modulates the inflammatory response of human peripheral blood mononuclear cells / P. Maurer, F. Barbisan, V.F. Azzolin et al. // *Cytokine*. - 2020. - Vol. 125. - P. 154812.

154. Campedelli, F.L. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis / F.L. Campedelli, K.S.F. E. Silva, D.A. Rodrigues et al. // *Genet Mol Res*. - 2017. - Vol. 16. - P. 10.

155. Kumar, A. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis / A. Kumar, S. Misra, P. Kumar et al. // *Neurol India*. - 2017. - Vol. 65. - P. 22–34.

156. Jalel, A. Association of BgIII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene With Stroke Susceptibility in Tunisian Patients

$\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke / A. Jalel, F. Midani, S.H. Fredj // *Biol Res Nurs.* - 2021. - Vol. 23. - P. 408–417.

157. Akhter, M.S. Screening of the NOS3 gene identifies the variants 894G/T, 1998C/G and 2479G/A to be associated with acute onset ischemic stroke in young Asian Indians / M.S. Akhter, A. Biswas, H. Rashid // *J Neurol Sci.* - 2014. - Vol. 344. - P. 69–75.

158. ALrefai, A.A. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications / A.A. ALrefai, M.S.E-D Habib, R.I. Yaseen et al. // *Mol Cell Biochem.* - 2016. - Vol. 421. - P. 103–110.

159. Lambrinoudaki, I. Subclinical atherosclerosis and vascular stiffness in premenopausal women: association with NOS3 and CYBA polymorphisms / I. Lambrinoudaki, P. Chatzivasileiou, S. Stergiotis et al. // *Heart Vessels.* - 2018. - Vol. 33. - P. 1434–1444.

160. Yatera, Y. Severe dyslipidaemia, atherosclerosis, and sudden cardiac death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet / Y. Yatera, K. Shibata, Y. Furuno et al. // *Cardiovascular Research.* - 2010. - Vol. 87. - P. 675–682.

161. Teixeira, T.G. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women / T.G. Teixeira, R.A. Tibana, D.C. Nascimento et al. // *Clin Physiol Funct Imaging.* - 2016. - Vol. 36. - P. 482–489.

162. Fattakhov, N.S. Association of Glu298Asp Polymorphism of Endothelial NO Synthase Gene with Metabolic Syndrome Development: a Pilot Study / N.S. Fattakhov, D.A. Skuratovskaya, M.A. Vasilenko et al. // *Bull Exp Biol Med.* - 2017.- Vol. 162. - P. 615–618.

163. Delli Muti, N. Diabetes mellitus and late-onset hypogonadism: the role of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism / N. Delli Muti, G. Tirabassi, G.R. Lamonica // *Andrologia.* - 2015. - Vol. 47. - P. 867–871.

164. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: <https://omim.org/entry/191160?search=TNF&highlight=tnf> (дата обращения: 15.11.2019).

165. Геномный браузер Ensembl. URL: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs361525;vdb=variation (дата обращения: 15.11.2019).

166. Włodarczyk, M. TNF- α G-308A genetic variants, serum CRP-hs concentration and DNA damage in obese women / M. Włodarczyk, M. Ciebiera, G. Nowicka et al. // *Mol Biol Rep.* - 2020. - Vol. 47. - P. 855–866.

167. Akash, M.S.H. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M.S.H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *J Cell Biochem.* - 2018. - Vol. 119. - P. 105–110.

168. Leyane, T.S. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation / T.S. Leyane, S.W. Jere, N.N. Houreld // *Int J Mol Sci.* - 2022. - Vol. 23(13). - P. 7273.

169. Bertin, E. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients / E. Bertin, P. Nguyen, M. Guenounou et al. // *Diabetes Metab.* - 2000. - Vol. 26(3). - P. 178-182.

170. Tzanavari, T. TNF-alpha and obesity / T. Tzanavari, P. Giannogonas, K.P. Karalis // *Curr Dir Autoimmun.* - 2010. - Vol. 11. - P. 145-156.

171. Patel, R. Genetic variants of tumor necrosis factor- α and its levels: A correlation with dyslipidemia and type 2 diabetes susceptibility / R. Patel, S.P. Palit, N. Rathwa et al. // *Clin Nutr.* - 2019. - Vol. 38. - P. 1414–1422.

172. Verma, M.K. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension / M.K. Verma, A. Jaiswal, P. Sharma et al. // *J Med Life.* - 2019. - Vol. 12. - P. 253–259.

173. Yi, L. Pentraxin 3, TNF- α , and LDL-C Are Associated With Carotid Artery Stenosis in Patients With Ischemic Stroke / L. Yi, J. Tang, C. Shi et al. // *Front Neurol.* - 2020. - Vol. 10. - P. 1365.

174. Han, W. The Association Between Sortilin and Inflammation in Patients with Coronary Heart Disease / W. Han, Z. Wei, H. Zhang et al. // *J Inflamm Res.* - 2020. - Vol. 13. - P. 71–79.

175. Mehaffey, E. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension / E. Mehaffey, D.S.A. Majid // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2017. - Vol. 313. - P. F1005–F1008.

176. Mondal, S. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview / S. Mondal, N. Adhikari, S. Banerjee et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* - 2020. - Vol. 194. - P. 112260.

177. Mattos, B.R. TNF- α inhibition decreases MMP-2 activity, reactive oxygen species formation and improves hypertensive vascular hypertrophy independent of its effects on blood pressure / B.R. Mattos, G.F. Bonacio, T.R. Vitorino et al. // *Biochem Pharmacol.* - 2020. - Vol. 180. - P. 114121.

178. Walsh, J.M. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women / J.M. Walsh, C.A. McGowan, J.A. Byrne et al. // *Cytokine.* - 2013. - Vol. 64. - P. 208–212.

179. O'Donovan, A. Cumulative Inflammatory Load Is Associated with Short Leukocyte Telomere Length in the Health, Aging and Body Composition Study / A. O'Donovan, M.S. Pantell, E. Puterman et al. // *PLoS One.* - 2011. - Vol. 6. - P. e19687.

180. Lyu, L. TNF α Mediates the Interaction of Telomeres and Mitochondria Induced by Hyperglycemia: A Rural Community-Based Cross-Sectional Study / L. Lyu, S. He, H. Zhang et al. // *Oxid Med Cell Longev.* - 2020. - Vol. 2020. - P. 8235873.

181. Oki, E. Polymorphisms of the TNF- α gene interact with plasma fatty acids on inflammatory biomarker profile: a population-based, cross-sectional study in São Paulo, Brazil / E. Oki, M.N. Norde, A.A.F. Carioca et al. // *Br J Nutr.* - 2017. - Vol. 117. - P. 1663–1673.

182. Niu, Y-M. Systematic Review by Multivariate Meta-analyses on the Possible Role of Tumor Necrosis Factor- α Gene Polymorphisms in Association with Ischemic Stroke / Y-M. Niu, H. Weng, C. Zhang et al. // *Neuromolecular Med.* - 2015. - Vol. 17. - P. 373–384.

183. Kumar, P. Association between Tumor Necrosis Factor- α (-238G/A and -308G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / P. Kumar, S. Misra, A. Kumar et al. // Pulse (Basel). - 2016. - Vol. 3. - P. 217–228.

184. Song, D. Associations of TNF α -308G/A and TNF α -238G/A Polymorphisms with Ischemic Stroke in East Asians and Non-East Asians: A Meta-Analysis / D. Song, D. Cheng // Genet Test Mol Biomarkers. - 2017. - Vol. 21. - P. 10–16.

185. Huang, R. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: a systematic review and meta-analysis / R. Huang, S-R. Zhao, Y. Li et al. // BMC Med Genet. - 2020. - Vol. 21. - P. 29.

186. Costa-Urrutia, P. Genetic Obesity Risk and Attenuation Effect of Physical Fitness in Mexican-Mestizo Population: a Case-Control Study / P. Costa-Urrutia, C. Abud, V. Franco-Trecu et al. // Annals of Human Genetics. - 2017. - Vol. 81. - P. 106–116.

187. Yu, G-I. Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter polymorphisms with overweight/obesity in a Korean population / G-I. Yu, E. Ha, S-H. Park // Inflamm Res. - 2011. - Vol. 60. - P. 1099–1105.

188. Joffe, YT. The tumor necrosis factor- α gene -238G>A polymorphism, dietary fat intake, obesity risk and serum lipid concentrations in black and white South African women / Y.T. Joffe, L. van der Merwe, J. Evans et al. // Eur J Clin Nutr. - 2012. - Vol. 66. - P. 1295–1302.

189. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: <https://omim.org/entry/120361?search=mmp9&highlight=mmp9> (дата обращения: 20.11.2019)

190. Meschiari, C.A. The impact of aging on cardiac extracellular matrix / C.A. Meschiari, O.K. Ero, H. Pan et al. // Geroscience. - 2017. - Vol. 39. - P. 7–18.

191. Padmanabhan, I.R. Matrix metalloproteinase-9-dependent mechanisms of reduced contractility and increased stiffness in the aging heart / I.R. Padmanabhan, Y.A. Chiao, E.R. Flynn et al. // Proteomics Clin Appl. - 2016. - Vol. 10. - P. 92–107.

192. Yabluchanskiy, A. Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction / A. Yabluchanskiy, Y. Ma, Y.A. Chiao et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2014. - Vol. 306(10). - P. H1398-1407.

193. Newby, A.C. Metalloproteinase production from macrophages – a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction / A.C. Newby // *Experimental Physiology*. - 2016. - Vol. 101. - P. 1327–1337.

194. Zhou, L. Correlation between acute myocardial infarction complicated with cerebral infarction and expression levels of MMP-2 and MMP-9 / L. Zhou, D-Q. Kou // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2019. - Vol. 23. - P. 297–302.

195. Yu, Y-W. Screening and Identification of Potential Hub Genes in Myocardial Infarction Through Bioinformatics Analysis / Y-W. Yu, Y-J. Xue, L-L. Qian et al. // *Clin Interv Aging*. - 2020. - Vol. 15. - P. 2233–2243.

196. Iyer, R.P. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction / R.P. Iyer, M. Jung, M.L. Lindsey et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2016. - Vol. 311. - P. H190–198.

197. Walter, L. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) limits reactive oxygen species (ROS) accumulation and DNA damage in colitis-associated cancer / L. Walter, B. Canup, A. Pujada et al. // *Cell Death Dis*. - 2020. - Vol. 11. - P. 767.

198. Li, L. Identification of key genes and pathways associated with obesity in children / L. Li, G. Wang, N. Li et al. // *Exp Ther Med*. - 2017. - Vol. 14. - P. 1065–1073.

199. Ritter, A.M.V. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling –a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension / A.M.V Ritter, A.P. de Faria, N. Barbaro et al. // *Blood Pressure*. - 2017. - Vol. 26. - P. 122–129.

200. Hernandez-Anzaldo, S. Novel Role for Matrix Metalloproteinase 9 in Modulation of Cholesterol Metabolism / S. Hernandez-Anzaldo, V. Brglez, B. Hemmeryckx et al. // *J Am Heart Assoc*. - 2016. - Vol. 5. - P. e004228.

201. Lord, J.R. How matrix metalloproteinase (MMP)-9 (rs3918242) polymorphism affects MMP-9 serum concentration and associates with autism spectrum disorders: A case-control study in Iranian population / J.R. Lord, F. Mashayekhi, Z. Salehi // *Dev Psychopathol*. - Vol. 34(3). - P. 882-888.

202. He, T. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis / T. He, J. Wang, X.L. Wang et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2017. - Vol. 26(5). - P. 1136-1143.

203. Wu, G. Influence of the Matrix Metalloproteinase 9 Geners3918242 Polymorphism on Development of Ischemic Stroke: A Meta-analysis / G. Wu, H. Cai, G. Li et al. // *World Neurosurg.* - 2020. - Vol. 133. - P. e31–61.

204. Yi, X. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke severity and early neurologic deterioration in patients with atrial fibrillation / X. Yi, Q. Zhou, G. Sui et al. // *Brain Behav.* - 2019. - Vol. 9. - P. e01291.

205. Wang, L. Association of Matrix Metalloproteinase 9 and Cellular Fibronectin and Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / Wang L, Deng L, Yuan R et al. // *Front Neurol.* - 2020. - Vol. 11. - P. 523506.

206. Yi, X. Interactions among variants in P53 apoptotic pathway genes are associated with neurologic deterioration and functional outcome after acute ischemic stroke / Yi X, Zhou Q, Sui G et al. // *Brain Behav.* - 2021. - Vol. 11. - P. e01492.

207. Morgan, A.R. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease / A.R. Morgan, B. Zhang, W. Tapper et al. // *J Mol Med.* - 2003. - Vol. 81. - P. 321–326.

208. Qin, L.M. Association between matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and development of coronary artery disease in a Chinese population / L.M. Qin, G.M. Qin, X.H. Shi et al. // *Genet Mol Res.* - 2016. - Vol. 15(2). - P. 10.

209. Watson, C. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme / C. Watson, J.P. Spiers, M. Waterstone et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2021. - Vol. 21. - P. 87.

210. Andrade, V.L. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity / V.L. Andrade, K.S. Fernandes, A.A. Bosco et al. // *DNA Cell Biol.* - 2012. - Vol. 31. - P. 1054–1057.

211. Yadav, S.S. High serum level of matrix metalloproteinase 9 and promoter polymorphism - 1562 C:T as a new risk factor for metabolic syndrome / S.S. Yadav, R.K. Mandal, M.K. Singh et al. // *DNA Cell Biol.* - 2014. - Vol. 33. - P. 816–822.

212. Mazzotti, D.R. Association of APOE, GCP II and MMP9 polymorphisms with common diseases and lipid levels in an older adult/elderly cohort / D.R. Mazzotti, C.C. Singulane, V.K. Ota et al. // *Gene.* - 2014. - Vol. 535. - P. 370–375.

213. Онлайн-каталог Менделевского наследования у человека. URL: [<https://omim.org/entry/608508?search=cyba&highlight=cyba>] (дата обращения: 23.11.2019).

214. Геномный браузер Ensembl. URL: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:88646328-88647328;v=rs4673;vdb=variation;vf=923333445 (дата обращения: 23.11.2019).

215. Stasia, M.J. CYBA encoding p22phox, the cytochrome b558 alpha polypeptide: gene structure, expression, role and physiopathology / M.J. Stasia // *Gene.* - 2016. - Vol. 586. - P. 27–35.

216. Chocry, M. The NADPH Oxidase Family and Its Inhibitors / M. Chocry, L. Leloup // *Antioxidants & Redox Signaling.* - 2020. - Vol. 33. - P. 332–353.

217. Salazar, G. NADPH Oxidases and Mitochondria in Vascular Senescence / G. Salazar // *Int J Mol Sci.* - 2018. - Vol. 19. - P. 1327.

218. Cuevas, S. Genetic polymorphisms associated with reactive oxygen species and blood pressure regulation / S. Cuevas, V.A.M. Villar, P.A. Jose // *Pharmacogenomics J.* - 2019 - Vol. 19. - P. 315–336.

219. Lucas, C.P. Sources and Effects of Oxidative Stress in Hypertension / C.P. Lucas, H.O.-P. Gustavo // *Current Hypertension Reviews.* - 2020. - Vol. 16. - P. 166–180.

220. Mozos, I. Crosstalk between Oxidative and Nitrosative Stress and Arterial Stiffness / I. Mozos, C.T. Luca // *Curr Vasc Pharmacol.* - 2017. - Vol. 15. - P. 446–456.

221. Incalza, M.A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D’Oria, A. Natalicchio et al. // *Vascul Pharmacol.* - 2018. - Vol. 100. - P. 1–19.

222. Förstermann, U. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circ Res.* - 2017. - Vol. 120. - P. 713–735.

223. Seo, E. Reactive oxygen species-induced changes in glucose and lipid metabolism contribute to the accumulation of cholesterol in the liver during aging / Seo E, Kang H, Choi H et al. // *Aging Cell.* - 2019. - Vol. 18(2). - P. e12895.

224. Gerber, P.A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus / P.A. Gerber, G.A. Rutter // *Antioxid Redox Signal.* - 2017. - Vol. 26. - P. 501–518.

225. Di Meo, S. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources / S. Di Meo, S. Iossa, P. Venditti // *J Endocrinol.* - 2017. - Vol. 233. - P. R15–42.

226. Correia-Melo, C. Telomeres, oxidative stress and inflammatory factors: partners in cellular senescence? / C. Correia-Melo, G. Hewitt, J.F. Passos // *Longev Healthspan.* - 2014. - Vol. 3. - P. 1.

227. Pejenaute, Á. NADPH Oxidase Overactivity Underlies Telomere Shortening in Human Atherosclerosis / Á. Pejenaute, A. Cortés, J. Marqués et al. // *Int J Mol Sci.* - 2020. - Vol. 21. - P. 1434.

228. Pourgholi, L. The association between CYBA gene C242T variant and risk of metabolic syndrome / L. Pourgholi, F. Pourgholi, S. Ziaee et al. // *Eur J Clin Invest.* - 2020. - Vol. 50. - P. e13275.

229. Schreiber, R. CYBA C242T polymorphism is associated with obesity and diabetes mellitus in Brazilian hypertensive patients / R. Schreiber, M.C. Ferreira-Sae, A.C. Tucunduva et al. // *Diabet Med.* - 2012. - Vol. 29. - P. e55-61.

230. Xu, Q. Polymorphisms of C242T and A640G in CYBA gene and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis / Q. Xu, F. Yuan, X. Shen et al. // *PLoS ONE.* - 2014. - Vol. 9. - P. e84251.

231. Hashad, I.M. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22phox gene reduces the risk of coronary artery disease in a random sample of Egyptian population /

I.M. Hashad, M.F. Abdel Rahman, S.M. Abdel-Maksoud et al. // *Mol Biol Rep.* - 2014. - Vol. 41. - P. 2281–2286.

232. Mazaheri, M. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: A case-control study and a computational analysis / M. Mazaheri, M. Karimian, M. Behjati et al. // *Ir J Med Sci.* - 2017. - Vol. 186. - P. 921–928.

233. Buraczynska, M. Association between p22PHOX gene C242T polymorphism and hypertension in end-stage kidney disease patients / M. Buraczynska, B. Drop, J. Jacob et al. // *J Hum Hypertens.* - 2020. - Vol. 35. - P. 49 - 54.

234. Ji, Y. Relationship between C242T polymorphism and arterial stiffness in an apparently healthy population / Y. Ji, J. Ge, Z. Zhu et al. // *Journal of Human Hypertension.* - 2016. - Vol. 30. - P. 488–492.

235. Belsky, D.W. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm / D.W. Belsky, A. Caspi, L. Arseneault et al. // *Elife.* - 2020. - Vol. 9. - P. e54870.

236. Belsky, D.W. Eleven Telomere, Epigenetic Clock, and Biomarker-Composite Quantifications of Biological Aging: Do They Measure the Same Thing? / D.W. Belsky, T.E. Moffitt, A.A. Cohen et al. // *American Journal of Epidemiology.* - 2018. - Vol. 187. - P. 1220–1230.

237. Bell, C.G. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations / C.G. Bell, R. Lowe, P.D. Adams et al. // *Genome Biol.* - 2019. - Vol. 20. - P. 249.

238. Levine, M.E. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan / M.E. Levine, A.T. Lu, A. Quach et al. // *Aging (Albany NY).* - 2018. - Vol. 10. - P. 573–591.

239. Ren, X. RNAAgeCalc: A multi-tissue transcriptional age calculator / X. Ren, P.F. Kuan // *PLoS One.* - 2020. - Vol. 15. - P. e0237006.

240. Enroth, S. Protein profiling reveals consequences of lifestyle choices on predicted biological aging / S. Enroth, S.B. Enroth, Å. Johansson et al. // *Sci Rep.* - 2015. - Vol. 5. - P. 17282.

241. Belsky, D.W. Impact of early personal-history characteristics on the Pace of Aging: implications for clinical trials of therapies to slow aging and extend healthspan / D.W. Belsky, A. Caspi, H.J. Cohen et al. // *Aging Cell*. - 2017. - Vol. 16. - P. 644–651.

242. Mamoshina, P. Blood Biochemistry Analysis to Detect Smoking Status and Quantify Accelerated Aging in Smokers / P. Mamoshina, K. Kochetov, F. Cortese et al. // *Sci Rep*. - 2019. - Vol. 9. - P.142.

243. Galkin, F. Human microbiome aging clocks based on deep learning and tandem of permutation feature importance and accumulated local effects / F. Galkin, A. Aliper, E. Putin et al. // *iScience*. - 2018. - Vol. 23(6). - P. 101199.

244. Bobrov, E. PhotoAgeClock: deep learning algorithms for development of non-invasive visual biomarkers of aging / E. Bobrov, A. Georgievskaya, K. Kiselev et. al. // *Aging (Albany NY)*. - 2018. - Vol. 10. - P. 3249–3259.

245. Орлова, Я.А. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин / Я.А. Орлова, А.Г. Плисюк, Г.О. Долгушин и др. // *Профилактическая медицина*. - 2023. - №26(7). - С. 96-102.

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

247. Poznyak, A.V. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD / A.V. Poznyak, D. Bharadwaj, G. Prasad et al. // *Int J Mol Sci*. - 2021. - Vol. 22. - P. 6702.

248. Hu PY, Wang YW, Pang XH, Wang HW. T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:3767–74.

249. Srivastava, P. Improvement in Angiotensin 1-7 precedes and correlates with improvement in Arterial stiffness and endothelial function following Renin-Angiotensin system inhibition in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension / P. Srivastava, S. Badhwar, D.S. Chandran et al. // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. - 2020. - Vol. 14. - P. 1253–1263.

250. Meza, C.A. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? / C.A. Meza, J.D. La Favor, D-H. Kim et al. // *Int J Mol Sci.* - 2019. - Vol. 20(15). - P. 3775.

251. Zhu, B. An association between the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and premature coronary artery disease: a meta-analysis / B. Zhu, X. Si, Y. Gong et al. // *Oncotarget.* - 2017. - Vol. 8. - P.77990–77998.

252. Misra, S. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of 29 studies / S. Misra, P. Talwar, A. Kumar et al. // *Gene.* - 2018. - Vol. 672. - P. 180–194.

253. Rodríguez-Pérez, J.M. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients / J.M. Rodríguez-Pérez, G. Vargas-Alarcón, R. Posadas-Sánchez et al. // *Genet Mol Res.* - 2016. - Vol. 15. - P. 15017776.

254. Molina, M.N. Emerging Role of Nitric Oxide and Heat Shock Proteins in Insulin Resistance / M.N. Molina, L. Ferder, W. Manucha et al. // *Curr Hypertens Rep.* - 2016. - Vol. 18. - P. 1.

255. Król, M. Human Nitric Oxide Synthase—Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases / M. Król, M. Kepinska // *Int J Mol Sci.* - 2020. - Vol. 22. - P. 56.

256. Hannocks, M-J. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes / M-J. Hannocks, X. Zhang, H. Gerwien et al. // *Matrix Biology.* - 2019. - Vol. 75–76. - P. 102–113.

257. Gregor, M.F. Inflammatory mechanisms in obesity / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil // *Annu Rev Immunol.* - 2011. - Vol. 29. - P. 415–445.

258. Rocha, V.Z. Cholesterol and inflammation: The lesser the better in atherothrombosis / V.Z. Rocha, R.D. Santos // *European Journal of Preventive Cardiology.* - 2018. - Vol. 25. - P. 944–947.

259. Opstad, T.B. The MMP-9 -1562 C/T Polymorphism in the Presence of Metabolic Syndrome Increases the Risk of Clinical Events in Patients with Coronary Artery Disease / T.B. Opstad, H. Arnesen, A.Å. Pettersen et al. // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9. - P. e106816.

260. Xu, Y. Impact of matrix metalloproteinase 9 rs3918242 genetic variant on lipid-lowering efficacy of simvastatin therapy in Chinese patients with coronary heart disease / Y. Xu, Y. Wang, J. Zhi et al. // *BMC Pharmacol Toxicol.* - 2017. - Vol. 18. - P. 28.

261. Chia, C.W. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk / C.W. Chia, J.M. Egan, L. Ferrucci // *Circ Res.* - 2018. - Vol. 123. - P. 886–904.

262. Yu, J. Association Between Glucose Metabolism And Vascular Aging In Chinese Adults: A Cross-Sectional Analysis In The Tianning Cohort Study / J. Yu, H. Sun, F. Shang et al. // *Clin Interv Aging.* - 2019. - Vol. 14. - P. 1937–1946.

263. Nakamura, S. Age-associated decline of monocyte insulin sensitivity in diabetic and healthy individuals / S. Nakamura, K. Mori, H. Okuma et al. // *Diab Vasc Dis Res.* - 2021. - Vol. 18. - P. 1479164121989281.

264. Dziegielewska-Gęsiak, S. Are insulin-resistance and oxidative stress cause or consequence of aging / S. Dziegielewska-Gęsiak, D. Stołtny, A. Brożek et al. // *Exp Biol Med.* - 2020. - Vol. 245. - P. 1260–1267.

265. 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.

266. Di Pino, A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents / A. Di Pino, R.A. DeFronzo // *Endocr Rev.* - 2019. - Vol. 40. - P. 1447–1467.

267. Urbina, E.M. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults / E.M. Urbina, Z. Gao, P.R. Khoury et al. // *Diabetologia.* - 2012. - Vol. 55. - P. 625–631.

268. Halim, M. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes) / M. Halim, A. Halim // *Diabetes Metab Syndr.* - 2019. - Vol. 13. - P. 1165–1172.

269. Dudinskaya, E.N. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes / E.N. Dudinskaya, O.N. Tkacheva, N.V. Brailova et al. // *Probl Endokrinol.* - 2020. - Vol. 66. - P. 35–44.

270. Franco, O.H. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease / O.H. Franco, E.W. Steyerberg, F.B. Hu et al. // *Arch Intern Med.* - 2007. - Vol. 167. - P.1145–1151.

271. Rehman, K. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? / K. Rehman, M.S.H. Akash // *J Cell Biochem.* - 2017. - Vol. 118. - P. 3577–3585.

272. Assar, M.E. Diabetes and ageing-induced vascular inflammation / M.E. Assar, J. Angulo, L. Rodríguez-Mañas // *J Physiol.* - 2016. - Vol. 594. - P. 2125–2146.

273. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano et al. // *European Heart Journal.* - 2020. - Vol. 41. - P. 111–188.

274. Pereira, T. Measurement of arterial stiffness and vascular aging in community pharmacies-The ASINPHAR@2action project / T. Pereira, E. Paulino, S. Maximiano et al. // *J Clin Hypertens.* - 2019. - Vol. 21. - P. 813–821.

275. Si, X-B. Relationship between blood lipid and arterial stiffness in hypertension / X-B. Si, W. Liu // *Clin Invest Med.* - 2019. - Vol. 42. - P. E47–55.

276. Marchio, P. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation / P. Marchio, S. Guerra-Ojeda, J.M. Vila et al. // *Oxid Med Cell Longev.* - 2019. - Vol. 2019. - P. 8563845.

277. Izumida, T. Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation / T. Izumida, Y. Nakamura, Y. Hino et al. // *J Atheroscler Thromb.* - 2020. - Vol. 27. - P. 319–330.

278. Morgan, A.E. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation / A.E. Morgan, K.M. Mooney, S.J. Wilkinson et al. // *Ageing Res Rev.* - 2016. - Vol. 27. - P. 108–124.

279. Johnson, A.A. The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease / A.A. Johnson, A. Stolzing // *Aging Cell.* - 2019. - Vol. 18(6). - P. e13048.

280. Xia, X. Molecular and phenotypic biomarkers of aging / X. Xia, W. Chen, J. McDermott et al. // *F1000Res.* - 2017. - Vol. 6. - P. 860.

281. Daniels, L.B. Cardiovascular health of nonagenarians in southern Italy: a cross-sectional, home-based pilot study of longevity / L.B. Daniels, P. Antonini, R. Marino et al. // *J Cardiovasc Med.* - 2020. - Vol. 21. - P. 89–98.

282. Lemke, E. Cardiovascular health is associated with the epigenetic clock in the Berlin Aging Study II (BASE-II) / E. Lemke, V.M. Vetter, N. Berger et al. // *Mech Ageing Dev.* - 2022. - Vol. 201. - P. 111616.

283. Wu, S. Aging, Arterial Stiffness, and Blood Pressure Association in Chinese Adults / S. Wu, C. Jin, S. Li et al. // *Hypertension.* - 2019. - Vol. 73. - P. 893–899.

284. Battistoni, A. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment / A. Battistoni, A. Michielon, G. Marino et al. // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* - 2020. - Vol. 27. - P. 299–308.

285. Fuchs, F.D. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease / F.D. Fuchs, P.K. Whelton // *Hypertension.* - 2020. - Vol. 75. - P. 285–292.

286. Buford, T.W. Hypertension and Aging / T.W. Buford // *Ageing Res Rev.* - 2016. - Vol. 26. - P. 96–111.

287. Yu, H.T. T cell senescence and cardiovascular diseases / H.T. Yu, S. Park, E-C. Shin et al. // *Clin Exp Med.* - 2016. - Vol. 16. - P. 257–263.

288. Liu, P. Telomere length and associated factors in older adults with hypertension / P. Liu, Y. Zhang, L. Ma // *J Int Med Res.* - 2019. - Vol. 47. - P. 5465–5474.

289. You, S. Prognostic Significance of Blood Urea Nitrogen in Acute Ischemic Stroke / S. You, D. Zheng, C. Zhong et al. // *Circ J.* - 2018. - Vol. 82. - P. 572–578.

290. Peng, R. Blood urea nitrogen, blood urea nitrogen to creatinine ratio and incident stroke: The Dongfeng-Tongji cohort / R. Peng, K. Liu, W. Li et al. // *Atherosclerosis*. - 2021. - Vol. 333. - P. 1–8.

291. Xie, Y. Blood urea nitrogen and risk of insulin use among people with diabetes / Y. Xie, B. Bowe, T. Li et al. // *Diab Vasc Dis Res*. - 2018. - Vol. 15. - P. 409–416.

292. Jiang, H. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study / H. Jiang, J. Li, K. Yu et al. // *Sci Rep*. - 2017. - Vol. 7. - P. 9987.

293. Patel, S. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies / S. Patel, A. Rauf, H. Khan et al. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. - 2017. - Vol. 94. - P. 317–325.

294. Zhu, X. Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio and Long-Term Mortality in Patients with Acute Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis / X. Zhu, I. Cheang, S. Liao et al. // *Cardiorenal Med*. - 2020. - Vol. 10. - P. 415–428.

295. Nascimento, C.M. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise / C.M. Nascimento, M. Ingles, A. Salvador-Pascual et al. // *Free Radic Biol Med*. - 2019. - Vol. 132. - P. 42–49.

296. Lopes, S. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis / S. Lopes, V. Afreixo, M. Teixeira et al. // *J Hypertens*. - 2021. - Vol. 39. - P. 214–222.

297. Ekonomov, A.L. Actuarial Aging Rate Is Not Constant within the Human Life Span / A.L. Ekonomov, C.L. Rudd, A.J. Lomakin // *GER*. - 1989. - Vol. 35. - P. 113–120.

298. Horiuchi, S. Postmenopausal Acceleration of Age-Related Mortality Increase / S. Horiuchi // *The Journals of Gerontology: Series A*. - 1997. - Vol. 52A. - P. B78–92.

299. Ueno, L.M. Biomarkers of Aging in Women and the Rate of Longitudinal Changes / L.M. Ueno, Y. Yamashita, T. Moritani et al. // *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*. - 2003. - Vol. 22. - P. 37–46.

300. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №6. - С. 7-122.