

# ТЕМП СТАРЕНИЯ АРТЕРИЙ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

УДК: 616.13

Акопян А.А.<sup>1\*</sup>, Стражеско И.Д.<sup>2,1</sup>, Москалев А.А.<sup>2</sup>, Орлова Я.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МГУ им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

**Обоснование.** Биологический возраст является лучшим предиктором риска заболеваемости и смертности от хронических возраст-ассоциированных заболеваний по сравнению с паспортным возрастом. Разница между биологическим и паспортным возрастом может помочь в выявлении индивидуального темпа старения.

**Цель.** Поиск связи между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний с биологическим возрастом артерий у пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материалы и методы.** Мы рассчитали биологический возраст артерий и оценили наличие связи между темпом старения артерий и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у 143 пациентов без хронических заболеваний. Данные были проанализированы путем деления на тертили значений биологического возраста артерий и использования методов регрессионного анализа.

**Результаты.** Повышенный по сравнению с паспортным биологический возраст артерий был связан с паспортным возрастом ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,43 — 0,71) и артериальной гипертензией ( $p = 0,002$ ; ОШ = 6,04; 95% ДИ: 1,98 — 18,42) в общей группе, возрастом ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,30 — 0,68), артериальной гипертензией ( $p = 0,004$ ; ОШ = 12,79; 95% ДИ: 2,25 — 72,55) и семейным анамнезом онкологических заболеваний ( $p = 0,036$ ; ОШ = 0,14; 95% ДИ: 0,02 — 0,88) у женщин, а также возрастом ( $p = 0,001$ ; ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,28 — 0,76) и третьим тертилем гликированного гемоглобина ( $p = 0,041$ ; ОШ = 65,05; 95% ДИ: 1,19 — 3548,29) у мужчин. Разница между биологическим и паспортным возрастом была ассоциирована с паспортным возрастом у людей с ускоренным старением артерий ( $p = 0,001$ ;  $\beta = -1,24$ ; 95% ДИ: -1,95 — -0,53) и с паспортным возрастом ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 1,71$ ; 95% ДИ: 1,06 — 2,36) и третьим тертилем гликированного гемоглобина ( $p = 0,009$ ;  $\beta = -4,78$ ; 95% ДИ: -8,32 — -1,24) у людей с замедленным старением артерий.

**Заключение.** С ускоренным старением артерий связаны наличие артериальной гипертензии и более высокие значения гликированного гемоглобина.

**Ключевые слова:** биологический возраст; артериальный возраст; старение; биомаркеры старения; темп старения.

**Для цитирования:** Акопян А.А., Стражеско И.Д., Москалев А.А., Орлова Я.А. Темп старения артерий и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Проблемы геронауки*. 2023; 1: 31–38. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

## THE RATE OF AGING AND ITS ASSOCIATION WITH RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Akopyan A. A.<sup>1</sup>, Strazhesko I. D.<sup>2,1</sup>, Moskalev A.A.<sup>2</sup>, Orlova I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Biological age is a better predictor of morbidity and mortality associated with chronic age-related diseases than chronological age. The estimated difference between biological and chronological age can reveal an individual's rate of aging.

**Aim.** The aim of this study was to assess the association of cardiovascular risk factors with the rate of aging in people without cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** We calculated biological artery age and found associations of “old” arteries and rate of aging with risk factors of cardiovascular diseases in 143 adults without cardiovascular diseases. The data were analyzed by their categorization into 3 tertiles using regression methods.

**Results.** “Old” arteries were associated with chronological age ( $p < 0,001$ ; OR = 0,55; 95% CI: 0,43 — 0,71) and hypertension ( $p = 0,002$ ; OR = 6,04; 95% CI: 1,98 — 18,42) in general group, age ( $p < 0,001$ ; OR = 0,45; 95% CI: 0,30 — 0,68), hypertension ( $p = 0,004$ ; OR = 12,79; 95% CI: 2,25 — 72,55) and family history of oncology ( $p = 0,036$ ; OR = 0,14; 95% CI: 0,02 — 0,88) in women subgroup and age ( $p = 0,001$ ; OR = 0,45; 95% CI: 0,28 — 0,76) and 3rd tertile of glycated hemoglobin ( $p = 0,041$ ; OR = 65,05; 95% CI: 1,19 — 3548,29) in men subgroup. Difference between biological and chronological age in a group of “old” arteries was associated with chronological age ( $p = 0,001$ ;  $\beta = -1,24$ ; 95% CI: -1,95 — -0,53) and with chronological age ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 1,71$ ; 95% CI: 1,06 — 2,36) and 3rd tertile of glycated hemoglobin ( $p = 0,009$ ;  $\beta = -4,78$ ; 95% CI: -8,32 — -1,24) in group of “young” arteries.

**Conclusion.** This study demonstrates that accelerated arterial aging is associated with hypertension and high levels of glycated haemoglobin.

**Keywords:** biological age; artery age; aging; biomarkers of aging; rate of aging.

**For citation:** Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Moskalev A.A., Klyashtorny V.G., Orlova I.A. The rate of aging and its association with risk factors of cardiovascular diseases. *Problems of Geroscience*. 2023; 1: 31–38. DOI: 10.37586/2949-4745-1-2023-31-38

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно ВОЗ, по всему миру отмечается прогрессивный рост продолжительности жизни населения. Вместе со стареющей популяцией растет как число, так и доля возраст-ассоциированных заболеваний. Поиск механизмов и мишеней, лежащих в основе процессов старения, может помочь в лечении возраст-ассоциированных заболеваний и связанных с ними нарушений. Паспортный возраст — хорошо известный фактор риска хронических заболеваний, ассоциированных с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. По сравнению с паспортным возрастом биологический возраст может указывать на индивидуальную скорость старения, быть ассоциированным с риском хронических заболеваний [2] и являться лучшим предиктором смертности по сравнению с паспортным возрастом [3].

Существует множество калькуляторов биологического возраста, разработанных с учетом анализа различных показателей. Эпигенетические часы могут предсказывать как хронологический, так и биологический возраст на основании метилирования CpG-сайтов ДНК [4]. Транскриптомные калькуляторы разработаны с учетом профилей генной экспрессии [5]. Описаны калькуляторы, в формулы которых включены стандартные лабораторные показатели [6]. GlucanAge — калькулятор, определяющий биологический возраст на основании гликозилирования IgG [7]. Нами был выбран калькулятор биологического возраста, легко применимый в клинической практике: калькулятор биологического возраста артерий [8]. Помимо биологического возраста, нами была рассчитана разница между ним и паспортным возрастом. Величина данной разницы может выявить группы с ускоренным и замедленным старением и в перспективе являться маркером темпа старения в клинических исследованиях и в оценке эффективности лечебно-профилактических мер. Известна связь параметров углеводного, липидного обмена, гормональных и метаболических нарушений с развитием возраст-ассоциированных заболеваний и смертностью [9]. При этом ассоциация дислипидемии, инсулинорезистентности, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и репликативного клеточного старения с биологическим возрастом и разницей между биологическим и паспортным возрастом исследованы недостаточно. Репликативное клеточное старение характеризуется накоплением клеток, достигших предельно возможного количества делений, но при этом сохраняющих метаболическую активность и продуцирующих воспалительные молекулы. Одним из механизмов, приводящих к старению клетки и развитию сенесцентности, является укорочение теломер — специфических нуклеотидных последовательностей на концах хромосом, защищающих кодирующую ДНК от повреждений при каждом делении клетки. Укорочение теломер ассоциировано с риском возраст-ассоциированных заболеваний [10], более длинные теломеры могут быть расценены как маркер здорового старения [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования был поиск ассоциации между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длины теломер лейкоцитов с биологическим возрастом артерий у пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1. Общая информация

Исследование проводилось в 2018–2019 годах в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### 2. Дизайн исследования

Исследование относится к поперечным исследованиям. В него были включены 143 пациента в возрасте от 25 до 82 лет без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. К критериям исключения относился анамнез сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, прием любых лекарственных препаратов, беременность и период лактации, а также отказ от участия в исследовании.

### 3. Методы

У всех участников исследования уточнялось наличие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в семейном анамнезе и наличие в роду долгожителей. Всем пациентам проводилось измерение антропометрических параметров: роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер. Ожирение диагностировали при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ . Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) измеряли в покое трижды с перерывом 10 минут на приборе NEM-7200 M3, Omron Healthcare (Киото, Япония). Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при уровне САД  $\geq 140 \text{ мм рт. ст.}$  и/или ДАД  $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$  Скорость пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (ИА) измеряли с помощью SphygmoCor 9.0 hardware (Atcor, Сидней, Австралия). Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) проводили для определения наличия и степени их стенозирования, а также для определения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) на приборе PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды).

Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов и биохимический анализ крови, куда входило исследование общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, мочевины, креатинина, проводились с использованием стандартных методов. Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывались по формуле Фридвальда. Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле

MDRD. Уровни липопротеина (а) (Лп(а)), аполипопротеина А1 (АПОА1), аполипопротеина В (АПОВ), гликированного гемоглобина (HbA1c), С-реактивного белка (СРБ) и альбумина мочи определялись с использованием иммунотурбидиметрического метода. Сахарный диабет 2 типа (СД2) диагностировали при значении гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Сывороточный инсулин, ренин и инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) определялись с помощью хемилуминесцентного анализа. Индекс инсулинорезистентности НОМА измеряли по формуле: глюкоза натощак  $\times$  сывороточный инсулин/22,5. Инсулинорезистентность диагностировали при индексе НОМА  $\geq 2,5$ . Уровни альдостерона определяли иммуноферментным методом. Длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по методике, описанной Sawthorn с соавт. [12].

Измерение биологического возраста осуществлялось с использованием гендер-специфических моделей, основанных на параметрах артериальной жесткости и ультразвукового исследования БЦА с помощью методов машинного обучения [8].

Биологический возраст (женщины) =  $-59,92 + 48,87 \times \text{минимальная ТКИМ} + 2,4 \times \text{ИА} + 32,41 \times \log(\text{СПВ}) + 0,64 \times \text{максимальный процент стенозирования БЦА} - 0,95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0,7 \times \text{минимальная ТКИМ} \times \text{максимальный процент стенозирования}$ .

Биологический возраст (мужчины) =  $-0,86 + 46,68 \times \text{минимальная ТКИМ} + 0,17 \times \text{максимальный процент стенозирования БЦА} + 6,18 \times \log(\text{СПВ})$ .

#### 4. Статистический анализ

Основной целью исследования было выявление факторов, ассоциированных с более высокой вероятностью наличия ускоренного старения артерий. Все пациенты были поделены на две группы: те, у кого биологический возраст был выше паспортного (группа участников с ускоренным старением артерий), и те, у кого биологический возраст был равен или ниже паспортного (группа с замедленным старением артерий). Данные анализировались с использованием методов регрессионного анализа. Количественные показатели тестировали в качестве числовых переменных, после чего для тех факторов, которые достигли статистической значимости на уровне 0,01, проводилась их категоризация на тертили. Статистическая обработка данных проводилась в программе Stata14.

#### 5. Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол № 5 от 10.09.2018).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Общая группа (n = 143)	Группа с замедленным старением артерий (n = 71)	Группа с ускоренным старением артерий (n = 72)	p
Паспортный возраст, М $\pm$ SD	50,31 $\pm$ 12,98	56,24 $\pm$ 10,43	44,46 $\pm$ 12,65	< 0,001
Мужской пол, %	35	25	44	0,017
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), М $\pm$ SD	27,34 $\pm$ 4,94	27,83 $\pm$ 4,83	26,86 $\pm$ 5,04	0,241
Ожирение, %	24	25	24	0,809
САД (мм рт. ст.), М $\pm$ SD	126,54 $\pm$ 17,26	126,04 $\pm$ 17,81	127,03 $\pm$ 16,80	0,732
ДАД (мм рт. ст.), М $\pm$ SD	79,31 $\pm$ 10,72	78,69 $\pm$ 9,59	79,93 $\pm$ 11,76	0,491
Артериальная гипертензия, %	29	24	33	0,214
СПВ (м/с), М $\pm$ SD	10,75 $\pm$ 2,62	10,78 $\pm$ 2,03	10,72 $\pm$ 3,11	0,883
ИА (%), Med. (Q1-Q3)	19 (11-28)	20 (12-28)	18,5 (10-28)	0,487
Мин ТКИМ (мм), М $\pm$ SD	0,66 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,13	0,67 $\pm$ 0,17	0,357
Стеноз АСБ (%), Med. (Q1-Q3)	0 (0-25)	0 (0-25)	0 (0-30)	0,543
<b>ОХ (ммоль/л), М <math>\pm</math> SD</b>	<b>5,61 <math>\pm</math> 1,14</b>	<b>5,81 <math>\pm</math> 1,21</b>	<b>5,41 <math>\pm</math> 1,04</b>	<b>0,032</b>
ХС ЛПНП (ммоль/л), М $\pm$ SD	3,86 $\pm$ 1,04	4,02 $\pm$ 1,07	3,71 $\pm$ 0,99	0,073
<b>ХС ЛПВП (ммоль/л), М <math>\pm</math> SD</b>	<b>1,19 <math>\pm</math> 0,32</b>	<b>1,27 <math>\pm</math> 0,32</b>	<b>1,11 <math>\pm</math> 0,3</b>	<b>0,003</b>
ТГ (ммоль/л), Med. (Q1-Q3)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,4)	0,402
Глюкоза натощак, (ммоль/л) М $\pm$ SD	5,63 $\pm$ 1,19	5,59 $\pm$ 1,01	5,66 $\pm$ 1,35	0,739
Гипергликемия, %	20	21	18	0,644
HbA1c (%), М $\pm$ SD	5,41 $\pm$ 0,93	5,32 $\pm$ 0,73	5,5 $\pm$ 1,09	0,240
СД 2, %	15	13	17	0,500
ДТЛ, М $\pm$ SD	9,82 $\pm$ 0,46	9,77 $\pm$ 0,36	9,87 $\pm$ 0,53	0,188

ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СПВ — скорость пульсовой волны; ИА — индекс аугментации; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; ОХ — общий холестерин; ХС — ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показателей, связанных с ускоренным старением артерий, представлены в таблице 2.

Логистический регрессионный анализ показал, что паспортный возраст был обратно пропорционально связан с биологическим возрастом артерий: на каждые 5 лет паспортного возраста риск наличия ускоренного старения артерий снижался в два раза. Наличие артериальной гипертензии повышало риск наличия ускоренного старения артерий в 6 раз.

В таблицах 3–4 представлены результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом в группах с замедленным и ускоренным старением артерий.

В группе людей с замедленным старением (таблица 3) каждые 5 лет паспортного возраста замедляли артериальное старение, а уровень Hb1Ac от 5,4 до 9% ускорял его.

Множественный линейный регрессионный анализ, представленный в таблице 4, показал, что паспортный возраст ассоциирован с замедлением, а наличие СД 2 ассоциировано с ускорением артериального старения.

Нами были отдельно проанализированы факторы, ассоциированные с биологическим возрастом артерий, в подгруппах женщин (таблица 5) и мужчин (таблица 6).

В подгруппе женщин каждые 5 лет паспортного возраста снижали риск ускоренного старения артерий в 2 раза, а наличие АГ повышало этот риск примерно в 13 раз. Наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний снижало риск наличия ускоренного старения артерий в 7 раз.

В подгруппе мужчин увеличение паспортного возраста на 5 лет было ассоциировано со снижением риска ускоренного старения артерий почти в 2 раза, а третий тертиль Hb1Ac был связан с повышением этого риска.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тезис о сравнении паспортного и биологического возраста для оценки темпа старения выдвинут не впервые. M.L. Elliott с соавт. [2] вычислили биологический возраст на основании различных биомаркеров и рассчитали скорость старения среди 45-летних участников Данидинского исследования. В другом исследовании показано, что разница между эпигенетическим биологическим и паспортным возрастом может прогнозировать заболеваемость возраст-ассоциированными заболеваниями [13].

Результаты проведенного нами исследования показали обратную связь темпа старения артерий с паспортным возрастом в различных группах, что противоречит результатам некоторых ранее проведенных

Таблица 2.

**Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показателей, связанных с ускоренным старением артерий**

Показатели	ОШ	p	95% ДИ	
Мужской пол	0,973	0,959	0,338	2,799
<b>Паспортный возраст, 5 лет</b>	<b>0,551</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,427</b>	<b>0,710</b>
<b>Артериальная гипертензия</b>	<b>6,042</b>	<b>0,002</b>	<b>1,982</b>	<b>18,415</b>
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,348	0,063	0,114	1,060
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.1–6.0	1,349	0,669	0,343	5,305
3 тертиль 6.0–10.2	0,747	0,706	0,164	3,397
АПОВ, ммоль/л	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 48.0–89.9				
2 тертиль 89.9–118.1	1,067	0,930	0,254	4,485
3 тертиль 118.1–280.0	1,522	0,622	0,287	8,074
Ренин, нг/мл/ч	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 0.10–0.68				
2 тертиль 0.68–1.32	1,196	0,740	0,416	3,434
3 тертиль 1.32–8.30	0,446	0,203	0,129	1,545
ДТЛ	1,000	–	1,000	1,000
1 тертиль 8.73–9.63				
2 тертиль 9.63–9.95	0,902	0,853	0,303	2,686
3 тертиль 9.95–12.72	1,384	0,586	0,429	4,462

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 3.

**Результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом с факторами риска в группе с замедленным старением артерий**

Показатели	$\beta$	p	95% ДИ	
Мужской пол	1,80	0,214	-1,08	4,67
Паспортный возраст, 5 лет	1,71	< 0,001	1,06	2,36
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,405	0,755	-2,19	3,00
ХС ЛПНП, ммоль/л				
1 тертиль 1.39–3.22	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 3.22–4.32	-1,14	0,440	-4,07	1,80
3 тертиль 4.32–7.68	-3,07	0,095	-6,69	0,56
ТГ, ммоль/л				
1 тертиль 0.31–0.79	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 0.79–1.21	-0,72	0,609	-3,53	2,09
3 тертиль 1.21–6.69	-1,83	0,323	-5,53	1,87
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 6–12	-2,06	0,153	-4,91	0,80
3 тертиль 12–300	0,61	0,656	-2,13	3,34
АПОВ, мг/дл				
1 тертиль 48.0–89.9	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 89.9–118.1	0,90	0,560	-2,20	4,01
3 тертиль 118.1–280.0	-0,44	0,832	-4,60	3,72
Нb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.4	-1,91	0,223	-5,03	1,21
3 тертиль 5.4–9.0	-4,78	0,009	-8,32	-1,24
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 9.63–9.95	0,70	0,582	-1,86	3,27
3 тертиль 9.95–12.72	0,31	0,829	-2,58	3,21

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; АПОВ — аполипопротеин В; НbA1c — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 4.

**Результаты множественного линейного регрессионного анализа разницы между биологическим и паспортным возрастом с факторами риска в группе с ускоренным старением артерий**

Показатели	$\beta$	p	95% ДИ	
Мужской пол	-0,50	0,720	-3,32	2,31
Паспортный возраст, 5 лет	-1,24	0,001	-1,95	-0,53
СД 2	5,02	0,055	-0,12	10,15
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.1–6.0	-3,30	0,133	-7,65	1,05
3 тертиль 6.0–10.2	1,78	0,504	-3,54	7,09
Глюкоза натощак, ммоль/л				
1 тертиль 3.6–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.6	-0,55	0,736	-3,80	2,71
3 тертиль 5.6–11.6	-0,90	0,676	-5,25	3,44
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 6–12	-0,22	0,872	-2,91	2,48
3 тертиль 12–300	1,14	0,524	-2,45	4,74
АПОВ, мг/дл				
1 тертиль 48.0–89.9	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 89.9–118.1	2,29	0,379	-2,91	7,49
3 тертиль 118.1–280.0	0,18	0,953	-5,91	6,26
Нb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 5.0–5.4	1,66	0,222	-1,04	4,35
3 тертиль 5.4–9.0	0,94	0,684	-3,68	5,55
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 9.63–9.95	-0,18	0,910	-3,32	2,96
3 тертиль 9.95–12.72	0,04	0,977	-2,88	2,96
САД, мм рт. ст.				
1 тертиль 91–120	0,00	–	0,00	0,00
2 тертиль 120–130	3,06	0,063	-0,18	6,30
3 тертиль 130–185	2,82	0,076	-0,31	5,95

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; НbA1c — гликированный гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5.

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ускоренного старения артерий с факторами риска у женщин**

Показатели	ОШ	р	95% ДИ	
Паспортный возраст, 5 лет	0,452	< 0,001	0,301	0,677
Артериальная гипертензия	12,788	0,004	2,254	72,545
Семейный анамнез онкологических заболеваний	0,136	0,036	0,021	0,877
ОХ, ммоль/л				
1 тертиль 3.1–5.1	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.1–6.0	0,888	0,910	0,113	6,976
3 тертиль 6.0–10.2	0,388	0,415	0,040	3,766
Альбумин мочи, мг/л				
1 тертиль 0.4–6	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 6–12	2,710	0,245	0,506	14,526
3 тертиль 12–300	0,490	0,482	0,067	3,584
АПОВ, mg/dl				
1 тертиль 48.0–89.9	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 89.9–118.1	1,540	0,664	0,220	10,785
3 тертиль 118.1–280.0	6,262	0,119	0,625	62,778
Креатинин, мкмоль/л				
1 тертиль 56–75	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 75–90	0,596	0,480	0,142	2,505
3 тертиль 90–142	0,422	0,389	0,059	3,007
Нb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.0–5.4	1,660	0,556	0,308	8,949
3 тертиль 5.4–9.0	1,492	0,668	0,239	9,316
Ренин, нг/мл/ч				
1 тертиль 0.10–0.68	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 0.68–1.32	1,124	0,879	0,249	5,074
3 тертиль 1.32–8.30	0,387	0,345	0,054	2,776
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 9.63–9.95	2,432	0,288	0,473	12,513
3 тертиль 9.95–12.72	1,675	0,536	0,326	8,598

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОХ — общий холестерин; АПОВ — аполипопротеин В; Нb1Ac — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов.

Таблица 6.

**Результаты множественного логистического регрессионного анализа ускоренного старения артерий с факторами риска у мужчин**

Показатели	ОШ	р	95% ДИ	
Паспортный возраст, 5 лет	0,449	0,001	0,278	0,725
Артериальная гипертензия	0,658	0,749	0,051	8,541
СД 2	0,204	0,413	0,005	9,162
Нb1Ac, %				
1 тертиль 3.3–5.0	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 5.0–5.4	1,962	0,536	0,232	16,563
<b>3 тертиль 5.4–9.0</b>	<b>65,048</b>	<b>0,041</b>	<b>1,192</b>	<b>3548,288</b>
ДТЛ				
1 тертиль 8.73–9.63	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 9.63–9.95	0,152	0,067	0,020	1,142
3 тертиль 9.95–12.72	1,066	0,962	0,075	15,122
САД, мм рт. ст.				
1 тертиль 90–120	1,000	–	1,000	1,000
2 тертиль 120–130	0,115	0,103	0,009	1,547
3 тертиль 130–185	0,480	0,561	0,041	5,684

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; Нb1Ac — гликированный гемоглобин; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов; САД — систолическое артериальное давление.

исследований, ведь возраст является одним из ключевых факторов риска многих хронических заболеваний [1]. Наиболее вероятно, полученные результаты связаны с дизайном исследования. Пациенты с ускоренным старением артерий и ССЗ не были включены в исследование. Нами был проведен анализ данных у относительно здоровых людей, несмотря на наличие у них ускоренного старения артерий. В группе с замедленным старением артерий полученные результаты могут быть связаны с влиянием протективных факторов, которые мы не изучали в рамках данного исследования.

АГ является важнейшим фактором риска развития ССЗ и ассоциирована с сосудистым старением [14]. В исследовании Cingis с соавт. показано, что высокое артериальное давление у молодых, особенно у женщин, связано со старением артериальной стенки [15]. В нашем исследовании АГ повышала риск наличия ускоренного старения артерий как в общей группе, так и среди женщин, что отвечает данным научных исследований.

Помимо АГ связь с ускоренным старением показали значения HbA1c. Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований: промежуточные и повышенные значения HbA1c ассоциированы как с прогрессирующим снижением функциональных возможностей [16], так и с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте [17].

В нашем исследовании семейный анамнез онкологических заболеваний был связан со снижением риска ускоренного старения артерий. Во-первых, полученные результаты могут быть связаны с метаболическими путями, которые ингибируют неконтролируемое клеточное деление и развитие рака. К ним относятся p53 [18], p16INK4a [19] и другие регуляторные белки. Пациенты с семейным анамнезом онкологических заболеваний могли унаследовать механизмы, влияющие на старение, что, с одной стороны, предрасполагает к развитию злокачественных заболеваний, а с другой — снижает вероятность клеточного старения. Во-вторых, у пациентов, доживших до развития онкологического заболевания, могли не развиться фатальные осложнения ССЗ ранее.

Настоящее исследование является одномоментным поперечным, что не позволяет обнаруживать причинно-следственные связи. Учитывая характер исследования и малочисленную выборку, проспективное продольное исследование с включением большего количества пациентов может более точно показать вероятность наличия ускоренного старения и его связь с факторами риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ускоренным старением артерий связаны наличие артериальной гипертензии и более высокие значения гликированного гемоглобина.

**Источник финансирования:** МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Вклад каждого автора в проведение исследования и подготовку статьи равный.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211–1259. — DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Elliott M.L., Caspi A., Houts R.M., Ambler A., Broadbent J.M., Hancox R.J., et al. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for

future frailty risk and policy. *Nature Aging*. 2021; 1(3): 295–308. — DOI: 10.1038/s43587-021-00044-4

3. Levine M.E. Modeling the Rate of Senescence: Can Estimated Biological Age Predict Mortality More Accurately Than Chronological Age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(6): 667–674. — DOI: 10.1093/gerona/gls233

4. Unnikrishnan A., Freeman W.M., Jackson J., Wren J.D., Porter H., Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology and Therapeutics*. 2021;195: 172–185. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001

5. Ren X., Kuan P.F. RNAAgeCalc: A multi-tissue transcriptional age calculator. *PLoS ONE*. 2020; 15(8):e0237006. — DOI: 10.1371/journal.pone.0237006

6. Putin E., Mamoshina P., Aliper A., Korzinkin M., Moskalev A., Kolosov A., et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5): 1021–1030. — DOI: 10.18632/aging.100968

7. Krištić J., Vučković F., Menni C., Klarić L., Keser T., Beceheli I., et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(7): 779–789. — DOI: 10.1093/gerona/glt190

8. Fedintsev A., Kashtanova D., Tkacheva O., Strazhesko I., Kudryavtseva A., Baranova A., et al. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(4): 1280–1292. — DOI: 10.18632/aging.101227

9. Urtamo A., Jyväkorpi S.K., Kautiainen H., Pitkälä K.H., Strandberg T.E. Major cardiovascular disease (CVD) risk factors in midlife and extreme longevity. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020; 32(2): 299–304. — DOI: 10.1007/s40520-019-01364-7

10. Herrmann M., Pusceddu I., März W., Herrmann, W. Telomere biology and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 56(8): 1210–1222. — DOI: 10.1515/cclm-2017-087

11. Crocco P., De Rango F., Dato S., Rose G., Passarino G. Telomere length as a function of age at population level parallels human survival curves. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(1): 204–218. — DOI: 10.18632/aging.202498

12. Cawthon R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research*. 2002; 30(10): e47. PMID: 12000852; PMCID: PMC115301

13. Hillary R. F., Stevenson A.J., McCartney D.L., Campbell A., Walker R.M., Howard D.M., et al. Epigenetic measures of ageing predict the prevalence and incidence of leading causes of death and disease burden. *Clinical Epigenetics*. 2020; 12(115). — DOI: 10.1186/s13148-020-00905-6

14. Nilsson P.M. Early Vascular Aging in Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7:6. — DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006

15. Curcio S., García-Espinosa V., Castro J.M., Peluso G., Marotta M., Arana M., et al. High Blood Pressure States in Children, Adolescents, and Young Adults Associate Accelerated Vascular Aging, with a Higher Impact in Females' Arterial Properties. *Pediatric Cardiology*. 2017; 38(4): 840–852. — DOI: 10.1007/s00246-017-1591-z

16. Mutambudzi M., Díaz-Venegas C., Menon, S. Association Between Baseline Glycemic Markers (HbA1c) and 8-Year Trajectories of Functional Disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(11): 1828–1834. — DOI: 10.1093/gerona/glz089

17. Ganguli M., Beer J. C., Zmuda J. M., Ryan C. M., Sullivan K. J., Chang C.-C. H., et al. Aging, Diabetes, Obesity, and Cognitive Decline: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020; 68(5): 991–998. — DOI: 10.1111/jgs.16321

18. Ong A. L. C., Ramasamy, T. S. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Research Reviews*. 2018; 43: 64–80. — DOI: 10.1016/j.arr.2018.02.004

19. He S., Sharpless N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell*. 2017; 169(6): 1000–1011. — DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.015