

Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения

Кругликова А. С., Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Плохова Е. В., Пыхтина В. С., Дудинская Е. В., Исайкина О. Ю., Шарашкина Н. В., Озерова И. Н., Выгодин В. А., Гомыранова Н. В.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска, процессов клеточного и сосудистого старения.

Материал и методы. В исследование были включены 136 человек без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, медикаментозной терапии, но с одним или несколькими факторами сердечно-сосудистого риска (курение, артериальная гипертония, ожирение, дислипидемия, гипергликемия натошак). Длина теломер и активность теломеразы были измерены с помощью полимеразной цепной реакции. Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) измерены с помощью дуплексного сканирования правых и левых сонных артерий. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была измерена методом апplanationной тонометрии. Биохимические анализы выполнены стандартными лабораторными методами.

Результаты. СРПВ достоверно коррелировала с возрастом, индексом массы тела, уровнем гликированного гемоглобина, гликемией

натошак и длиной теломер. Наличие у пациентов АСБ и увеличенной ТКИМ достоверно коррелировало с возрастом, индексом массы тела, артериальной гипертонией, нарушениями липидного обмена.

Заключение. Увеличенная артериальная жесткость и проявления субклинического атеросклероза имеют разные причины. Уровень СРПВ в большей степени связан с нарушениями углеводного обмена, в то время как ТКИМ и наличие АСБ связаны с липидными нарушениями.

Ключевые слова: старение сосудов, жесткость сосудов, теломеры, факторы сердечно-сосудистого риска, углеводный обмен, липидный обмен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 11–17

Поступила 22/04–2013

Принята к публикации 11/04–2014

Interrelation between cardiovascular risk factors and telomere biology with the signs of vascular aging

Kruglikova A. S., Strajesko I. D., Tkacheva O. N., Akasheva D. U., Plokhova E. V., Pykhtina V. S., Dudinskaya E. V., Isaykina O. Yu., Sharashkina N. V., Ozerova I. N., Vygodin V. A., Gomyranova N. V.

FSBH State Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To study interrelationship between cardiovascular risk factors and cellular and vascular aging processes.

Material and methods. Totally 136 patients were included having no signs of cardiovascular diseases, diabetes 2nd type and receiving no drug therapy, but with one or several risk factors for cardiovascular diseases (smoking, arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, fasting hyperglycemia). The telomere length and telomerase activity was measured by polymerase chain reaction. The thickness of intima-media complex (TIMC) and presence of atherosclerotic plaques (ASP) were measured by duplex scanning of right and left carotid arteries. Pulse wave velocity (PWV) was measured by applanation tonometry. Biochemical tests done by standard.

Results. PWV significantly correlated with age, body mass index, glycosylated hemoglobin level, fasting glycemia and telomere length. Presence of ASP and increased TIMC significantly correlated with age, body mass index, arterial hypertension, dyslipidemia.

Conclusion. Increase of arterial wall stiffness and subclinical atherosclerotic disease have different causes. The level of PWV more linked with carbohydrate metabolism disorder, and TIMC and ASP are linked with lipid disorders.

Key words: vascular aging, arterial stiffness, telomeres, cardiovascular risk factors, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 11–17

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АТ — активность теломеразы, Глю0 — гликемии натошак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — длина теломер, ИМТ — индекс массы тела, Инс — инсулин, КПГ — конечный продукт гликирования, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ППГ — постпрандиальная гликемия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (926) 817–10–60

e-mail: anna.delta@mail.ru

[Кругликова А. С.* — м.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Плохова Е. В. — аспирант отдела, Пыхтина В. С. — лаборант отдела, Дудинская Е. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, Исайкина О. Ю. — к.м.н., с.н.с. лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, Шарашкина Н. В. — к.м.н., м.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Озерова И. Н. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Выгодин В. А. — с.н.с., Гомыранова Н. В. — рук. клинико-диагностической лаборатории].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на существенный прогресс в сфере их диагностики и лечения, продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в т.ч. России [1].

Старение сердечно-сосудистой системы — постепенный процесс, в результате которого создается благоприятный фон для развития ССЗ. Основными признаками старения сосудов являются увеличение диаметра аорты, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и увеличение жесткости сосудистой стенки [2]. Нельзя исключить, что и субклинический атеросклероз также является признаком сосудистого старения [3]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования (КПГ), эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3].

В немногочисленных работах показано, что существенный вклад в развитие сосудистого старения вносят многие факторы риска (ФР), как внешние (курение, питание, ожирение, низкая физическая активность и т.д.), так и внутренние. К последним относятся гемодинамические факторы: уровень артериального давления (АД), вариабельность АД и др.) и метаболические факторы: состояние углеводного и липидного обменов. Однако вклад отдельных ФР в развитие отдельных признаков старения сосудов остается до конца неизвестным.

В последние годы успехи в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть в клеточные механизмы старения, и на этом основании делаются попытки предупредить и замедлить процессы ускоренного старения артерий. Одной из наиболее значимых на сегодняшний момент причин клеточного старения считается укорочение теломер и снижение активности теломеразы (АТ). Теломеры — это концевые участки линейной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Теломеры, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того, как длина теломер (ДТ) становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности). Теломераза — фермент, который достраивает теломерные повторы ДНК, и тем самым участвует в поддержании ДТ. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс, и относится к классу рибонуклеиновой кислоты (РНК) -зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз.

В настоящее время известно мало работ по изучению “здорового старения” сосудистой стенки. В большинстве исследований такие возраст-ассоциированные процессы, как повышение жесткости сосудов и субклинический атеросклероз рассматриваются совместно. В то же время остается открытым вопрос, являются ли эти процессы на начальном этапе своего развития независимыми друг от друга, либо это последовательные изменения в ходе старения сосудов. Неизвестно, существует ли взаимосвязь между определенными факторами сердечно-сосудистого риска и развитием тех или иных изменений сосудистой стенки. И наконец, в настоящее время малоизученным вопросом остается взаимосвязь клеточного и сосудистого старения.

Цель исследования — изучить взаимосвязь возраста, показателей углеводного и липидного обменов, а также параметров клеточного репликативного старения — ДТ и АТ с признаками сосудистого старения — жесткостью артериальной стенки и субклиническим атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование были включены 136 человек в возрасте 25–75 лет обоего пола без клинических проявлений ССЗ. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, в т.ч. клинические проявления атеросклероза, артериальная гипертония (АГ) 2–3 ст., сахарного диабета (СД) 2 типа, онкологические заболевания, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено НЭК ГНИЦПМ.

В ходе одномоментного исследования были выполнены антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела (ИМТ), кг/м². Уровень АД был измерен в соответствии с правилами измерения на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan).

Изучались показатели углеводного обмена — уровень гликемии натощак (Глю0), инсулина (Инс), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), постпрандиальная гликемия (ППГ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень Глю0 определялся глюкозооксидазным методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400. Уровень HbA_{1c} определялся иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400. Уровень Инс оценивали методом хемилюминесценции. Расчет НОМА-IR проводили по формуле: [Концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)] x [Концентрация Инс в крови натощак (мкЕД/л)] / 22,5. При индексе НОМА-IR > 2,5 диагностировалась инсулинорезистентность [4]. Уровень ППГ измерен в рамках проведения орального глюкозотолерантного теста с 75 гр. глюкозы. Нарушенной толерантностью к глюкозе считалось состояние, при котором уровень ППГ ≥ 7,8 ммоль/л и < 11,0 ммоль/л.

Изучались параметры липидного обмена: уровень общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Измерения были

Таблица 1

Результаты сравнения групп, сформированных в зависимости от уровня СРПВ

Показатель, ед. изм.	СРПВ<12 м/с n=89	СРПВ≥12 м/с n=47	p
Возраст, годы	48,42±11,58	57,31±10,36	0,0002
САД, мм рт.ст.	122,42±16,36	127,85±18,09	0,07
ДАД, мм рт.ст.	77,31±10,06	77,68±10,79	0,84
Курение, %	12	19	0,31
ОХС, ммоль/л	5,64±1,06	5,9±1,20	0,21
ХС ЛНП, ммоль/л	3,78±0,94	3,97±1,14	0,31
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,32	1,18±0,28	0,32
ТГ, ммоль/л	1,40±1,09	1,55±0,83	0,35
ИМТ, кг/м ²	26,70±5,19	28,84±5,39	0,03
Глю 0, ммоль/л	5,71±1,74	6,41±1,68	0,012
ППГ, ммоль/л	5,79±2,32	6,36±1,78	0,24
Инс, мкЕД/л	8,41±5,63	9,61±4,91	0,33
НОМА-IR	2,26±1,89	2,91±2,02	0,13
HbA _{1c} , %	5,14±0,58	5,45±1,00	0,05
ДТ (ранги)	2,71±1,00	2,2±1,12	0,029
АТ	0,62±0,43	0,49±0,42	0,29

проведены ферментативным фотометрическим методом с использованием анализатора KONELAB 20.

Исследование ДТ. Методика определения ДТ основана на работе Sawthon RM 2002 с некоторыми модификациями [5]. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивается количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводится ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ.

Определение АТ. Метод определения АТ основан на работе Kim NW 1994 с некоторыми модификациями [6]. Клетки моноцитов лизируются буфером с мягким детергентом, отделяется экстракт. С полученным экстрактом проводится теломерная ПЦР. Полученные продукты амплифицируются с помощью ПЦР в реальном времени и нормируются на контрольный образец. Количество продуктов теломерной реакции пропорционально АТ.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Измерение жесткости артериальной стенки проведено с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считалось значение ≥12 м/с [7].

Оценка ТКИМ и субклинического атеросклероза проводилась в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). ТКИМ измерялось по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). Структурная характеристика ТКИМ включала анализ экзогенности и оценку со-

хранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении экзогенности интимы принималась экзогенность окружающих сосудов тканей, медики — экзогенность просвета сосуда. Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) было идентифицировано как увеличение ТКИМ >1,3 мм для ОСА или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или 50% от значения близлежащего участка КИМ [8].

Статистический анализ. Для статистического анализа была использована SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Средние значения клинических параметров сравнивались в двух группах с использованием одномерного анализа для непрерывных переменных и критерий χ^2 для категориальных переменных. Данные представлены в таблицах в виде средних значений ± стандартное отклонение. Коэффициенты корреляции Пирсона были рассчитаны для оценки корреляционных отношений между СРПВ, ТКИМ, количеством АСБ и клинических показателей. Для оценки корреляций ДТ и клинических переменных было введено понятие рангов ДТ. К первому рангу относилась ДТ до границы первой четверти (т.е. <25% от распределения). Ко второму — ДТ в диапазоне от медианы распределения до нижней четверти. К третьему рангу — ДТ в диапазоне от медианы распределения до 75% границы распределения. К четвертому рангу — ДТ в верхней четверти распределения. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Для выявления независимых взаимосвязей между параметрами использовались многомерные регрессионные уравнения.

Результаты

Были обследованы 136 добровольцев, подходящих под критерии включения. Средний возраст — 51,3±12,3 год. Среди них 40,5% (n=55) — мужчины и 59,5% (n=81) — женщины. В общей группе пациентов выявлена тенденция к повышенному ИМТ (27,6 кг/м²), курящих было 15% (n=20), повышен-

Таблица 2

Результаты сравнения групп, сформированных в зависимости от наличия АСБ

Показатель, ед. изм.	АСБ – n=70	АСБ + n=66	p
Возраст, годы	44,92±11,13	57,71±9,45	0,0001
САД, мм рт.ст.	118,81±13,55	130,62±18,54	0,00004
ДАД, мм рт.ст.	76,16±10,64	79,31±9,79	0,07
Курение, %	12	16	0,53
ОХС, ммоль/л	5,51±1,04	5,99±1,16	0,011
ХС ЛНП, ммоль/л	3,68±0,97	4,06±1,03	0,028
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 ±0,31	1,18 ±0,31	0,063
ТГ, ммоль/л	1,23±0,89	1,69±1,14	0,010
ИМТ, кг/м ²	26,25±5,10	28,61±5,31	0,009
Глю 0, ммоль/л	5,73±1,49	6,20±1,54	0,073
ППГ, ммоль/л	5,45±1,61	6,86±2,66	0,004
Инс, мкЕД/л	8,27±5,58	9,54±5,17	0,25
НОМА-IR	2,17±1,98	2,82±1,93	0,11
HbA _{1c} , %	5,27±0,75	5,27±0,76	0,98
ДТ (ранги)	2,76±1,02	2,28±1,05	0,025
АТ	0,59±0,46	0,56±0,40	0,85

ная СРПВ отмечена у 25,7% (n=35), у 48% (n=65) выявлены АСБ. Медиана ДТ была равна 9,75. К первому рангу относилась ДТ < 9,25; ко второму — 9,25 ≤ ДТ < 9,75; к третьему — 9,75 ≤ ДТ < 10,25, к четвертому — ДТ ≥ 10,25.

Для оценки взаимосвязей жесткости сосудов с другими изучаемыми параметрами была выделена группа с нормальной (<12 м/с) и повышенной СРПВ (≥12 м/с). Обобщенные результаты межгруппового сравнения в зависимости от уровня СРПВ представлены в таблице 1. Группы достоверно отличались по возрасту. В группе с СРПВ ≥ 12 м/с уровень систолического артериального давления (САД), ИМТ, Глю0, HbA_{1c}, ТКИМ были достоверно выше, по сравнению с группой нормальной СРПВ. Также в группе с повышенной СРПВ была более низкая ДТ, чаще регистрировался низкий уровень ХС ЛВП (ХС ЛВП < 1,2 ммоль/л у женщин, < 1,0 ммоль/л у мужчин), масса тела пациентов была выше. АТ достоверно не отличалась в обеих группах.

Результаты сравнения групп в зависимости от наличия АСБ представлены в таблице 2. В группе с наличием АСБ были достоверно выше возраст, уровень САД, диастолического артериального давления (ДАД), ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ИМТ, Глю0, ППГ. С другой стороны в группе с наличием АСБ достоверно чаще отмечался низкий уровень ХС ЛВП и была более низкая ДТ. АТ не выявила достоверных отличий в двух группах.

В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа связи СРПВ, ТКИМ и наличия АСБ с другими параметрами. Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь СРПВ с возрастом, уровнем САД, ИМТ, НОМА-IR, уровнем HbA_{1c} и Инс. Выявлена достоверная отрица-

тельная корреляционная взаимосвязь СРПВ и ДТ. Не выявлено связи с ДАД, курением, ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ППГ и АТ.

ТКИМ и наличие АСБ достоверно положительно коррелировали с возрастом, уровнем САД, ОХС, уровнем ХС ЛНП, ТГ, уровнем ППГ. АТ не выявила достоверных корреляционных связей с изучаемыми признаками сосудистого старения. Не получено связи с ДАД, курением, Глю0, НОМА-IR, HbA_{1c}, ДТ и АТ.

С помощью решения многомерных регрессионных уравнений установлено, что среди всех изучаемых параметров возраст, Глю0, HbA_{1c}, ИМТ, НОМА-IR и ДТ являются независимыми параметрами, связанными с жесткостью сосудов. Причем, чем больше возраст, уровень Глю0, HbA_{1c}, тем выше СРПВ. СРПВ независимо и отрицательно связана с ДТ (таблица 4).

Независимыми параметрами, связанными с ТКИМ, стали возраст, ППГ, уровень САД, ОХС, ХС ЛНП, ИМТ. Независимыми параметрами, связанными с наличием АСБ, стали возраст, уровень САД, ОХС, ППГ. Результаты многомерных регрессионных анализов представлены в таблицах 5, 6.

Обсуждение

Известно, что у здоровых людей с возрастом увеличивается жесткость сосудистой стенки, и появляются признаки субклинического атеросклероза [3]. Ранее эти два процесса рассматривались неразделимо друг от друга и чаще всего лишь в рамках ССЗ.

В настоящем исследовании обнаружено, что жесткость сосудистой стенки и признаки субклинического атеросклероза связаны с различными факторами сердечно-сосудистого риска.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа связи СРПВ, ТКИМ и наличия АСБ с другими параметрами

Показатель, ед. изм.	СРПВ, м/с	КИМ, мм	АСБ +/-
Возраст, годы	0,5223 p=0,0001	0,6654 p=0,0001	0,4403 p=0,0001
САД, мм рт.ст.	0,2768 p=0,0011	0,3001 p=0,0004	0,2184 p=0,010
ДАД, мм рт.ст.	0,0972 p=0,2603	0,0586 p=0,4962	0,0530 p=0,5383
Курение, %	-0,0047 p=0,9566	-0,0695 p=0,4211	0,0650 p=0,4495
ОХС, ммоль/л	0,0619 p=0,4739	0,1704 p=0,0465	0,1759 p=0,0397
ХС ЛНП, ммоль/л	0,0181 p=0,834	0,2302 p=0,007	0,1871 p=0,0285
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,1096 p=0,065	-0,1371 p=0,0201	-0,1022 p=0,0839
ТГ, ммоль/л	0,0952 p=0,2703	0,2125 p=0,0116	0,1548 p=0,0708
ИМТ, кг/м ²	0,2748 p=0,0014	0,2732 p=0,0014	0,1370 p=0,1144
Глю0, ммоль/л	0,3529 p=0,0001	0,1657 p=0,0576	0,1094 p=0,2118
ППГ, ммоль/л	0,1272 p=0,2097	0,2714 p=0,0069	0,3093 p=0,0019
Инс, мкЕД/л	0,2551 p=0,0121	0,3638 p=0,0003	0,1558 p=0,1337
НОМА-IR	0,239 p=0,0197	0,1891 p=0,068	0,0953 p=0,3607
HbA _{1c} , %	0,2613 p=0,0023	0,1571 p=0,0699	-0,0049 p=0,5716
ДТ (ранги)	-0,2657 p=0,0096	-0,1861 p=0,0680	-0,1085 p=0,2898
АТ	-0,1742 p=0,2032	0,0073 p=0,9568	-0,0341 p=0,8012

Таблица 4

Результаты пошаговых многомерных регрессионных уравнений связи СРПВ с возрастом, ДТ, Глю0, HbA_{1c}, НОМА-IR и ИМТ

Показатель, ед. изм.	β	Стандартная ошибка	p
Возраст, годы	0,078	0,011	0,0001
ДТ (ранги)	-0,826	0,194	0,0001
Глю0, ммоль/л	0,597	0,093	0,0001
HbA _{1c} , %	1,044	0,174	0,0001
НОМА- IR	0,309	0,074	0,0001
ИМТ	0,087	0,033	0,0080

Важным результатом работы является то, что жесткость сосудистой стенки независимо связана с состоянием углеводного обмена (Глю0, НОМА-IR, HbA_{1c}) и ИМТ. Самой вероятной причиной взаимосвязи жесткости артерий и Глю0 является гликирование белков, в результате которого образуются КППГ, которые создают поперечные сшивки коллагена, а КППГ-связанный коллаген, как известно, является более жесткой структурой по сравнению с нормальным белком [9]. Аналогично с коллагеном

происходит гликирование эластина в аорте [10]. Одним из представителей КППГ является HbA_{1c}. Известно, что уровень HbA_{1c} определяет скорость изменения сосудистой стенки и является предиктором ССЗ даже независимо от Глю0 [11].

Была установлена взаимосвязь между НОМА-IR и СРПВ. Ранее были получены сходные результаты [12]. Механизм, объясняющий взаимосвязь НОМА-IR и сосудистой жесткости, до конца не ясен. Известно, что инсулинорезистентность

Таблица 5

Результаты пошаговых многомерных регрессионных уравнений связи ТКИМ с возрастом, ППГ, САД, ОХС, ХС ЛНП, ИМТ

Показатель, ед. изм.	β	Стандартная ошибка	P
Возраст, годы	0,009	0,001	0,0001
ППГ, ммоль/л	0,019	0,006	0,0012
САД, мм рт.ст.	0,127	0,027	0,0001
ОХС, ммоль/л	0,012	0,007	0,0891
ХС ЛНП, ммоль/л	0,065	0,028	0,0226
ИМТ	0,071	0,002	0,0017

Таблица 6

Результаты пошаговых многомерных регрессионных уравнений связи наличия АСБ с возрастом, ППГ, САД, ОХС

Показатель, ед. изм.	β	Стандартная ошибка	p
Возраст, годы	0,018	0,002	0,0001
ППГ, ммоль/л	0,045	0,017	0,0092
САД, мм рт.ст.	0,389	0,078	0,0001
ОХС, ммоль/л	0,047	0,021	0,0263

сопровождается ЭД. Связующим звеном этих двух процессов в настоящее время считается дефицит оксида азота. Также на культуре клеток было показано, что инсулин может индуцировать пролиферацию и миграцию ГМК, что также приводит к увеличению сосудистой жесткости [12].

Было установлено, что ППГ имеет прямую корреляционную взаимосвязь с проявлениями субклинического атеросклероза. Число клинических работ, освещающих данную тему, в настоящее время крайне мало [13], и практически все они рассматривают группы пациентов с СД. Механизмы взаимосвязи атеросклероза и ППГ в настоящее время изучены недостаточно. Предполагается, что ППГ связана с активацией окислительного стресса, воспаления и ЭД [13] — важными участниками атеросклеротического процесса. Не показалось удивительным то, что субклинический атеросклероз был связан с показателями липидного обмена (ОХС, ХС ЛНП, ТГ) и АД.

В представленном исследовании установлена взаимосвязь между ТКИМ, СРПВ и ИМТ, что согласуется с результатами работ других авторов [12]. Одной из наиболее вероятных причин этого является гиперинсулинемия, вызывающая пролиферацию гладкомышечных клеток [12]. Также ранее было выявлено, что висцеральный жир у здоровых молодых и пожилых людей приводит к ЭД, тем самым способствуя увеличению центральной жесткости [14].

Курение традиционно рассматривается как ФР развития атеросклероза и фактор, повышающий жесткость сосудов [15]. В данном исследовании курение не оказало существенного влияния на пока-

затели жесткости и атеросклероза, что, вероятно, может быть связано с относительно небольшими размерами выборки и малым числом курящих.

Одним из важных результатов работы было выявление обратной корреляционной взаимосвязи ДТ с СРПВ. Это означает, что у людей с более короткими теломерами сосуды жестче. Недавние клинические исследования показали, что с возрастом происходит укорочение теломер в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [16]. В экспериментальных работах получены данные о том, что ДТ в лейкоцитах отражает ДТ эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [16] и, следовательно, может служить клеточным маркером сосудистого старения. Объяснение взаимосвязи ДТ с жесткостью сосудов может заключаться в следующем. ДТ в лейкоцитах отражает функциональное состояние стволовых прогениторных клеток, которые играют ключевую роль в репарации поврежденных сосудов и поддержании тканевого гомеостаза в сосудистой стенке [17]. Вопрос о взаимосвязи атеросклероза и биологии теломер в настоящее время до конца не решен. В данной работе не было получено взаимосвязи между проявлениями субклинического атеросклероза и ДТ. Подобные результаты были опубликованы группой исследователей [18]. Авторы подчеркивали, что более короткие теломеры не предрасполагают к атеросклерозу. С другой стороны, существует ряд работ, в которых получены противоположные результаты [16, 19]. Можно предположить, что взаимосвязь ДТ с развитием ССЗ может быть опосредована влиянием, так называемых модулирующих факторов, определяющих выраженность окислительного стресса и хронического воспаления. Ускоренное укорочение теломер может приводить

к старению эндотелия и возникновению атеросклероза с последующим развитием ССЗ. Вероятно, ДТ и скорость укорочения теломер могут определять, когда и как субклинический атеросклероз трансформируется в заболевание. Более короткие теломеры могут способствовать нарушению баланса между процессами репарации/дестабилизации АСБ. Для уточнения роли биологии теломер в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудов, в частности атеросклеротических изменений, необходимы крупные, проспективные, клинические исследования.

Заключение

В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что различные возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки могут

в своей основе иметь различные патофизиологические механизмы. Повышение сосудистой жесткости в большей степени связано с нарушениями углеводного обмена, в то время как развитие субклинического атеросклероза связано с состоянием липидного обмена, АГ. Представленное исследование было одномоментным, и трудно установить причинно-следственные связи, что требует проведения проспективных исследований. Тем не менее, можно предположить наличие нескольких “фенотипов старения” сосудистой стенки с различными патофизиологическими механизмами. Полученные результаты позволят более точно определить новые мишени терапевтического воздействия и обеспечить индивидуальный подход к профилактике раннего сосудистого старения и ССЗ.

Литература

1. WHO Global InfoBase (<http://www.infobase.who.int>).
2. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-part III: executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiology* 2006; 98 (2): 2H-15.
3. Strazhesko I D, Akasheva DU, Dudinskaya E N, Tkacheva ON. Aging vessels: main features and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 93–100. Russian (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 93–100).
4. Madeira IR, Carvalho CNM, Mussi F, et al. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2008; 52: 9 São Paulo Dec.
5. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30 (10): e47.
6. Kim NW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266 (5193): 2011–5.
7. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes&Metabolism* 2008; 34: 21–6.
8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 48: 93–111.
9. Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1143–52.
10. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004; 39: 249–54.
11. Kilhovd BK, Juutilainen A, Lehto S, et al. High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men: a populationbased 18 year follow up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 815–20.
12. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *JACC* 2004; 43:1388–95.
13. Ceriello A. Postprandial Hyperglycaemia: A new Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Diabetes, Metabolism, and the Heart* 2008; 17: 363–73.
14. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* 2002; 15 (1 Pt 1):16–23.
15. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, et al. Obesity as an independent influential factor for reduced radial arterial wave reflection in a middle aged Japanese male population. *Hypertens Res* 2009; 32 (5): 387–91.
16. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationship with age and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 152: 391–8.
17. Oeseburg H, Westenbrink BD, de Boer RA, et al. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure. *JACC* 2007; 50:1911–2.
18. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios study. *Eur. Heart J* 2009; 30: 3074–81.
19. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *JACC* 2004; 43: 1388–95.