

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ AGT, ACE, NOS3 С СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Акопян^{1,2}, К.И. Кириллова¹, И.Д. Стражеско^{1,2}, Л.М. Самоходская¹, С.Л. Леонов³, Е.М. Гельфанд³, А.Г. Сорокина¹, Я.А. Орлова¹

¹ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, Барнаул, Российская Федерация

Актуальность. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение продукции оксида азота (NO) приводят к изменениям артериальной стенки, которые создают метаболически и ферментативно благоприятную среду для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние полиморфизма генов, кодирующих белки, которые участвуют в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и обеспечении биодоступности NO, на параметры состояния артериальной стенки (скорость пульсовой волны, толщину комплекса интима-медиа, эндотелийзависимую вазодилатацию, наличие атеросклеротических бляшек) и факторы риска ССЗ изучено недостаточно. **Цель** — изучение связи полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3 с параметрами артериальной стенки: скоростью пульсовой волны, толщиной комплекса интима-медиа, эндотелийзависимой вазодилатацией, наличием атеросклеротических бляшек и факторами риска ССЗ у относительно здоровых людей. **Методы.** С помощью межгруппового анализа и построения моделей множественной логистической регрессии мы изучили связь полиморфизма с.521C>T гена AGT, Ins>Del гена ACE, с.894G>T гена NOS3 с параметрами изменения артериальной стенки и факторами риска ССЗ у 160 относительно здоровых человек разного возраста. **Результаты.** Выявлена связь генотипа CT полиморфизма с.521C>T гена AGT с более низкими значениями систолического артериального давления (САД) ($p=0,013$) и центрального САД ($p=0,029$), более высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИПФР-1) ($p=0,027$). Выявлена связь генотипа DD полиморфизма Ins>Del гена ACE с более высоким отношением объема талии к объему бедер ($p=0,044$), меньшим уровнем липопротеидов высокой плотности ($p=0,01$), меньшими показателями эндотелийзависимой вазодилатации ($p=0,042$), чаще встречающейся эндотелиальной дисфункцией ($p=0,026$). Отмечалась связь генотипа GG полиморфизма с.894G>T гена NOS3 с более высокими уровнями центрального САД ($p=0,022$) и центрального среднего АД ($p=0,033$), общего холестерина ($p=0,025$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($p=0,014$), ИПФР-1 ($p=0,042$), большей частотой эндотелиальной дисфункции ($p=0,007$), альбуминурии ($p=0,032$) и инсулинорезистентности ($p=0,03$). **Заключение.** Выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов ACE, NOS3 с эндотелиальной дисфункцией, метаболическим статусом.

Ключевые слова: артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм гена AGT, полиморфизм гена ACE, полиморфизм гена NOS3.

(Для цитирования: Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Леонов С.Л., Гельфанд Е.М., Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3 с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая практика. 2020;11(1):30–41. doi: 10.17816/clinpract18572)

ASSOCIATION OF THE AGT, ACE, NOS3 POLYMORPHISM WITH SUBCLINICAL ARTERIAL WALL CHANGES AND CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS

A.A. Akopyan^{1,2}, K.I. Kirillova¹, I.D. Strazhesko^{1,2}, L.M. Samokhodskaya¹, S.L. Leonov³, E.M. Gelfand³, A.G. Sorokina¹, I.A. Orlova¹

¹ Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Russian Gerontology Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Polzunov Altai State Technical University, Barnaul, Russian Federation

Background. Renin-Angiotensin-Aldosterone System activation (RAAS) and nitric oxide (NO) reduction lead to the changes in the arterial wall, which, in turn, create a favourable environment for the development of cardiovascular diseases (CVD). There is only limited knowledge of the influence of proteins participating in the RAAS activation and providing NO bioavailability on the parameters of the arterial wall state (pulse wave velocity (PWV), carotid artery intima-media thickness (cIMT), endothelium-dependent vasodilation (EDVD), presence of atherosclerotic plaques) and risk factors of CVD. **Aim.** Finding the association between the AGT, ACE, NOS3 polymorphism and PWV, cIMT, EDV, presence of atherosclerotic plaques and risk factors of CVD in healthy subjects. **Methods.** Using intergroup analysis and models of multiple logistic regression, we examined the association of AGT c.521C>T polymorphism, ACE Ins>Del polymorphism, NOS3 c.894G>T polymorphism with arterial wall changes and risk factors of CVD in 160 healthy people of different ages. **Results.** The CT genotype of AGT c.521C>T polymorphism was associated with lower levels of systolic blood pressure (BP) ($p=0.013$) and central systolic BP ($p=0.029$), higher level of Insulin-Like Growth Factor (IGF) ($p=0.027$). The DD genotype of ACE Ins>Del polymorphism was associated with a higher waist/hip ratio ($p=0.044$), lower level of high density lipoprotein cholesterol ($p=0.01$), lower index of EDVD ($p=0.042$), higher incidence of endothelial dysfunction (ED) ($p=0.026$). The GG genotype of NOS3 c.894G>T polymorphism was associated with higher levels of central systolic BP ($p=0.022$) and central mean BP ($p=0.033$), total cholesterol ($p=0.025$), low density lipoprotein cholesterol ($p=0.014$) and IGF ($p=0.042$), higher incidence of ED ($p=0.007$), albuminuria ($p=0.032$) and insulin resistance ($p=0.03$). **Conclusion.** We have found the association of the ACE and NOS3 polymorphism with endothelial dysfunction and the metabolic status.

Keywords: arterial stiffness, endothelial dysfunction, AGT polymorphism, ACE polymorphism, NOS3 polymorphism.

(For citation: Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, Samokhodskaya LM, Leonov SL, Gelfand EM, Sorokina AG, Orlova IA. Association of the AGT, ACE, NOS3 Polymorphism with Subclinical Arterial Wall Changes and Cardiovascular Diseases Risk Factors. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):30–41. doi: 10.17816/clinpract18572)

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [1]. Важными факторами риска ССЗ являются субклинические изменения артериальной стенки, к которым относятся повышение артериальной жесткости, утолщение комплекса интима-медиа, появление атеросклеротических бляшек, эндотелиальная дисфункция [2]. Изменения артериальной стенки создают метаболически и ферментативно благоприятную среду для развития ССЗ. Так, повышение скорости пульсовой волны на 1 м/с увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 15% [3]. Связь субклинических изменений артериальной стенки с факторами риска ССЗ, в первую очередь с артериальной гипертензией (АГ), параметрами углеводного и липидного обмена, маркерами воспаления, изучена достаточно хорошо [4]. При этом ассоциация состояния артериальной стенки с генетическими особенностями изучена недостаточно. Известно, что ведущую роль в развитии изменений артериальной стенки играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение активности NO-синтазы (NOS), ведущее к снижению биодоступности оксида азота (NO). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

происходит вследствие повышения уровня ангиотензина II. Ангиотензин II образуется в ходе цепи реакций из ангиотензиногена при участии ангиотензинпревращающего фермента. Связь полиморфизма генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), NO-синтазы 3-го типа (NOS3) с ССЗ, такими как ишемическая болезнь сердца, АГ, ишемический инсульт, доказана в ряде клинических работ [5–8].

Целью нашей работы было изучение связи полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3 с параметрами артериальной стенки: скоростью пульсовой волны, толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ), эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД), наличием атеросклеротических бляшек и факторами риска ССЗ у относительно здоровых людей.

МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследование были включены 160 человек (55 мужчин и 105 женщин) в возрасте от 25 до 82 лет, обратившихся в МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018–2019 гг.

Критерии соответствия

Критериями исключения были любые известные хронические неинфекционные заболевания, в том числе ССЗ, АГ 3-й степени, онкологические забо-

левания, а также регулярный прием антигипертензивных, гиполипидемических, сахароснижающих и любых других препаратов, беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом МНОЦ МГУ.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов измерялись антропометрические показатели: окружность талии и окружность бедер, их соотношение, вес, рост.

Уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Япония). АГ диагностировали при значении САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

Определение скорости пульсовой волны и параметров центрального АД (центральное САД, центральное ДАД, центральное пульсовое АД, центральное среднее АД) осуществлялось с использованием метода аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor 9.0 hardware (AtCor, Сидней, Австралия). Повышенной скоростью пульсовой волны считалось значение >10 м/с. Ультразвуковое исследование каротидных артерий проводили с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Атеросклеротические бляшки определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Значение ТКИМ $\geq 0,9$ мм считалось повышенным. ЭЗВД определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Эндотелиальной дисфункцией считалось ЭЗВД $<10\%$.

Определение биохимических параметров крови (общий холестерин, ОХ; холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПВП; триглицериды, ТГ; глюкоза натощак, ГН; креатинин, гликированный гемоглобин, HbA1c) и альбумина мочи (АМ) осуществлялось рутинными методами. Значение липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялось по формуле:

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

Альбуминурией считали АМ >30 мг/л. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) диагностировался при зна-

чении ГН $\geq 7,0$ ммоль/л или HbA1c $\geq 6,5\%$. Определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) крови осуществлялось методом хемилюминесценции. Расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА проводился по формуле:

$$\text{ИР} = \text{Концентрация ГН (ммоль/л)} \times \text{ИРИ натощак (мкЕД/л)} / 22,5.$$

Индекс инсулинорезистентности диагностировался при НОМА $\geq 2,5$. Инсулиноподобный фактор роста (ИПРФ-1) определялся с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Альдостерон крови определялся иммуноферментным методом.

Определение длины теломер лейкоцитов на геномной ДНК было проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [9]. Определение аллельных вариантов генов *AGT*, *ACE*, *NOS3* было проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов компании «ДНК-Технология» (Россия). ДНК была выделена из цельной крови с использованием набора Qiagen DNA blood mini kit (Германия) согласно инструкции.

В данной статье для полиморфизма генов *ACE*, *NOS3* использовалась нуклеотидная запись генотипов, для полиморфизма гена *AGT* использовалась как нуклеотидная, так и аминокислотная запись генотипов.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS version 11.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, США). Для нормально распределенных параметров приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), а для ненормально распределенных — медиана (Мед), нижний (Нкв) и верхний (Вкв) квартили. Проверка распределений на нормальность проверялась по критерию χ^2 Пирсона. При сравнении двух групп с различными генотипами различия оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, при сравнении трех групп с различными генотипами использовался метод дисперсионного анализа и критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли метод построения модели многофакторной логистической регрессии. Логистическая регрессионная модель строилась с принудительным включением основных факторов риска ССЗ и полиморфных вариантов изуча-

емых генов. Затем методом исключения Вальда строилась урезанная модель с уменьшенным количеством факторов.

В таблицах представлены факторы риска и полиморфизм генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, продемонстрировавшие достоверную связь с изучаемыми параметрами артериальной стенки.

Статистическая значимость выявлялась на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Результаты сравнения групп с полиморфизмами изучаемых генов приведены в табл. 2–4. Крайне малочисленные группы с определенными генотипами были исключены из анализа.

Генотип *CT* был связан с меньшими значениями САД и центрального САД, а также с большим показателем ИПФР-1.

У пациентов с генотипом *DD* отмечалось более высокое отношение объема талии/бедер, были ниже показатели ЭЗВД, ЛПВП, чаще встречалась эндотелиальная дисфункция.

Сравнение количественных параметров проводилось между генотипами *GG*, *GT* и *TT*. У пациентов с генотипом *GG* отмечались более высокие уровни

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=160)
Возраст (лет), M±SD	50,42±13,34
Мужчины (n, %)	55 (34,4)
ОТ/ОБ, M±SD	0,86±0,1
Ожирение (n, %)	41 (25,63)
САД (мм рт.ст.), M±SD	126,26±17,11
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,28±10,65
Центральное САД (мм рт.ст.) M±SD	116,95±18,11
Центральное ДАД (мм рт.ст.) M±SD	79,86 ±11,32
Центральное пульсовое АД (мм рт.ст.), Мед.(Нкв-Вкв)	34,0 (28,0–42,0)
Центральное среднее АД (мм рт.ст.), M±SD	95,44±13,11
АГ (n, %)	44 (27,5)
ОХ (ммоль/л), M±SD	3,85±1,02
ХС ЛПНП (ммоль/л), M±SD	3,85±1,02
ХС ЛПВП (ммоль/л), M±SD	1,20±0,32
ТГ (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	0,97 (0,71–1,39)
ГН (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	5,30 (4,90–5,80)
НвА1с (%), Мед. (Нкв-Вкв)	5,20 (5,00–5,55)
ИРИ (мкЕД/л), Мед. (Нкв-Вкв)	7,40 (5,60–10,70)
НОМА, Мед. (Нкв-Вкв)	1,80 (1,34–2,57)
ИР (n, %)	44 (28,2)
СД2 (n, %)	21(13,13)
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	84,11±15,59
ИПФР-1 (нг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	143,50 (112,00–190,25)
Альдостерон (пг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	72,00 (39,75–117,25)
АМ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	8,15 (5,00–14,00)
АУ (n, %)	7 (5,5)
ДТЛ, M±SD	9,82±0,44

Таблица 1. Окончание

Показатель	Общая группа (n=160)
СПВ (м/с), M±SD	10,74±2,58
СПВ >10 м/с (n, %)	58,75
ТКИМ (мм), Мед. (Нкв-Вкв)	0,7 (0,58–0,80)
ТКИМ ≥0,9 мм (n, %)	22 (14,8)
АСБ (n, %)	67 (45)
ЭЗВД (%), M±SD	10,76±3,55
ЭД (n, %)	58 (39,7)
Полиморфизм с.521C>T гена AGT, генотипы CC/CT/TT (n, %)	116 (72,5) / 41 (25,63) / 3 (1,88)
Полиморфизм Ins>Del гена ACE, генотипы II/ID/DD (n, %)	47 (29,38) / 69 (43,13) / 44 (27,7)
Полиморфизм с.894G>T гена NOS3, генотипы GG/GT/TT (n, %)	87 (54,38) / 65 (40,63) / 8 (5)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ОТ/ОБ — окружность талии/бедер, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ОХ — общий холестерин, ХС ЛПНП/ЛПВП — холестерин липопротеидов низкой/высокой плотности, ТГ — триглицериды, ГН — глюкоза натощак, ИРИ — иммунореактивный инсулин, ИР НОМА — индекс инсулинорезистентности, СД — сахарный диабет, ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, АМ — альбумин мочи, АУ — альбуминурия, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Таблица 2

Клиническая характеристика групп с CC- и CT-генотипами полиморфизма с.521C>T (p.T174M) гена AGT

Показатель	CC (TT) (n=116)	CT (TM) (n=41)	p
Возраст (лет), M±SD	51,18±2,45	48,46±3,84	0,249
Мужчины (n, %)	41 (35,34)	13 (31,71)	0,673
ОТ/ОБ, M±SD	0,86±0,02	0,85±0,03	0,332
Ожирение (n, %)	30 (25,86)	11 (26,83)	0,903
САД (мм рт.ст.), M±SD	127,621±3,225	122,21±4,59	0,013
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,91±1,96	77,39±3,11	0,337
Центральное САД (мм рт.ст.), M±SD	119,018±3,475	110,947±4,64	0,029
Центральное ДАД (мм рт.ст.), M±SD	80,30±2,13	78,79±3,45	0,102
Центральное пульсовое АД (мм рт.ст.), M±SD	38,72±2,55	32,16±2,58	0,154
Центральное среднее АД (мм рт.ст.), M±SD	96,56±2,46	92,30±3,79	0,463
АГ (n, %)	34 (29,31)	9 (21,95)	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±0,1	0,896
ТГ (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	0,98 (0,66–1,4)	0,89 (0,76–1,36)	0,983
ГН (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	5,35 (4,9–5,9)	5,3 (5–5,6)	0,237
НвА1с (%), Мед. (Нкв-Вкв)	5,2 (5–5,6)	5,2 (4,9–5,5)	0,496
ИРИ (мкЕД/л), Мед. (Нкв-Вкв)	7,4 (5,6–10,5)	7,6 (5,6–11,95)	0,777
НОМА, Мед. (Нкв-Вкв)	1,83 (1,34–2,56)	1,78 (1,35–2,87)	0,863
ИР (n, %)	32 (28,32)	12 (30)	0,839

Таблица 2. Окончание

Показатель	СС (ТТ) (n=116)	СТ (ТМ) (n=41)	p
СД2 (n, %)	18 (15,52)	3 (7,32)	0,185
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	85,03±2,99	82,05±4,03	0,243
ИПФР-1 (нг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	132,5 (108–172)	176,1 (124,5–215,9)	0,027
Альдостерон (пг/мл), M±SD	89,51±13,61	99,66±25,5	0,386
АМ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	8,15 (5–16)	8 (4,26–12)	0,282
АУ (n, %)	5 (5,43)	2 (6,06)	0,893
ДТЛ, M±SD	9,79±0,07	9,92±0,18	0,836
СПВ (м/с), M±SD	8,61±0,37	8,60±0,65	0,553
СПВ >10 м/с (n, %)	24 (20,69)	10 (24,39)	0,621
ТКИМ (мм), Мед. (Нкв-Вкв)	0,7 (0,59–0,86)	0,7 (0,55–0,76)	0,242
ТКИМ ≥0,9 мм (n, %)	19 (17,59)	3 (7,69)	0,137
АСБ (n, %)	54 (50)	13 (33,3)	0,073
ЭЗВД (%), M±SD	10,57±0,66	11,0±0,74	0,326
ЭД (n, %)	46 (42,99)	11 (29,73)	0,155

Таблица 3

Клиническая характеристика 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 (n, %)	13 (27,66)	23 (33,33)	19 (43,18)	0,115
ОТ/ОБ, M±SD	0,83±0,02	0,86±0,02	0,88±0,03	0,044
Ожирение (n, %)	8 (17,02)	18 (26,08)	15 (34,09)	0,062
САД (мм рт.ст.), M±SD	127,40±5,61	124,99±4,02	127,05±4,26	0,713
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,28±3,45	78,38±2,35	80,70±2,95	0,529
Центральное САД (мм рт.ст.), M±SD	115,84±6,12	116,99±4,25	118,12±4,74	0,846
Центральное ДАД (мм рт.ст.), M±SD	78,36±3,18	79,85±2,84	81,51±3,33	0,437
Центральное пульсовое АД (мм рт.ст.), M±SD	37,49±4,36	37,13±2,96	36,61±3,49	0,951
Центральное среднее АД (мм рт.ст.), M±SD	94,10±4,12	95,45±3,18	96,89±3,59	0,619
АГ (n, %)	16 (34,04)	14 (20,29)	14 (31,82)	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), M±SD	1,08±0,21	1,21±0,22	1,37±0,25	0,259
ГН (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	5,4 (5,0–5,9)	5,2 (4,8–5,7)	5,4 (5,5–5,75)	0,470
НвА1с (%), Мед. (Нкв-Вкв)	5,1 (4,7–5,5)	5,2 (5,0–5,7)	5,3 (5,1–5,4)	0,115
ИРИ (мкЕД/л), Мед. (Нкв-Вкв)	8,25±1,32	9,27±2,12	10,06±1,55	0,461
НОМА, Мед. (Нкв-Вкв)	2,09±0,37	2,38±0,59	2,57±0,45	0,495
ИР (n, %)	12 (26,09)	17 (25,37)	15 (34,88)	0,252
СД2 (n, %)	5 (10,64)	10 (14,49)	6 (13,64)	0,539
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	81,23±4,03	84,10±4,02	87,20±4,34	0,189

Таблица 3. Окончание

Показатель	II (n=47)	ID (n=69)	DD (n=44)	p
ИПФР-1 (нг/мл), M±SD	169,51±25,21	147,48±14,62	150,24±20,85	0,244
Альдостерон (пг/мл), M±SD	94,63±21,20	84,17±15,36	101,19±29,78	0,511
АМ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	9 (6–12,5)	7 (5–14,5)	9 (5–16)	0,921
АУ (n, %)	2 (5,13)	2 (3,64)	3 (8,82)	0,293
ДТЛ, M±SD	9,85±0,12	9,86±0,12	9,73±0,09	0,272
СПВ (м/с), M±SD	8,41±0,62	8,55±0,52	8,89±0,55	0,541
СПВ >10 м/с (n, %)	4 (9,09)	9 (14,06)	9 (21,95)	0,092
ТКИМ (мм), M±SD	0,68±0,05	0,71±0,04	0,76±0,06	0,125
ТКИМ ≥0,9 мм (n, %)	4 (9,09)	9 (14,06)	9 (21,95)	0,092
АСБ (n, %)	18 (40,91)	30 (46,88)	19 (46,34)	0,518
ЭЗВД (%), M±SD	11,44±1,34	11,06±0,79	9,61±0,86	0,042
ЭД (n, %)	13 (30,95)	23 (36,51)	22 (53,66)	0,026

Таблица 4

Клиническая характеристика групп с GG-, GT- и TT-генотипами полиморфизма с.894G>T 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	0,32
ОТ/ОБ, M±SD	0,87±0,02	0,85±0,02	0,83±0,04	0,253
САД (мм рт.ст.), M±SD	127,45±3,48	125,27±4,28	121,38±13,81	0,528
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,83±2,26	78,48±2,47	79,88±9,59	0,734
Центральное САД (мм рт.ст.), M±SD	120,60±3,92	113,24±4,32	108,88±11,02	0,022
Центральное ДАД (мм рт.ст.), M±SD	81,30±2,54	78,76±2,61	73,63±7,64	0,113
Центральное пульсовое АД (мм рт.ст.), M±SD	39,29±2,91	34,48±2,97	36,25±6,96	0,074
Центральное среднее АД (мм рт.ст.), M±SD	97,81±2,85	93,24±3,11	88,43±8,55	0,033
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), M±SD	5,65±0,23	5,65±0,29	4,54±0,36	0,025
ГН (ммоль/л), Мед. (Нкв-Вкв)	5,3 (5,0–5,9)	5,2 (4,8–5,7)	5,2 (4,85–6,2)	0,684
НвА1с (%), Мед. (Нкв-Вкв)	5,2 (5–5,6)	5,1 (4,7–5,4)	5,35 (5,05–5,6)	0,091
ИРИ (мкЕД/л), Мед. (Нкв-Вкв)	7,38 (5,6–12,2)	7,3 (5,55–9,0)	8,45 (5,45–10,4)	0,532
НОМА, Мед. (Нкв-Вкв)	1,81 (1,34–3,17)	1,74 (1,33–2,27)	1,92 (1,46–2,66)	0,429
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	83,06±3,16	86,27±4,05	78,38±8,35	0,26
ИПФР-1 (нг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	131 (105–173)	151 (131–205)	116 (112–0)	0,042
Альдостерон (пг/мл), M±SD	97,24±15,58	81,57±18,32	103,33±77,89	0,420
АМ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	9,66 (5–16)	8 (5–12)	5 (3–0)	0,032
ДТЛ, M±SD	9,82±0,09	9,82±0,11	9,86±0,29	0,97
СПВ (м/с), M±SD	8,75±0,47	8,35±0,42	8,99±2,26	0,436
ТКИМ (мм), Мед. (Нкв-Вкв)	0,74±0,04	0,69±0,04	0,61±0,15	0,088
ЭЗВД (%), M±SD	10,19±0,69	11,61±1,02	10,14±1,84	0,06

центрального САД и центрального среднего АД, выше уровня ОХ и ОХ ЛПНП, более высокий показатель АМ и ИПФР-1 (см. табл. 4).

Сравнение неколичественных параметров проводилось между генотипами GG и GT. Генотип TT исключен из анализа в связи с малочисленной группой. Различия были выявлены для частоты эндотелиальной дисфункции: GG — 50%, GT — 27,12% ($p=0,007$); альбуминурии: GG — 10%, GT — 0% ($p=0,032$), индекса резистентности: GG — 35,29%, GT — 19,05% ($p=0,03$). Между АГ, ожирением, СД 2-го типа, повышением скорости пульсовой волны и ТКИМ, наличием атеросклеротических бляшек достоверных различий выявлено не было.

Для оценки связи параметров изменения артериальной стенки (атеросклеротические бляшки,

ТКИМ $\geq 0,9$ мм, ЭЗВД $< 10\%$, скорость пульсовой волны > 10 м/с) с полиморфизмом генов с поправкой на факторы риска ССЗ были построены модели множественной логистической регрессии. Результаты приведены в табл. 5–8.

По данным множественной логистической регрессии выявлена положительная связь наличия атеросклеротических бляшек с возрастом и наличием АГ (см. табл. 5).

Выявлена положительная связь утолщения комплекса интима-медиа с возрастом и мужским полом (см. табл. 6).

Выявлена положительная связь артериальной жесткости с возрастом (см. табл. 7).

Выявлена положительная связь эндотелиальной дисфункции с возрастом и наличием АГ (см. табл. 8).

Таблица 5

Связь наличия атеросклеротических бляшек с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучаемыми генотипами

Параметры	β	SE	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижняя	Верхняя
Мужской пол	0,731	0,500	2,138	0,144	2,078	0,780	5,537
Возраст	0,132	0,025	28,656	0,000	1,141	1,087	1,198
АГ	1,571	0,516	9,282	0,002	4,811	1,751	13,216
СС-генотип AGT	-0,920	0,494	3,465	0,063	0,399	0,151	1,050

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 6

Связь толщины комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучаемыми генотипами

Параметры	β	SE	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижняя	Верхняя
Мужской пол	1,564	0,681	5,273	0,022	4,776	1,257	18,145
Возраст	0,153	0,037	17,476	0,000	1,165	1,084	1,251
GG-генотип NOS3	-0,550	0,511	1,160	0,281	0,577	0,212	1,570
DD-генотип ACE	-0,443	0,388	1,304	0,254	0,642	0,300	1,373

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 7

Связь скорости пульсовой волны > 10 м/с с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучаемыми генотипами

Параметры	β	SE	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижняя	Верхняя
Возраст	0,173	0,061	8,173	0,004	1,189	1,056	1,339
СС-генотип AGT	-0,822	1,064	0,597	0,440	0,440	0,055	3,537

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 8

Связь эндотелийзависимой вазодилатации <10% с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучаемыми генотипами

Параметры	β	SE	χ ² статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижняя	Верхняя
Возраст	0,057	0,019	9,114	0,003	1,058	1,020	1,098
АГ	1,550	0,441	12,329	0,000	4,710	1,983	11,185
GG-генотип NOS3	-0,590	0,357	2,726	0,099	0,554	0,275	1,117
DD-генотип ACE	-0,476	0,280	2,888	0,089	0,621	0,359	1,076

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, АГ — артериальная гипертензия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь полиморфизма с.521C>T гена ангиотензиногена (AGT) с состоянием артериальной стенки и факторами риска ССЗ

Ген *AGT* расположен на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42.2. Однонуклеотидный полиморфизм с.521C>T (p.T174M) представляет собой замену цитозина на тимин в позиции 521, в результате чего происходит замещение треонина на метионин в 174-й позиции. В нашей работе приведена нуклеотидная запись генотипов данного полиморфизма (CC, CT, TT), которая аналогична аминокислотной записи (TT, TM, MM), используемой в литературе [5, 8, 10]. По данным межгруппового сравнения полиморфизма с.521C>T, генотип CT был связан с более низким САД и центральным САД, а также большим показателем ИПФР-1. Ввиду малочисленности группы генотип TT не был включен в статистический анализ.

Ангиотензиноген — предшественник ангиотензина II. Ангиотензин II — ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет существенную роль в эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также вазоконстрикции и фиброзе миокарда, участвует в патогенезе развития АГ [10]. Ангиотензин II способствует выработке NADPH-оксидазы и уменьшает биодоступность NO, запуская каскад образования активных форм кислорода и повреждения артериальной стенки, активирует матриксные металлопротеиназы [2]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет одну из ключевых ролей в развитии окислительного стресса и хронического вялотекущего воспаления, что в свою очередь приводит к повышению артериальной жесткости и ускоряет процесс сосудистого старения [11].

ИПФР-1 — анаболический гормон, участвующий в росте, репарации и дифференциации клеток. Известно, что высокие нормальные уровни ИПФР-1 играют протективную роль в процессе сосудистого старения [12] и снижают системное воспаление и окислительный стресс [13]. У пациентов с метаболическим синдромом и циррозом печени уровни циркулирующего ИПФР-1 снижаются с возрастом [14]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, где именно T-аллель полиморфизма p.T174M ассоциирован с развитием ССЗ. Показано, что наличие T-аллеля повышает риск АГ в 1,6 раза [15]. По данным метаанализа W. Wang, T-аллель связан с риском развития стеноза коронарных артерий [5]. В исследовании I. Isordia-Salas с соавт. была выявлена взаимосвязь полиморфизма p.T174M с повышенным риском развития инсульта [8].

Связь полиморфизма Ins>Del гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с состоянием артериальной стенки и факторами риска ССЗ

Ген *ACE* расположен на длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23.3. Полиморфизм Ins>Del гена *ACE* представляет собой наличие или отсутствие Alu-повтора размером в 287 пар оснований в интроне 16. Ангиотензинпревращающий фермент участвует в реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин II снижает биодоступность NO и активирует воспалительные цитокины, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [2]. Известно, что активные формы кислорода и окислительного стресса могут вызвать развитие ожирения путем влияния на пролиферацию, дифференцировку и рост адипоцитов, а также влияя на гипоталамические центры, участвующие в контроле потребления пищи

[16]. Также активные формы кислорода приводят к окислению ЛПВП, что снижает их антиатерогенный эффект [17]. По данным результатов межгруппового сравнения генотипов II, ID и DD, у пациентов с генотипами ID и DD чаще выявлялась эндотелиальная дисфункция и отмечалось уменьшение ХС ЛПВП, повышение соотношения объема талии/бедер. Наши данные согласуются с результатами других авторов. По данным литературы, D-аллель ассоциирован с развитием АГ. Так, например, наличие D-аллеля полиморфизма *Ins>Del* ассоциировано с риском развития АГ в африканской популяции [18]. Генотип DD данного полиморфизма ассоциирован с резистентной АГ в популяции Марокко [7] и АГ в популяции шорцев в Западной Сибири [19]. D-аллель связан с худшим функциональным исходом при перенесенном ишемическом инсульте [20].

Связь полиморфизма с.894G>T гена NO-синтазы 3-го типа (*NOS3*) с состоянием артериальной стенки и факторами риска ССЗ

Ген *NOS3* расположен на длинном локусе 7-й хромосомы в локусе 7q36.1. Полиморфизм с.894G>T (p.E298D) характеризуется заменой гуанина на тимин в 894-й позиции, что вызывает замену глутаминовой кислоты на аспарагиновую кислоту в 298-й позиции. Полиморфизм с.894G>T обеспечивает регуляцию NO [6]. NO является одной из важнейших молекул-вазодилаторов, снижающих окислительный стресс и участвующих в подавлении агрегации и адгезии тромбоцитов, а также пролиферации гладкомышечных клеток. Нарушение регуляции продукции NO тесно связано с патогенезом ССЗ, включая АГ и ишемическую болезнь сердца [21]. Известно, что нарушение биодоступности NO приводит к усугублению хронического вялотекущего воспаления и окислительного стресса и развитию эндотелиальной дисфункции [22], которая вызывает развитие хронической болезни почек и связанную с ней альбуминурию [23]. Окислительный стресс приводит к повышению уровня окисленных ЛПВП, что способствует усугублению развития атеросклероза. В межгрупповом сравнении полиморфизма с.894G>T у пациентов с генотипом GG отмечались более выраженные изменения артериальной стенки (более низкие значения ЭЗВД и чаще встречающаяся эндотелиальная дисфункция), липидного обмена (повышение ОХ и ОХ ЛПВП), а также чаще встречающиеся аль-

буминурия и инсулинорезистентность. Таким образом, G-аллель может быть связан со снижением биодоступности NO, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Данные настоящего исследования не в полной мере согласуются с данными литературы. К примеру, в популяции Пакистана было отмечено, что наличие TT-генотипа данного полиморфизма в 5,7 раза чаще приводит к повышению риска развития ишемической болезни сердца [24]. В исследовании I. Lambrinoudaki и соавт. была обнаружена положительная связь между T-аллелем данного полиморфизма с повышением артериальной жесткости у молодых женщин [21].

По данным множественной логистической регрессии была выявлена положительная связь изменений артериальной стенки с такими известными факторами риска, как возраст, мужской пол и АГ, что согласуется с результатами других работ [2, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе впервые комплексно изучалась связь полиморфных вариантов генов, связанных с развитием ССЗ, факторами риска и параметрами артериальной стенки. Нам удалось выявить связь полиморфных вариантов генов *ACE* и *NOS3* с нарушением эндотелиальной функции. Можно сделать вывод, что носители генотипов ID и DD полиморфизма *Ins>Del* гена *ACE* и генотипа GG полиморфизма с.894G>T гена *NOS3* могут находиться в группе риска развития изменений артериальной стенки и нуждаться в более агрессивной профилактике эндотелиальной дисфункции и коррекции факторов риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Отсутствует.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Л.М. Самоходская, И.Д. Стражеско, Я.А. Орлова — концепция и дизайн исследования; А.А. Акопян, А.Г. Сорокина — сбор материалов; С.Л. Леонов, Е.М. Гельфанд — обработка материалов; А.А. Акопян, К.И. Кириллова, И.Д. Стражеско — написание текстовой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (heart attack, stroke) [Internet]. WHO; 2019 [accessed 2019 September 26]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>.
2. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — Т.11. — №4. — С. 93–100. [Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(4):93–100. (In Russ).]
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C., Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
4. Mozos I, Malainer C, Horbańczyk J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.
5. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):59–65. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.
6. Luo JQ, Wen JG, Zhou HH, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction: a meta-analysis of 34 studies involving 21,068 subjects. *PLoS One*. 2014;9(1):e87196. doi: 10.1371/journal.pone.0087196.
7. Abouelfath R, Habbal R, Laaraj A, et al. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. *Gene*. 2018;658:178–183. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.028.
8. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene*. 2019;688:163–170. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.080.
9. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.
10. Young CN, Davison RL. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. *Hypertension*. 2015;66(5):920–926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624.
11. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5.
12. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin resistance, and leukocyte telomere length as determinants of arterial aging in subjects free of cardiovascular diseases. *Front Genet*. 2017;8:198. doi: 10.3389/fgene.2017.00198.
13. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. Delafontaine, aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(6):626–639. doi: 10.1093/gerona/gls102.
14. González-Guerra JL, Castilla-Cortazar I, Aguirre GA, et al. Partial IGF-1 deficiency is sufficient to reduce heart contractility, angiotensin II sensibility, and alter gene expression of structural and functional cardiac proteins. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181760. doi: 10.1371/journal.pone.0181760.
15. Purkait P, Halder K, Thakur S, et al. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. *Clin Hypertens*. 2017;23:12. doi: 10.1186/s40885-017-0069-x.
16. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423–444. doi: 10.1089/met.2015.0095.
17. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(3). pii: E72. doi: 10.3390/antiox8030072.
18. Yuan H, Wang X, Xia Q, et al. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. *Int J Neurosci*. 2016;126(6):488–498. doi: 10.3109/00207454.2015.1036421.
19. Mulerova T, Ogarkov M, Uchasova E, et al. A comparison of the genetic and clinical risk factors for arterial hypertension between indigenous and non-indigenous people of the Shoria Mountain Region. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):324–331. doi: 10.1080/10641963.2017.1377215.
20. Malueka RG, Dwianingsih EK, Sutarni S, et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischaemic stroke. *Int J Neurosci*. 2018;128(8):697–704. doi: 10.1080/00207454.2017.1412962.
21. Lambrinoudaki I, Chatzivasilieiou P, Stergiotis S, et al. Sub-clinical atherosclerosis and vascular stiffness in premenopausal women: association with NOS3 and CYBA polymorphisms. *Heart Vessels*. 2018;33(12):1434–1444. doi: 10.1007/s00380-018-1198-1.
22. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
23. Huang MJ, Wei RB, Zhao J, et al. Albuminuria and endothelial dysfunction in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Med Sci Monit*. 2017;23:4447–4453. doi: 10.12659/msm.903660.
24. Nawaz SK, Rani A, Yousaf M, et al. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. *Vascular*. 2015;23(3):270–276. doi: 10.1177/1708538114544783.
25. Cheng HM, Park S, Huang Q, et al.; Characteristics on the management of hypertension in Asia-Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Vascular aging and hypertension: Implications for the clinical application of central blood pressure. *Int J Cardiol*. 2017;230:209–213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.170.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Акопян Анна Александровна

стажер-исследователь отдела возрастассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»;

адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27/10, **e-mail:** a.alexandrova18@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2362-9798>

Кириллова Карина Игоревна

научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

e-mail: dkkirillova@gmail.com, **SPIN-код:** 4440-1859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0873-7387>

Стражеско Ирина Дмитриевна

д.м.н., заместитель директора по трансляционной медицине Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ведущий научный сотрудник отдела возрастассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

e-mail: Istrazhesko@gmail.com, **SPIN-код:** 9049-7884

Самоходская Лариса Михайловна

к.м.н., доцент, заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

e-mail: SLM@fbm.msu.ru, **SPIN-код:** 5404-6202, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

Леонов Сергей Леонидович

д.техн.н., профессор, профессор кафедры технологии машиностроения Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова;

e-mail: sergey_and_nady@mail.ru, **SPIN-код:** 1113-0867, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6404-625X>

Гельфанд Елена Михайловна

к.техн.н., доцент, доцент кафедры высшей математики Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова;

e-mail: gelfand.el@gmail.com, **SPIN-код:** 6624-3640, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5646-9324>

Сорокина Анна Григорьевна

научный сотрудник отдела возрастассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

e-mail: drsorokinaag@gmail.com, **SPIN-код:** 2051-0379, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2310-936X>

Орлова Яна Артуровна

д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

e-mail: 5163002@bk.ru, **SPIN-код:** 3153-8373, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>