

## Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов

Стражеско И. Д.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1,2</sup>, Акашева Д. У.<sup>1</sup>, Дудинская Е. В.<sup>1</sup>, Агальцов М. В.<sup>1</sup>, Кругликова А. С.<sup>1</sup>, Браилова Н. В.<sup>1</sup>, Пыхтина В. С.<sup>1</sup>, Плохова Е. В.<sup>1</sup>, Озерова И. Н.<sup>1</sup>, Покровская М. С.<sup>1</sup>, Выгодин В. А.<sup>1</sup>, Скворцов Д. А.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ОСП ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”. Москва, Россия

Длина теломер (ДТ) лейкоцитов, признанный маркер репликативного клеточного старения, связана с процессами старения сердечно-сосудистой системы и с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хроническое воспаление и окислительный стресс в значительной степени определяют скорость укорочения теломер, а большинство факторов риска (ФР) ССЗ тесно связаны с этими процессами, можно предположить, что взаимосвязь ФР и ДТ во многом определяет риск развития ССЗ. Однако клинических работ, посвященных этому вопросу, в настоящее время недостаточно.

**Цель.** Изучить взаимосвязь ДТ с традиционными и некоторыми “новыми” ФР у людей разного возраста без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом.

**Материал и методы.** Были обследованы 303 человека в возрасте 25-91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. У всех пациентов оценивались традиционные и некоторые “новые” ФР. ДТ определялась с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** Согласно данным регрессионного анализа ДТ независимо связана с возрастом, маркером воспаления —

С-реактивным белком, маркером окислительного стресса — мочевиной и показателями метаболического статуса — окружностью талии, индексом инсулинорезистентности НОМА, уровнем глюкозы плазмы натощак, причем самым значимым предиктором оказался индекс НОМА ( $p=0,0001$ ). Вероятность наличия коротких теломер увеличивается в 12 раз при повышенном уровне мочевины, в 2,4 раза при наличии инсулинорезистентности, в 2 раза на фоне гипергликемии натощак.

**Заключение.** Выявление факторов, которые связаны с клеточным старением, позволяет определить наиболее удачные мишени для эффективных вмешательств с целью ранней и эффективной профилактики ССЗ.

**Ключевые слова:** длина теломер, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническое воспаление, окислительный стресс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-52-57>

Поступила 11/03-2016

Принята к публикации 07/04-2016

### Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length

Strazhesko I. D.<sup>1</sup>, Tkacheva I. N.<sup>1,2</sup>, Akasheva D. U.<sup>1</sup>, Dudinskaya E. V.<sup>1</sup>, Agaltsov M. V.<sup>1</sup>, Kruglikova A. S.<sup>1</sup>, Brailova N. V.<sup>1</sup>, Pykhtina V. S.<sup>1</sup>, Plokhova E. V.<sup>1</sup>, Ozerova I. N.<sup>1</sup>, Pokrovskaya M. S.<sup>1</sup>, Vygodin V. A.<sup>1</sup>, Skvortsov D. A.<sup>3</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian Scientific-Clinical Gerontology Center. Moscow; <sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Telomere length (TL) is a recognized marker of replicative cellular ageing, and related to the ageing of cardiovascular system with the risk of cardiovascular diseases development (CVD). Chronic inflammation and oxidative stress significantly determine the velocity of telomeres shortening, and most of CVD risk factors (RF) closely related to these processes; and it is possible to suggest that relationship of TL and RF determine CVD risk. However, clinical studies on this processes elaboration are lacking.

**Aim.** To study relation of TL with traditional and some “new” RF in persons of different age without clinical signs of CVD, related to atherosclerosis.

**Material and methods.** Totally, 303 patients included, of the age 25-91 y.o., without signs of CVD and other chronic diseases, not taking regularly and medications. All patients underwent traditional and some “novel” RF. TL was measured via real time polymerase chain reaction.

**Results.** According to the regression model, TL is independently related to age, C-reactive protein (marker of inflammation), urea (oxidative stress maker), and metabolic status markers as waist circumference, insulin resistance index HOMA, fasting glucose level; the most significant predictor is HOMA ( $p=0,0001$ ). Risk of having shortened telomeres

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (985) 210-73-27

e-mail: [istrzhesko@gmail.com](mailto:istrzhesko@gmail.com)

[Стражеско И. Д.\* — к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, <sup>2</sup>директор, Акашева Д.У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Дудинская Е.В. — к.м.н., в.н.с. отдела, Агальцов М.В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Кругликова А.С. — м.н.с. отдела, Браилова Н.В. — м.н.с. отдела, Пыхтина В.С. — м.н.с. отдела, Плохова Е.В. — к.м.н., н.с. отдела, Озерова И.Н. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Покровская М.С. — к.б.н., руководитель лаборатории “Банк биологического материала”, Выгодин В.А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Скворцов Д.А. — <sup>3</sup>к.х.н., с.н.с. кафедры химии природных соединений, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, директор].

increases 12 times with increased urea, 2,4 times with insulin resistance, 2 times in fasting hyperglycemia.

**Conclusion.** Revealing of the factors that are related to cellular ageing makes it to define the most potentially benefit targets for interventions towards early and effective CVD prevention.

**Key words:** telomere length, cardiovascular risk factors, chronic inflammation, oxidative stress.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-52-57>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АУ — альбуминурия, АФК — активные формы кислорода, ГГН — гипогликемия натошак, ГН — глюкоза плазмы натошак, ГХС — гиперхолестеринемия, ДТ — длина теломер лейкоцитов, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ОН — отягощенная наследственность, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФБГ — фибриноген, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, вЧСРБ — высокочувствительный СРБ, НОМА — индекс инсулинорезистентности.

## Введение

Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений при сохранении метаболической активности. По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток функциональная способность этих тканей снижается, и начинает формироваться фенотип старения. Длина теломер (ДТ) лейкоцитов признана маркером репликативного клеточного старения в клинической практике. Существующие данные позволяют судить о связи укорочения ДТ в лейкоцитах с ранним сосудистым старением [1], атеросклерозом [2], риском инфаркта миокарда [3], хронической сердечной недостаточностью [4], смертностью пациентов с ишемической болезнью сердца [5]. Очевидно, что изучение факторов, влияющих на ДТ, представляется крайне важным.

Известно, что основной причиной укорочения ДТ в течение жизни являются хроническое воспаление и окислительный стресс. С усилением окислительного стресса и хронического воспаления связано действие большинства факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Можно предположить, что ускоренное укорочение теломер под влиянием ФР может быть одним из механизмов их повреждающего воздействия. В ряде работ было показано, что ДТ связана с артериальной гипертензией (АГ) [6], сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7], абдоминальным ожирением, курением, неблагоприятными психосоциальными факторами [8]. Однако, следует признать, что клинических работ, посвященных изучению взаимосвязи ФР и ДТ, к настоящему времени недостаточно.

Целью исследования было изучение взаимосвязи ДТ, традиционных и некоторых “новых” ФР у людей разного возраста без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом.

## Материал и методы

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте 25–91 года из числа обратившихся в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России для профилактического консультирования с мая 2012г по март 2014г. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России.

Критериями исключения стали любые хронические соматические заболевания, в т.ч. ССЗ, связанные с атеросклерозом, АГ 3 степени, онкологические заболевания; регулярный прием антигипертензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании.

В ходе одномоментного исследования оценивались как традиционные, так и “новые” ФР. К традиционным ФР относили возраст, пол, уровень артериального давления (АД), показатели липидного и углеводного обменов, антропометрические параметры, характеризующие ожирение, статус курения, наличие отягощенной наследственности (ОН). “Новыми” ФР считали показатели функции почек, хронического воспаления, инсулинорезистентности (ИР).

АД измерялось на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза через 2 мин., в анализ включали среднее из 3 измерений. АГ диагностировали при АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.

Об ожирении судили при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, об абдоминальном ожирении при значении окружности талии (ОТ)  $\geq 80$  см у женщин и 94 см у мужчин.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь >100 сигарет и курит на момент исследования каждый день или иногда.

ОН считали случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте <65 лет у женщин, <55 лет у мужчин.

“Старшим возрастом”, являющимся ФР, считали возраст >45 лет для мужчин и >55 лет для женщин.

Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы “Human” (Германия) на анализаторе “KONELAB 20i”. О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) судили при уровне ОХС

Таблица 1

Характеристика пациентов  
при включении в исследование (n=303)

Показатель	Общая группа (n=303)
Возраст (лет), M±SD	51,5±13,3
Мужчин, % (n/N)	34% (104/303)
Курение, % (n/N)	19,1 (58/303)
САД (мм рт.ст.), M±SD	125,4±16,4
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	78,2±10,2
АГ, % (n/N)	25,4 (76/303)
ОХС (ммоль/л), M±SD	5,7±1,2
ХС ЛНП (ммоль/л), M±SD	3,9±1,1
ХС ЛВП (ммоль/л), M±SD	1,2±1,3
ТГ (ммоль/л), Мед. (НКв-ВКв)	1,04 (0,76-1,51)
ГХС, % (n/N)	66,3 (201/303)
ГН (ммоль/л), M±SD	5,8±1,4
HbA <sub>1c</sub> (%), M±SD	5,48±0,96
НОМА, Мед. (НКв-ВКв)	1,83 (1,31-2,93)
ГГН, % (n/N)	22,4 (68/303)
↑HbA <sub>1c</sub> , % (n/N)	16,2 (49/303)
↑НОМА (%)	32,5 (98/303)
СД-2, % (n/N)	16,5 (50/303)
ОТ (см), M±SD	89,6±15,3
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	27,4±5,1
Ожирение, % (n/N)	24,4 (74/303)
ОН, % (n/N)	21,0 (63/303)
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	84,8±15,8
↑Креатинин, % (n/N)	3,7 (11/303)
Мочевина (ммоль/л), M±SD	5,69±1,54
↑Мочевина, % (n/N)	6,0 (18/303)
АУ (мг/л), Мед. (НКв-ВКв)	8 (5-14)
МАУ, % (n/N)	6,8 (19/276)
СРБ (мг/л), Мед. (НКв-ВКв)	2,3 (1,6-3,9)
↑СРБ, % (n/N)	17,1 (50/292)
ФБГ (г/л), M±SD	3,33±0,61
↑ФБГ, % (n/N)	11,2 (33/294)
ИЛ-6 (пг/мл), Мед. (НКв-ВКв)	2 (0,5-3,7)
↑ИЛ-6, % (n/N)	12,7 (34/268)
ДТ, у.е., M±SD	9,77±0,50
ДТ <9,75, % (n/N)	47,5 (141/297)
Q1ДТ, % (n/N)	11,8 (35/297)
Q4ДТ, % (n/N)	14,1 (42/297)

Примечание: ДАД — диастолическое АД, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое АД, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, Q1ДТ — 1-ая квартиль значений длины теломер лейкоцитов, Q4ДТ — четвертая квартиль значений длины теломер лейкоцитов, ↑ — превышение референсных значений, М — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Мед — медиана, ВКв — верхняя квартиль распределения, НКв — нижняя квартиль распределения.

>5,0 ммоль/л. Сниженным считали уровень ХС ЛВП <1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин; повышенным считали уровень ТГ >1,7 ммоль/л.

Уровень глюкозы натощак (ГН) определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе “SAPPHIRE-400” с использованием диагностических наборов “DiaSys”.

Гипергликемию натощак (ГГН) диагностировали при глюкозе плазмы ≥6,1 и <7,0 ммоль/л.

Уровень гликированного гемоглобина определялся иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400.

Уровень инсулина измеряли методом хемилюминесценции на анализаторе “Architecti 2000SR” (Abbot, Canada). Расчет индекса НОМА производили по формуле: [Концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)] • [Концентрация инсулина в крови натощак (мкЕД/л)]/22.5. При индексе НОМА >2,5 диагностировали ИР.

СД-2 диагностировали, когда ГН ≥7,0 ммоль/л, ≥11,1 ммоль/л — через 2 ч после приема 75 г глюкозы или гликированный гемоглобин ≥6,5%.

Уровень креатинина в сыворотке определялся на анализаторе “Konelab 20” фирмы “Thermo”. Повышенным считался при значениях >115 мкмоль/л для мужчин, >97 мкмоль/л для женщин.

Уровень мочевины в сыворотке определяли на анализаторе “SAPPHIRE 400” УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом. Повышенным считался при значениях >8,3 ммоль/л.

Уровень альбумина в суточной моче (АУ) определялся на анализаторе “SAPPHIRE 400” иммунотурбодиметрическим методом. О наличии микроальбуминурии говорили при альбуминурии ≥30 мг/сут.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови определялся на анализаторе “SAPPHIRE 400” фотометрическим методом; повышенным считался при значениях ≥5 мг/л.

Уровень фибриногена (ФБГ) в плазме определяли на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы “Instrumentation Laboratory”; повышенным считали при значениях ≥4 г/л.

Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялся иммуноферментным методом на анализаторе PLab; повышенное значение ≥10 пг/мл.

Метод определения ДТ основан на работе Sawthon RM с некоторыми модификациями [9]. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивали количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась полимеразная цепная реакция в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SAS9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения — медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя (НКв) квартили распределения. Для статистического описания связи между различными параметрами использовали межгрупповые сравнения, вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена, методом многомерного линейного и логистического анализа. Уровнем статистической значимости было принято считать p<0,05.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 2

Взаимосвязь ФР развития ССЗ с ДТ лейкоцитов

	ДТ $\geq$ 9,75 (n=156)	ДТ<9,75 (n=141)	p <sub>1</sub>	Q IV ДТ (n=42)	QI ДТ (n=35)	p <sub>2</sub>
Возраст, М $\pm$ SD	48,4 $\pm$ 13,3	55,1 $\pm$ 12,5	<0,001	42,4 $\pm$ 11,5	58,4 $\pm$ 11,1	0,0000
Мужчин, %	29,5	39,7	0,065	35,7	51,4	0,168
Курение, %	15,4	23,4	0,804	11,9	31,4	0,037
АГ, %	23,1	27,7	0,365	16,7	34,3	0,077
ГХС, %	64,1	69,5	0,324	52,4	60	0,504
ГН, %	14,7	30,5	0,001	14,3	37,1	0,022
СД-2, %	9,0	24,8	<0,001	7,1	34,3	0,003
Ожирение, %	22,4	27	0,368	14,3	34,3	0,041
ОН, %	22,5	20,1	0,621	14,6	17,7	0,724

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, QI ДТ — 1-я квартиль значений ДТ лейкоцитов, QIV ДТ — четвертая квартиль значений ДТ лейкоцитов, p<sub>1</sub> — достоверность различий между группами пациентов с “короткими” и “длинными” теломерами, p<sub>2</sub> — достоверность различий между группами пациентов с QI ДТ и QIV ДТ, М — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Взаимосвязь ДТ лейкоцитов с ФР развития ССЗ.  
Результаты многомерного линейного регрессионного анализа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R <sup>2</sup>
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ОТ, ГН, СРБ, ФБГ, мочевина				
Intersept	10,954 $\pm$ 0,285	234,020	0,0001	
ОТ	-0,005 $\pm$ 0,002	0,569	0,062	
ГН	-0,051 $\pm$ 0,021	0,920	0,017	
С-РБ	-0,015 $\pm$ 0,006	0,874	0,020	0,2494
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, пол, мочевина, НОМА, СРБ, ФБГ				
Intersept	10,421 $\pm$ 0,132	985,148	0,0001	
Возраст	-0,005 $\pm$ 0,002	0,930	0,016	
Мочевина	-0,035 $\pm$ 0,018	0,582	0,057	
НОМА	-0,051 $\pm$ 0,012	2,670	0,0001	
СРБ	-0,012 $\pm$ 0,005	0,899	0,018	0,2069
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, креатинин, НОМА, СРБ				
Intersept	10,379 $\pm$ 0,129	1010,353	0,0001	
Возраст	-0,007 $\pm$ 0,002	1,511	0,002	
Пол	-0,140 $\pm$ 0,062	0,798	0,026	
НОМА	-0,045 $\pm$ 0,013	1,865	0,0007	
С-РБ	-0,015 $\pm$ 0,005	1,342	0,004	0,2375

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое АД, СК II типа — сумма квадратов II типа  $\beta \pm SE$  — коэффициент бета  $\pm$  стандартная ошибка коэффициента бета.

В исследуемой группе чаще других ФР встречались ГХС, АГ, ИР. В общем ряду индивидуальных значений относительных величин ДТ медиана составила 9,75. Теломеры считались “короткими”, если их длина была меньше этого значения и “длинными”, если ДТ  $\geq$ 9,75. При ДТ <9,25, что соответствовало I квартили распределения, теломеры считались “самыми короткими” (n=35), при ДТ >10,25 (IV квартиль) теломеры считались “самыми длинными” (n=42). Результаты изучения взаимосвязи традиционных ФР с ДТ представлена в таблице 2.

Наличие коротких теломер было связано с возрастом, ГН и СД-2, а наличие “самых коротких” теломер дополнительно с курением и ожирением.

Результаты корреляционного анализа выявили отрицательную связь ДТ с возрастом (p<0,001), полом (p=0,031), систолическим АД (p=0,039), ОТ (p<0,001), ИМТ (p=0,009), ГН (p<0,001), НОМА (p<0,001), ТГ (p<0,001), мочевиной (p=0,001), креатинином (p=0,014), С-РБ (p=0,001), ФБГ (p=0,019).

Для выявления независимости взаимосвязи ФР с ДТ были составлены линейные регрессионные модели, где ДТ выступала в качестве переменной отклика, а в качестве объясняющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с ДТ в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения. Те переменные, которые проде-

Взаимосвязь наличия “коротких” теломер и ФР развития ССЗ.  
Результаты логистического регрессионного анализа

Предиктор	$\beta \pm SE$	$\chi^2$ статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: старший возраст, мужской пол, $\uparrow$ НОМА, $\uparrow$ ИМТ, $\uparrow$ СРБ, $\uparrow$ мочевина					
Старший возраст	0,560 $\pm$ 0,265	4,473	0,034	1,75	1,04-2,94
$\uparrow$ НОМА	0,859 $\pm$ 0,284	9,127	0,003	2,36	1,35-4,12
$\uparrow$ мочевина	2,497 $\pm$ 1,058	5,577	0,018	12,15	1,53-96,55
Модель 2. Объясняющие переменные: старший возраст, мужской пол, ГН, $\uparrow$ ИМТ, $\uparrow$ СРБ, $\uparrow$ мочевина					
Старший возраст	0,720 $\pm$ 0,260	7,657	0,006	2,06	1,23-3,42
ГН	0,652 $\pm$ 0,317	4,233	0,040	1,92	1,03-3,57
$\uparrow$ мочевина	2,535 $\pm$ 1,049	5,867	0,016	12,61	1,61-98,58

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, старший возраст >55 лет для женщин и >45 лет для мужчин,  $\uparrow$  — превышение референсных значений,  $\beta \pm SE$  — коэффициент бета  $\pm$  стандартная ошибка коэффициента бета.

монстрировали в различных моделях значимую ( $p < 0,1$ ) взаимосвязь с ДТ, представлены в таблице 3.

Согласно данным регрессионного анализа ДТ независимо связана с возрастом, маркером воспаления — СРБ, маркером окислительного стресса — мочевиной, и показателями метаболического статуса — ОТ, ГН, НОМА, причем самым значимым предиктором оказался индекс НОМА ( $p = 0,0001$ ). Мы видим, что все модели объясняют лишь 21-25% вариативности ДТ. Это понятно, если вспомнить, что ДТ в основном — генетически детерминированный признак.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи наличия “коротких” теломер (ДТ <9,75) и ФР представлены в таблице 4. Отбор признаков, которые изучались в качестве предикторов, проводили на основании анализа линейных регрессионных моделей.

Значимыми предикторами короткой ДТ является ИР ( $p = 0,003$ ), старший возраст ( $p = 0,006$ ), повышенный уровень мочевины ( $p = 0,016$ ), ГН ( $p = 0,04$ ). Модели, в которые входят эти предикторы, обеспечивают 52,6-55,5% верного предсказания наличия “коротких” теломер.

## Обсуждение

В представленной работе была выявлена статистически значимая независимая взаимосвязь ДТ с возрастом, полом, вчСРБ, уровнем ГН, ОТ, индексом НОМА, мочевиной.

У человека ДТ варьирует от 15 тыс (при рождении) до 5 тыс (к концу жизни и на фоне хронических заболеваний) пар нуклеотидов. ДТ максимальна у 18-месячных детей, затем она быстро уменьшается (до 12 тыс пар нуклеотидов) к пятилетнему возрасту. После этого скорость укорочения теломер снижается.

Данные о более высокой ДТ у женщин по сравнению с мужчинами согласуются с общепринятыми представлениями о связи ДТ с полом. При рождении ДТ не отличается у мальчиков и девочек.

В дальнейшем теломеры у женщин укорачиваются с меньшей скоростью. К пременопаузальному возрасту женщин их теломеры длиннее теломер их сверстников-мужчин [10]. Этот эффект связывают с воздействием эстрогенов, обладающих противовоспалительным действием.

Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер. Укорочение теломер вызывает репликативное клеточное старение и увеличение пула сенесцентных клеток, которые сами могут усиливать воспалительные процессы и выраженность окислительного стресса. Установлено, что лейкоциты с более короткими теломерами выделяют большее количество воспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-6, вчСРБ, т.е. короткая ДТ может способствовать поддержанию воспаления [11].

Закономерным финалом существования сенесцентных клеток считается их апоптоз и некроз. Клетки, подвергающиеся апоптозу, переживают вызванную активацией каспаз деградацию генома. Митохондрии этих клеток выделяют активные формы кислорода (АФК), что способствует окислительному повреждению теломер соседних клеток за счет одноцепочечных разрывов богатых гуанином теломерных участков ДНК [12]. В этом свете становятся понятными результаты об обратной пропорциональной взаимосвязи вчСРБ, одного из важнейших маркеров воспаления, и ДТ, которые получены как в настоящей работе, так и в исследованиях других авторов [13]. Функция СРБ заключается в связывании фосфохолина наружной клеточной мембраны апоптотических и некротических клеток с последующей активацией комплемента и фагоцитозом.

Воспаление играет ключевую роль не только в процессе укорочения теломер, но и в развитии ИР. Оно приводит к активации сериновых киназ, что вызывает фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора по серину и ингибирование сигнального пути инсулина на молекулярном уровне и развитие ИР. При этом ИР является не только

фактором, влияющим на процессы клеточного старения, но и их следствием [6]. ИР отражает нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой ДТ в стволовых клетках.

Воспаление может быть связующим звеном и между такими показателями как уровень ГН, ОТ и ДТ [14]. Провоспалительные цитокины синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах. Образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активность, происходит, когда потребление энергии превышает расход. ОТ служит маркером этих процессов. Повышение уровня глюкозы, являясь следствием хронического воспаления и ИР, в свою очередь усиливает окислительный стресс, приводя к укорочению теломер. Самоокисление глюкозы и неферментативное гликирование белков способствуют образованию АФК. Глюкоза может непосредственно взаимодействовать с липопротеидами низкой плотности и аполипопротеином В с формированием конечных продуктов гликирования, которые облегчают процессы перекисного окисления липидов. Индуцированная гипергликемией активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение уровня ангиотензина II способствуют увеличению активности NAD (P) H-оксидазы (НАДФН-оксидазы), что влечет за собой повышение производства АФК.

Наиболее неожиданным оказалось выявление статистически значимой взаимосвязи ДТ и уровня

мочевины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень мочевины увеличивает вероятность наличия коротких теломер в 12 раз, притом, что наличие ИР в 2,4 раза. Согласно последним данным мочевина признана маркером окислительного стресса [15]. За счет индукции образования АФК в митохондриях эндотелиоцитов она вызывает провоспалительное состояние эндотелиоцитов, усиливает образование конечных продуктов гликирования, активирует механизмы клеточного повреждения, вызывают стресс эндоплазматического ретикулума, ее действие в целом схоже с эффектом гипергликемии.

Таким образом, полученные в работе данные подтверждают представления о том, что ДТ в первую очередь определяется теми ФР, которые связаны с хроническим воспалением и окислительным стрессом в наибольшей степени.

## Заключение

В настоящее время концепция старения сердечно-сосудистой системы как основы развития ССЗ признана важной и обоснованной. Взаимосвязь ДТ, биомаркера репликативного клеточного старения, с процессами сосудистого старения, атеросклероза является объектом пристального внимания не только специалистов в области фундаментальных исследований, но и врачей-кардиологов. В этой связи выявление факторов, которые ускоряют клеточное старение, позволяет определить наиболее удачные мишени для эффективных вмешательств с целью ранней и эффективной профилактики ССЗ.

## Литература

- Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000;36: 195-200.
- O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1165-71.
- Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, et al. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 842-6.
- Wong LS, Huzen J, de Boer RA, et al. Telomere length of circulating leukocyte subpopulations and buccal cells in patients with ischemic heart failure and their offspring. *PLoS One* 2011; 6: e23118.
- Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, et al. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1379-84.
- Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-30.
- Murillo-Ortiz B, Albarran-Tamayo F, Arenas-Aranda D, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males: a premature aging syndrome. *Aging Male* 2012; 15: 54-8.
- Nordfjäll K, Eliasson M, Stegmayr B, et al. Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in subjects reporting early ageing: the MONICA Northern Sweden Study. *Scand J Public Health* 2008; 36: 744-52.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e47.
- Nilsson PM, Tufvesson H, Leosdottir M, et al. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Transl Res* 2013; 162(6): 371-80.
- Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 973-9.
- Kanvah S, Schuster GB. The sacrificial role of easily oxidizable sites in the protection of DNA from damage. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 5133-8.
- Wong JY, De Vivo I, Lin X, et al. The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9(1): e87348.
- Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88: E14-22.
- D'Apolito M, Du X, Pisanelli D. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2015; 239(2): 393-400.

**Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии "Кардио-прогресс".**

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6 корпус 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО "Сбербанк России" г. Москва, БИК 044525225, к/с 3010181040000000225

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например, взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

*Продолжение на стр. 62*