

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети

Слепухина А. А.¹, Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.^{1,2}

Возраст считается независимым и решающим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Старение клеток сосудов индуцирует сложные изменения структуры и функций сосудистой сети. В статье рассматривается ряд молекулярно-генетических механизмов, участвующих в патогенезе сосудистого старения: клеточная и митохондриальная дисфункция, дисфункция эндотелия, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушение регуляции сосудистого тонуса. Появляются всё новые подтверждения перекрестной вовлечённости в процессы сосудистого старения генов-кандидатов, ассоциированных с продолжительностью жизни и сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, таких как *ACE*, *SIRT1*, *TERC*, *FOXO1*, *FOXO3*, *APOE*, *NOS3*. Для 26 генов, участвующих в представленных молекулярных механизмах сосудистого старения, приведены сайты функциональных полиморфизмов. Понимание основных вызванных возрастом патофизиологических изменений в сосудистой стенке дает возможность выбора превентивной стратегии. В заключение обсуждаются современные подходы для лучшего прогнозирования генетического риска на примере визуализации сети генов сосудистого старения.

Ключевые слова: сосудистое старение, эндотелиальная дисфункция, артериальная жесткость, оксидативный стресс, генетический риск, генная сеть.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80032.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Слепухина А. А.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-5069-8193, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного университета, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): slepukhina_aa@cnmt.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭК — эндотелиальные клетки, NF-κB — ядерный фактор каппа-В, NO — оксид азота, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

Рукопись получена 23.06.2019

Рецензия получена 31.07.2019

Принята к публикации 08.08.2019



Для цитирования: Слепухина А. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):78–85
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks

Slepukhina A. A.¹, Zelenskaya E. M.¹, Lifshits G. I.^{1,2}

Age is considered an independent and primary risk factor in the development of cardiovascular disease. Aging of vascular cells induces complex changes in the structure and functions of the vasculature. The article discusses a number of molecular genetic mechanisms involved in the pathogenesis of vascular aging: cell and mitochondrial dysfunction, endothelial dysfunction, depletion of the progenitor cell pool, shortening and damage to telomeres, chronic inflammation, oxidative stress, and dysregulation of vascular tone. There is more and more evidence of cross-involvement in the vascular aging processes of candidate genes (such as *ACE*, *SIRT1*, *TERC*, *FOXO1*, *FOXO3*, *APOE*, *NOS3*) associated with life expectancy and cardiovascular diseases. For 26 genes involved in the presented molecular mechanisms of vascular aging, sites of functional polymorphisms are given. Understanding the main pathophysiological changes caused by vascular aging makes it possible to choose a preventive strategy. Modern approaches for better predicting of genetic risk are discussed in conclusion using the example of visualization of vascular aging genes network.

Key words: vascular aging, endothelial dysfunction, arterial stiffness, oxidative stress, genetic risk, gene network.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the RFBR in the framework of scientific project № 19 315-80032.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Slepukhina A. A. ORCID: 0000-0001-5069-8193, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 23.06.2019 **Revision Received:** 31.07.2019 **Accepted:** 08.08.2019

For citation: Slepukhina A. A., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):78–85
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

Понятие сосудистого старения неразрывно связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети с возрастом. Жесткость сосудистой стенки, обусловленная повреждением и деформацией коллагена и эластина, утолщением комплекса интима-медиа сосудов, межклеточного матрикса с возможной кальцификацией является ключевым патогномичным проявлением возрастных изменений. Увеличение жесткости происходит неравномерно и зависит от количественного соотношения эластических компонентов в стенке сосуда: так, изначально наиболее эластичные сосуды со временем становятся наиболее жесткими по сравнению с сосудами мышечного типа, что приводит к перераспределению градиента сосудистого сопротивления с возрастом. При старении и развивающейся жесткости артерий систолическое давление имеет тенденцию к увеличению, тогда как диастолическое давление имеет тенденцию к снижению, и это патофизиологическое изменение повышает пульсовое давление и скорость пульсовой волны в аорте. Действительно, распространенность гипертонии, особенно, изолированной систолической гипертонии, в стареющей популяции увеличивается [1]. Повышенное систолическое давление увеличивает остаточную нагрузку на левый желудочек с соответствующим увеличением потребности кислорода в миокарде. Падение диастолического давления снижает перфузию коронарного кровообращения во время диастолы. Эти последствия артериальной ригидности, повышенного систолического давления и пониженного диастолического давления дополнительно вызывают гипертрофию левого желудочка, ишемию миокарда, ремоделирование и другие сердечно-сосудистые осложнения у стареющих людей [2]. Между тем, артериальная ригидность считается независимым предиктором заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения в целом, пожилых людей, пациентов с гипертонической болезнью, а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [3]. Увеличение старения в нашей популяции является одним из основных факторов риска и представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения в патогенезе ССЗ [4]. Сосудистое клеточное старение — это процесс, в котором сосудистые клетки прекращают делиться и претерпевают характерные фенотипические изменения [5]. Было обнаружено, что старение сосудистых эндотелиальных клеток (ЭК) играет ключевую роль в старении сосудов, ведущем к инициации, прогрессу и развитию ССЗ [4]. Например, стареющие ЭК показывают ослабленную продукцию эндотелиального оксида азота (NO), повышенное высвобождение эндотелина 1, усиленное воспаление и клеточный апоптоз [6]. Таким образом, старение ЭК индуцирует структурные и функ-

циональные изменения сосудов, тромбоз, воспаление и атеросклероз с нарушением тонуса сосудов, ангиогенеза и целостности сосудов, которые способствуют развитию и прогрессированию ССЗ [2]. Тем не менее, молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения и генетические факторы риска предрасположенности к сосудистому старению еще не полностью поняты.

Молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения

В настоящее время широко изучаются драйверы, провоцирующие сосудистое старение. Понятие сосудистого старения и сосудистого возраста не так давно сформировались в концепцию. В патогенезе сосудистого старения выделяют ряд молекулярно-генетических механизмов: клеточная и митохондриальная дисфункция, дисфункция эндотелия, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, хроническое воспаление [7]. Следует отметить, что все эти процессы задействованы и в старении других клеток организма и систем тканей, т.е. патогенез возраст-зависимых заболеваний неразрывно связан с механизмами, лежащими в основе старения клетки в принципе. Поэтому изучение сосудистого старения основано на изучении заболеваний, тесно связанных общими патофизиологическими механизмами: артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета второго типа, атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Например, артериальная гипертония провоцирует ускоренное сосудистое старение, являясь в то же время самым распространенным возраст-зависимым заболеванием. Генетические факторы, ассоциированные с гипертонией, как правило, задействованы в общих биологических процессах регуляции тонуса сосудистой стенки и функции эндотелия. Далее будут рассмотрены основные молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения.

Возникающая с возрастом дисфункция митохондрий, в основе которой лежит повреждение митохондриальной ДНК, приводит к нарушению равновесия между антиокислительными системами и производством активных форм кислорода, что вызывает **окислительный стресс**. Высвобождаемый дыхательной цепью митохондрий супероксид радикал ($O_2^{\cdot-}$) под действием глутатион-пероксидаз превращается в перекись водорода. Перекись водорода через систему ядерной трансдукции фактора каппа-В (NF- κ B) стимулирует выработку провоспалительных агентов. Эндотелиальная дисфункция вызывается сдвигом в сторону провоспалительного фенотипа ЭК с повышенной экспрессией воспалительных цитокинов (интерлейкин 6, 10, 1 β), фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), молекул адгезии и хемокинов [8]. Длительное воздействие TNF- α и его повышенный уровень вызывают преждевременное старение ЭК.

TNF- α является центральным активатором NF- κ B провоспалительной трансдукции. Химическое ингибирование пути передачи NF- κ B может предотвратить преждевременное старение эндотелиоцитов [9]. Таким образом, сосудистое старение индуцируется и сопровождается **хроническим, системным и слабо-воспалительным ответом**. O_2^- образуются не только в результате митохондриального дыхания, но и продуцируются никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазой (NADPH), активность которой стимулируется передачей сигналов NF- κ B и активацией ренин-ангиотензиновой системы. При дефиците тетрагидробиоптерина дополнительным источником O_2^- является разобшенная эндотелиальная NO синтаза (eNOS). Избыточный супероксид-радикал инактивирует NO, преобразуя его в пероксинитрит. Существующее при старении снижение продукции NO усугубляется его дефицитом, что приводит не только к нарушению вазодилатации, но и к апоптозу. Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, снижая его доступность, активирует поли-АДФ-рибозаполимеразу 1, задействованную в NF- κ B трансдукции и усиливает нитратный стресс [7].

Накопление клеточных повреждений, в первую очередь, приводящих к **геномной нестабильности**, ограничивает функциональность клеток. Дисфункциональные клетки либо элиминируются апоптозом, либо продолжают функционировать в условиях “ареста” клеточного цикла. Остановка клеточного цикла контролируется двумя путями ингибиторов циклин-зависимых киназ p53/p21 и p16/pRB [10]. Клеточное старение митотически активных тканей, к которым относятся эндотелий, можно определить как стабильную остановку клеточного цикла в сочетании с ассоциированным со старением секреторным фенотипом. Стареющие клетки начинают производить специфические молекулы, например, ассоциированную со старением β -галактозидазу, некоторые типы микроРНК, активируется работа опухолевых супрессоров. Показано, что секретируемые стареющими клетками специфические молекулы способствуют изменению микроокружения клеток в сторону увеличения числа стареющих клеток. Их накопление может привести к потере репликативной способности, апоптозу, неблагоприятным структурным изменениям и связанным с ними ССЗ [10].

Широко известно, что клеточное деление приводит к **укорочению теломер**. В эмбриональных, стволовых клетках и других клетках предшественниках процесс многократного деления поддерживается активностью теломеразы. В нескольких исследованиях сообщалось, что индукция активности теломераз в соматических клетках способствует кардиопротекции, например, после инфаркта миокарда [11]. Укорочение длины теломер лимфоцитов считается самостоятельным фактором риска ССЗ и их ранним мар-

кером. Получены данные о связи меньшей длины теломер и гипертонической болезни [12]. Воспаление и оксидативный стресс ингибируют активность теломеразы.

Повреждения ДНК и теломер, возникающие в ходе окислительного стресса контролируются сиртуинами. Семейство сиртуинов (sirtuins, SIRT1-7) — группа из семи NAD^+ -зависимых белковых деацетилаз и АДФ-рибозилтрансфераз. *SIRT1* экспрессируется в эндотелиоцитах сосудов и влияет на старение ЭК через участие в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, стрессоустойчивости, апоптоза и воспаления. Обнаружено, что *SIRT1* модулирует экспрессию eNOS и активирует продукцию NO, и, таким образом, реализует вазопротективную функцию [13]. Активность SIRT1 снижается с возрастом, а фармакологические активаторы SIRT1 значительно усиливают антивозрастные сердечно-сосудистые эффекты. Однако при ингибировании SIRT1 в клетке увеличивается продукция O_2^- , активность NADPH-оксидазы и экспрессия ее субъединиц p22(phox) и NOX4 [14]. В ответ на окислительный стресс SIRT1, воздействуя на транскрипционный фактор FOXO3, предотвращает апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток пуповины человека [15]. Таким образом, SIRT1 является важным регулятором старения эндотелия сосудов.

Следующим важным этапом сосудистого старения является нарастающая **дисрегуляция сосудистого тонуса**. Например, стареющие ЭК показывают ослабленную продукцию эндотелиального оксида азота, повышенное высвобождение эндотелина-1, усиленное воспаление и клеточный апоптоз [6]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует структурным и функциональным изменениям сосудов, возникающим при старении. С одной стороны, ангиотензин-2 увеличивает выработку активных форм кислорода, воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и тонус сосудов через рецептор типа 1 к ангиотензину-2. С другой стороны, активация рецептора к ангиотензину-2 типа 2 ингибирует клеточную пролиферацию, воспаление и фиброз и играет ряд позитивных ролей в профилактике ССЗ [2]. Ангиотензин-2 способствует повышению активности бета-галактозидазы, биомаркера клеточного старения, в культивируемых человеческих ЭК [16]. Следовательно, чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана со старением и дисфункцией ЭК при старении.

Генетические факторы риска сосудистого старения

Для каждого молекулярно-генетического механизма сосудистого старения характерна определенная вариабельность внутри процесса. Полиморфизм генов может являться одним из источников такой вариабельности. Анализ носительства редких аллельных вариантов, ассоциированных с увеличением

риска ССЗ, проводится с целью моделирования заболеваний и управления их риском, для возможной стратификации групп риска и разработки персонализированного клинического подхода. Для процессов оксидативный стресс, укорочение теломер, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, тонус и рост сосудов, воспаление, липидный обмен, клеточное старение в ходе анализа литературы были отобраны гены, отдельные полиморфные сайты которых связаны со старением и риском возникновения ССЗ, объединяющимися общими патофизиологическими процессами и зависимостью от возраста (преимущественно гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца, клеточное старение). Сам феномен сосудистого старения с присущей ему артериальной жесткостью является предметом исследований последних лет с позиции инструментальной оценки скорости пульсовой волны [17]. Выявление предрасположенности к сосудистому старению является достаточно новым направлением, т.к. требует объединения существующих представлений о сосудистых заболеваниях с клеточным старением. Новизна заключается не только в плейотропном действии генов на разные сосудистые процессы, но и в непосредственной вовлеченности их в процессы старения, через участие в сигнальных путях деления и апоптоза клеток. Поэтому можно констатировать, что процессы клеточного старения недооценены в моделях предсказания возраст-зави-

симых заболеваний. Вовлеченность процессов клеточного старения в развитие ССЗ ранее упускалась еще и оттого, что не было известно о влиянии генетических факторов на сам биологический возраст. На сегодняшний день проведено два полногеномных анализа ассоциаций для артериальной жесткости и лишь в одном из них обнаружена ассоциация с одним локусом [18, 19]. Безусловно, полногеномный анализ ассоциаций — метод получения наиболее значимых ассоциаций, но обнаруживаемые аллельные варианты в ассоциируемых локусах чаще имеют низкую частоту в популяции, и не всегда понятны пути влияния вовлеченного локуса на проявление признака. В крупных обобщенных выборках для аллельных вариантов с высокой частотностью нивелируются небольшие функциональные колебания, обнаруженные в сравнительных исследованиях, в том числе из-за исчезновения различий между подгруппами с особенностями клинического проявления заболевания. Для каждого молекулярно-генетического механизма будут рассмотрены полиморфные сайты генов сосудистого старения (табл. 1). Предпочтение в выборе полиморфизмов генов отдавалось систематическим обзорам и мета-анализам, из которых можно почерпнуть полную информацию об изменении картины функциональности белков (изменении экспрессии генов, уровня белковых продуктов и наличии экспериментальных данных).

Таблица 1

Полиморфизм генов, вовлеченных в патофизиологические механизмы сосудистого старения

Ген, полиморфизм	Функции белка, кодируемого геном	Последствия нуклеотидной замены	Источник
Окислительный стресс			
<i>GPX1</i> rs1050450	Глутатионпероксидаза, нейтрализует свободные радикалы до перекиси водорода	снижение активности фермента	Zhang JX, et al. (2014) [20]
<i>MnSOD</i> rs4880	Супероксиддисмутаза, нейтрализует супероксид радикал в митохондриальной мембране	повышение активности фермента	Candas D, Li JJ (2014) [21]
<i>SOD1</i> rs2070424	Супероксиддисмутаза, нейтрализует супероксид радикал в цитоплазме	снижение активности фермента	Yin J, et al. (2019) [22]
<i>CYBA</i> rs4673	Субъединица НАДФН оксидазы, выработка эндогенного супероксид радикала	повышение активности фермента	Stasia MJ (2017) [23]
Теломеры			
<i>TERC</i> rs12696304	Кофактор в работе теломеразы	снижение активности теломеразы	Codd V, et al. (2010) [24]
<i>DCAF4</i> rs2535913	Субстратный рецептор для CUL4-DDB1 E3 убиквитиново-протеинового лигазного комплекса	снижение экспрессии гена	Mangino M, et al. (2015) [25]
Долгожительство, чувствительность клетки к питательным веществам и стрессу			
<i>SIRT1</i> rs7069102 rs7895833	Сиртуин 1, деацетилирование гистонов	повышается экспрессия гена	Yamac AH, et al. (2019) [26]
<i>FOXO3</i> rs2764264 rs2802292	Белок семейства FoxO, участвует в инсулин/инсулиноподобный гормон роста сигналинге, играет роль в оксидативном стрессе, апоптозе, аутофагии, клеточном цикле	изменяется активность транскрипционного фактора	Bao JM, et al. (2014) [27]
<i>TOMM40</i> rs2075650	Каналообразующая субъединица транслоказы в митохондриальной мембране	влияет не метаболизм липидов	Pilling LC, et al. 2016 [28]
<i>SIRT6</i> rs107251	Сиртуин-6, контролер оксидативного повреждения теломер	ухудшение регуляторной функции белка	TenNapel MJ, et al. (2014) [29]

<i>FTO</i> rs9939609	Альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа, не известна, ответ на окислительное деметилирование у мышей	повышается экспрессия гена	Yu JH, et al. (2017) [30]
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система			
<i>ACE</i> rs4340	Ангиотензинпревращающий фермент, регулирует артериальное давление и баланс электролитов	повышение уровня АПФ	Cosenso-Martin LN, et al. (2015) [31]
<i>AGT</i> rs699	Ангиотензин, регулирует артериальное давление и баланс электролитов	повышение продукции ангиотензина	Yao R, et al. (2015) [32]
<i>AGTR1</i> rs5186	Рецептор к ангиотензину первого типа	повышается чувствительность рецептора	Jaźwiec P, et al. (2018) [33]
Констрикция и вазодилатация сосудов			
<i>KLKB1</i> rs4253238	Плазменный калликреин, осуществляет созревание брадикинина и ренина	повышается продукция белка	Verweij N, et al. (2013) [34]
<i>EDN1</i> rs5370	Эндотелин-1 приводит к сужению сосудов и пролиферации клеток сосудистой стенки	усиливается экспрессия гена	Jiao YR, et al. (2019) [35]
<i>NOS3</i> rs1799983	Эндотелиальная NO синтаза, продукция NO	снижается активность фермента	Xie X, et al. (2017) [36]
Метаболический синдром, ожирение, метаболизм липидов			
<i>APOA5</i> rs662799 rs3135506	Аполипопротеин А5 стимулирует липолиз, ингибирует синтез триглицеридов в печени	изменение активности белка	Kim M, et al. (2019) [37]
<i>APOC1</i> rs4420638	Аполипопротеин С1 входит в состав хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП, активирует фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу	изменение активности белка	Zhao C, et al. (2017) [38]
<i>APOE</i> rs429358 rs7412	Аполипопротеин Е, входит в состав хиломикронов и ЛПОНП, участвует в обмене липидов	качественное изменение структуры белка	Cambronero FE, et al. (2018) [39]
<i>ADIPOQ</i> rs2241766	Адипонектин, гормон жировой ткани	снижение экспрессии гена	Fan W, et al. (2017) [40]
<i>CEPT</i> rs9989419	Транспортер эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП	снижается активность фермента	Mirmiran P, et al. (2017) [41]
Рост и функциональность сосудов			
<i>VEGFA</i> rs699947	Эндотелиальный фактор роста сосудов А, индуктор ангиогенеза	усиление экспрессии гена	Wang Y, et al. (2017) [42]
<i>STK39</i> rs3754777	Серин/треонин киназа 39, активирует тиазид-чувствительный Na ⁺ /Cl ⁻ котранспортер	повышение активности фермента	Persu A, et al. (2016) [43]
<i>GNB3</i> rs5443	Субъединица β G-белка, внутриклеточный сигналинг	альтернативный сплайсинг	Zheng H, et al. (2013) [44]
<i>TNF-α</i> rs1800629	Фактор некроза опухолей альфа, цитокин, усиливает провоспалительный сигналинг	повышение активности цитокина	Yao YS, et al. (2017) [45]

Подходы к комплексной оценке предрасположенности к сосудистому старению

Новым подходом в понимании совместной работы и механизмов влияния может служить построение генных сетей. Современные электронные ресурсы по построению генных сетей располагают данными с экспрессионных чипов порядка нескольких десятков тысяч исследований. С помощью биоинформационного ресурса GeneMANIA [46], индексирующего 2277 ассоциативных сетей, содержащих 597392998 взаимодействий, была построена демонстрационная сеть связи генов из таблицы 1 (рис. 1). В данной сети мы видим значительную ко-экспрессию генов (44%), условно отнесенных к разным патогенетическим механизмам сосудистого старения. Более того, с помощью подобных генных сетей можно наблюдать связи генов, которые ранее упускались, например, генов, ассоциированных с долгожительством, процессами клеточного старения и функциональной несостоятельностью эндотелия. В представ-

ленной сети можно отметить значительное перекрытие по количеству генов (4 гена), задействованных одновременно в процессах систем циркуляции крови (11 генов) и реакции на окислительный стресс (9 генов). На рисунке отмечены только 6 затронутых в обзоре процессов из-за ограничений визуализации. Предсказанные и обнаруженные связи могут быть использованы в качестве нового способа выбора профилей генов для расчета рисков заболеваний. В настоящее время однонуклеотидные полиморфизмы генов выбираются эмпирически, из независимых ассоциативных исследований. Чаще подсчет суммарного генетического риска производится путем суммирования числа рисков аллелей [47, 48], реже используются аддитивно-мультипликативная модель риска, которая, вероятно, является наиболее приближенной к реальной картине [49]. Тем не менее использование всех подходов повышает прогностическую значимость проводимых генетических исследований. Преимущество использования расчета генетического

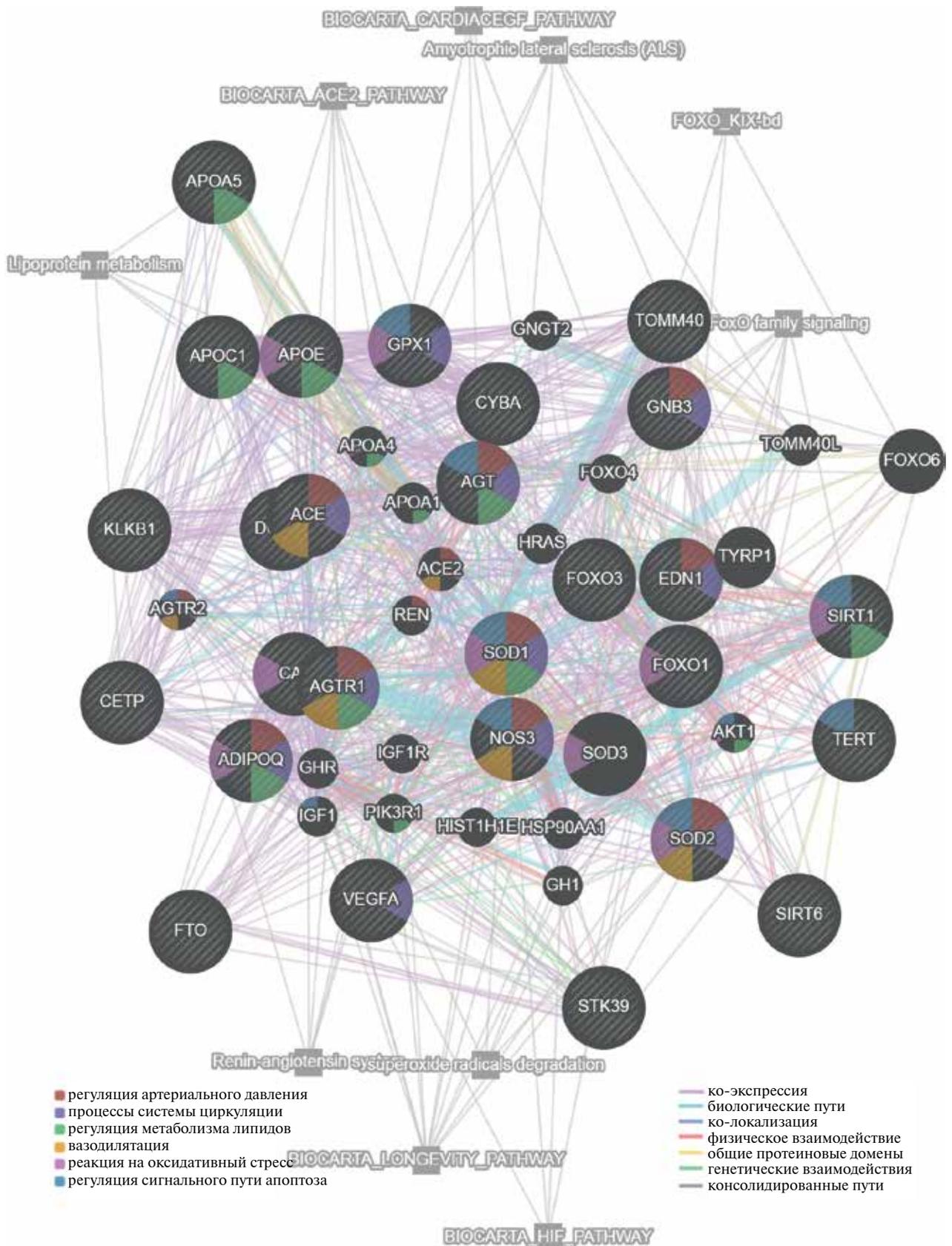


Рис. 1. Генная сеть “Сосудистое старение”.

Примечание: крупным кружкам соответствуют отобранные авторами гены, связанные с сосудистым старением; мелкими кружками отмечены дополнительные гены, которые автоматически были выбраны ресурсом GeneMANIA, исходя из сопоставления максимальных взаимодействий между генами. Серыми квадратами отмечены консолидированные пути — ранее обобщенные белковые взаимодействия.

риска по сравнению с клиническими показателями было продемонстрировано в исследовании предсказания коронарного кальциноза. Используя методы машинного обучения нейронные сети и “случайный лес” исследователи добились предсказания с высокой прогностической точностью (более 0,85 площади под ROC-кривой). Для визуализации значимости отобранных полиморфизмов генов исследователи использовали ресурс GeneMANIA [50]. Поэтому использование генных сетей позволяет выбрать профили сочетанных генотипов, которые будут связаны наибольшим образом при разных типах взаимодействий: ко-экспрессии, непосредственных белок-белковых взаимодействий. Построение полигенных профилей необходимо для качественного управления риском, тем более все чаще появляются сообщения

о нутритивно-чувствительных путях регуляции молекулярно-генетических процессов [48].

Таким образом, предрасположенность к сосудистому старению — комплекс интегральной оценки генетических факторов риска значимых молекулярно-генетических процессов, к которым относятся не только маркеры процессов ССЗ, но и новые генетические маркеры клеточного старения, влияние которых ранее недооценивалось.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80032.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124(7):1045-1060. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- Jia G, Aroor AR, DeMarco VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol*. 2015;6:231. doi:10.3389/fphys.2015.00231.
- Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, et al. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community. *Hypertension*. 2017;69(6):1022-1028. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08917.
- Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Res*. 2016;1863(2):360-367. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.11.034.
- Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2017;313(5):H890-H895. doi:10.1152/ajpheart.00416.2017.
- Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *J Physiol*. 2016;594(8):2115-2124. doi:10.1113/JP270923.
- Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt B):122-35. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
- Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849-867. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- Khan SY, Awad EM, Oszwald A, et al. Premature senescence of endothelial cells upon chronic exposure to TNF α can be prevented by N-acetyl cysteine and plumericin. *Sci Rep*. 2017;7:39501. doi:10.1038/srep39501.
- Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:18. doi:10.3389/fcvm.2018.00018.
- Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9). doi:10.3390/genes7090058.
- Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging Dis*. 2018;9(1):77-89. doi:10.14338/AD.2017.0310.
- Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(10):2290-2307. doi:10.18632/aging.101068.
- Zarzuolo MJ, López-Sepúlveda R, Sánchez M, et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(9):1288-96. doi:10.1016/j.bcp.2013.02.015.
- Wang YQ, Cao Q, Wang F, et al. SIRT1 Protects Against Oxidative Stress-Induced Endothelial Progenitor Cells Apoptosis by Inhibiting FOXO3a via FOXO3a Ubiquitination and Degradation. *J Cell Physiol*. 2015;230(9):2098-2107. doi:10.1002/jcp.24938.
- Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity. *Circulation*. 2017;135(3):280-296. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513.
- Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017. doi:10.5935/abc.20170091.
- Park S, Lee JY, Kim BK, et al. Lack of association between arterial stiffness and genetic variants by genome-wide association scan. *Blood Press*. 2015;24(4):258-261. doi:10.3109/08037051.2015.1049430.
- Mitchell GF, Verwoert GC, Tarasov KV, et al. Common genetic variation in the 3'-BCL11B gene desert is associated with carotid-femoral pulse wave velocity and excess cardiovascular disease risk: the AortaGen Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):81-90. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959817.
- Zhang JX, Wang ZM, Zhang JJ, et al. Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(2):141-50. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.003.
- Candas D, Li JJ. MnSOD in oxidative stress response-potential regulation via mitochondrial protein influx. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(10):1599-1617. doi:10.1089/ars.2013.5305.
- Yin J, Wang X, Li S, et al. Interactions between plasma copper concentrations and SOD1 gene polymorphism for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Redox Biol*. 2019;24:101172. doi:10.1016/j.redox.2019.101172.
- Stasia MJ. CYBA encoding p22(phox), the cytochrome b558 alpha polypeptide: gene structure, expression, role and physiopathology. *Gene*. 2016;586(1):27-35. doi:10.1016/j.gene.2016.03.050.
- Codd V, Mangino M, Van Der Harst P, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat Genet*. 2010;42(3):197-199. doi:10.1038/ng.532.
- Mangino M, Christiansen L, Stone R, et al. DCAF4, a novel gene associated with leukocyte telomere length. *J Med Genet*. 2015;52(3):157-62. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102681.
- Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, et al. Premature Myocardial Infarction: Genetic Variations in SIRT1 Affect Disease Susceptibility. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:8921806. doi:10.1155/2019/8921806.
- Bao J-M, Song X-L, Hong Y-Q, et al. Association between FOXO3A gene polymorphisms and human longevity: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014;16(3):446-52. doi:10.4103/1008-682X.123673.
- Pilling LC, Atkins JL, Bowman K, et al. Human longevity is influenced by many genetic variants: Evidence from 75,000 UK Biobank participants. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(3):547-560. doi:10.18632/aging.100930.
- TenNapel MJ, Lynch CF, Burns TL, et al. SIRT6 Minor Allele Genotype Is Associated with 5-Year Decrease in Lifespan in an Aged Cohort. *Nazir A, ed. PLoS One*. 2014;9(12):e115616. doi:10.1371/journal.pone.0115616.
- Yu JH, Baik I, Cho HJ, et al. The FTO rs9939609 polymorphism is associated with short leukocyte telomere length in nonobese individuals. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7565. doi:10.1097/MD.00000000000007565.
- Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2015;20(11):74. doi:10.1186/s40001-015-0166-9.
- Yao R, Du YYY, Zhang YZZ, et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. 2015;14:5527-5534. doi:10.4238/2015.May.25.4.
- Jaźwiec P, Gać P, Chaszczewska-Markowska M, et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiography. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;254:10-15. doi:10.1016/j.resp.2018.04.001.
- Verweij N, Mahmud H, Leach IM, et al. Genome-Wide Association Study on Plasma Levels of Midregional-Proadrenomedullin and C-Terminal-Pro-Endothelin-1. *Hypertension*. 2013;61(3):602-608. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203117.
- Jiao YR, Wang W, Lei PC, et al. 5-HTT, BMPR2, EDN1, ENG, KCNA5 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene*. 2019;680:34-42. doi:10.1016/j.gene.2018.09.020.
- Xie X, Shi X, Xun X, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):175-182. doi:10.1080/10641963.2016.1235177.

37. Kim M, Yoo HJ, Lee HJ, et al. Longitudinal interaction between APOA5 -1131T>C and overweight in the acceleration of age-related increase in arterial stiffness through the regulation of circulating triglycerides. *Hypertens Res.* 2019;42(2):241-248. doi:10.1038/s41440-018-0137-y.
38. Zhao C, Zhu P, Shen Q, et al. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9473. doi:10.1097/MD.00000000000009473.
39. Cambrono FE, Liu D, Neal JE, et al. APOE genotype modifies the association between central arterial stiffening and cognition in older adults. *Neurobiol Aging.* 2018;67:120-127. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.009.
40. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:41683. doi:10.1038/srep41683.
41. Mirmiran P, Esfandiari Z, Hosseini-Esfahani F, et al. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14(1):77. doi:10.1186/s12986-017-0231-1.
42. Wang Y, Huang Q, Liu J, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(18):30539-30551. doi:10.18632/oncotarget.15546.
43. Persu A, Evenepoel L, Jin Y, et al. STK39 and WNK1 Are Potential Hypertension Susceptibility Genes in the BELHYGEN Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e2968. doi:10.1097/MD.0000000000002968.
44. Zheng H, Xu H, Cui B, et al. Association between polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects. *Biol Res.* 2013;46(3):265-73. doi:10.4067/S0716-97602013000300007.
45. Yao Y-S, Chang W-W, Jin Y-L. Association between TNF- α promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(4):1470320317741066. doi:10.1177/1470320317741066.
46. Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(suppl_2):W214-W220. doi:10.1093/nar/gkq537.
47. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation.* 2017;135(22):2091-2101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436.
48. Galmés S, Cifre M, Palou A, et al. A Genetic Score of Predisposition to Low-Grade Inflammation Associated with Obesity May Contribute to Discern Population at Risk for Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(2):298. doi:10.3390/nu11020298.
49. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):50-61. doi:10.5935/abc.20180107.
50. Oguz C, Sen SK, Davis AR, et al. Genotype-driven identification of a molecular network predictive of advanced coronary calcium in ClinSeq® and Framingham Heart Study cohorts. *BMC Syst Biol.* 2017;11(1):99. doi:10.1186/s12918-017-0474-5.