

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СТРАЖЕСКО ИРИНА ДМИТРИЕВНА

**ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГОРМОНАЛЬНО-
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ И БИОЛОГИЕЙ ТЕЛОМЕР**

14.01.30 – Геронтология и гериатрия

14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор О.Н. Ткачева

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	26
1.1. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	27
1.1.1. Старение эндотелия.....	27
1.1.2. Старение меди.....	31
1.1.3. Старение адвентиции.....	33
1.1.4. Артериосклероз и атеросклероз – два возраст-ассоциированных процесса в артериальной стенке.....	34
1.1.5. Раннее сосудистое старение.....	36
1.2. Методы оценки состояния артериальной стенки.....	37
1.2.1. Оценка функции эндотелия.....	37
1.2.2. Оценка выраженности атеросклероза.....	37
1.2.3. Оценка жесткости крупных артерий эластического типа.....	38
1.3. Прогностическая роль возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки.....	39
1.4. Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами, характеризующими возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	41
1.4.1. Особенности возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки у мужчин и женщин.....	42
1.4.2. Артериальная гипертония и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	44

1.4.3. Нарушения углеводного обмена и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	46
1.4.4. Нарушение липидного обмена и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	47
1.4.5. Ожирение и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки....	52
1.4.6. Курение и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	54
1.4.7. Гомоцистеин, фактор фон Виллебранда и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	55
1.4.8. Функция почек и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	56
1.4.9. NT- proBNP и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки..	59
1.5. Роль хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки.....	61
1.6. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки и гормональный статус.....	66
1.6.1. Функция щитовидной железы и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	66
1.6.2. Активность оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки	71
1.6.3. Кортизол и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	74
1.6.4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	74

1.7. Длина теломер, активность теломеразы и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	77
1.7.1. Понятие клеточного старения.....	77
1.7.2. Роль длины теломер в развитии репликативного клеточного старения.....	79
1.7.3. Биологическая роль фермента теломеразы.....	81
1.7.4. Измерение длины теломер.....	82
1.7.5. Биология теломер и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	84
1.7.6. Длина теломер, активность теломеразы и риск сердечно-сосудистых заболеваний.....	86
1.8. Связь длины теломер, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса.....	88
1.9. Связь факторов риска ССЗ с длиной теломер и активностью теломеразы.....	90
1.9.1. Причины межиндивидуальной вариабельности длины теломер.....	90
1.9.2. Связь длины теломер и показателей углеводного обмена.....	93
1.9.3. Связь длины теломер и ожирения.....	94
1.9.4. Связь длины теломер и курения.....	95
1.9.5. Связь длины теломер с артериальной гипертонией, нарушениями липидного обмена.....	95
1.10. Связь длины теломер, активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, определяющих метаболизм.....	97
1.11. Возможности управления длиной теломер, активностью теломеразы.....	100

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	105
2.1. Дизайн исследования.....	105
2.1.1. Критерии включения и исключения.....	106
2.2. Скрининговый визит.....	107
2.3. Основные методы исследования.....	108
2.3.1. Лабораторные методы исследования.....	108
2.3.2. Определение длины теломер лейкоцитов.....	111
2.3.3. Анализ активности теломеразы.....	112
2.4. Инструментальные методы исследования.....	113
2.4.1. Определение скорости распространения пульсовой волны.....	113
2.4.2. Дуплексное сканирование сонных артерий.....	114
2.4.3. Определение эндотелийзависимой вазодилатации спомощью пробы с реактивной гиперемией.....	114
2.5. Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование, посвященное изучению влияния препаратов на активность теломеразы, хроническое воспаление, состояние артериальной стенки.....	115
2.6. Методы статистического анализа.....	117
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	119
3.1. Возраст-ассоциированные изменения стенки артерий.....	119
3.1.1. Характеристика исследуемой группы.....	119
3.1.2. Сравнительная характеристика сосудистой стенки в различных возрастных группах.....	121

3.1.3. Взаимосвязь параметров сосудистой стенки между собой.....	123
3.2. Связь состояния артериальной стенки с традиционными и новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в двух возрастных группах.....	125
3.2.1. Связь основных характеристик стенки артерий с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	125
3.2.2. Связь основных характеристик стенки артерий с новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в двух возрастных группах.....	132
3.3. Связь состояния артериальной стенки с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса в двух возрастных группах.....	136
3.3.1. Характеристика маркеров воспаления и окислительного стресса в двух возрастных группах.....	136
3.3.2. Связь состояния артериальной стенки с маркерами окислительного стресса и хронического воспаления.....	137
3.4. Связь состояния артериальной стенки с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных со старением.....	139
3.4.1. Характеристика активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в двух возрастных группах.....	139
3.4.2. Связь состояния артериальной стенки с активностью РААС в двух возрастных группах.....	140
3.4.3. Характеристика уровня гормонов, связанных со старением, в двух возрастных группах.....	142
3.4.4. Связь гормонального статуса и состояния артериальной стенки в двух возрастных группах.....	143

3.5. Связь параметров, характеризующих состояние артериальной стенки, с длиной теломер лейкоцитов, активностью теломеразы.....	144
3.5.1. Длина теломер лейкоцитов, активность теломеразы в исследуемых группах.....	144
3.5.2. Связь параметров, характеризующих состояние артериальной стенки, с длиной теломер лейкоцитов в различных возрастных группах.....	146
3.5.3. Связь состояния артериальной стенки с активностью теломеразы в различных возрастных группах.....	149
3.6. Факторы, детерминирующие состояние артериальной стенки.....	150
3.6.1. Факторы, объясняющие вариабельность скорости распространения пульсовой волны.....	151
3.6.2. Факторы, объясняющие вариабельность толщины комплекса интима-медиа.....	158
3.6.3. Факторы, объясняющие вариабельность количества атеросклеротических бляшек.....	165
3.6.4. Факторы, объясняющие вариабельность эндотелийзависимой вазодилатации.....	171
3.6.5. Взаимосвязь факторов риска и состояния сосудистой стенки у пациентов с «очень длинными» теломерами и «очень высокой» активностью теломеразы...175	175
3.6.6. Фенотипы изменений артериальной стенки.....	176
3.7. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	179
3.7.1. Связь длины теломер лейкоцитов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	179

3.7.2. Связь активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	182
3.8. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса.....	185
3.8.1. Связь длины теломер лейкоцитов с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса в различных возрастных группах.....	185
3.8.2. Связь активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса в различных возрастных группах.....	185
3.9. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением.....	186
3.9.1. Связь длины теломер лейкоцитов с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением.....	186
3.9.2. Связь активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением.....	187
3.10. Факторы, детерминирующие длину теломер лейкоцитов и активность теломеразы в двух возрастных группах.....	188
3.10.1. Факторы, детерминирующие длину теломер лейкоцитов в двух возрастных группах.....	188
3.10.2. Факторы, детерминирующие активность теломеразы в двух возрастных группах.....	193
3.11. Выявление общих детерминант репликативного клеточного старения и сосудистого старения.....	196

3.12. Факторы риска, преимущественно связанные с состоянием артериальной стенки в младшей или старшей группах.....	197
3.13. Влияние терапии периндоприлом и аторвастатином на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса.....	197
3.13.1. Влияние терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса.....	199
3.13.2. Влияние терапии аторвастатином на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса.....	203
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	209
4.1. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки.....	209
4.2. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	212
4.2.1. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с полом.....	212
4.2.2. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с уровнем артериального давления, показателями углеводного обмена.....	213
4.2.3. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с показателями липидного обмена.....	216
4.2.4. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с ожирением.....	218
4.2.5. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с курением.....	219
4.2.6. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	220

4.2.7. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с показателями функции почек.....	222
4.3. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса.....	223
4.4. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с гормональным статусом.....	226
4.5. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с длиной теломер лейкоцитов, активностью теломеразы.....	228
4.6. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса.....	232
4.7. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	233
4.8. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с гормональным статусом.....	238
4.9. Связь длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы.....	241
4.10. Влияние терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры воспаления, окислительного стресса, свойства артериальной стенки.....	243
4.11. Влияние терапии аторвастатином на активность теломеразы, маркеры воспаления и окислительного стресса.....	247
4.12. Заключение.....	250
ВЫВОДЫ.....	255
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	259
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	260
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	265

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире [281]. Ежегодно от ССЗ умирает более 17 млн. человек, что составляет 31,5% всех смертей на планете [526]. В России в 2014 г. ССЗ послужили причиной смерти в 44,9% случаев у мужчин и в 55,4% случаев у женщин [9]. Эффективность профилактики ССЗ связана с точным выявлением лиц, имеющих повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Научный фундамент для определения факторов риска (ФР) ССЗ существенно обогатился за последние годы. Используя данные проспективных исследований, таких как Фремингемское, были выделены основные ФР ССЗ, и на основании этого были разработаны популяционные стратегии предупреждения ССЗ, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) [396]. Одним из важнейших ФР ССЗ признан возраст. Тем не менее, основные усилия исследователей были направлены на так называемые «модифицируемые» ФР, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение и т.д., в то время как возраст рассматривался как «немодифицируемый», а значит, не поддающийся предупреждению и лечению ФР. До последнего времени было принято считать, что его роль в развитии ССЗ связана, в первую очередь, с более длительным воздействием других известных кардиоваскулярных ФР, а специфическое влияние старения как такового понималось недостаточно глубоко [23]. На самом деле возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки создают ферментативно и метаболически благоприятную среду для развития ССЗ и имеют важное прогностическое значения в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [387; 733; 757].

Понимание сути процессов, лежащих в основе старения артерий, может открыть новые возможности для более эффективных профилактических усилий [16].

Возраст-ассоциированные изменения крупных артерий представлены, в первую очередь, повышением жесткости и утолщением стенок артерий. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), важнейший показатель жесткости

артерий, и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) имеют независимое прогностическое значение для оценки риска ССЗ.

Важным представляется поиск факторов, связанных с возраст-ассоциированными изменениями артерий. В некоторых работах показано влияние как гемодинамических (уровня артериального давления (АД), вариабельности АД и т.д), так и метаболических параметров: состояния углеводного и липидного обменов [528; 548]. Особое внимание уделяется инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) как ключевым звеньям повышения жесткости артериальной стенки [108; 324; 815].

Вместе с тем, вклад отдельных как традиционных, так и новых ФР, рассматриваемых в комплексе, в развитие различных признаков возраст-ассоциированных изменений артерий остается до конца неизвестным, не выделены фенотипы старения в зависимости от комбинации ФР. До сих пор нет единодушного мнения, является ли развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и появление атеросклеротических бляшек (АСБ) результатом старения или воздействия ФР [21; 562].

Очевидно, что скорость и выраженность возраст-ассоциированных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетическими особенностями [23]. Однако, суть этих взаимодействий на сегодняшний день изучена слабо.

Старение сосудов затрагивает не только людей старшего и пожилого возраста. Это длительный процесс, берущий свое начало в молодом возрасте. Концепция раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging), выдвинутая Nilsson PM, 2008, описывает «неуспешное» старение, когда в артериях молодых людей развиваются изменения, характерные для старшего хронологического возраста [549]. В этой связи особую важность представляет поиск надежных биомаркеров старения сосудов, определение их пороговых значений, связанных с развитием раннего сосудистого старения, и отрезных точек, имеющих прогностическое значение.

Сегодня одной из приоритетных областей исследований является определение молекулярных и клеточных маркеров возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. В этой связи все больше внимания уделяется изучению роли репликативного клеточного старения (РКС), в качестве биомаркеров которого используются длина теломер (ДТ) и активность теломеразы (АТ). В литературе принято объединять эти два показателя понятием «биология теломер». ДТ лейкоцитов (ДТЛ) отражает ДТ в стволовых клетках и соответствует ДТ в эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК).

Существующие данные подтверждают связь ДТЛ и АТ с риском развития и прогнозом ССЗ [333; 550]. Однако недостаточно изучена связь ДТЛ и АТ с возраст-ассоциированными изменениями сосудистой стенки. Связь между клеточным старением и старением артерий представляется вполне закономерной, поскольку в основе ускоренного укорочения теломер и развития возраст-ассоциированных изменений сосудов лежат общие патофизиологические механизмы, а именно хроническое вялотекущее воспаление (ХВВ) и окислительный стресс (ОС) [485; 520; 625; 762]. Наряду с этим, важным и нерешенным можно считать вопрос о том, что в большей степени связано с развитием возраст-ассоциированных изменений артерий - РКС или воздействие ФР.

Особенно малоизученным представляется взаимодействие традиционных ФР и биологии теломер. При том, что длина и скорость укорочения теломер – во многом генетически детерминированный параметр [348], внешние факторы, в основе действия которых лежит ОС - курение [702], ожирение, ИР [155; 617], хронический стресс [128], могут способствовать их укорочению. Связь ФР и признаков возраст-ассоциированных изменений артерий с учетом маркеров РКС практически не изучалась в клинических работах, хотя понимание этой взаимосвязи может наметить новые пути профилактики раннего развития изменений сосудистой стенки и ССЗ в целом.

Учитывая ключевую роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ОС и ХВВ, невозможно рассматривать процессы

развития возраст-ассоциированных изменений артерий вне их связи с РААС. Некоторые исследователи считают, что эта взаимосвязь в значительной степени опосредована взаимосвязью РААС с процессами репликативного клеточного старения [745]. Однако количество таких работ невелико и наличие вышеуказанных взаимосвязей еще предстоит уточнить.

В последнее время все больше говорят и о роли других метаболических процессов в развитии возраст-ассоциированных изменений артерий. Так, снижение уровня соматотропного гормона (СТГ) и связанного с этим снижения инсулиноподобного фактора роста (ИПФР-1) было связано с повышенным риском сахарного диабета 2 типа (СД2), ССЗ, саркопенией, остеопорозом [346]. Неоднозначна роль субклинического гипотиреоза в развитии процессов старения [635]. Дальнейшее изучение роли гормонов, отвечающих за метаболизм, в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки у здоровых людей, в том числе в их взаимосвязи с биологией теломер, представляет несомненный интерес.

В поисках путей замедления возникновения возраст-ассоциированных изменений артерий ученые обратились к изучению возможности влияния на биологию теломер, в первую очередь, АТ [24]. Большие усилия прилагались к поиску модуляторов АТ. В экспериментальных работах исследовались возможности генной терапии [88], специфических стимуляторов теломеразы [24; 87]. Перспективным в этом отношении представляется использование препаратов с доказанным плейотропным действием: и-АПФ и статинов.

Как известно, статины удлиняют продолжительность жизни у низших организмов [686] и снижают общую смертность у людей, даже при наличии у них нормального уровня липидов [717], являются препаратами первой линии в первичной и вторичной профилактике ССЗ [24]. Немногочисленные исследования последних лет подтверждают положительное влияние статинов на ДТЛ [102; 573]. Одной из основных гипотез является предположение о том, что статины повышают АТ, однако, клинических работ, посвященных решению этого вопроса, практически нет [24]. В исследовании Vassardi V с соавт. показано, что терапия

статинами была достоверно связана с более высокой АТ и более длинными теломерами [102].

Учитывая первостепенную роль ангиотензина II (АТ II), в развитии ОС и процессов старения, вполне обоснованным можно считать использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) для профилактики старения сосудистой стенки. Известно, что периндоприл обладает уникальным протективным воздействием на артериальную стенку, играет существенную роль в предупреждении атеросклероза сосудов и связанных с ИБС неблагоприятных событий, что было продемонстрировано в крупных клинических исследованиях EUROPA, PERFECT, PERSUADE [22; 274]. Можно предположить, что одним из механизмов протективной функции периндоприла в предупреждении возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки, в том числе на клеточном уровне, является его способность повышать АТ и тем самым предупреждать ускоренное укорочение теломер. Однако работ, посвященных этому вопросу, нами не найдено. В исследовании Xin Feng с соавт. показано положительное влияние лозартана на ДТ в культуре клеток [802].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что современная медицина нуждается в новых концепциях, расширяющих наше понимание сердечно-сосудистого риска. Поскольку развитие возраст-ассоциированных изменений стенки артерий – важный фактор риска ССЗ, именно оно представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств [23]. Создание моделей, позволяющих прогнозировать развитие возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, в том числе, у молодых людей, выявление признаков раннего сосудистого старения даст возможность предупредить или отсрочить начало ССЗ, замедлить их прогрессирование.

Цель исследования: изучить связь состояния артериальной стенки с основными показателями гормонально-метаболического статуса, биологией теломер у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ и других

хронических заболеваний, определить новые возможности профилактики изменений артериальной стенки на ранней стадии их развития.

Задачи исследования

1. Изучить характер возраст-ассоциированных изменений стенки артерий, выделить их основные фенотипы.

2. Изучить связь ФР ССЗ с характеристиками артериальной стенки в различных возрастных группах.

3. Определить связь состояния артериальной стенки с маркерами ХВВ, ОС в различных возрастных группах.

4. Изучить связь состояния артериальной стенки с активностью РААС, уровнем СТГ, ИПФР-1, тиреотропного гормона (ТТГ) в различных возрастных группах.

5. Исследовать ассоциацию параметров, характеризующих состояние артериальной стенки, с ДТЛ, АТ в различных возрастных группах.

6. Оценить наличие и характер связи ФР ССЗ с ДТЛ и АТ.

7. Изучить связь ДТЛ, АТ с маркерами ХВВ и ОС в различных возрастных группах.

8. Исследовать связь ДТЛ, АТ с активностью РААС, уровнем СТГ, ИПФР-1, ТТГ в различных возрастных группах.

9. Изучить влияние терапии периндоприлом на АТ, маркеры ХВВ и ОС.

10. Изучить влияние терапии аторвастатином на АТ, маркеры ХВВ и ОС.

Научная новизна

Впервые было проведено комплексное изучение возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления, биологии теломер. На основании этого созданы модели, прогнозирующие основные характеристики стенки артерий.

Впервые была изучена взаимосвязь между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ. Была продемонстрирована возможность как изолированного, так и сочетанного развития повышенной жесткости артерий и атеросклероза, определены ФР, в большей степени связанные с тем или иным фенотипом.

Впервые было показано различие между набором ФР, связанных с субклиническими изменениями артериальной стенки в младшем и старшем возрасте, отмечено ослабление связи традиционных ФР, маркеров воспаления с субклиническими изменениями артериальной стенки в старшей группе, обнаружено появление новых ФР изменений артериальной стенки в старшей группе: повышенные уровни мочевины, фактора фон Виллебранда (ФВБ), N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP), альбуминурия (АУ).

Впервые была изучена роль ДТЛ и АТ в сочетании с другими ФР в развитии субклинического атеросклероза, повышенной артериальной жесткости. Показано, что короткие теломеры (ДТЛ < 9,25) являются одними из самых значимых ФР изменений артериальной стенки в младшей возрастной группе, увеличивая риск развития субклинического атеросклероза в 17 раз, повышенной артериальной жесткости в 10,7 раза.

Впервые были определены ФР, связанные с ДТЛ и АТ.

Впервые в клиническом исследовании у относительно здоровых людей было показано наличие связи СТГ и ИПФР-1 с субклиническими изменениями артериальной стенки.

Впервые была изучена связь гормонального статуса с ДТЛ, АТ у относительно здоровых людей разного возраста.

Впервые в рандомизированном исследовании был доказан новый плеiotропный эффект аторвастатина – повышение активности теломеразы.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается:

в установлении различий в наборах ФР, связанных с изменениями артериальной стенки в младшей и старшей возрастных группах. В старшей возрастной группе снижается роль традиционных ФР ССЗ и возрастает роль новых ФР, таких как, повышенные уровни мочевины, ФВБ, NT-proBNP, АУ.

в определении роли ДТЛ в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. ДТЛ $< 9,25$ увеличивает риск развития атеросклероза и повышения жесткости артерий, ДТЛ $> 10,25$ нивелирует влияние метаболических ФР на жесткость артериальной стенки.

в выявлении общих ФР коротких теломер и жестких артерий - ИР и повышенного уровня мочевины.

в обнаружении защитной роли высоких нормальных уровней СТГ и ИПФР-1 в отношении изменений артериальной стенки и ДТЛ.

в выявлении в рандомизированном исследовании нового плейотропного действия аторвастатина – его способности активировать теломеразу.

Практическая значимость

В исследовании нашли отражение трансляционные принципы геронтологии и профилактической кардиологии. Работа дополняет и развивает концепцию раннего сосудистого старения, определяет как основные ФР, так и факторы «анти-риска» возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки.

Определяет основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики как раннего сосудистого старения, так и изменений артериальной стенки в старшем возрасте.

Развивает новое представление о сердечно-сосудистом риске в разном возрасте. Определяет базис для разработки новой концепции снижения сердечно-

сосудистого риска, основанной на поддержании ДТЛ для улучшения репарации и защиты артериальной стенки от воздействия ФР.

Демонстрирует плеiotропные эффекты препаратов, которые могут послужить основанием для расширения показаний к их назначению.

Создает обоснованные предпосылки для будущих крупных исследований, посвященных изучению старения артериальной стенки.

Материал, методология и методы исследования

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) из числа обратившихся в ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России для профилактического консультирования, не имевшие клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, и других хронических заболеваний.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России (Протокол №09-01/14 от 7 октября 2014г). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

1 этап. Скрининг

Скрининг прошли 450 человек.

На скрининговом визите проводились:

- Сбор анамнеза
- Изучение медицинской документации
- Антропометрические измерения
- Объективный осмотр
- Регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях
- Проба с физической нагрузкой
- Трансторакальная эхокардиография
- После установления соответствия критериям включения, исключения,

подписания информированного согласия пациент включался в исследование. Пациенты набирались в две возрастные группы. В младшую группу были

включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, люди старше этого возраста составили старшую группу.

2 этап.

Одномоментное исследование связи состояния артериальной стенки с факторами риска ССЗ, маркерами воспаления, уровнем гормонов, ДТЛ, АТ

Проводились: лабораторные исследования, изучение состояния артериальной стенки с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий, аппланационной тонометрии, пробы с реактивной гиперемии. ДТЛ, АТ в мононуклеарах определялись методом с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

3 этап.

Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование, посвященное изучению влияния препаратов на АТ, хроническое воспаление, состояние артериальной стенки

На третьем этапе из общей группы 303 пациентов были исключены 50 пациентов с СД2 (в связи с невозможностью по этическим причинам проводить рандомизацию при назначении аторвастатина и периндоприла). Среди оставшихся 253 человек было 56 пациентов с АГ, нуждавшихся в проведении антигипертензивной терапии. 4 человека, ввиду отсутствия интереса, отказались от дальнейшего участия в исследовании. 52 человека были рандомизированы в группу периндоприла (n=26) и группу другой антигипертензивной терапии с использованием любых классов препаратов за исключением блокаторов РААС (n=26). Из 197 человек, не имевших СД2 и АГ на момент включения в исследование, 118 человек соответствовали критериям наличия ГХС. Из их числа в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу получавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. и в группу пациентов, которым аторвастатин не назначался. Всем пациентам были даны рекомендации по модификации образа

жизни (диеты и физической активности). Через 2 месяца проводился контроль безопасности аторвастатина (определение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы).

Регулярным считался прием препарата минимум 8 месяцев в течение всего времени наблюдения и постоянно в течение 3 месяцев до завершения второго этапа.

В конце периода наблюдения, через 12 месяцев пациентам было выполнено исследование всех изучаемых показателей: АТ, биохимических показателей, маркеров воспаления, параметров артериальной стенки с использованием методов, описанных выше.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Положения, выносимые на защиту

1. Все изучаемые характеристики артериальной стенки (СРПВ, ТКИМ, количество АСБ, ЭЗВД) являются возраст-ассоциированными.
2. Повышенная жесткость артерий и атеросклероз – разные фенотипы возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. Они могут развиваться изолированно или совместно и отличаются набором связанных с ними ФР.
3. В старшей группе (средний возраст $61,1 \pm 8,5$ год) связь субклинических изменений артерий с некоторыми ФР исчезает (ожирение, липидные нарушения, ХВВ) или ослабевает (АГ, нарушения углеводного обмена), с другими появляется (повышенные уровни мочевины, ФВБ, NT-proBNP, АУ).
4. ДТЛ демонстрирует более устойчивую связь с повышенной жесткостью артерий, чем с атеросклерозом. ДТЛ $< 9,25$ является ФР повышенной жесткости артерий в обеих возрастных группах, ФР развития АСБ только в младшей возрастной группе ($40,9 \pm 8,7$ лет). ДТЛ $> 10,25$ нивелирует негативное влияние метаболических нарушений на артериальную жесткость.
5. АТ, вероятно, в силу своей большей вариабельности, демонстрирует меньшую связь с состоянием артериальной стенки. Она положительно

связана лишь с СРПВ в младшей возрастной группе.

6. ДТЛ отрицательно связана с уровнем С-РБ, АТ положительно – с СОЭ, С-РБ, ФБГ. ФР коротких теломер, помимо возраста, являются метаболические параметры, связанные с ХВВ и ОС: в младшей возрастной группе – ГТГ, АО, ИР, в старшей группе - ИР и повышение уровня мочевины.
7. Активность системной РААС не связана с субклиническими изменениями артериальной стенки и биологией теломер в исследуемых группах.
8. В младшей возрастной группе уровень ИПФР-1 выше медианного связан со снижением риска развития АСБ, уровень СТГ выше медианного связан со снижением риска коротких теломер. Уровень ТТГ демонстрирует независимую отрицательную связь с АТ.
9. Терапия периндоприлом оказывает независимое от гипотензивного положительное влияние на ключевые возраст-ассоциированные параметры артериальной стенки: ее жесткость и толщину. Для более достоверного суждения о воздействии периндоприла на АТ необходимо проведение более масштабных исследований.
10. Терапия аторвастатином вызывает независимое от других эффектов повышение АТ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в том, что Стражеско И.Д. самостоятельно выдвинула научную гипотезу, разработала дизайн и написала протокол исследования, провела анализ отечественной и зарубежной литературы.

Стражеско И.Д. проводила набор пациентов, назначала необходимое лечение, осуществляла врачебное наблюдение за пациентами в течение всего исследования. Выполняла инструментальное обследование, осуществляла координацию действий других специалистов.

Проводила статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение результатов.

Стражеско И.Д. самостоятельно написала текст диссертации, а также подготовила публикации по теме диссертации. Докладывала результаты работы на многочисленных российских и международных научных конференциях.

Публикации

Основные результаты исследования опубликованы в 53 научных работах, из которых 25 статей опубликовано в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК Российской Федерации, 8 статей и 20 тезисов опубликованы в зарубежных журналах, цитируемых в Web of Science и Scopus.

Индекс Хирша составляет 6 по базе Scopus и 10 по базе РИНЦ.

Апробация диссертации

Результаты работы доложены на следующих конференциях:

- VIII конференция Евразийской ассоциации терапевтов, Новосибирск, Россия, 15-16 ноября 2018
- Осенняя сессия Национальной Академии Активного Долголетия при поддержке Европейской ассоциации превентивной, регенеративной и антивозрастной медицины – ESAAM, Геленджик, Россия, 7-10 сентября 2018
- European Congress of Cardiology, Мюнхен, Германия, 27 августа 2018
- 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Барселона, Испания, 8-11 июня 2018
- Heart Failure 2018 and World Congress on Acute Heart Failure, Вена, Австрия, 26-29 мая 2018
- IV Съезд Евразийской ассоциации терапевтов, Ташкент, Узбекистан, 18-19 мая 2018
- V Всероссийский Съезда геронтологов и гериатров с международным участием, Москва, Россия, 20 апреля 2018

- IV Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии, Москва, Россия, 21-22 декабря 2017
- 2017 Alliance for Healthy Aging Conference, Гренинген, Нидерланды, 9-10 ноября 2017
- International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Ницца, Франция, 22 сентября 2017
- XXI форум «Национальные дни лабораторной медицины России – 2017» , Москва, Россия, 20-22 сентября 2017
- European Congress of Cardiology 2017, Барселона, Испания, 26-30 августа 2017
- Heart Failure and 4th World Congress on Acute Heart Failure 2017, Париж, Франция, 29 апреля - 2 мая 2017
- II Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии, Москва, Россия, 27-28 апреля 2017
- IX Международный конгресс «Биотехнологии: состояние и перспективы развития», Москва, Россия, 21-22 февраля 2017
- 18 Конгресс "Сердечная недостаточность 2016", Москва, Россия, 9-10 декабря 2016
- 52th EASD Annual Meeting, Мюнхен, Германия, 12-16 сентября 2016
- Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», Москва, Россия, 11-13 мая 2016
- АНА Scientific Sessions 2015, Орландо, США, 7-11 ноября 2015
- European Congress of Cardiology 2015, Лондон, Великобритания, 28 августа - 2 сентября 2015
- Научно-практическая конференция с международным участием "Профилактика 2015", Москва, Россия, 11 июня 2015
- The Ageing Summit, Лондон, Великобритания, 10-12 февраля 2015
- 50th EASD Annual Meeting, Вена, Австрия, 15-19 сентября 2014

- European Congress of Cardiology, Барселона, Испания, 30 августа - 3 сентября 2014
- EuroPREvent, Амстердам, Нидерланды, 8-10 мая 2014
- АНА scientific sessions 2013, Даллас, США, 16 ноября - 20 ноября 2013
- ARTERY 13, Лондон, Великобритания, 17-19 октября 2013

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 347 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический список литературы содержит 823 источника. Иллюстрации представлены 84 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

ССЗ остаются ведущей причиной смерти во всем мире [19; 281]. Ежегодно от них умирает более 17 млн. человек, что составляет 31,5% всех смертей на планете [525]. В России в 2014 г. ССЗ послужили причиной смерти в 44,9% случаев у мужчин и в 55,4% случаев у женщин [9]. Эффективность профилактики ССЗ связана с точным выявлением лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Научный базис для определения ФР ССЗ существенно обогатился за последние годы [19]. На основании данных проспективных исследований, таких как Фремингемское, были выделены ключевые ФР развития ССЗ, что послужило основанием для разработки популяционных стратегий предупреждения ССЗ, в частности, ИБС [19; 395]. Одним из важнейших ФР ССЗ признан возраст. Частота развития атеротромботических состояний с возрастом постоянно растет. В США в настоящее время 80-летние хотя и составляют 5% населения, среди госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) их уже 20%, а среди умерших от ИМ - 30% [23; 734].

Тем не менее, основные усилия исследователей были направлены на так называемые «модифицируемые» ФР, такие как АГ, ГХС, курение и т.д., в то время как возраст рассматривается как «немодифицируемый», а значит, не поддающийся предупреждению и лечению ФР [23]. До последнего времени было принято считать, что его роль в развитии ССЗ связана, в первую очередь, с более длительным воздействием других известных кардиоваскулярных ФР, а специфическое влияние старения как такового понималось недостаточно глубоко [23]. На самом деле, возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки создают ферментативно и метаболически благоприятную среду для развития ССЗ и имеют важное прогностическое значения в отношении развития ССО [307; 732; 756]. Понимание сути процессов, лежащих в основе старения артерий, может

открыть новые возможности для более эффективных профилактических усилий [19].

Сосудистая стенка состоит из трех сложно устроенных слоев: интимы, меди и адвентиции [23]. Внутренняя часть интимы представлена монослоем специализированных эндотелиальных клеток, за которым следуют субэндотелиальное пространство и базальная мембрана. Гладкомышечные клетки (ГМК) меди окружены соединительнотканым матриксом, состоящим, в основном, из эластина и коллагена. Наружную оболочку сосудов – адвентицию составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов, питающих саму сосудистую стенку, и нервные волокна. С возрастом каждый из этих слоев претерпевает сложные изменения, приводящие к двум основным последствиям: утолщению стенки и повышению ее жесткости [23].

1.1.1. Старение эндотелия

Благополучие артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия. Он контролирует практически все процессы, протекающие в артериях, и он в наибольшей степени страдает с возрастом [23]. Эндотелий выполняет следующие важнейшие функции: 1) является антикоагулянтным барьером между кровотоком и сосудистой стенкой, 2) регулирует избирательную миграцию клеток из кровотока и обратно, 3) регулирует кровоток, влияя на процессы сокращения/расслабления ГМК, 4) участвует в ангиогенезе и тканевом ремоделировании [23; 344]. Эндотелиальные клетки благодаря множеству рецепторов воспринимают механические сигналы, такие как давление крови и скорость кровотока, химические сигналы, например, напряжение кислорода, уровни гормонов, медиаторов, метаболитов, изменения внутренней среды организма, например, температуры. В ответ на эти сигналы эндотелиальные клетки секретируют цитокины и хемокины, факторы роста и другие вещества, которые регулируют структуру и функцию артерий [23]. Основными признаками старения эндотелия следует считать развитие его дисфункции и повышение

проницаемости. Кроме того, отмечается появление большого количества клеток с полиплоидными ядрами, нарушение в организации и единстве цитоскелета, выработка биомаркера старения бета-галактозидазы, экспрессия ингибиторов клеточного цикла. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует тромбообразованию [23]. Увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как АТII и эндотелин, при падении секреции сосудорасширяющих (оксида азота (NO), простациклина) [768]. Утрата эндотелием способности отвечать на физиологические стимулы может вызвать расстройство когнитивной [321], сексуальной [639], зрительной [599], дыхательной [372] функций. Даже незначительные нарушения способности эндотелия образовывать NO в ответ на нейротрансмиттерные сигналы приводит к глубокому угнетению даже простых мыслительных процессов [492].

Следует признать, что NO играет ключевую роль в обеспечении здоровья эндотелия, поддерживая эластичность артерий, стимулируя процессы расширения и расслабления сосудов, препятствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Эта молекула сдерживает разрастание ГМК и, тем самым, препятствует утолщению стенки артерии. Без должного количества биодоступного NO эндотелиальные клетки не могут функционировать нормально. Большинство исследователей считают, что именно уменьшение NO в эндотелии является одним из ранних признаков старения сосудов и лежит в основе развития атеросклероза и АГ [23]. Основными причинами уменьшения биодоступности NO следует считать действие активных форм кислорода (АФК) и накопление в эндотелии конечных продуктов гликирования (КПГ). Для синтеза NO необходима аминокислота L-аргинин и фермент NO синтаза (NOS) [23]. В норме в эндотелиальных клетках имеется достаточное количество L-аргинина и NOS. Но с возрастом количество NOS уменьшается. К тому же образуется модифицированная аминокислота - асимметричный диметиларгинин (ADMA), которая блокирует продукцию NO из L-аргинина [651]. Но даже в случае образования достаточного количества NO он может быть инактивирован АФК, образующимися при активном участии АТII [23; 230; 651]. С возрастом в утолщенной интиме под влиянием повышенной

симпатической активности и ряда гемодинамических факторов, таких как сдвиг напряжения, отмечается усиление экспрессии АТII [253]. АТII уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов, вызывает их спазм и повышение АД. В основном, повреждающее действие АТ II проявляется в его тесном сотрудничестве с ферментом NADPH-оксидазой, основным источником свободных радикалов в сосудах. После активации АТII NADPH-оксидаза вызывает продукцию свободного радикала супероксида [26]. Супероксид, соединяясь с NO, образует еще более разрушительный свободный радикал пероксинитрит. Пероксинитрит, связываясь с нитритами и белками, разрушает их. Эта цепь событий крадет биодоступный NO из эндотелиальных клеток, делая их более уязвимыми к повреждению.

Значимую роль в нарушении функции эндотелия играют и КПГ, накопление которых происходит с возрастом. Гликирование, или присоединение глюкозы к белку, основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем [23]. На фоне сахарного диабета (СД) гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Ne-фруктозил-лизин, при медленной деградации которого образуются КПГ [23]. Эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы, к которым присоединяются КПГ, и запускается процесс экспрессии молекул адгезии и трансмиграции воспалительных клеток, агрегации тромбоцитов, повышения проницаемости эндотелия, и что наиболее важно, уменьшения биодоступности NO [779].

В норме повреждение эндотелия в результате ХВВ и ОС должно сопровождаться его восстановлением. Эта функция лежит, в основном, на ЭПК [23]. Именно они обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. Эндотелиальные клетки происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и эндотелиальным клеткам [5; 77]. Раньше предполагалось,

что эндотелий обладает невысоким потенциалом самообновления, но в последние два десятилетия эта концепция существенно пошатнулась. Сейчас считается, что эндотелий постоянно самообновляется, особенно активно - в ответ на стресс [23]. Впервые о ЭПК заговорили в 1963 году, когда в ходе экспериментов на свиньях обнаружили, что имплантированный в грудную артерию протез был покрыт клетками, морфологически напоминавшими эндотелиальные, но лишенными тромбогенных свойств [705]. В серии последующих работ было показано, что ЭПК представлены несколькими фенотипически различными субпопуляциями, у которых был единый источник - костный мозг и общие свойства - способность дифференцироваться в эндотелиоциты и участвовать в ангиогенезе [418]. Если в первых работах мобилизация ЭПК наблюдалась в условиях моделирования острой ишемии [669], то в последующем было показано, что ЭПК участвуют в репарации и обновлении эндотелия и при механическом повреждении сосудистой стенки, и при развитии экспериментального атеросклероза [786]. Мобилизация ЭПК происходит в ответ на гипоксию и повреждение тканей в результате выработки цитокинов и хемоаттрактантов, стимулирующих ангиогенез и репарацию эндотелия [44]. Но если в условиях острого повреждения количество ЭПК растет, то при хронических дегенеративных состояниях, каковым и является старение, количество этих клеток снижается [23]. Так, рост числа ЭПК был продемонстрирован при мозговом инсульте [690], сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме [335], при этом большее количество ЭПК было связано с благоприятным прогнозом заболевания. Нехватка ЭПК при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Примерами могут служить: неоинтимальная гиперплазия и образование бляшки в ответ на повреждение сосуда [358], фиброз печени [817], ремоделирование миокарда после инфаркта [709]. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли

при старении количество ЭПК [668] или же страдает их функция [689]. В любом случае, при старении страдает неоангиогенез и репарация эндотелия [23].

1.1.2. Старение меди

Старение меди характеризуется структурными и функциональными нарушениями матричных белков - эластина и коллагена, отложением кальция, миграцией ГМК из меди в интиму. С возрастом под влиянием механической «усталости» и ферментативных процессов происходит истончение и фрагментация эластина [23]. Ведущую роль в этих процессах играют матричные металлопротеиназы (ММП) [458] и высокая активность трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β) [622]. С другой стороны, в ГМК усиливается продукция коллагена. Этот процесс стимулируется АТII, разрушительное действие которого не ограничивается интимой, но играет большую роль в возраст-ассоциированных изменениях меди. Свободные радикалы, образование которых обеспечивается NADPH-оксидазой под влиянием АТII, вызывают повреждение клеточных мембран и ДНК не только в эндотелиальных клетках, но и в ГМК, приводя в итоге к нарушению функционирования клеток и, в конечном счете, к их смерти [23]. Гибель части ГМК меди приводит к гипертрофии и нарушению функции оставшихся. С возрастом ГМК начинают производить избыточное количество белков и других матричных веществ, приводящих к нарушению баланса эластина и коллагена в меди. По мере увеличения количества молекул коллагена происходит их соединение с молекулами глюкозы с образованием поперечных связей, представленных КПГ, что существенно повышает его ригидность и нарушает нормальные процессы его превращения [819]. В результате коллаген становится жестче. Процессу гликирования может подвергнуться и эластин [23; 416]. ММП-2, активируемая АТII, участвует в разрушении не только эластина, но и ключевых составляющих базальной мембраны, приводя к повышению ее проницаемости. Взаимодействие АТII с ММП-2 привлекает ГМК к миграции из меди в интиму. Перемещаясь в интиму, ГМК размножаются,

вырабатывают коллаген и другие вещества. В ответ на это эндотелиальные клетки сигнализируют клеткам крови о повреждении, и те начинают приклеиваться к стенке сосуда. Результатом этого становится утолщение интимы-медии, что способствует повышению жесткости и создает благоприятные условия для развития атеросклероза [23].

Важнейшим аспектом возрастных изменений сосудистой стенки является ее кальцинирование. Кальцинирование сосудов впервые было обнаружено около 100 лет тому назад [724], а кальцинирование коронарных артерий - около 50 лет тому назад [97]. Следует отметить, что кальцификация может независимо затрагивать как интиму, так и медию сосуда. При этом современные методы неинвазивной диагностики, в частности компьютерная томография, не позволяют точно определить расположение кальцинатов [23; 590].

В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса [97]. И хотя до настоящего времени понимание этого вопроса остается неполным, некоторые факты уже известны [23]. Так, обнаружены белки, влияющие как на процессы резорбции кости, так и на состояние сосудов. Одним из ключевых участников парадокса кальцификации считается остеопротегерин. В экспериментах на грызунах было показано, что генетически обусловленный его дефицит сопровождается снижением плотности костной ткани и выраженной кальцификацией медии [280]. Бисфосфонаты, наоборот, увеличивают массу кости и замедляют кальцинирование сосудов. Это было продемонстрировано у пожилых и находящихся на гемодиализе пациентов [244]. Умеренное положительное влияние на минеральную плотность кости оказывают и статины [734]. Роль кальцификационного парадокса в развитии старения сосудов была подчеркнута и в исследовании, посвященном изучению гена Klotho. Наблюдения за мышами с мутациями этого гена показали, что у животных развивается синдром, напоминающий синдром старения у людей: уменьшение продолжительности жизни, бесплодие, атрофия кожи, эмфизема, артериосклероз с выраженной

кальцификацией меди и сопутствующим этому остеопорозом [423]. Считается, что вариант гена Klotho, названный KL-VS, является независимым фактором риска развития субклинического коронарного атеросклероза [51] и связан с уменьшением продолжительности жизни у гомозиготных носителей [52].

Как уже говорилось, основным механизмом медиакальциноза считается фенотипическая трансформация ГМК и эндотелиальных клеток. ГМК в условиях гиперфосфатемии могут превращаться в остеобласт-подобные клетки, экспрессирующие маркеры остеогенеза [294]. Свой вклад в кальцинирование вносят и расположенные субэндотелиально стволовые прогениторные клетки – перициты [23]. У пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией была отмечена способность и эндотелиальных клеток за счет молекулярной и фенотипической перестройки становиться мезенхимальными клетками, остеобластами и хондроцитами, результатом чего становилась кальцификация сосудов [499].

1.1.3. Старение адвентиции

Адвентиция представляет собой слабо организованный наружный слой стенки сосуда, состоящий из фибробластов, соединительной ткани и периваскулярных нервов. Исследования последних лет показывают, что адвентиция является нишей стволовых клеток и клеток-предшественников в стенке артерии и реагирует на ее повреждение. За счет *vasa vasorum*, которые обеспечивают ворота для миграции макрофагов и лейкоцитов в интиму, она участвует в воспалительном ответе. Кроме того, адвентиция соприкасается с окружающей сосуд тканью и активно участвует в обмене сигналами и клетками между ними [476]. Адвентициальный слой не только поддерживает артериальную стенку в ответ на повышение артериального давления, но также участвует в образовании неоинтимы и дестабилизации атероматозных бляшек [754]. С возрастом происходит нарушение функции *vasa vasorum*, иннервации сосуда, повышение уровня цитокинов в периваскулярной жировой ткани [754].

1.1.4. Артериосклероз и атеросклероз – два возраст-ассоциированных процесса в артериальной стенке

В результате описанных выше изменений в артериальной стенке с возрастом развиваются два ключевых процесса: повышение жесткости артериальной стенки и ее утолщение.

Повышение жесткости артерий эластического типа, получившее название артериосклероза, считается самым главным признаком старения сосудов. Свой вклад в этот процесс вносят все описанные ранее патологические процессы: отложение кальция в стенке сосуда, увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина, ЭД. Повышение жесткости артерий является кульминацией сложных взаимодействий и нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим последствиям. Результатом уплотнения крупных артерий эластического типа является увеличение СРПВ и, соответственно, более раннее (в поздней систоле, а не в ранней диастоле) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате систолическое давление в аорте растет, диастолическое падает, пульсирующий, а не однородный кровоток сдвигается дальше к мелким артериям. Это приводит к повышению постнагрузки для левого желудочка с последующей его гипертрофией, ухудшению условий коронарной перфузии, дегенерации мелких артерий, особенно в почках и мозге (мелкие артерии этих органов в наибольшей степени расширены по сравнению с другими органами и поэтому неравномерные пульсации передаются к их капиллярам сильнее) [22]. Результатом этого, наряду с ухудшением работы сердца, становятся когнитивные нарушения и снижение почечной функции [560].

Диффузное утолщение интимы и медики происходит за счет накопления в них белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликизаминогликанов, миграции ГМК, усиления экспрессии молекул адгезии и, как следствие этого, усиления адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности [23; 576]. Толщина стенки артерий увеличивается линейно с возрастом даже у субъектов, у которых

не развиваются АСБ, поэтому считается, что увеличение ТКИМ может рассматриваться как физиологическое ремоделирование, сопровождающее старение [523], как маркер связанного с возрастом воспаления, а не атеросклероза как такового [526]. Вопрос о том, является ли появление АСБ проявлением старения артерий или болезнью на фоне генетической предрасположенности и длительного воздействия ФР, до сих пор окончательно не решен.

Хотя артериосклероз и атеросклероз имеют общие черты (ферментативные, метаболические, воспалительные и клеточные изменения), общие ФР, общие последствия (сердечная недостаточность, мозговой инсульт), часто сосуществуют и ускоряют друг друга, они являются разными процессами [19; 561].

Основное отличие заключается в том, что артериосклероз развивается в меди крупннх артерий эластического типа, атеросклероз представляет собой накопление липидов, воспалительных клеток и кальция в интима. Более детальное описание различий этих процессов представлено в таблице 1.

Таблица 1. Важнейшие отличия между артериосклерозом и атеросклерозом [565]

	Артериосклероз	Атеросклероз
Основная локализация	Аорта	Коронарные артерии. Каротидные артерии
Гистологическая локализация	Медиа	Интима
Просвет сосуда	Расширен	Сужен
Распространение	Диффузное	Локальное
Факторы риска	Возраст и АД	Холестерин и курение
Последствие	Нарушение демпфирующей функции	Нарушение проводящей функции

Субклинические изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто, особенно в старшей возрастной группе [19]. По данным Cardiovascular Health Study (здоровые пожилые люди) они встречались у 49% женщин и 62% мужчин [420]. Начинаются же они уже в

молодом возрасте. Результаты Guimaraes/VizelaStudy [200], которое проводилось в северной Португалии с 2010 г., показали, что распространенность раннего сосудистого старения (повышение СРПВ в возрасте моложе 40 лет) составила 12,5%, у 26,1% людей до 30 лет значение СРПВ превышало 97,5 перцентиль средних значений для этой возрастной группы. Португалия, при этом, относится к странам с низким риском развития ССЗ.

1.1.5. Раннее сосудистое старение

Важно, что повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, ЭД у разных людей происходят с разной скоростью, определяя индивидуальный для каждого человека профиль старения, который может оцениваться как благоприятный или неблагоприятный [23]. Традиционные кардиоваскулярные ФР (АГ, дислипидемия, диабет, курение), взаимодействуя с возрастными изменениями, модулируют их и активируют образование АСБ. Таким образом, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть результатом не только воздействия традиционных ФР, но и раннего сосудистого старения [23]. Концепция раннего сосудистого старения (так называемого Early Vascular Aging - EVA синдрома) была разработана совсем недавно [548]. Ее авторы считают, что кардиоваскулярный риск (КВР) зависит не только от влияния известных ФР, но и от программы, заложенной во внутриутробном периоде. Структура и функция сосудов программируются определенным образом во время ранних периодов жизни. Так, замедленное развитие плода связано с уменьшением плотности капиллярной сети, развитием ЭД, меньшим диаметром артерий. Одна из гипотез связывает раннее сосудистое старение с ранним биологическим старением в целом, развивающимся под влиянием неблагоприятных условий [174]. Это предположение подтверждается тем, что артериальная жесткость является предиктором не только сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, но и общей смертности [547].

1.2. Методы оценки состояния артериальной стенки

1.2.1. Оценка функции эндотелия

Состояние эндотелия оценивается на основании определения физических и механических свойств сосудистой стенки, биомаркеров, выделяющихся из эндотелиоцитов, способности сосудов расширяться в ответ на увеличение кровотока [403]. Одним из наиболее широко используемых методов оценки функции эндотелия считается определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [23]. Этот метод основан на оценке изменения диаметра поверхностной бедренной или плечевой артерии в ответ на вызванную пережатием манжетой реактивную гиперемия [161]. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [161].

Метод ЭЗВД используется для выявления дисфункции эндотелия при старении [45], а также при различных заболеваниях: хронической болезни почек (ХБП) [290], ревматоидном артрите [90], СД [290].

1.2.2. Оценка выраженности атеросклероза

Толщина сосудистой стенки оценивается при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий путем измерения ТКИМ. Измерение ТКИМ проводится по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1 см от бифуркации [23]. Нормальным значением ТКИМ считается <0,9 мм [16; 477]. АСБ определяется как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа до 1,3 мм и более [19; 697]. Увеличенная ТКИМ и наличие АСБ являются признаками атеросклероза, но не всегда развиваются одновременно. Бляшки могут отражать более позднюю стадию или другой фенотип изменений, не связанный с утолщением стенки.

1.2.3. Оценка жесткости крупных артерий эластического типа

Наиболее признанным в настоящее время методом оценки жесткости артерий является определение каротидно-феморальной СРПВ [23; 441]. В основе метода лежит использование аппланационного тонометра для получения пульсовых волн каротидной и феморальной артерий. Каротидно-феморальная СРПВ определяется при делении расстояния между двумя точками регистрации на время опоздания волны по отношению к зубцу R электрокардиограммы. Чрескожным датчиком измеряется время задержки между двумя пульсовыми волнами на правой общей сонной и правой бедренной артериях и расстояние между точками регистрации пульсовой волны. Расстояние (D) измеряется от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области. Время (t) распространения пульсовой волны по этому участку оценивается с помощью зубца R на электрокардиограмме (определяется время между зубцом R на ЭКГ и появлением пульсации в точках регистрации сигналов) (рисунок 1)

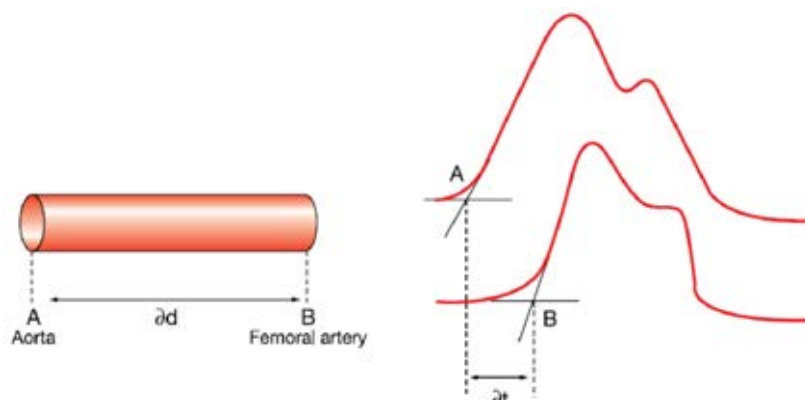


Рисунок 1. Принцип определения СРПВ

СРПВ определяется по формуле: $СРПВ = D \times 0,8 / \Delta t$. Нормальным считается значение каротидно-феморальной СРПВ ≤ 10 м/с [739].

Другим возможным методом оценки СРПВ является определение плече-лодыжечной СРПВ [808], которая оценивает СРПВ на более длинном участке, включающем артерии как эластического, так и мышечного типа и в меньшей степени связана с прогнозом ССЗ [757].

1.3. Прогностическая роль возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки имеют важное прогностическое значения в отношении развития сердечно-сосудистых событий [19]. Поражение органов-мишеней, к числу которых наряду с гипертрофией миокарда левого желудочка, МАУ и др. относятся повышение жесткости и утолщение артерий, можно рассматривать как промежуточную ступень между воздействием ФР и развитием ССЗ. Эти показатели считаются тканевыми маркерами риска развития ССЗ [23]. Их использование совместно с традиционными ФР, особенно у людей с пограничными значениями традиционных ФР или с отягощенным семейным анамнезом развития ССЗ, может повысить прогностическую значимость классических систем оценки риска ССЗ [23]. Ведь оно интегрирует влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и возраст-ассоциированных изменений. Повышенная артериальная жесткость является надежным независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [756]. Она отражает уже реально существующее повреждение артериальной стенки, в то время как АД, уровень глюкозы и липидов подвержены временным колебаниям, и их значения в данный момент могут не соответствовать таковым на протяжении более или менее длительного времени [23].

Первая работа, установившая роль артериальной жесткости в прогнозировании сердечно-сосудистой смертности, была опубликована в 2001 г. [438]. Референсные значения для СРПВ, полученные в популяционных исследованиях, были опубликованы в 2010 г. [226]. В европейском экспертном документе сообщается, что простое измерение СРПВ имеет большую прогностическую ценность, чем оценка традиционных ФР [441]. При этом наивысшей предсказуемая ценность СРПВ в отношении развития ИБС была у пациентов из группы низкого риска по Фремингемской шкале [110]. Считается, что у пациентов низкого риска ССЗ (при использовании современных систем оценки)

определение аортальной жесткости может иметь особое значение, является надежным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и избавляет пациента от вероятности неправильной оценки его КВР [23].

Возраст-ассоциированное утолщение интимы артерий, аналогичное гиперплазии интимы в аортокоронарных венозных шунтах, служит благоприятной основой для дальнейшего развития клинических проявлений атеросклероза. Увеличенная ТКИМ сонных артерий связана с риском развития ССЗ [545], выраженностью коронарного атеросклероза [134] и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [559]. В крупном исследовании на здоровых добровольцах было показано, что у имевших наиболее утолщенные сосуды ССЗ развивались в течение последующих 7 лет в 4 раза чаще, чем у обладателей наименьшей ТКИМ [269]. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1985-2016) показано, что частота развития ИБС увеличивалась в 4,3 у мужчин и в 19,5 раз у женщин при увеличении ТКИМ от 0,6 до 1 мм [337]. У мужчин с ТКИМ в общих сонных артериях $> 1,17$ мм и у женщин с ТКИМ $> 0,86$ мм вероятность развития транзиторной ишемической атаки или мозгового инсульта увеличивается примерно в 2 раза [559; 685].

ЭЗВД также связана с выраженностью коронарного атеросклероза [537] и прогнозом ССО [167]. Ведь она отражает NO-зависимую вазодилатацию после искусственно вызванной гипоксемии и, тем самым, оценивает локальную биодоступность NO.

К сожалению, показатели состояния артерий при всей их прогностической ценности не включены во многие широко известные модели оценки КВР. Кроме того, до настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь между отдельными характеристиками артериальной стенки, особенно у относительно здоровых людей без проявлений ССЗ. Практически не исследовались особенности этих взаимосвязей у лиц пожилого возраста [19].

1.4. Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами, характеризующими возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Факторы, связанные с риском развития клинических проявлений ССЗ, к настоящему времени изучены достаточно хорошо. По данным исследования INTERHEART девять ФР в наибольшей степени связаны с риском развитием ИМ (положительно – дислипидемия (соотношение аполипопротеина В к аполипопротеину А1 (апоВ/апоА1), курение, АГ, абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы и СД, отрицательно – употребление достаточного количества овощей и фруктов, регулярное употребление малых доз алкоголя и регулярная физическая активность [167]. Эти ФР называют традиционными, основные из них, а именно: возраст, пол, АД, уровень липидов, СД2 используются в наиболее распространенных моделях оценки кардиоваскулярного риска – Фремингемской [202] и SCORE [192]. Эти системы стратификации риска имеют, к сожалению, ряд ограничений. В частности, они объясняют не более 50% случаев сердечно-сосудистой смертности [362]. Для улучшения стратификации КВР, по мнению ряда авторов, необходимо оценивать не только традиционные, но и так называемые «новые» ФР ССЗ, патогенетически связанные с развитием атеросклероза. К их числу относятся С-реактивный белок (С-РБ), адипонектин, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фибриноген (ФБГ), АУ, липопротеин(а) (Лп(а)), ФВБ и некоторые другие [474].

Поскольку повышение жесткости артериальной стенки – основной признак старения артерий, особый интерес вызывает влияние ФР как традиционных, так и новых именно на этот параметр. К сожалению, работ, посвященных изучению этого вопроса, крайне недостаточно.

1.4.1. Особенности возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки у мужчин и женщин

ССЗ у мужчин и женщин отличаются между собой этиологией, патогенезом, клиническими проявлениями и исходами [49]. В нескольких исследованиях было показано, что у мужчин наблюдается линейное увеличение риска ССЗ с возрастом, тогда как женщины демонстрируют криволинейный возрастной тренд с резким ростом частоты ССО после менопаузы [533], т.е. наблюдается постепенная, но заметная потеря с возрастом «защитного эффекта» женского пола в отношении развития ССЗ. В итоге, во многих странах, включая развитые, ежегодно от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин [513].

Изменения уровня общего холестерина (ОХС), индекса массы тела (ИМТ) и распространенности СД объясняют только 50% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди женщин [388]. В развитии субклинических и клинических проявлений атеросклероза и артериосклероза большую роль играют половые гормоны [468]. Помимо непрямого действия на ФР ССЗ половые гормоны оказывают прямое действие на артериальную стенку [755]. Эстрогены препятствуют образованию и прогрессии АСБ [30], повышают соотношение эластин/коллаген [534], снижают активность ММП-9 [801], снижают общее сосудистое сопротивление, восстанавливают и улучшают эндотелиальную функцию (ЭФ) в коронарных и периферических артериях [452]. Рецепторы к половым гормонам существуют в аорте, ушке левого предсердия, внутренней сонной, внутренней маммарной и коронарных артериях как у мужчин, так и у женщин, но количество этих рецепторов у женщин выше [528]. Большинство работ свидетельствует о том, что артерии женщин остаются более эластичными до 50-летнего возраста, а затем их жесткость резко возрастает [433]. Следует признать, что некоторые исследования сообщают об отсутствии различий в артериальной жесткости у взрослых мужчин и женщин [679] или даже о более высокой жесткости артерий у женщин [263]. Существенную роль в поддержании здоровья артериальной стенки играет тестостерон. Рецепторы к тестостерону

экспрессируются в эндотелии и ГМК многих сосудов [321]. При этом данные о влиянии тестостерона на артериальную стенку противоречивы. Исследования на модельных животных показали, что тестостерон замедляет образование АСБ у кроликов, получавших богатую жиром диету [40]. Механизм благотворного влияния тестостерона на коронарное кровообращение и коронарный атеросклероз не ясен. Возможно, 17 бета – эстрадиол, в который тестостерон превращается под воздействием ароматазы, отвечает за благотворные сосудистые эффекты тестостерона. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что низкий уровень тестостерона независимо от других ФР связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности [404]. С другой стороны, есть работы, в которых показано разрушительное действие тестостерона на артериальную стенку, включая ее жесткость. Herman с соавт. обнаружили значительно лучшие показатели ЭФ у мужчин с низким уровнем андрогенов [341]. Это связывают со способностью тестостерона снижать соотношение эластин/коллаген. Некоторые авторы не находят связи между эластичностью аорты и содержанием тестостерона, несмотря на неблагоприятный липидный профиль у мужчин с низким уровнем тестостерона [313].

Более низкий риск ИБС у женщин связывают и с антропометрическими показателями, а именно, более низким ростом [289]. Влияние роста опосредовано его связью с калибром и длиной артерий, сердечным выбросом. Эти параметры взаимодействуют с биомеханическими свойствами крупных артерий, определяя более низкое центральное пульсовое давление (ПД) у женщин. Однако этой связью нельзя объяснить быстрое повышение жесткости артерий у женщин в постменопаузе. Вопрос о том, насколько именно пол, а не другие ФР, антропометрические различия, воздействия окружающей среды, влияет на биомеханические свойства артерий, подлежит дальнейшему обсуждению.

1.4.2. Артериальная гипертензия и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Согласно современным представлениям АГ связана не только с развитием атеросклеротического процесса, но и с повышением артериальной жесткости. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер [19]. Как известно, повышение АД вызывает значимую гемодинамическую нагрузку на стенку сосуда и приводит к его повреждению и ремоделированию [547]. В ответ на постоянное и пульсирующее растяжение сосуда в нем проявляется эффект «усталости», в основе которого лежит разрушение волокон эластина, изменение экспрессии генов в ГМК с последующим изменением фенотипа ГМК и темпов их роста [450]. «Усталость материала» вследствие периодического циклического напряжения зависит как от количества циклов (т.е. от возраста и частоты сердечных сокращений), так и от амплитуды каждого цикла, которое определяется ПД. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) восходящего отдела аорты более высокие значения ПД связаны с большим диаметром восходящей аорты, большей длиной, шириной и меньшим радиусом кривизны дуги аорты [610]. Повышение артериальной жесткости может развиваться и на фоне нормальных цифр АД и быть, в свою очередь, предиктором дальнейшего развития АГ [547]. Как показывают Blacher с соавт., здоровые пациенты с наиболее жесткими артериями в 3 раза более склонны к развитию АГ в течение 5 лет по сравнению с пациентами, у которых сосуды имеют нормальную жесткость [94]. Роль СРПВ как предиктора повышения систолического АД (САД) и развития АГ с возрастом изучалась в Балтиморском продольном исследовании старения (BLSA) [518]. Исходно СРПВ измеряли у 449 не получавших лечение добровольцев (возраст 53 ± 17 лет) с нормальным и повышенным АД. Повторные измерения проводились через $4,9 \pm 2,5$ лет. В подгруппе из 306 человек с исходно нормальным АД гипертензия развилась у 105 человек (34%) в течение 2 - 12 лет. Результаты линейного регрессионного анализа (с поправкой на ФР ССЗ) показали, что СРПВ является независимым предиктором увеличения САД. Важно, что скорость

увеличения СРПВ и АД у различных людей отличалась, а факторы, определяющие эти различия, в основном остались неизвестны. Темпы роста СРПВ ускорялись с возрастом у мужчин в большей степени, чем у женщин, что привело к половым различиям в СРПВ после 50-летнего возраста и к более широкому разбросу значений у мужчин [36]. Диссоциация продольных изменений СРПВ, САД, ПД, выявленная в BLSA, указывает на то, что СРПВ не может считаться суррогатным маркером величины АД и меры, предпринимаемые для снижения жесткости, не могут быть направлены лишь на нормализацию АД. В других исследованиях также была показана высокая вариабельность СРПВ среди лиц с нормальным АД [596; 728].

Очевидно, не только уровень АД, но и другие факторы определяют повышение артериальной жесткости. В любом случае оценка состояния артериальной стенки, в частности измерение СРПВ, может помочь выявить лиц с пока еще нормальным АД, но повышенным риском развития АГ. Очевидно, что у людей с увеличенной СРПВ в первую очередь должны проводиться профилактические вмешательства, направленные на предотвращение или замедление повышения артериальной жесткости и возникновения АГ.

Другим признаком возрастного ремоделирования артериальной стенки, тесно связанным с уровнем АД, является утолщение стенки крупных артерий эластического типа. Считается, что оно является компенсаторной реакцией артериальной стенки на вызванное АГ расширение артерий и увеличение кругового напряжения стенки [245; 440; 439; 610].

Важно, что пульсирующая нагрузка на стенку сосуда (определяется ПД) играет более важную роль в этих процессах, чем постоянная нагрузка (определяется средним АД). В работе Voutouyrie с соавт. было показано, что именно локальное ПД в общей сонной артерии было независимой детерминантой расширения артерии и утолщения ее стенки, тогда как плечевое ПД и среднее АД такой связи не продемонстрировали [108]. При этом в проксимальных артериях эластического типа у лиц с АГ утолщение интимы не способно компенсировать повышение АД, и круговое напряжение стенки остается

достаточно высоким, вследствие чего внутренний диаметр артерий расширяется [135]. В дистальных артериях (плечевой, лучевой) утолщение стенки компенсирует повышение АД, диаметр просвета не увеличивается, а круговое напряжение стенки не отличается у лиц с и без АГ [109]. У пациентов с ХБП увеличение кругового напряжения стенки связано не с утолщением, а с истончением стенки [116], что можно объяснить отсутствием пролиферации ГМК или их апоптозом у этой группы пациентов [116; 117].

1.4.3. Нарушения углеводного обмена и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Двумя основными механизмами повреждения артерий при СД являются гипергликемия (ГГЛ), общая для СД1 и СД2, и ИР. ГГЛ вызывает ЭД, пролиферацию ГМК сосудов и усиление воспаления [112; 659]. Она вызывает образование КПГ [218], увеличивает экспрессию разрушающих эластин ММП-2 и ММП-9 [216] и рецепторов АТII в сосудистой стенке [443]. ГИ на фоне ИР усиливает синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), увеличивает перенос холестерина в ГМК артерий, стимулирует пролиферацию ГМК, усиливает синтез коллагена и активирует гены, участвующие в воспалении [188]. ИР также связана с уменьшением синтеза NO и усилением образования АФК [75; 544], а также с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани. Увеличение циркулирующих СЖК нарушает функцию эндотелия [74] и индуцирует ХВВ посредством активации транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB) [74; 162].

У пациентов с СД наблюдается снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников [254]. Перечисленные метаболические и молекулярные процессы могут быть причиной дисфункции эндотелия, повышения жесткости артерий, утолщения их стенки и образования АСБ. ИР связана с кластером метаболических и сердечно-сосудистых нарушений (центральное ожирение, АГ, дислипидемия), каждый из которых является независимым ФР ССЗ.

ГГЛ главным образом является ФР микрососудистых осложнений [145], а ИР – макрососудистых [106; 220]. Уменьшение длительного воздействия ГГЛ снижает частоту развития нефропатии, ретинопатии и нейропатии [703]. Роль ГГЛ в развитии атеросклероза и других макрососудистых осложнений остается темой для дискуссий [220]. С одной стороны, недавно проведенный мета-анализ 26 проспективных исследований показал, что повышение гликированного гемоглобина (HbA1c) среди пациентов с СД2 на 1% связано с увеличением риска развития ССЗ, ИБС, инсульта, заболеваний периферических артерий на 17, 15, 11 и 29%, соответственно [815]. С другой стороны, результаты крупных клинических испытаний, таких как ACCORD и ADVANCE, демонстрируют, что вклад снижения уровня глюкозы в уменьшение выраженности макрососудистых осложнений минимален [228]. Слабая связь между ГГЛ и макрососудистыми осложнениями выявилась также в ходе эпидемиологических исследований. Прием статинов и снижение уровня АД играли большую роль в снижении риска ИБС и инсульта, чем гипогликемическая терапия [812].

ИР связана с развитием ССЗ как у лиц с СД2, так и без него независимо от других ФР, о чем свидетельствуют результаты нескольких проспективных исследований с периодом наблюдения от 8 до 15 лет [107; 323; 814]. Таким образом, оба фактора, ГГЛ и ИР, могут вызывать структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке множеством способов.

1.4.4. Нарушение липидного обмена и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Роль липидов в развитии атеросклероза хорошо известно. Меньше данных о влиянии нарушений липидного обмена на развитие атеросклероза. Первые исследования, посвященные изучению связи состояния липидного обмена и артериальной жесткости, проводились у пациентов с семейной ГХС. У детей с гетерозиготной формой семейной ГХС отмечалась хорошая растяжимость аорты,

что связали с компенсаторной дилатацией аорты в ответ на начальную фазу атеросклероза [449]. У взрослых с семейной ГХС растяжимость аорты была снижена. Была выявлена обратная связь между растяжимостью аорты и уровнем ОХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) [448]. На основании этих находок авторы предположили усиление «склеротического» компонента болезни с возрастом. Последующие данные о связи артериосклероза с показателями липидного обмена были противоречивыми. Если в некоторых работах эта связь была выявлена [34; 446; 753], то в других ее замечено не было [201; 716].

Окисленные липопротеины низкой плотности (окЛНП) оказывают прямое неатерогенное воздействие на артериальную стенку, приводящее к повышению ее жесткости. Взаимосвязь уровня липидов с эластическими свойствами артерий можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, они вызывают образование пероксинитрита и генерализованное усиление ОС и ХВВ. Системное воспаление приводит к повреждению эластина [580]. Значимая положительная связь между СРПВ и уровнем С-РБ у лиц с ГХС служит тому доказательством [809]. Цитокины вызывают приток воспалительных клеток в артериальную стенку, усиливают синтез ферментов, повреждающих структурные компоненты артериальной стенки, в частности ММП-9. Положительная связь между уровнем ММП-9 в сыворотке и значением СРПВ была продемонстрирована в большой когорте здоровых людей [810]. Окисленные липиды могут способствовать отложению кальция в артериальной стенке [27]. Известно, что кальцификация стенки артерий как у модельных животных [541], так и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности приводит к увеличению жесткости артериальной стенки и повышению смертности [310; 470].

Очевидно, что окЛНП ответственны не только за структурные изменения в артериальной стенке, но и за функциональные, а именно, за развитие ЭД. окЛНП повреждают ЭФ в большей степени, чем обычный холестерин (ХС) [375]. Они уменьшают экспрессию NOS [464] и снижают захват L-аргинина в эндотелиальную клетку [170], увеличивают синтез ADMA [104], активируют продукцию

эндотелина-1 [642]. Именно этим можно объяснить тот факт, что жирная пища вызывает резкое увеличение артериальной жесткости [575], а терапия статинами или плазмаферез приводят к снижению жесткости в течение короткого времени [713]. Возможно, свою роль в преходящем изменении жесткости играет динамика важных детерминант жесткости, таких как АД, ЧСС, уровень инсулина [788].

Воздействие статинов на большинство из описанных эффектов окЛНП объясняет их благоприятное влияние как на ЭФ в частности, так и на артериальную жесткость в целом. Muramatsu с соавт. сообщили, что 6-месячное лечение правастатином привело к значительному снижению СРПВ, эффект сохранялся 5 лет [520]. Ferrier с соавт. показали, что лечение высокими дозами статинов может иметь дополнительное положительное действие в виде снижения АД у пациентов с изолированной систолической гипертензией [265], которая рассматривается как следствие повышенной артериальной жесткости [520]. Данные других исследований, например, ASCOT, подтвердили, что терапия статинами, снижение уровня ОХС может привести к небольшому, но достоверному снижению АД не только у лиц с исходно повышенным, но и исходно нормальным АД [302; 597]. Этим эффектом отчасти можно объяснить снижение частоты инсульта на фоне терапии статинами в работах, посвященных вторичной профилактике ССЗ [100]. Важно, что статины оказывают более выраженное влияние на центральное АД по сравнению с периферическим. Вместе с тем, единодушия в отношении влияния статинов на артериальную жесткость нет. Так, в 8-недельном исследовании Kool с соавт. терапия правастатином не влияла на растяжимость сонной, бедренной или плечевой артерии [417].

Помимо традиционных показателей липидного спектра (ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП), ХСЛНП, триглицериды (ТГ) при оценке риска развития ССЗ изучают и ряд других показателей, таких как апоВ и апоА1 и Лп(а). Как было показано в эпидемиологических и клинических исследованиях, повышение концентрации ХСЛНП в плазме связано с увеличением риска ССЗ [212; 309]. Соответственно, снижение уровня ХСЛНП считается основной целью липидснижающей терапии [31]. Однако, по мнению некоторых

авторов, апоВ и апоА1 могут быть более надежными предикторами риска ССЗ [765]. АпоВ является главной составляющей частью белкового компонента атерогенных ЛОНП, липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, каждый из которых включает одну молекулу апобелка. Уровень апоВ в плазме отражает общее число атерогенных частиц. АпоВ необходим для связывания частиц ЛНП с их рецептором для проникновения внутрь клетки и последующей деградации. АпоА1 – это основной аполипопротеиновый компонент антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП). АпоА1 участвует в удалении избыточного ХС из тканей путем его включения в состав ЛВП для обратного транспорта в печень. Высокий уровень апоВ, высокое значение апоВ / апоА1 и низкий уровень апоА1 в плазме указывают на высокий риск ССЗ и наоборот. При состояниях, которые характеризуются повышенным уровнем ХСЛНП (например, семейная ГХС), увеличивается концентрация апоВ. Обычно состояния, при которых снижается уровень ХСЛВП (например, СД2), сопровождаются уменьшением апоА1. Однако это не всегда так. Исключением является гипертриглицеридемия (ГТГ) при ИР на фоне центрального ожирения, когда уровни ХСЛНП нормальные, но концентрация апоВ повышена [240]. В этой ситуации печень обеспечивает гиперпродукцию богатых ТГ ЛОНП, которые содержат апоВ. ЛОНП с помощью печеночной липазы превращаются в бедные холестерином ЛНП. В итоге в плазме циркулируют частицы, богатые апоВ, но бедные ХС. Определение апоВ особенно информативно при оценке пациентов с ГТГ, либо со смешанной гиперлипидемией. АпоВ следует измерять при дислипидемии, связанной с метаболическим синдромом, ожирением, СД2, ХБП, семейной гипербеталипопротеинемией, поскольку у таких пациентов повышен в плазме уровень апоВ. Результаты нескольких крупных испытаний статинов также продемонстрировали превосходство апоВ и апоА1 над показателями ХС в качестве предикторов эффективности предупреждения ССО [305; 672]. В исследовании LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) изучалась связь уровня липидов исходно и через 1 год лечения правастатином с развитием ССО у 9014 пациентов с ИБС [672]. Исходный уровень апоВ и апоА1 были более

сильными предикторами ССО, чем ХСЛНП и ХСЛВП. В Leiden Heart Study у 848 пациентов с ангиографически доказанной ИБС (675 мужчин, 173 женщин), получивших эффективное лечение статинами, динамика АпоВ и апоА1 оказалась более значимым предиктором ССО по сравнению с динамикой ХСЛНП [614]. Эти данные подтверждают, что изменение в плазме уровня апоВ в ответ на лечение статинами может лучше отражать клиническую эффективность, чем изменение уровня ХСЛНП. Терапия статинами, эффективная в отношении снижения ХСЛНП, не всегда достигает соразмерного снижения концентраций апоВ в плазме. В исследовании ACCESS лечение аторвастатином привело к снижению уровня ХСЛНП с 178 мг/дл до 102 мг/дл (-42%), а апоВ с 170 мг/дл до 114 мг/дл (-32%) [69]. В результате образовался разрыв между снижением ХС и апоВ: целевые уровни ХС были достигнуты, а целевые уровни апоВ нет. Возможно, поэтому апоВ и апоА1 не были приняты в качестве терапевтических мишеней в рекомендациях по гиполипидемической терапии [70; 318].

Для достижения целевых уровней апоВ следует, вероятно, использовать более агрессивную терапию статинами или комбинированную липидснижающую терапию.

Лп(а) представляет собой циркулирующий липопротеин, состоящий из аполипопротеина, синтезированного в печени - апо(а), ковалентно связанного с апоВ. Ген LPA, кодирующий апо(а), образовался путем удвоения гена PLG, кодирующего плазминоген, поэтому Лп(а) структурно очень близок к плазминогену. Он обладает высоким сродством к экстрацеллюлярному матриксу, накапливается в стенке сосудов, подвергается окислению и частичному протеолизу под воздействием ММП и способствует развитию атеросклероза. Увеличение концентрации Лп(а) в плазме связано с риском развития ССЗ [246; 733]. Доказательства роли Лп(а) как генетического ФР ССЗ основаны на мета-анализах 36 проспективных клинических [251] и генетических исследований [251; 338]. Диета и физическая нагрузка не влияют на уровень Лп(а) в крови. Снизить его можно с помощью экстракорпоральных методов лечения.

Подводя итог, можно утверждать, что нарушения липидного обмена ответственны не только за развитие атеросклероза, но и артериосклероза.

1.4.5. Ожирение и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Ожирение – хорошо известный ФР ССЗ. В большинстве экспериментальных и клинических работ показана его связь с морфо-функциональными изменениями артериальной стенки. Так, у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и углеводов, ожирение привело к повышению СРПВ и в дальнейшем к развитию АГ [780]. В клиническом исследовании Malmö Diet and Cancer study было показано, что ИМТ и окружность талии (ОТ) как исходно, так и через 17 лет наблюдения были положительно связаны с артериальной жесткостью [306]. В своей работе Johansen NB с соавт. подтвердили, что АО более тесно связано с жесткостью, чем ИМТ [384]. АО в молодом возрасте ассоциируется с повышенной артериальной жесткостью в старшем возрасте или с более быстрым прогрессированием жесткости в течение жизни [92]. В ряде работ было продемонстрировано, что величина висцеральной, периферической жировой ткани, тощей массы оказывают, соответственно, неблагоприятное, нейтральное и благоприятное влияние на артериальную жесткость [264; 680].

Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили положительное влияние снижения массы тела на фоне диеты и/или физических упражнений на артериальную жесткость у лиц с избыточным весом/ожирением без СД2 (исследование ENCORE) [101] и без АГ (исследование SAVE) [360]. Связь между ожирением и артериальной жесткостью подтверждают и результаты мета-анализа, показавшие снижение артериальной жесткости после потери веса на 8% вследствие диетических вмешательств или физических упражнений [591]. И все же, вопрос о независимой связи ожирения с повышением артериальной жесткости на сегодняшний день остается спорным. Так, показатели ТКИМ и ЭЗВД у пациентов среднего возраста с морбидным ожирением, но без нарушений

углеводного обмена были лучше, чем у пациентов без ожирения [89]. В исследовании Corden В. с соавт. только у людей старше 50 лет с ИМТ от нормальной до соответствующей ожирению 1 стадии отмечалась прямая связь между содержанием жира в организме и СРПВ, тогда как у более молодых участников наблюдалась обратная связь между этими показателями [195]. В любом случае, в основе связи ожирения и состояния артериальной стенки лежит ХВВ. Жировая ткань - эндокринный орган, экспрессирующий и секретирующий множество эндокринных, аутокринных и паракринных факторов [719]. Жировая ткань регулирует целый ряд процессов, определяющих метаболическую функцию, включая адипогенез, метаболизм глюкозы, выработку гормонов и ферментов, ангиогенез, иммунный ответ и гемостаз. Она выделяет цитокины и хемокины, которые могут приводить к метаболическим нарушениям, привлекать провоспалительные Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги [5]. Провоспалительные цитокины, определяющие развитие ХВВ, синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах [180]. Адипоциты происходят из плюрипотентных стволовых клеток-предшественников. Когда потребление энергии превышает расход и/или адипогенез несовершенен, происходит образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активность [22]. Ключевую и до последнего времени недооцененную роль в патогенезе воспаления играют преадипоциты. По мере увеличения степени дифференциации преадипоцитов экспрессия медиаторов воспаления в них падает. Преадипоциты, кроме того, могут вызывать ИР в соседних адипоцитах, передавая им паракринные сигналы [180]. Существенную роль в синтезе патологического спектра провоспалительных цитокинов играют и макрофаги, наводняющие жировую ткань при ожирении [382]. Мобилизация макрофагов в жировую ткань происходит вследствие того, что, во-первых, они участвуют в уничтожении избытка некротизированных адипоцитов [181], во-вторых, макрофаги активируются благодаря действию избытка СЖК на их рецепторы к липополисахаридам TLR 4. TLR 4 на адипоцитах и макрофагах

являются сенсорами повышенного содержания СЖК. Активированные макрофаги усиливают провоспалительное состояние [5]. Помимо этого секретируемые макрофагами вещества индуцируют выделение СЖК из адипоцитов, что, в свою очередь, нарушает дифференциацию преадипоцитов в зрелые клетки и вызывает дисдифференциацию мезенхимальных прогениторных клеток, еще больше усугубляя развитие провоспалительного фенотипа [719]. Активатором TLR4 являются и эндотоксины - циркулирующие липополисахариды (ЛПС), которые продуцируются грамм-отрицательными микроорганизмами в кишечнике и поступают в кровь в составе хиломикронов[5]. В эксперименте на мышах и клинических исследованиях было показано, что этот механизм усиливается на фоне диеты богатой жирами [252]. Эндотоксемия, способствуя воспалению в жировой ткани, может служить триггером развития ИР. Это в наибольшей степени касается пожилых людей, т.к. воспалительный ответ на эндотоксемию у них усилен [641]. Еще одним последствием избыточного потребления животных жиров можно считать структурные изменения фосфолипидов мембран клеток и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, что в итоге приводит к развитию ИР [5]. Периваскулярная жировая ткань также играет роль в патогенезе атеросклероза, усиливая воспаление в артериальной стенке [751]. Поскольку трудно отделить влияние ожирения как такового на структуру и функцию артерий от влияния сопутствующих ему АГ и метаболических нарушений, требуется дальнейшее изучение этого вопроса, особенно у метаболически здоровых молодых людей с избыточной массой тела и ожирением.

1.4.6. Курение и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Курение - важнейший ФР ССЗ. Риск развития ИБС у активных курильщиков на 80% выше по сравнению с некурящими [445]. У курильщиков количество АСБ и их размер больше, чем у некурящих [820]. При этом возможная роль курения в

повышении артериальной жесткости остается до конца не выясненной. Некоторые работы демонстрируют эту связь [380; 740], другие нет [232]. В Malmo Diet and Cancer study [306] изучалась связь между СРПВ и традиционными ФР ССЗ с поправкой на среднее АД и ЧСС. Результаты продемонстрировали связь ГГЛ, АО и дислипидемии с артериальной жесткостью и не выявили связи между СРПВ с курением и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Эти результаты послужили основанием для предположения о существовании разных кластеров ФР в отношении атеросклероза и артериосклероза [19]. В Caerphilly Prospective Study все ФР за исключением АД оказали лишь очень слабое влияние на артериальную жесткость [495]. В Whitehall II Cohort study центральное ожирение (часто соседствующее с воспалением) было надежным предиктором жесткости аорты, наряду с ЧСС у мужчин и уровнем адипонектина у женщин [126]. Объяснением отсутствия связи между курением и повышением артериальной жесткости может служить тот факт, что кластеры ФР атеросклероза (курение, АГ, ХСЛНП, СД) и артериосклероза (АГ, дислипидемия, ГГЛ) пересекаются лишь частично [561].

1.4.7. Гомоцистеин, фактор фон Виллебранда и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Учитывая тот факт, что традиционные ФР ССЗ не могут полностью объяснить развитие ССО, в настоящее время изучаются так называемые «новые» ФР, к числу которых относятся гомоцистеин, ФВБ [490; 694].

Еще в конце 1960-х была обнаружена связь гипергомоцистеинемии с развитием сосудистой патологии [493]. Роль гипергомоцистеинемии как модифицируемого ФР подтвердилась и в последующих работах [2; 3; 497].

Показано, что гомоцистеин вызывает нарушение ЭФ, усиление ОС, гиперкоагуляцию [459; 620]. Гомоцистеин оказывает также митогенное действие на ГМК, усиливает синтез коллагена [113; 114]. Увеличение уровня гомоцистеина с возрастом связывают со снижением функции почек, а более высокий уровень у мужчин - с большей мышечной массой. Хотя в эпидемиологических и

наблюдательных исследованиях отмечается связь между гипергомоцистеинемией и изменением сосудов, клиническая эффективность снижения уровня гомоцистеина пока не подтверждается. Не накоплено и достаточного количества данных о связи гипергомоцистенемии с другими ФР ССЗ [314]. Возможно, гипергомоцистеинемия является лишь маркером других ФР: курения, СД, АГ.

ФВБ образуется в мегакариоцитах и в эндотелии при его стимуляции, участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, способствуя адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Он является одним из маркеров ЭД, так как наряду с другими веществами (Р-селектин, тканевой активатор плазминогена) выделяется из эндотелия при его стимуляции и повреждении [13; 50]. К повреждению эндотелия приводят ГХС, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), ИЛ-8) [225]. Увеличение ФВБ доказано у больных стабильной стенокардией напряжения [8], острым коронарным синдромом [18], при этом обнаружена связь между уровнем ФВБ и тяжестью состояния [7]. При остром коронарном синдроме высокая степень повышения ФВБ связана с неблагоприятным исходом [11].

1.4.8. Функция почек и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

С возрастом функция почек неуклонно снижается, правда, у разных людей с разной скоростью [4; 298]. Известно, ХБП, способствуя развитию изменений в артериальной стенке, повышает риск развития ССЗ [300]. Основными патогенетическими механизмами, связывающими возраст-ассоциированные изменения в почках и артериальной стенке, являются усиливающиеся с возрастом ОС и ХВВ [199; 758]. Важно, что в этой взаимосвязи наблюдается порочный круг. ОС, с одной стороны, способствует снижению функции почек, с другой, усиливается на фоне ухудшенной функции почек [15; 456]. До сих пор не установлено, какой из показателей функции почек является основным маркером субклинических изменений артериальной стенки. Принято считать, что функция

почек наиболее точно характеризуется СКФ. Известно, что чем ниже СКФ, тем выше темпы роста АСБ и выше риск ССЗ [505]. В то же время убедительных данных о связи СКФ и СРПВ не получено [15]. В исследовании Mourad с соавт. (1290 пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек) в группе с наихудшими показателями СКФ была выявлена обратная связь СКФ и СРПВ [514]. В исследовании RRI (Renal Research Institute) - СКД (2 группы пациентов с СКФ 60-90 мл/мин/1,73м² и <60 мл/мин/1,73м²) в группе с более высокой СКФ была установлена независимая от других ФР обратная связь СРПВ с СКФ [660]. Wang с соавт. показали значимую тенденцию к ступенчатому увеличению СРПВ при снижении СКФ у 102 пациентов с ХБП 1-5 стадии [774]. В исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) была обнаружена независимая ассоциация между СКФ и СРПВ у 2564 больных (средний возраст 60,7 ± 10,9 лет, среднее значение СКФ 40,7 ± 15,9 мл / мин / 1,73 м²) [725].

С другой стороны, ни в исследовании Hoorn study (767 пациентов со сниженной функцией почек (средняя СКФ 60,6 мл/мин/1,73 м²) [342], ни в NephroTest study (95 пациентов с ХБП) [116], независимой связи между СКФ и СРПВ найдено не было [15]. Продольное исследование, проведенное Briet M. с соавт., подтвердило полученные в поперечном исследовании данные об отсутствии прогрессирования аортальной жесткости на фоне ухудшения функции почек [118]. В шотландской популяции пациентов с ХБП связь между СКФ и СРПВ, которая наблюдалась при проведении однофакторного анализа, исчезла при многофакторном анализе с поправкой на традиционные ФР ССЗ, что подчеркивает влияние сопутствующих заболеваний на артериальную жесткость у больных с ХБП [462].

Уровень АУ является отражением состояния эндотелия в целом как в крупных сосудах, так и микрососудистом русле, в том числе в почечных клубочках [299]. Первоначально АУ выявлялась среди пациентов с СД [508] и ассоциировалась с повышенным риском хронической почечной недостаточности. Позднее было показано, что АУ была связана с системным сосудистым повреждением и повышенным риском ИБС как у пациентов с СД

[532; 634], так и без СД [629]. Таким образом, АУ признана предиктором повышенного КВР независимо от наличия СД. Характер связи между АУ и КВР понятен не до конца. Нет убедительных доказательств того, что АУ вызывает атеротромбоз или, наоборот, атеротромбоз вызывает АУ, что существуют общие ФР МАУ и ССЗ. В настоящее время считается, что в основе связи между АУ и ССЗ лежат ЭД, ХВВ или повышенная транссосудистая потеря макромолекул [185], в том числе и альбумина. Альбумин представляет собой относительно большой, отрицательно заряженный белок (молекулярная масса 69 кДж, размер 36 Å). До попадания в мочу альбумин должен пройти фильтр, представленный стенкой капилляров клубочка, обладающий избирательностью в отношении размера и заряда молекул. Считается, что АУ является следствием повышенной утечки альбумина через капиллярную стенку в результате ее повышенной проницаемости и увеличения внутриклубочкового давления, чему способствуют ГГЛ и высокий уровень АД. ГГЛ изменяет заряд стенки капилляров клубочка, тем самым увеличивая его проницаемость. Размер и заряд частиц, проникающих через эндотелиальные щели, зависит и от функции гликокаликса [218]. Нарушения в эндотелиальном гликокаликсе, вызывающие ЭД, способствуют развитию как АУ, так и атеросклероза [542]. АУ, как сказано в гипотезе Стено, отражает системную транссосудистую утечку альбумина, которая предрасполагает к более выраженному проникновению атерогенных частиц липопротеинов в артериальную стенку [247]. Таким образом, АУ – признак ЭД [696], при этом ЭД обычно предшествует и предсказывает начало АУ [696]. Существует также мнение, что АУ, по крайней мере у пациентов с СД2, связана не только с увеличением фильтрации белка в клубочках, но и с нарушением тубулярной реабсорбции альбумина [370]. Не только АУ, но и повышение уровня мочевины связано с изменениями артерий.

Известно, что мочевина является продуктом метаболизма азотсодержащих соединений и вырабатывается печенью [15]. Уровень мочевины отражает концентрационную функцию почек, т.е. повышение ее уровня может говорить об усилении канальцевой реабсорбции, которая развивается с возрастом [522]. У

людей без ХБП повышение уровня мочевины может объясняться высокобелковой диетой, массивным желудочно-кишечным кровотечением, гиповолемией, метаболическими нарушениями [234]. Было показано, что пациенты, страдающие неалкогольной жировой болезнью печени, имеют более высокий уровень мочевины. Основным патофизиологическим процессом в развитии этого заболевания является активация РААС, которая в свою очередь стимулирует развитие ИР [15; 273]. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, но без АГ была выявлена связь мочевины с трансаминазами печени, уровнем ОХС и ТГ [250; 466]. Мочевина не только обладает прямым токсическим воздействием на эндотелий сосудов [203; 568], но и способствует усилению ОС в нем [203], тем самым являясь индуктором изменений артериальной стенки.

1.4.9. NT- proBNP и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) синтезируется, в основном, в кардиомиоцитах желудочков в ответ на гемодинамическую перегрузку, даже незначительную. Он образуется из своего предшественника proBNP путем расщепления последнего на два фрагмента BNP и N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP). Учитывая более длительную циркуляцию в крови NT-proBNP, именно его определение признано более информативным [551]. Обе молекулы оказывают мочегонное, натрийуретическое и сосудорасширяющее действие, ингибируют нейрогормональную активацию, участвуют в процессах воспаления как в кардиомиоцитах, так и в ГМК сосудов [183]. Эндокринная функция сердца, заключающаяся в способности кардиомиоцитов продуцировать и секретировать предсердный натрийуретический пептид и BNP, является важным элементом нейроэндокринной регуляции сосудистого гомеостаза [153;183]. BNP принимает участие в сосудистом ремоделировании и образовании АСБ у человека, что рассматривается как биомеханический ответ на гемодинамическую перегрузку

[385]. Активность экспрессии гена BNP возрастает по мере увеличения выраженности атеросклероза [153]. BNP и NT-proBNP даже в пределах нормальных значений являются предикторами риска ССО: смерти, инсульта, транзиторных ишемических атак и ИБС [775]. Уровень NT-proBNP коррелирует с субклиническими проявлениями коронарного и каротидного атеросклероза, а именно, кальцификацией коронарных артерий [26] и ТКИМ сонных артерий [588]. У пациентов с АГ была выявлена независимая от клинических и эхокардиографических показателей, метаболического и сердечно-сосудистого риска ассоциация между NT-proBNP и ТКИМ. На основании этого был сделан вывод о том, что концентрация NT-proBNP может рассматриваться как маркер доклинического атеросклероза при бессимптомной гипертензии [473]. У пациентов с АГ BNP связан с такими показателями сердечного и сосудистого ремоделирования, как гипертрофия левого желудочка [552], диастолическая дисфункция [369], ЭД и повышение артериальной жесткости [552]. Учитывая, что концентрация NT-proBNP в плазме увеличивается при увеличении количества пораженных бассейнов, т.е. при сочетании каротидного и коронарного атеросклероза, этот показатель может считаться количественным для оценки доклинического поражения артерий у пациентов с АГ. Результаты Далласского исследования показали, что коронарный атеросклероз, индуцируя преходящую ишемию миокарда и последующую дисфункцию ЛЖ, может привести к увеличению синтеза BNP [26].

При растущем количестве исследований связи ФР ССЗ и изменений артериальной стенки, некоторые важные вопросы остаются вне зоны внимания специалистов. К числу таких вопросов следует отнести изучение роли ФР у людей старшего возраста. Прогностическая роль большинства ФР была доказана в исследованиях, включавших, в основном, лиц среднего возраста. Можно предположить, что эти ФР окажутся менее значимыми у тех, кто, дожив до старшего возраста, не переносил ССЗ [19]. Кроме того, слабо изучена связь традиционных и новых ФР с состоянием артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ. А ведь именно эти изменения: повышение

жесткости артерий, утолщение комплекса интима-медиа, появление АСБ, развитие ЭД являются основой для развития клинических проявлений ССЗ и связаны с их прогнозом. Изучение вклада отдельных ФР в изменение отдельных параметров состояния артериальной стенки будет способствовать более глубокому пониманию сути происходящих в артериальной стенке процессов и более точно определит мишени для профилактических вмешательств [19].

1.5. Роль хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки

Свободно-радикальная теория старения, выдвинутая Д. Харманом в 1956 г., состоит в том, что к старению приводит накопление окислительных повреждений дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), белков и других макромолекул, вызванных воздействием АФК на клетку [327]. АФК представляют собой свободные радикалы на основе кислорода (гидроксильный свободный радикал, супероксид и пероксид водорода), которые за счет содержания неспаренных электронов обладают высокой реакционной способностью [469]. Большинство клеточных окислителей являются побочными продуктами, образующимися митохондриями при производстве аденозинтрифосфата (АТФ) из кислорода. Митохондрии - это «энергетические станции» клеток, перерабатывающие химическую энергию, выделяемую при окислительном фосфорилировании питательных веществ, и запасающие её путем образования молекул АТФ [24]. АФК используются организмом для борьбы с чужеродными агентами, играют немаловажную роль в клеточной передаче сигналов. Так, пероксид водорода подобно инсулину регулирует деятельность рецептора тирозинкиназы, участвующей в большинстве сигнальных путей клетки [727; 335]. Кроме того, он является регулятором митогенактивирующего протеинкиназного пути, вызывая транслокацию NF-κB [335]. NF-κB не только регулирует иммунный ответ, но и определяет выживаемость клетки [329]. АФК играют важную физиологическую

роль во врожденном иммунном ответе. Дыхательный (окислительный) взрыв - ключевой механизм, посредством которого иммунокомпетентные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, разрушают патогены [583]. Дыхательный взрыв обусловлен действием фермента NADPH-оксидазы, превращающей молекулу кислорода в супероксид, который затем трансформируется в пероксид водорода посредством действия супероксиддисмутазы. Супероксид и пероксид водорода индуцируют образование других более активных АФК, обладающих противомикробным действием [207]. При этом избыток АФК способен повреждать клетку и приводить к клеточному старению.

Митохондрии очень чувствительны к различным клеточным стрессам (ОС, воспалительному стимулу, микробной инфекции). Для поддержания энергетического баланса, тканевого гомеостаза и защиты от повреждения, а также адаптации организма к необычным условиям клетка запускает механизмы формирования новых митохондрий (митохондриогенез) [24]. С возрастом число митохондрий в клетках уменьшается, увеличивается их размер (мегамитохондрии), происходит вакуолизация и разрушение крист. Эти морфологические изменения связаны с уменьшением активности митохондриальных комплексов I, II и IV и снижением производства АТФ. Сокращение производства энергии связано с образованием АФК, окислительным повреждением митохондриальной ДНК и накоплением карбонилированных митохондриальных белков и митохондриальных липопероксидов. Значимую роль в развитии дисфункции митохондрий играют мутации митохондриальной ДНК (мтДНК). Митохондрии – уникальные органеллы, имеющие свою специфическую ДНК, которая передается по наследству от матери [296]. По сравнению с ядерной ДНК (наследуется от обоих родителей) мтДНК накапливает со временем большое количество мутаций, которые могут нарушать способность митохондрий функционировать эффективно и приводить к увеличению продукции АФК [255]. Было высказано предположение о том, что материнская овариальная система способна уничтожать гаметы с наиболее вредными мутациями мтДНК. Мутации не опасные для организма могут передаваться следующим поколениям. Эти мутации

позволяют организму приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды [764]. Но они могут иметь и негативные последствия. Так, результатом нежелательных мутаций мтДНК может стать предрасположенность к возраст-ассоциированным заболеваниям. Наиболее уязвимы к дисфункции митохондрий ткани с наибольшей потребностью в энергии - сердце и мозг.

Вышедшие из-под контроля окислители могут генерировать цепные реакции, приводящие к повсеместному повреждению биологических молекул. В настоящее время хорошо известно, что старение большинства видов связано с окислительным повреждением ДНК (производные 8-гидроксигуанозина), белков (карбонилы), липидов (липопероксиды, малондиальдегиды) и простагландинов (изопростаны). Повреждение макромолекул под влиянием ОС, связанный с фагоцитами дыхательный взрыв, который является окислительным ответом очищения от повреждающего агента, могут усилить воспалительную реакцию. Таким образом, ХВВ и ОС – два тесно связанных процесса, способных усиливать друг друга.

Воспаление - результат активации врожденного иммунитета, является сложным и критически важным физиологическим ответом на внешние угрозы, такие как острые инфекции и травмы. Этот процесс, в целом, самоограничен. Он заканчивается, когда инфекция или повреждение разрешаются, а местная и системная воспалительная реакция прекращаются. У многих пожилых людей, не имеющих очевидной травмы или инфекции, наблюдается вялотекущая активация воспалительных процессов с повышением в сыворотке крови уровня воспалительных белков: С-РБ, ИЛ-6, ФНО- α и его рецепторов и антагониста рецептора ИЛ-1 [583]. Хотя триггеры воспаления могут различаться, трансляция молекулярных сигналов хронического воспаления опосредована NF- κ B. Активация NF- κ B обычно осуществляется за счет: 1) увеличения числа дисфункциональных секретирующих клеток, продуцирующих цитокины всех типов, 2) увеличения количества адипоцитов, продуцирующих ФНО- α и ИЛ-6, 3) возрастного увеличения количества АФК в силу дисфункции митохондрий, 4) возрастного снижения уровней гормонов, таких как эстроген,

дигидроэпиандростерон, тестостерон, которые ослабляют активность NF-κB, и 5) развития активирующих воспаление хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, большинство видов рака, почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, диабет и хроническая обструктивная болезнь легких и 6) изменений в генах, которые кодируют воспалительные медиаторы.

Наиболее изучены и широко используются для определения прогноза у пожилых ИЛ-6 и С-РБ. Активация NF-κB вызывает продукцию мощных медиаторов воспаления. К ним относятся: 1) циклооксигеназа 2, наиболее известная своей ролью в воспалении суставов и производстве простагландинов, 2) ИЛ-8, мощный аттрактант нейтрофилов, 3) моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), усиливающий воспалительный ответ моноцитов. Сигнальный путь, связанный с NF-κB, играет важную роль в развитии апоптоза и клеточного старения.

С возрастом изменяется и приобретенный иммунитет. Из-за возрастной атрофии тимуса отмечается замедленное созревание и дисфункция Т-клеток, истощение клеток-предшественников, перепроизводство аутоантител В-клетками, что делает людей более уязвимыми к инфекциям, с одной стороны, приводит к возрастному увеличению аутоиммунных заболеваний и гаммапатий, с другой. Снижение адаптивного иммунитета в старости сдвигает ответ организма в сторону усиления врожденного иммунитета [255]. В результате развивается состояние воспаления-старения (inflammaging) [723]. Увеличение количества провоспалительных цитокинов вовлечено в развитие практически всех возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, включая ССЗ, сосудистую деменцию, некоторые виды рака, снижение познавательной способности, хрупкость, саркопению и смертность [501]. У пациентов с ССЗ наблюдается выраженное провоспалительное и протромботическое состояние [308]. Аккумуляция и модификация ЛПНП в окисленные формы приводит к эндотелиальной активации и экспрессии сосудистой стенкой молекул адгезии, которые облегчают миграцию иммунных клеток внутрь стенки артерии [680]. Моноциты дифференцируются в

макрофаги, которые поглощают окЛНП и трансформируются в пенистые клетки. Т-лимфоциты дифференцируются в цитокинпродуцирующие Т-хелперы. Вещества, выделяющиеся из активированных клеток, ослабляют покрышку бляшки, приводя к ее разрыву и тромбозу [325]. Таким образом, дисфункция воспаленного эндотелия является причиной повышенной проницаемости, инфильтрации, протромботического состояния, которые облегчают артериальное старение с возрастом [768]. Изменения с возрастом происходят и в ГМК. Старые ГМК становятся жестче и формируют различные фенотипы, некоторые функционируют как плюрипотентные клетки, аналогичные тем, которые образуются при АГ, атеросклерозе или в культуре старых клеток [431]. Развитие РКС, провоспалительной секреции, пролиферации, миграции – характерные черты старения. Такие ФР, как АГ, дислипидемия, СД, сидячий образ жизни, курение, усиливают ХВВ и ОС, принося вклад в патогенез ССЗ [516]. ОС является одним из важнейших факторов, способствующих развитию атеросклероза [484; 519; 761].

Для предотвращения ОС клетки содержат многочисленные антиоксидантные механизмы защиты, включая ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и другие химические вещества (мочевая кислота, аскорбат). Многие из клеточных механизмов антиоксидантной защиты, включая активность антиоксидантных ферментов, снижаются у пациентов с АГ, особенно с сопутствующим СД [569] и в старости [500]. Свободнорадикальная теория старения породила многочисленные исследования по добавлению антиоксидантов, таких как витамин Е, для замедления старения у животных и людей. Анализ клинических испытаний, проведенных с антиоксидантными добавками для лечения и профилактики различных заболеваний, указывает на то, что они не влияют на смертность или даже могут ее увеличивать [194; 339].

Таким образом, воспаление приводит к ЭД, увеличению проницаемости эндотелия, накоплению воспалительных клеток, активации миграции и пролиферации ГМК в интиму, накоплению коллагена и изменению структуры эластина в экстрацеллюлярном матриксе, что, в конечном итоге, приводит к развитию ЭД, атеро- и артериосклерозу. Медиаторы воспаления играют

фундаментальную роль в инициации, прогрессии, и в конечном итоге – разрыве АСБ. Нарушая функцию эндотелия и тем самым влияя на баланс секретируемых эндотелием факторов, воспаление действует на внутрисосудистый гомеостаз [771]. Очевидно, что провоспалительные и прооксидантные механизмы, ответственные за изменения артериальной стенки, сложны и многогранны и требуют дальнейшего изучения.

1.6. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки и гормональный статус

1.6.1. Функция щитовидной железы и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Тироксин (Т4) и 3,5,3'-трийод-L-тиронин (Т3), два гормона щитовидной железы (ГЩЖ), регулируют многочисленные метаболические процессы у млекопитающих [361]. Уровни ГЩЖ регулируются гипоталамо-гипофизарно-щитовидной осью путем выделения тиреотропин-релизинг гормона, который запускает гипофизарную секрецию ТТГ с последующей активацией синтеза и секреции ГЩЖ [822]. В цитоплазме Т4 превращается в Т3 с помощью дейодиназ, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме или плазматической мембране [115; 268]. Эффекты ГЩЖ опосредуются как геномными, так и негеномными механизмами [75], причем, геномные эффекты осуществляются в основном биологически активным Т3. ГЩЖ непосредственно регулируют транскрипцию генов в ядерном и митохондриальном геноме, а также модулируют митохондриальную функцию через негеномные механизмы [782]. Митохондриальные эффекты избытка ГЩЖ включают образование АФК и повреждение ДНК [746]. АФК индуцируют экспрессию маркеров ЭД, таких как Е-селектин, молекулы внутриклеточной адгезии-1 и молекулы сосудистой клеточной адгезии [785]. ГЩЖ регулируют синтез прокоагулянтных белков [667]. Повышенный уровень свободного Т4 связан с повышенными концентрациями

факторов, способствующих дестабилизации АСБ: ФВБ, ФБГ, факторов VIII и IX [704]. Наряду с катехоламинами ГЩЖ стимулируют глюконеогенез и производство глюкозы, вызывают снижение чувствительность печени к инсулину [413]. ГЩЖ оказывают влияние на состав мембран, воспаление, обновление стволовых клеток и синхронизацию физиологических реакций [399; 451; 675]. Основные эпидемиологические исследования, проведенные до сих пор, в основном, были посвящены изучению связи между функцией щитовидной железы и клиническими проявлениями атеросклероза, такими как ИБС или инсульт [148; 166; 626]. Результаты этих исследований противоречивы. Так, некоторые из них не обнаружили связь между функцией щитовидной железы и исходами ССЗ [59; 149], в других сообщалось об увеличенном риске ССО при сниженной [58; 149] или повышенной функции щитовидной железы [148; 190]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что даже субклинические нарушения функции щитовидной железы связаны с повышенным КВР [711].

Несоответствия между исследованиями пытались объяснить различиями в периоде наблюдения, возрасте участников, разными подходами к оценке атеросклероза. Однако, скорее всего, следует говорить о существовании U-образной связи между уровнем ГЩЖ и показателями состояния артериальной стенки, когда как гипертиреоз, так и гипотиреоз могут способствовать развитию изменений.

Гипертиреоз вызывает повреждение эндотелия, нарушение гемостаза, развитие тромбоза и гемодинамические изменения. Степень гипертиреоза коррелирует с повышением уровня воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8 [670]. Гипертиреоз усиливает сократимость миокарда, ЧСС, увеличивая потребность миокарда в кислороде [411]. ЧСС повышается рефлекторно на фоне вазодилатации, вызванной прямым действием ТЗ на ГМК и усилением биодоступности NO, а также за счет повышения активности синоатриального узла [736].

О связи гипертиреоза и повышенной артериальной жесткости сообщали Palmieri EA с соавт. и Shargorodsky M с соавт. [582; 664]. Повышенная

артериальная жесткость может быть результатом динамической адаптации к гиперметаболическому состоянию, обеспечивающему кровоснабжение периферических тканей. На фоне лечения β -блокаторами отмечается снижение ЧСС и связанное с ним уменьшение артериальной жесткости [582].

Volzke H с соавт. продемонстрировали независимую и прямую ассоциацию между гипертиреозом и ТКИМ [760]. Dörr M с соавт. сообщили о наличии связи между субклиническим гипертиреозом и выраженностью каротидного атеросклероза (отношение шансов (ОШ) - 1,67) [233].

Одним из самых крупных исследований, в котором изучалась связь функции щитовидной железы с проявлениями атеросклероза на различных его стадиях - от субклинических до клинических, стало Роттердамское исследование [71]. В нем участвовало 9420 человек (средний возраст $64,8 \pm 9,7$ года). Медиана наблюдения составила 8,8 лет (межквартильный диапазон: 4,5-11,8 лет). За это время произошло 934 ССО и 612 случаев сердечно-сосудистой смерти. Уровни свободного Т4 были положительно связаны с высоким показателем коронарного кальция (ОШ - 2,28, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30-4,02) и сердечно-сосудистой смертностью (отношение рисков 1,87), причем, эти связи были самыми сильными у пациентов с эутиреозом, не зависели от выраженности атеросклероза и наличия традиционных факторов КВР. Не было обнаружено связи между наличием антител к тиреопероксидазе и выраженностью атеросклероза. Ранее аутоиммунная болезнь щитовидной железы была предложена в качестве потенциального ФР атерогенеза и высказано предположение, что аутоантитела к ткани щитовидной железы могут атаковать артериальную стенку, способствуя развитию АСБ [487]. Связь свободного Т4 с сердечно-сосудистой смертностью была более сильной у мужчин, имевших в анамнезе ССЗ, у лиц среднего и пожилого возраста. Интересные результаты о связи субклинических нарушений функции щитовидной железы и процессов артериального ремоделирования получены в исследовании SardiNia study, где были проанализированы данные 5815 человек (в возрасте от 14 до 100 лет), не имевших

явного гипертиреоза или гипотиреоза и не принимавших препараты, влияющие на функцию щитовидной железы [222].

Пациенты с субклиническим гипертиреозом имели более высокие значения ТКИМ и большее количество АСБ по сравнению с лицами с эутиреозом. Правда, более подробный анализ показал, что пациенты с субклиническим гипертиреозом были старше и менее здоровы, чем люди с эутиреозом, и, следовательно, более склонны к развитию атеросклероза. Роль возраста и других ФР была выше, чем роль функции щитовидной железы. В многофакторном анализе функция щитовидной железы, определяемая по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т4, утратила свою предсказующую ценность. ТКИМ была связана с возрастом, ПД, ХСЛНП, ХСЛВП, связь была сильнее у мужчин, курильщиков, при наличии АГ, СД2, ССЗ в анамнезе [68]. Распространенность каротидных АСБ была связана с возрастом, уровнем ХСЛНП и ХСЛПП и отличалась в зависимости от пола, использования статинов, СД и ССЗ в анамнезе. В этом же исследовании была обнаружена прямая независимая от других предикторов связь СРПВ с уровнем свободного Т4 в сыворотке [39]. Помимо свободного Т4 артериальная жесткость была связана с возрастом, ИМТ, АД, ЧСС, АГ, СД и дислипидемией. При этом возраст демонстрировал наибольший вклад, а вклад свободного Т4 был сравним с вкладом таких ФР, как дислипидемия и СД. Вместе все перечисленные факторы определяли 55% вариабельности СРПВ. Ассоциации СРПВ с ТТГ обнаружено не было.

Связь гипотиреоза с нарушением состояния артериальной стенки была показана всего в нескольких работах. Так, в исследовании Takamura N с соавт. низкая нормальная функция щитовидной железы была связана с увеличением ТКИМ [237; 711]. В других исследованиях сообщалось об увеличении артериальной жесткости у пациентов с гипотиреозом [562] даже на субклинической стадии [206]. При гипотиреозе артериальная жесткость снижалась после нормализации функции щитовидной железы на фоне заместительной терапии левотироксином [524]. Известно, что гипотиреоз связан с повышением уровня ХСЛНП [147], более высоким диастолическим АД (ДАД), хроническим

воспалением, гиперкоагуляцией [91]. По данным недавно проведенного мета-анализа пагубные последствия субклинического гипотиреоза для риска развития ИБС прослеживались у молодых людей, в то время как у пожилых высокий уровень ТТГ был связан с более низким риском развития ИБС [626]. В еще одном исследовании лечение субклинического гипотиреоза (ТТГ 5-10 мМЕ / л) уменьшало частоту развития смертельной и нефатальной ИБС у пациентов среднего и пожилого возраста, но не влияло на этот показатель у людей старше 70 лет [609].

Описанные выше связи представляют интерес и в свете изучения процессов старения. ГЩЖ - ключевые контролеры метаболизма, роста и воспаления, обеспечивающие поддержание гомеостаза и определяющие течение процесса старения. Серия эпидемиологических исследований демонстрирует связь пониженного уровня ГЩЖ с увеличением долголетия [60].

Roziing с соавт. показали, что более высокие уровни ТТГ были связаны с лучшей выживаемостью среди восьмидесяти- и девяностолетних [634]. Аналогично, в группе пожилых мужчин более высокий уровень свободного Т4 был связан с более низкими функциональными способностями [742]. Лейденское исследование долголетия показало, что низкая активность ГЩЖ связана с более высокой продолжительностью жизни. У 90-летних, чьи родители были долгожителями, отмечался более высокий уровень ТТГ и более низкий уровень Т4 по сравнению с 90-летними, чьи родители умерли в более молодом возрасте [634]. Более высокий уровень ТТГ и низкий уровень Т4 регистрировался и у более молодых потомков долгожителей по сравнению с потомками людей, проживших менее 90 лет [111; 635].

Неоднозначная связь между субклиническим гипотиреозом и риском развития ССЗ остается основным источником споров по поводу необходимости лечения субклинического гипотиреоза у людей разного возраста. Возможно, ускорение артериального ремоделирования и развитие атеросклероза не зависят от незначительных колебаний ГЩЖ, и нет убедительных оснований для лечения субклинических нарушений функции щитовидной железы для предупреждения

развития атеросклероза. Более точный ответ на этот вопрос требует проведения крупных рандомизированных исследований.

1.6.2. Активность оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

СТГ и ИПФР-1 - важные анаболики, стимулирующие рост клетки, пролиферацию, репарацию тканей. Механизм клеточного ответа на воздействие ИПФР-1 и инсулин заключается в активации внутриклеточного АКТ и FOXO сигнальных путей. Белки FOXO регулируют апоптоз, глюконеогенез, аутофагию, клеточную пролиферацию, ангиогенез, стрессоустойчивость, функциональное состояние стволовых клеток [28; 692].

Ранее считалось, что возраст-ассоциированное снижение активности СТГ и ИПФР-1, которое получило название «соматопаузы», способствует развитию многих признаков старения, включая накопление жировой ткани, дисфункцию сердечно-сосудистой системы, снижение иммунного ответа, нарушение синтеза белка в клетке, уменьшение мышечной массы, снижение когнитивной функции, повышение частоты нейродегенеративных заболеваний и инсульта. В дальнейшем в некоторых исследованиях на грызунах было показано, что снижение активности сигнальной системы СТГ/ИПФР-1 приводит к увеличению продолжительности жизни. Данные, полученные у мутантных и трансгенных мышей, согласовывались с результатами исследований на моделях *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* и подтверждали заключение о том, что эта сигнальная система является частью консервативного механизма старения, и снижение ее активности приводит к замедлению старения [124; 198; 271; 370].

В настоящее время среди ученых существуют две точки зрения на роль СТГ и ИПФР-1 в процессах старения. Первая: нормальные уровни этих гормонов ускоряют старение, нарушение в этом сигнальном пути приводит к геропротективному эффекту. Вторая: возраст-ассоциированное снижение уровня

СТГ и ИПФР-1 вызывает нарушение физиологических функций, и проведение заместительной терапии замедляет развитие фенотипов старения.

Вопрос, вызывает ли дефицит этих гормонов у людей увеличение продолжительности жизни подобно животным, остается нерешенным до сих пор. Описаны единичные случаи, когда пациенты с карликовостью жили дольше своих сверстников, но, в целом, их продолжительность жизни не отличалась от здоровых. Эти данные были получены для пациентов с синдромом Ларона (наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, разновидность карликовости, обусловленная врожденным дефектом гена рецептора СТГ, приводящим к нечувствительности периферических тканей к действию СТГ) [435] и участников Эквадорского исследования низкорослых людей [311]. При этом у эквадорских пациентов реже развивались злокачественные образования, но чаще сердечно-сосудистые. Мета-анализ 12 исследований, включавших 14906 человек, показал, что у пациентов отмечается U-образная кривая связи уровня ИПФР-1 с общей смертностью. Низкие уровни ИПФР-1 связаны с более высокой сердечно-сосудистой смертностью, высокие значения ИПФР-1 с более высокой смертностью от рака [132; 613].

Влияние этих гормонов на канцерогенез, а не на механизмы старения может быть причиной увеличения продолжительности жизни животных на фоне снижения активности оси СТГ/ИПФР-1. У людей с генетической карликовостью снижение риска развития рака не сопровождалось увеличением продолжительности жизни [311].

Считается, что возраст-ассоциированное снижение с возрастом СТГ и ИПФР-1 способствуют развитию дисфункции сердечно-сосудистой системы. Кардиомиоциты, ГМК и эндотелиоциты обильно экспрессируют рецепторы ИПФР-1, что делает их высоко чувствительными к ИПФР-1 [176]. Документально подтверждено, что лица, страдающие дефицитом СТГ и низким уровнем циркулирующего ИПФР-1, имеют повышенный риск развития ССЗ и цереброваскулярной болезни [436]. Участие ИПФР-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний впервые замечено при изучении причин смерти больных с

заболеваниями гипопиза. Эпидемиологические исследования показали, что при длительном дефиците ИПФР-1 у больных с соматотропной недостаточностью сердечно-сосудистая смертность была в 2 раза выше, чем в общей популяции [345]. Дефицит СТГ/ИПФР-1 приводит к развитию физиологических возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, таких как снижение количества кардиомиоцитов, фиброз и накопление коллагена, снижение синтеза белков, в том числе сократительных актина и миозина [453]. Rosen и Bengtsson в 1990 г. первыми продемонстрировали снижение качества жизни у пациентов с гипопитуитаризмом [64]. Ими были проанализированы данные 333 пациентов с гипопитуитаризмом, которые посещали эндокринологические клиники в период между 1956 г. и 1987 г. За период наблюдения 104 пациента умерли, что соответствовало значительно более высокому уровню смертности по сравнению с общепопуляционными показателями. Превышение смертности происходило за счет смертей от ССЗ, наиболее частыми причинами были ИМ, ИБС, застойная сердечная недостаточность, церебро-вазкулярные заболевания. В последующем была выявлена взаимосвязь уровня СТГ/ИПФР-1 с прогнозом развития ССЗ и у лиц, не страдающих гипопитуитаризмом. Примеров тому несколько. Так, в одномоментном исследовании Spallarossa P. с соавт. было показано, что низкий уровень ИПФР-1 связан с ангиографически подтвержденной ИБС [684]. В проспективном исследовании типа случай-контроль, где 600 участников наблюдались в течение 15 лет, было показано, что уровень ИПФР-1 ниже медианного повышал риск развития ИБС [391]. Уровень ИПФР-1 предсказывал фатальные исходы ИБС у 1185 лиц обоего пола в исследовании Laughlin GA с соавт. [436]. В раннем периоде ИМ низкий уровень ИПФР-1 был связан с худшим прогнозом [193]. Объяснение этих связей может лежать в плоскости влияния гормонов на состояние артериальной стенки еще на уровне субклинических изменений. Так, у пациентов с недостаточностью СТГ была нарушена поток-зависимая вазодилатация периферических артерий [677]. Galderisi M с соавт. выявили положительную связь между ИПФР-1 и коронарным резервом [284]. В поперечном исследовании, проведенном van den Beld AW с соавт, у 400 пожилых

мужчин была обнаружена обратная корреляционная связь между ИПФР-1 и ТКИМ [741].

1.6.3. Кортизол и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Стресс оказывает влияние на риск развития ССЗ за счет нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [187], проявляющееся более длительным и сильным воздействием кортизола. Помимо метаболических, гомеостатических, иммунологических эффектов кортизол имеет ряд физиологических влияний, ответственных за развитие ССЗ. Например, избыток кортизола вызывает развитие ИР [618], нарушение регуляции АД [789], повышение уровня липидов [678] и воспалительные процессы [789]. По данным ряда исследований повышенный уровень кортизола связан с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [759]. Хронический стресс вызывает уплощение кривой суточной секреции кортизола [502], что, согласно данным исследования Whitehall II study, связано с увеличением смертности [410].

Высокий кортизол в сыворотке является независимым предиктором ССО и смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [807]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована ассоциация уровня кортизола со степенью кальцификации коронарных артерий [322], ТКИМ [243], количеством АСБ в коронарных и каротидных артериях, выраженностью стеноза [221], степенью ЭД [256].

1.6.4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

РААС проявляет свои эффекты, в основном, через активный гормон АТII – октапептид, который образуется из своего неактивного предшественника декапептида ангиотензина I путем потери 2 аминокислот (гистидина и лейцина) в

результате ферментативного воздействия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [22]. АПФ в норме образуется в эндотелии сосудов легких и коронарных артерий. Ангиотензин I происходит из ангиотензиногена (вырабатывается в клетках печени) под влиянием ренина. Ренин высвобождается в кровотоке клетками юстагломерулярного аппарата почек в ответ на: 1) нарушение кровотока в почках на фоне гипотонии или ишемии, 2) снижение реабсорбции натрия, 3) усиление бета-адренергической стимуляции [22]. АПГ стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Циркулируя в системе кровообращения, АПГ оказывает свое действие в различных органах и тканях: в центральной нервной системе (ЦНС), почках, надпочечниках, сердце, сосудах, в основном, через два типа рецепторов - АТ1 типа и АТ2 типа. В физиологических условиях АПГ – мощный вазоконстриктор, способствующий поддержанию системного АД и достаточного кровотока в таких жизненно важных органах, как головной мозг, сердце, почки и печень. РААС играет роль "скорой помощи" при кровотечении, падении АД, ИМ и других острых ситуациях [22]. Ведь исторически РААС помогала приматам выжить в условиях нехватки соли и воды и, соответственно, угрозы тяжелой гипотонии. В патологических случаях АПГ образуется в избытке при некоторых формах АГ, при ГЛЖ, сердечной недостаточности. За счет активации рецепторов АТ1 наблюдается спазм сосудов и повышение общего периферического сопротивления, гипоперфузия органов и тканей, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов. АПГ вызывает гипертрофию ГМК сердца и сосудов, воздействуя на АТ1 рецептор и стимулируя экспрессию некоторых факторов роста и цитокинов [22]. Активация РААС угнетает фибринолиз и усиливает аккумуляцию ЛПНП в сосудистой стенке [674]. Если стимуляция рецепторов АТ1 участвует в реализации патологических эффектов АПГ, то стимуляция АТ2 рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту, однако, их экспрессия у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия АТ1-рецепторов [227]. В конечном счете, АПГ метаболизируется (утилизируется) в АТIII и ряд других малоактивных пептидов.

АТII уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов, вызывает их спазм и повышение АД [22]. Провоспалительный эффект АТII заключается в том, что он активирует цитокины, включая MCP-1, FНО- α , ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-6) [770], которые, в свою очередь, стимулируют локальную продукцию С-РБ в ГМК, что еще больше усугубляет сосудистое воспаление и ЭД [227]. В условиях снижения биодоступности NO запускается компенсаторный сосудорасширяющий механизм - секреция эндотелием простациклина и специфических гиперполяризующих факторов, носящих название EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factors) [186].

В некоторых патологических состояниях при повреждении эндотелия на фоне увеличения АТII происходит продукция и выделение локальных вазоконстрикторов - простаноидов (тромбоксана A2 и простагландина H2), которые именуются EDCF (endothelium-derived contracting factors). Они противостоят расслабляющему действию NO и активируют агрегацию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию ГМК, адгезию моноцитов, экспрессию молекул адгезии, синтез ИАП-I, апоптоз [631]. Свободные радикалы, образование которых обеспечивается NADPH-оксидазой под влиянием АТII, вызывают повреждение клеточных мембран и ДНК не только в эндотелиальных клетках, но и ГМК, приводя в итоге к нарушению функционирования клеток и, в конечном счете, к их смерти. Гибель части ГМК меди приводит к гипертрофии и нарушению функции оставшихся [22].

Еще одним значимым механизмом влияния РААС на развитие структурных и функциональных нарушений сосудов является воздействие на калликреин-кининовую систему. Усиление продукции тканевого АПФ инактивирует брадикинин (БК), который является мощным вазодилататором, нейтрализует негативные эффекты АТII и улучшает функции эндотелия за счет усиления экспрессии и активности конституциональной NOS. Помимо стимуляции синтеза NO, БК способствует высвобождению вазодилиатирующих веществ и тем самым поддерживает ЭФ в условиях дефицита NO [295]. БК также подавляет экспрессию

молекул адгезии и активность моноцитов, обладает антипролиферативным действием и стимулирует синтез тканевого активатора плазминогена. Развитие дисбаланса между АТII и БК приводит к ЭД, усилению ОС и апоптозу. Восстановление баланса между АТII и БК способствует поддержанию функций эндотелия сосудов и противодействует появлению и прогрессированию атеросклероза [22]. Подтверждением роли РААС в развитии ССЗ служит тот факт, что более высокий уровень ренина плазмы связан с более высокой смертностью [631].

1.7. Длина теломер, активность теломеразы и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

1.7.1. Понятие клеточного старения

В развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки важную роль играет старение образующих ее клеток. Старение клетки – это ее неспособность к пролиферации (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 (снижение пролиферативного потенциала ткани и, вследствие этого, нарушение регенерации, истощение пула стволовых клеток), который приводит к дегенеративным нарушениям [24]. Старение клетки - следствие остановки клеточного цикла. Клеточный цикл (время существования клетки от деления до деления) регулируется разными для каждой стадии циклин-зависимыми киназами, которые активируются циклинами, инактивируются ингибиторами. Регуляция клеточного цикла обеспечивает синтез ДНК с как можно меньшим числом ошибок. Если в одной из четырех «контрольных точек» (check point) цикла обнаруживаются ошибки, то клеточный цикл останавливается и происходит репарация ДНК. После успешной репарации клеточный цикл

продолжается. Если репарация не прошла правильно, клетка погибает в результате апоптоза. Остановку клеточного цикла в фазе G1 осуществляет белок p53, действующий через ингибитор циклин-зависимой киназы p21. p53 называют «стражем генома». Ведь он активируется при повреждениях ДНК, и тогда функция его заключается в удалении из пула делящихся клеток тех, которые являются потенциально онкогенными [24]. Активация p53, таким образом, приводит к остановке роста, началу старения и апоптозу клеток, в первую очередь, стволовых/прогениторных клеток. Клеточное старение может быть стресс-индуцированным, когда оно запускается внешним стимулом, включая ОС, митогенные онкогены, ионизирующую радиацию [98], или вызывается связанными со стрессом изменениями хроматина [282].

Клеточное старение может наступить и в результате истощения репликативного потенциала. Феномен РКС был впервые открыт в 1961 г. Леонардом Хейфликом [665]. Было показано, что клетки в культуре фибробластов человека живут ограниченное время и способны удваиваться примерно 50 ± 10 раз. Это число стали называть лимитом Хейфлика.

Старые (сенесцентные) клетки демонстрируют измененную морфологию: уплощение клетки и вакуолизацию, увеличенную экспрессию бета-галактозидазы и p16^{Ink4a} [282]. Большинство сенесцентных клеток обладает высокой метаболической активностью, которая связана с секрецией воспалительных цитокинов и ММП, разрушающих межклеточный матрикс, приводящих к развитию состояния ХВВ. Кроме того, секретирова эпителиальный фактор роста, старые клетки стимулируют пролиферацию и малигнизацию соседних клеток [145]. Это состояние сенесцентных клеток получило название «связанный со старением секреторный фенотип» - SASP.

1.7.2. Роль длины теломер в развитии репликативного клеточного старения

Основным механизмом РКС считается укорочение теломер. Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся (1000–2000 раз) нуклеотидных последовательностей (5'—TTAGGG—3'). Общая ДТ составляет до 15 тысяч нуклеотидных пар (т.н.п.) на каждую хромосому. На 3'-конце теломеры имеют длинный одноцепочечный участок ДНК (150–200 нуклеотидов), образующий петлю по типу лассо - Т-петлю. На этом участке с теломерами связано несколько белков (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1, Rap1), образующих защитный «колпачок» - шелтериновый комплекс. Именно шелтерин, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, участвует в поддержании стабильности генома [24]. При снятии «шелтериновой защиты», критическом укорочении теломер (что наблюдается в сенесцентных клетках) говорят о развитии дисфункции теломер. В этом случае кончики хромосом могут «слипаться», подвергаться хромосомным aberrациям, что чаще всего приводит к злокачественным новообразованиям [224]. Незащищенные концы хромосом воспринимаются клеткой как повреждение генетического материала, в результате чего активируется репарация ДНК. Не только укорочение теломер, но и повреждение компонентов шелтеринового комплекса инициируют дисфункцию теломер и нестабильность генома [163]. Еще один защищающий теломеры комплекс, называемый CST, представлен тремя белками: Cdc13, Stn1, Ten1. Генетические локусы CST-комплекса связаны с короткими теломерами [158].

В норме каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом. С каждым клеточным делением теломеры укорачиваются на 30-150 пар оснований [224]. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, клетка прекращает делиться и входит в состояние сенесцентности. Активируются система репарации повреждений и ингибиторы клеточного цикла (p21, p53, p16 Ink4a). Весь процесс в лучшем случае

завершается апоптозом [163], однако, чаще сенесцентные клетки демонстрируют устойчивость к апоптозу и, обладая секреторным фенотипом, становятся важнейшим источником хронического воспаления в организме. Поскольку сенесцентные клетки не способны к делению, РКС является основным механизмом дегенеративных изменений, но, с другой стороны, может служить защитным механизмом против злокачественной трансформации [65].

Укорочение теломер может запустить не только РКС, но и другие ключевые механизмы старения [224], а именно: нестабильность генома, истощение пула стволовых клеток, митохондриальную дисфункцию, эпигенетические нарушения. Связь между дисфункцией теломер и митохондриальной недостаточностью опосредована транскрипционной репрессией короткими теломерами генов PGC-1 α и PGC-1 β [640]. Короткие теломеры вызывают эпигенетические нарушения теломерного и субтеломерного хроматина [99]. Роль ДТ в эпигенетической регуляции была показана в процессах дедифференциации клеток и потери клеточной идентичности в ходе неопластической трансформации [749] и индукции плюрипотентности [480]. При стресс-индуцированном старении ДНК повреждение локализуется, в первую очередь, в теломерах [278]. Благодаря этим эффектам, ДТ была предложена в качестве биомаркера долголетия. В исследовании, отслеживающем динамику ДТ у птиц вида Зебровая амадина, было показано, что ДТ на 25 день жизни была точным предиктором продолжительности жизни у этого вида [335]. Исследование GERA (Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging), которое включало более 100000 человек, показало, что ДТ положительно коррелирует с выживаемостью у людей старше 75 лет, т.е. более длинные теломеры обеспечивают больше лет предстоящей жизни [434]. Положительная связь ДТ и средней выживаемости у людей старше 60 лет была показана и в других исследованиях [156]. Существуют и обратные точки зрения, которые не поддерживают наличие связи между средней ДТ и количеством лет предстоящей жизни у людей старшего возраста [482]. Некоторые исследования показывают, что детерминантой долголетия является не ДТ как таковая, а скорость укорочения теломер. У лабораторных мышей теломеры укорачиваются в 100 раз

быстрее, чем у человека, объясняя более короткую продолжительность жизни у мышей (2-3 года) по сравнению с человеком, несмотря на более длинную ДТ при рождении (5—150 тысяч пар оснований у мыши против 15-20 тысяч пар оснований у человека) [140]. Аналогичная картина наблюдается и у собак, у которых скорость укорочения теломер в 10 раз выше, чем у человека [266]. Другие полагают, что не ДТ как таковая или скорость укорочения теломер, а скорость накопления коротких теломер является предиктором индивидуальной продолжительности жизни [748]. В любом случае способность отдельных видов поддерживать ДТ определяет их продолжительность жизни и здоровье, а эта способность зависит главным образом от АТ.

1.7.3. Биологическая роль фермента теломеразы

Поддерживает ДТ фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз, или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [5]. Предположение о существовании механизма поддержания длины теломер первым в мире высказал А.М. Оловников. В 1984 г. такой фермент был открыт Кэрл Грейдер и назван теломеразой, а в 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грэйдер и Д. Шостак за открытие этого фермента и цикл работ по изучению теломер и теломеразы была присуждена Нобелевская премия [512].

Высокая АТ наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, АТ падает и их теломеры начинают укорачиваться с каждым делением, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения [24]. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. Теломеразная активность обнаруживается в таких «смертных» клетках, как макрофаги и лимфоциты [24].

Помимо функции поддержания длины теломер TERT влияет на структуру хроматина и способствует активации покоящихся стволовых клеток [653]. TERT может влиять на Wnt сигнальную систему, которая участвует в ангиогенезе, гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности, старении [606]. Важнейшей функцией теломеразы является поддержание нормального функционирования митохондрий. Теломераза защищает митохондрии, участвуя в поддержании ДТ. Помимо этого, у нее существует и нетеломерный механизм защиты митохондрий. TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при ОС и связываться с мтДНК [14]. Эта локализация в условиях стресса может оказывать протективное воздействие как на митохондрии, так и на клетку в целом. Наблюдения показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку АФК и защищает мтДНК от повреждения [14]. Другие теломернезависимые функции TERT связаны с регуляцией экспрессии генов, внутриклеточных сигнальных путей, в т.ч. провоспалительных, а также с обеспечением стрессоустойчивости клеток. Как и ДТ, теломераза находится под генетическим контролем и воздействием факторов внешней среды, подвергаясь эпигенетической регуляции [656].

1.7.4. Измерение длины теломер

Наиболее широко распространенным методом определения ДТ в клинических и эпидемиологических исследованиях является определение ДТЛ. Известно, что существует высокая корреляция между ДТЛ и ДТ в соматических клетках [136], поэтому ДТЛ может служить суррогатным показателем для определения относительной ДТ в других тканях, за исключением малопрولیферирующих, таких как мозг, жировая ткань и печень, где этого соответствия нет [208]. В экспериментальных и клинических работах получены данные о том, что ДТЛ отражает ДТ в стволовых клетках и соответствует ДТ в ЭПК, что позволяет рассматривать ДТЛ как биомаркер старения сосудов.

Существует несколько методов определения ДТЛ: FLOW-FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), основанный на иммунофлуоресценции, метод Southern blot, метод ПЦР. Southern blot - электрофорез в агарозном геле для фракционирования ДНК с переносом разделённой по длине ДНК на мембранный фильтр для гибридизации. Southern blot, основанный на анализе длины концевой рестрикционного фрагмента, считается одним из самых точных методов определения ДТЛ и позволяет определить абсолютную ДТ. Этот метод является на сегодня «золотым стандартом» оценки ДТ [64]. Он обладает преимуществом в измерении не только средней ДТ, но и в определении содержания самых коротких теломер [136]. Но этот метод наиболее трудоемкий и дорогой, требует большого количества ДНК (2-3 мкг на определение) и затратен по времени. Коэффициент вариации составляет 2%. Другим распространенным методом является измерение относительной ДТ методом ПЦР. ПЦР позволяет определить среднюю длину теломер. По сравнению с предыдущими методами ПЦР занимает меньше времени и не такая трудоемкая, но достаточно надежная, что важно для проведения эпидемиологических и клинических исследований. Материалом в исследованиях чаще становится ДТЛ. Этот метод удобен для изучения больших популяций, требует меньшего количества ДНК и характеризуется коэффициентом вариации 4% [365]. При сравнении методов ПЦР и Southern blot в одних и тех же образцах крови от 50 доноров в 2 независимых лабораториях оба метода продемонстрировали высокую воспроизводимость и соответствие результатов ($r > 0,9$). Коэффициент вариации при повторных определениях для ПЦР составил 6,5%, для Southern blot 1,7% [64]. Использование различных методов определения ДТЛ может отчасти объяснить противоречивые результаты отдельных исследований.

АТ определяется в моноцитарной фракции методом ПЦР [365].

1.7.5. Биология теломер и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Немногочисленные работы изучали связь ДТЛ с параметрами состояния артериальной стенки. Последние продольные исследования показали, что более высокая скорость укорочения теломер была связана с большей ТКИМ независимо от традиционных ФР [483], подтверждая гипотезу о том, что укорочение теломер опосредует связь между клеточным и сосудистым старением. Проспективное наблюдение за 768 пациентами в течение 6 лет выявило связь (с поправкой на традиционные ФР ССЗ) укорочения теломер с утолщением стенки общей сонной артерии и более высокой частотой ССО [73]. В целом ряде исследований была подтверждена связь ДТЛ не только с признаками атеросклероза, но и с параметрами жесткости артерий [85; 536]. В некоторых поперечных исследованиях, в частности, у пациентов с СД2 [758] связи между ДТЛ и СРПВ обнаружено не было. Правда, в них принимало участие малое количество людей, включались, в основном, пациенты старшего возраста, с различным набором ФР.

Особый интерес представляют результаты интервенционных исследований. Они позволяют ответить на вопрос, многие годы волновавший врачей. Почему маммарная артерия практически не подвержена атеросклерозу? Оказалось, что скорость укорочения теломер в интима маммарной артерии намного ниже, чем в других областях, и разница в ДТ между маммарной и, например, подвздошной артерией усугубляется с возрастом [168]. Более длинные теломеры обнаружены и в стенках подкожных вен, для которых несвойственны атеросклеротические изменения [365]. Укорочение теломер особенно выражено в областях, для которых характерно развитие атеросклероза, таких как каротидные артерии [168] и стенка аорты [557]. Предполагают, что ДТ в артериальной стенке регулируют локальные факторы, связанные с гемодинамикой, и более короткие теломеры обнаруживаются в областях с высоким гемодинамическим стрессом [168]. Эндотелиальные клетки из пораженных атеросклерозом участков экспрессируют больше бета-галактозидазы (т.е демонстрируют признаки сенесцентности) [503]. Много

сенесцентных клеток обнаруживается и среди ГМК, моноцитов и макрофагов АСБ [777]. Наоборот, в маммарной артерии меньше сенесцентных клеток [503]. Сенесцентные клетки, как известно, демонстрируют секреторный фенотип с аутокринной и паракринной активностью [777]. Благодаря секреторной активности накопление сенесцентных клеток усиливает хроническое воспаление, ремоделирование тканей, способствует развитию как дегенеративного, так и пролиферативного фенотипов возраст-ассоциированных изменений, в том числе и атеросклероза. Более короткие теломеры и повышенная провоспалительная активность были обнаружены в нестабильных АСБ у больных острым коронарным синдромом [142].

Очевидно, перспективы борьбы с атеросклерозом могут быть связаны с поддержанием ДТ на фоне повышения АТ в клетках артериальной стенки. Samper с соавт. показали, что критически короткие теломеры могут стать полностью функционально активными путем восстановления их теломеразой [648]. Они наблюдали гетерозиготных $TERC^{+/-}$ мышей, $TERC$ -нулевых мышей с короткими теломерами, нестабильными хромосомами и признаками преждевременного старения. При восстановлении теломеразной активности в позднем поколении $TERC$ -нулевых мышей у них исчезают признаки хромосомной нестабильности, а также признаки преждевременного старения, в том числе и сосудов. Гиперэкспрессия $TERT$ в ГМК аорты человека приводила к увеличению ДТ и продолжительности жизни клеток [777]. ГМК сохраняли нормальную морфологию и дифференцировку, у них отмечалась высокая жизнеспособность, архитектурно и механически они превосходили клетки сосудов, полученные от контрольной группы, где теломераза не активировалась. Теломераза в кардиомиоцитах человека может поддерживать регенерацию миокарда [396]. У трансгенных мышей усиленная экспрессия $TERT$ в клетках миокарда защищала от апоптоза и возрастного укорочения теломер, а также сглаживала последствия ишемических и биомеханических травм (уменьшались размер ИМ, фиброз и улучшалась систолическая функция миокарда) [564; 565].

1.7.6. Длина теломер, активность теломеразы и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Данные о взаимосвязи биологии теломер (понятие, объединяющее ДТ и АТ) и возраст-ассоциированных заболеваний неоднозначны. В многочисленных работах показана связь ДТ с развитием и прогнозом ССЗ, СД2, деменции [777]. Эта связь актуальна как для более молодых людей [267], так и для пожилых [777]. По результатам проведенного недавно мета-анализа снижение ДТЛ на величину равную 1 стандартному отклонению связано с 21%, 24%, 37% повышением риска инсульта, ИМ, СД, соответственно [204]. В крупном Датском исследовании (19 838 участников из общей популяции, наблюдение 19 лет) отмечалось увеличение риска развития ИМ, ИБС, смерти (ОР 1,24; 1,24; 1.49, соответственно) в группе с наиболее низкой децилью ДТ по сравнению с группой с наиболее высокой децилью [781]. West of Scotland Primary Prevention Study также продемонстрировало, что ДТЛ может быть предиктором развития неблагоприятных ССС в группе мужчин среднего возраста и высокого КВР. Лечение статинами (правастатином) нивелировало риск, связанный с более короткими теломерами [121].

У лиц с ранними проявлениями ИБС (ИМ в молодом возрасте) средняя ДТЛ была короче по сравнению со здоровыми людьми того же пола и возраста. Более того, скорость укорочения теломер у этих пациентов была выше [647]. Биологический возраст, установленный на основе анализа ДТЛ, у пациентов с ранним ИМ был на 11 лет больше, чем у здоровых людей [781].

В исследовании, где сравнивалась ДТЛ в 4 группах, состоявших из: 1) 598 мужчин моложе 60 лет, перенесших ИМ, 2) 413 пациентов после аорто-коронарного шунтирования, 3) 461 пациента с семейной ГХС и 4) 653 здоровых мужчин того же возраста, было показано, что ДТЛ была значимо ниже у больных людей по сравнению со здоровыми ($p=0,04$). Среди пациентов с семейной ГХС ДТЛ была короче ($p=0,012$) у тех, кто имел клинические проявления ИБС по сравнению с не имевшими таковых. При этом ДТЛ не была связана ни с одним ФР за исключением возраста. Таким образом, лица с ИБС имеют более короткие

теломеры, чем здоровые люди, и эта закономерность распространяется на пациентов с моногенными и полигенными формами ИБС. В ряде эпидемиологических исследований была показана связь ДТЛ и с другими проявлениями атеросклероза: инсультом, периферическим атеросклерозом [558]. В то же время существуют работы, не обнаружившие этой связи. В небольшом итальянском исследовании ДТЛ не отличалась у 199 пациентов 18-48 лет, перенесших ИМ, и 190 здоровых лиц того же пола и возраста [637]. ДТЛ не предсказывала развитие ССО в течение 9 лет наблюдения. При этом ДТЛ была значительно короче у имевших АГ по сравнению с лицами с нормальным АД ($p=0,04$). Авторы объяснили полученные результаты молодым возрастом участников и небольшим размером выборки. В продольном бельгийском исследовании Asklepios (с участием 2509 человек) ДТЛ оценивалась у людей 35-55 лет без признаков ИБС. Она не отличалась у лиц с наличием и отсутствием в семейном анамнезе ИБС. На основании полученных результатов авторы не поддержали теломерную теорию ИБС, говорящую о том, что короткие теломеры могут способствовать развитию ИБС [213].

Роль теломеразы в развитии ССЗ изучалась еще меньше. Мутация генов, кодирующих экспрессию теломеразы, была выявлена у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и перенесших ИМ в раннем возрасте [781].

Существуют достаточно убедительные доказательства связи биологии теломер с возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки. Укорочение теломер способствует развитию РКС, развитию и прогрессированию ЭД и атеросклероза. Получены свидетельства о наличии общих механизмов развития ССЗ и укорочения теломер. Так, одни и те же однонуклеотидные полиморфизмы генов связаны как с ДТЛ, так и с риском развития ССЗ [184]. Но многие вопросы остаются нерешенными. В частности, не понятно, является ли ДТЛ независимым маркером риска развития ССЗ, связана ли она с какими-то определенными факторами КВР или с величиной всего бремени ФР, меняется ли характер взаимосвязи с возрастом. Для внесения ясности в данный вопрос необходимы дальнейшие исследования.

1.8. Связь длины теломер, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса

Существует мнение, что воспаление не только является платформой для развития сосудистого старения, но и связующим звеном между ДТ и состоянием артериальной стенки [781]. Считается, что при воспалении повышается скорость укорочения ДТЛ за счет увеличения количества клеточных делений и усиления ОС, что приводит к развитию фенотипа сенесцентных клеток и, с одной стороны, способствует старению артерий (о чем было сказано выше), с другой, еще больше усиливает воспаление. Ведь известно, что клетки с более короткими теломерами выделяют большее количество воспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, С-РБ, т.е. короткая ДТ может способствовать поддержанию воспаления [81]. У лиц с заболеваниями воспалительного характера (рак, аутоиммунные и дегенеративные заболевания, диабет и т.д.) ДТЛ была короче по сравнению со здоровыми людьми [229]. У подростков 13-16 лет, т.е. лиц, не подверженных длительному воздействию ФР, ДТЛ была отрицательно связана с уровнем С-РБ и ФБГ и не связана с традиционными ФР ССЗ [696].

Открытым остается вопрос о взаимосвязи хронического воспаления и АТ. На сегодняшний день данные противоречивы и говорят о способности воспалительных цитокинов как подавлять, так и увеличивать АТ [803]. Rentoukas с соавт. наблюдали повышение активности теломеразы в мононуклеарах периферической крови на фоне повышения ФНО-а и ИЛ-6 у пациентов с метаболическим синдромом [425]. Ghosh с соавт. обнаружили, что теломераза непосредственно связана с NF- κ B, который является основным регулятором воспаления и играет центральную роль в модуляции действий ФНО- α [293]. С другой стороны, старение и / или теломерная дисфункция могут провоцировать воспалительные процессы, а дисфункция теломеразы может вызвать повышение активности многих воспалительных маркеров [42].

Взаимосвязь ОС с ускоренным укорочением теломер, обнаруженная в целом ряде работ [425], объясняется более высокой чувствительностью теломерных

участков ДНК по сравнению с геномом в целом к воздействию АФК. Известно, что АФК наиболее тропны к гуанину, которым богаты теломерные повторы. При их взаимодействии образуется гуанин-модифицированный участок ДНК, в результате чего нарушаются дальнейшие пути «ремонта ДНК» [356]. Кроме того, теломерная ДНК после одноцепочечных разрывов восстанавливается более медленно и неполноценно, чем геномная ДНК [425]. Изменения, происходящие в результате воздействия АФК, носят кумулятивный характер [567]. С возрастом происходит накопление точечных мутаций и делеций в мтДНК, которое приводит к развитию митохондриальной дисфункции и генерации избытка АФК, повреждающих мтДНК еще сильнее. Замыкается порочный круг. Кульминацией процесса является укорочение теломер. Было доказано, что уменьшение ОС и гипоксии поддерживает ДТ, увеличивает АТ и продлевает срок жизни клетки [84]. При увеличении экспрессии внеклеточной супероксиддисмутазы в фибробластах отмечалось уменьшение уровня пероксида водорода и снижение скорости укорочения теломер [663]. При назначении антиоксидантов значительно улучшается структура и функция теломер и повышается АТ. В нескольких экспериментальных работах была показана связь между ОС и увеличенной скоростью укорочения теломер за счет прямого АФК-индуцированного повреждения ДНК, а также замедление этого процесса под влиянием антиоксидантов [400]. Аспирин, обладающий антиоксидантными свойствами, предотвращал образование большого количества АФК, ADMA, снижение АТ [425]. Уменьшение образования внутриклеточных АФК под воздействием антиоксиданта N-ацетилцистеина поддерживает АТ и замедляет начало РКС [317].

1.9. Связь факторов риска ССЗ с длиной теломер и активностью теломеразы

1.9.1. Причины межиндивидуальной вариабельности длины теломер

ДТ в значительной степени врожденный показатель. При рождении ДТ определяется генетическими особенностями, полом, этнической принадлежностью человека, возрастом отца, условиями внутриутробного развития.

Наследственность определяет 60% межиндивидуальных различий ДТ при рождении и 30% различий в скорости укорочения теломер [119]. Примером генетической обусловленности ДТ служат прогерии, такие как врожденный дискератоз (мутации в генах *TERC* и *TERT*, короткие теломеры, преждевременное старение) [139], синдром Вернера (мутация в гене *WRN*, который участвует в поддержании ДТ, преждевременное старение, ИМ, рак в молодом возрасте) [54]. Полногеномное секвенирование выявило расположенные рядом локусы, связанные с ДТ, *TERC* и компонентами шелтеринового комплекса [478]. В исследовании Louisiana Healthy Aging Study показано, что локус *SIRT1* (участвует в обеспечении выживаемости, стрессоустойчивости) связан с ДТ и долголетием [54]. Генетическими особенностями объясняются и различия в ДТ у одного человека в различных тканях и даже в разных хромосомах [471]. Минимально пролиферирующие ткани, мышцы и жир имеют самые длинные теломеры, в высокопролиферативных тканях, например в гематопоетической системе, теломеры короче [638]. При этом различия между ДТ в разных клетках у одного человека меньше, чем межиндивидуальные различия, что позволяет использовать ДТЛ для характеристики ДТ в различных соматических тканях.

На ДТ ребенка влияют условия внутриутробного развития. По данным некоторых работ, с более короткими теломерами у ребенка связаны низкий вес при рождении [607], факторы, усиливающие ОС во время беременности, к примеру, загрязнение окружающей среды [481], курение матери [535]. В других

исследованиях показано, что ДТЛ человека во взрослом состоянии не была связана с его весом при рождении [393]. В исследовании Akkad с соавт. установлено, что ДТЛ ребенка при рождении была связана не с его весом, а с ДТЛ матери [481].

В некоторых работах, изучавших влияние пола на ДТЛ, было показано, что при рождении теломеры имеют одинаковую длину у мальчиков и девочек. По заключению других работ, женский пол уже в раннем возрасте связан с более длинными теломерами и более высокой АТ [797], что объясняют гормональными воздействиями во внутриутробном периоде [354].

У женщин скорость укорочения теломер существенно ниже, чем у мужчин [381] за счет того, что этот показатель сцеплен с X-хромосомой [331]. В результате, в пременопаузальный период у женщин теломеры длиннее по сравнению с мужчинами того же возраста на 150 пар оснований [76].

Защитный эффект эстрогенов обусловлен их способностью активировать теломеразу, оказывать антиоксидантное действие [510]. Так, АТ в эндометрии связана с уровнем эстрогенов, достигая максимального значения непосредственно перед овуляцией [715].

ДТ определяется и этнической принадлежностью. У субсахаранских африканцев теломеры длиннее, чем у афроамериканцев на 400 пар оснований, а у тех длиннее, чем у европейцев, в среднем, на 200 пар оснований [242]. Это может объяснить тот факт, что несмотря на высокое бремя ФР, афроамериканцы страдают ССЗ реже, чем европейцы [715] и живут дольше европейцев после достижения 80-летнего возраста [197].

Чем старше отец новорожденного, тем длиннее теломеры у ребенка. В среднем, каждый год жизни отца удлиняет теломеры на 150 пар оснований. Эффект существенный, учитывая, что ежегодно теломеры у человека, в среднем, сокращаются на 25 пар [695]. Этот эффект так и называется «эффект возраста отца при зачатии» [114]. Его объясняют более длинными теломерами и более высокой АТ в сперматозоидах мужчин старшего возраста [197].

ДТ наибольшая при рождении, затем она быстро уменьшается в детском и подростковом возрасте, когда активно происходят рост и развитие организма [62], и медленнее в среднем и пожилом возрасте [671]. У некоторых людей с течением времени происходит не укорочение, а удлинение теломер. В Heart and Soul Study у 808 человек с ИБС ДТЛ измерялась с интервалом 6 лет. В среднем по группе она уменьшилась на 200 пар оснований, но только у половины теломеры действительно укоротились [258]. Различия в траектории изменения ДТЛ можно объяснить разнообразием влияющих факторов.

Наибольший интерес представляет изучение влияния модифицируемых факторов, которые могут стать мишенью терапевтических воздействий. Двумя наиболее масштабными исследованиями в этой области следует признать бельгийское исследование, выполненное Bekaert с соавт. [81], и исследование, проведенное в США Rehkopf с соавт. [611]. В первом из них, где были обследованы почти 2500 человек 35-55 лет без ССЗ, не было выявлено связи ДТЛ с такими традиционными ФР, как АД и уровень холестерина, но была установлена обратно пропорциональная связь ДТЛ с маркерами ОС и ХВВ, в частности, С-РБ.

Второе включало 7 252 человек (исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в возрасте от 25 до 84 лет. На сегодняшний день это крупнейшее поперечное исследование, в котором изучалась взаимосвязь ДТЛ и 17 биомаркеров КВР (липопротеинов, показателей углеводного обмена, АД, провоспалительных маркеров, показателей функции почек, ожирения). Наличие связи оценивалось с поправкой на возраст, расовую, этническую принадлежность, пол, образовательный уровень, уровень доходов. Была обнаружена отрицательная связь ДТЛ с ИМТ, ОТ, ТГ, ИР, САД, ДАД, ЧСС, С-РБ, цистатином С, положительная связь с ХСЛВП. Связь была устойчивой и мало зависела от возраста, расовой, этнической принадлежности, пола, образовательного уровня, уровня дохода.

В серии других работ было показано, что ожирение [517; 701; 737], сидячий образ жизни [175], метаболический синдром (МС) и неблагоприятный метаболический профиль [615], злоупотребление алкоголем [702] связаны с

укорочением теломер, и связь опосредована ХВВ и ОС [284], ускоряющими клеточное старение и старение всего организма [191;231].

1.9.2. Связь длины теломер и показателей углеводного обмена

Взаимосвязь между ДТ и наличием СД2 была подтверждена результатами мета-анализа, проведенного в 2013г. [581]. Вопрос, вызвано ли укорочение теломер метаболическими нарушениями при СД или укорочение теломер и, следовательно, ускоренное РКС играет ведущую патогенетическую роль в развитии и прогрессировании СД2, остается нерешенным [581]. Укорочение теломер при СД может быть связано с различными причинами. Хроническая ГГЛ, усиленная секреция СЖК и пищевая перегрузка действуют согласованно, приводя к повышению ОС, активации пути протеинкиназы С, нарушению сигнального пути инсулина. ГГЛ вызывает усиление внутриклеточного ОС путем усиления образования КПП [80] продуктов перекисного окисления липидов [129], активации РААС [346]. В ряде исследований прослеживается связь между ДТЛ и ИР [20; 287]. ИР, будучи связана с ХВВ, может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках. Но и сама может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой ДТ в стволовых клетках [5]. Таким образом, образование сенесцентных клеток может быть частью патогенетической цепи событий при СД2, выступая как в качестве причины, так и в качестве следствия метаболических нарушений, и способствовать дальнейшему прогрессированию СД2 [572].

Наличие более коротких теломер у пациентов с СД2 может объяснить ускоренное старение эндотелиальных и ГМК при ГГЛ [645]. ОС при СД2 не только способствует укорочению теломер, но и снижению АТ [29].

1.9.3. Связь длины теломер и ожирения

По данным Malmo Diet and Cancer Cohort и Northern Sweden MONICA project ДТЛ у женщин была отрицательно связана с такими параметрами ожирения как ИМТ, вес тела и ОТ, у мужчин положительно связана с ХСЛВП и отрицательно с постпрандиальной глюкозой [555]. В Nurses Health Study увеличение соотношения окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) обратно пропорционально коррелировало с ДТЛ [154]. Во французском исследовании страдавшие ожирением мальчики и девочки 2-17 лет имели достоверно более короткие теломеры, чем их сверстники с нормальным весом [137].

Для лучшего понимания взаимосвязи ДТЛ и ожирения целесообразно опираться на результаты продольных исследований. Взаимодействие между ожирением, МС и ДТЛ было изучено в проспективном исследовании 1800 участников из Netherlands Study of Depression and Anxiety [617]. Большая ОТ и повышенные уровни глюкозы были связаны с более короткими теломерами в течение всего периода наблюдения. Чем сильнее увеличивалась ОТ за 6 лет, тем больше укорачивались теломеры. В работе Njajou с соавт. ДТЛ и маркеры ожирения оценивались у 2721 пожилого человека [553]. Исходно ДТЛ была ассоциирована с такими показателями, как содержание жира в организме и содержание подкожного жира, но не связана с ИМТ и количеством висцерального жира. Через 7 лет наблюдения ДТЛ была связана с увеличением ИМТ и % общего жира, что демонстрировало предсказательные возможности ДТЛ в отношении изменений состава тела. Более короткие теломеры были также связаны с более низким уровнем лептина. Известно, что уровень лептина растет с увеличением массы тела, при этом он утрачивает защитную роль за счет развития резистентности к нему. Отрицательная связь между уровнем лептина и ДТЛ была выявлена и в исследовании Broer с соавт. [120]. Известно, что под влиянием лептина усиливается воспаление, развивается ИР, что и обуславливает выявленную связь [657; 723]. Адипонектин же наоборот был положительно связан с ДТЛ [120]. Укорочение теломер может замедлиться на фоне эффективного лечения

ожирения. Снижение веса в результате бариатрических вмешательств приводит к снижению скорости укорочения теломер [151; 429]. Более того, у 142 человек после бариатрической операции отмечалось удлинение теломер [429].

1.9.4. Связь длины теломер и курения

Хорошо известна связь курения со многими заболеваниями, такими как ССЗ, заболевания органов дыхания, рак. Мета-анализ 17 исследований показал, что у настоящих и бывших курильщиков старше 60 лет смертность на 83% и 34%, соответственно, выше, чем у некурящих [288]. При этом связь курения с ДТЛ прослеживается не всегда. В работе Valdes с соавт., Strandberg с соавт. курение было ассоциировано с короткими теломерами [701; 737]. Наоборот, в Датском исследовании 55 568 человек потребление табака было причинно-следственно связано со смертностью, но не было связано с короткими теломерами [623]. Авторы предположили, что путь от потребления табака к повышению смертности не связан с модулированием ДТ. Известно, что курение вызывает усиление ОС. Под влиянием курения в культуре эндотелиальных и ГМК сосудов наблюдалась активация NADPH-оксидазы и продукция АФК [406]. В работе Farhat с соавт. клеточное старение в культуре эндотелиальных клеток, изолированных из внутренней маммарной артерии курящих и некурящих пациентов с ИБС, было связано с ОС и ХВ, но не было связано с ДТ [257]. Возможно, ОС при курении вызывает не РКС, а стресс-индуцированное клеточное старение.

1.9.5. Связь длины теломер с артериальной гипертонией, нарушениями липидного обмена

Неоднозначны данные о взаимосвязи ДТЛ с АД и показателями липидного обмена. В экспериментальных работах были описаны два механизма развития АГ: на фоне повышения и на фоне снижения АД. В первом случае у спонтанно

гипертензивных крыс еще до развития АГ в меди аорты регистрировались более длинные теломеры, высокая АТ, отмечалась усиленная пролиферация ГМК. Известно, что АТ возрастает в ответ на повреждение [595]. Увеличение экспрессии теломеразы было отмечено в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах и фибробластах поврежденной холодом сердечной ткани лабораторных мышей, что подтверждает роль теломеразы в регуляции репарации и регенерации тканей [619]. Было высказано предположение, что именно нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом ГМК приводит к ремоделированию стенки аорты и развитию АГ [146].

Во втором случае был описан другой механизм развития АГ, связанный с низкой АТ, короткими теломерами и увеличением продукции эндотелина-1 [589]. Разброс мнений по этому вопросу наблюдается и в клинических работах. В некоторых из них обнаруживали связь между АД и ДТЛ [219; 267], в других связь не установлена [249]. Связь АГ с ДТЛ, в первую очередь, можно объяснить ее связью с ИР и ОС [223]. Demissie с соавт. обследовали 327 мужчин в возрасте 40-89 лет. ДТЛ была обратно пропорционально связана с индексом НОМА, маркерами ОС. Пациенты с АГ имели более короткую ДТЛ по сравнению с «нормотониками», но когда ИР была включена в регрессионную модель, АГ перестала независимо влиять на ДТЛ.

В большинстве исследований связь ДТЛ с основными показателями липидного обмена не установлена [121; 646]. Исключение составляют ЛВП, которые продемонстрировали положительную взаимосвязь с ДТЛ как в молодом, так и в пожилом возрасте [172]. Предполагают, что эта ассоциация обусловлена антиоксидантным и противовоспалительным действием ЛВП.

Поскольку ДТЛ и скорость укорочения теломер зависят от окружающих факторов, они могут оказаться полезными в мониторинге эффективности вмешательств, направленных на улучшение прогноза при многих возраст-ассоциированных заболеваниях.

1.10. Связь длины теломер, активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, определяющих метаболизм

ДТ отражает как врожденную предрасположенность к ускоренному РКС (длина теломер - наследственная черта), так и накопившийся в течение жизни груз ОС [22]. Активации РААС сопутствует усиление ХВВ и ОС (подробнее об этом говорится в главе 4).

О существовании связи ДТЛ и активации РААС свидетельствуют результаты Фремингемского исследования [746]. В нем приняли участие 1203 человека (средний возраст 59 лет, 51% женщин). По результатам многофакторного анализа выявлено, что ДТЛ была прямо пропорционально связана с уровнем альдостерона, обратно пропорционально с активностью ренина плазмы (АРП), отношением ренин-альдостерон, при этом связь была сильнее у пациентов с АГ.

Известно, что ускоренное укорочение ДТЛ отмечается при некоторых психических заболеваниях, в частности, при большом депрессивном расстройстве [463] и хроническом стрессе [658]. В исследовании с участием матерей хронически больных детей была показана ассоциация выраженности психологического стресса с ОС, более низкой АТ и более короткими теломерами [247]. Основные механизмы этого процесса остаются мало изученными, полученные данные носят противоречивый характер. В одних исследованиях длительное воздействие кортизола приводило к снижению АТ и укорочению теломер [177], в других длительное воздействие кортизола удлиняло теломеры [130]. В *in vivo* исследовании на мышах 4 недели воздействия кортикостерона привело к укорочению теломер [138]. Воздействие на культуру клеток физиологических уровней кортизола приводило к снижению АТ [178]. Самое крупное на сегодняшний день клиническое исследование the Netherlands Study of Depression and Anxiety (2981 человек, 652 здоровых человека, остальные – с тревожным или депрессивным расстройством) показало, что самые короткие теломеры обнаруживались у тех, кто имел наибольшее повышение кортизола в утренние часы, т.е. чья гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковая ось была самой чувствительной [614]. В другом исследовании было отмечено, что ДТЛ была обратно пропорционально связана с уровнем кортизола в 12-часовой порции мочи [248]. В работе Parks с соавт. выявлена тенденция к укорочению теломер как у пациентов с высоким, так и с низким уровнем кортизола, наиболее благоприятным в отношении ДТЛ оказался умеренный уровень кортизола [585]. Связь между гормонами стресса и ДТЛ опосредуется воспалением, ОС, ускоренным оборотом клеток, метаболическими изменениями [615]. Стресс индуцирует опосредованный цитокинами острофазовый воспалительный ответ [95; 405], увеличивая пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников [336]. Влияние стресса на короткоживущие гранулоциты определяется его воздействием на гемопоэтические стволовые клетки. На репликацию и экспансию более долгоживущих лимфоцитов стресс может иметь стимулирующий или супрессивный эффект в зависимости от того, острый он или хронический [297]. Теломеразная активность, хотя и в небольшом количестве, определяется именно в Т- и В-лимфоцитах [784]. Общая АТ в периферических мононуклеарах, таким образом, зависит от количества Т- и В-лимфоцитов и АТ в них. Пролиферация и способность к повторным раундам экспансии является важнейшей чертой эффективной функции лимфоцитов. В результате многократных делений наступает репликативное старение лимфоцитов, которое характеризуется укорочением теломер и снижением АТ. Степень укорочения теломер зависит от количества вовлеченных в стрессовую реакцию систем (повышение утреннего кортизола, повышение ИЛ-6, С-РБ, ЧСС) [56].

В литературе, к сожалению, крайне немногочисленны данные о связи функции щитовидной железы и биологии теломер у здоровых людей, не страдающих онкологическими заболеваниями. В то же время предположить наличие такой связи можно вполне обоснованно. АТ определяется в моноцитах и лимфоцитах периферической крови, а активность щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси играют основную роль в модулировании иммунного ответа [585]. В клинических работах уровни ГЩЖ в пределах физиологических значений положительно коррелируют с количеством активных

иммунных клеток, таких как Т-хелперы, лимфоциты памяти, и отрицательно коррелирует с наивными компонентами иммунной системы [349]. Достаточный уровень Т3 связан с хорошим иммунным ответом в старческом возрасте, что демонстрируют данные Leiden 85-plus Study [636]. Пациенты с гипертиреозом отличаются неуравновешенными иммунными реакциями, включая диспропорциональное (увеличенное или уменьшенное) производство антител [479], увеличение миграции полиморфноядерных лейкоцитов [794], пролиферацию лимфоцитов [236] и увеличение количества АФК, в частности, перекиси водорода и супероксида, снижение активности антиоксидантных ферментов [215]. Пациенты с гипотиреозом демонстрируют противоположный фенотип [410]. Можно предположить, что активность ГЩЖ должна коррелировать и с АТ, как показателем, отражающим функциональное состояние клеток иммунной системы.

В большом популяционном исследовании с участием пожилых мужчин (n=2744, средний возраст 75,5 лет) было показано, что ДТЛ положительно связана с ИПФР-1, а более высокая концентрация ИПФР-1 в сыворотке была связана с меньшим риском иметь теломеры с длиной, относящейся к нижней терцили значений [515]. В другом клиническом исследовании (n=551) при многофакторном регрессионном анализе также отмечалась положительная ассоциация между концентрацией ИПФР-1 и ДТЛ [398]. Как известно, с увеличением возраста ИПФР-1 положительно связан с параметрами, отражающими общее здоровье, такими как тощая масса, физическая активность и статус питания [392]. Низкая концентрация ИПФР-1 в сыворотке, а также короткие теломеры являются ФР снижения когнитивной функции, метаболических нарушений и выраженного атеросклероза у пожилых людей [121; 287]. Возможно, низкая концентрация ИПФР-1 и короткая ДТЛ - это лишь отражение плохого общего состояния здоровья человека, возможно, существует причинно-следственная связь между ИПФР-1 и ДТЛ.

1.11. Возможности управления длиной теломер, активностью теломеразы

Как уже было сказано, теломераза представляет собой протеиновый комплекс, содержащий каталитическую субъединицу обратной транскриптазы TERT и связанный с ней шаблон РНК TERC. TERC повсеместно экспрессируется в клетках зародышевой линии и стволовых клетках [260], тогда как TERT экспрессируется только в клетках, содержащих теломеразу [800]. Это связано с тем, что AT репрессируется в большинстве нормальных соматических тканях человека до рождения [407] за исключением первичных половых клеток, активированных лимфоцитов, клеток гладкой мускулатуры и фибробластов [79]. Поддержание теломеразной активности предупреждает ускоренное укорочение теломер и может поддерживать клеточную пролиферацию бесконечно [486]. К примеру, путем высокой экспрессии TERT были получены бессмертные линии пигментного эпителия сетчатки, дермальных фибробластов, эндотелиальных клеток, остеобластов, стромальных клеток, клеток миометрия и предшественников нейронов.

Наоборот, нокаутные мыши с выключенным геном теломеразы демонстрировали более высокий процент клеток с короткими теломерами в различных тканях, сниженную способность тканей к регенерации [53]. Когда истощение теломер наступает преждевременно за счет мутации в генах теломеразы или шелтерина в половых клетках, развиваются так называемые теломеропатии или теломерные синдромы [53]. У людей мутации в гене TERC связаны с врожденным дискератозом, аутосомно-доминантным заболеванием, приводящим к развитию признаков раннего старения, таких как поседение волос, потеря зубов, подавление функции костного мозга, цирроз печени, фиброз легких и рак кожи [763]. Гетерозиготная мутация гена TERT, ослабляющая AT, вызывает угнетение в работе костного мозга с развитием апластической анемии [806]. Было высказано

предположение, что активация теломеразы может замедлять клеточное старение и служить основой для обеспечения долгой и здоровой жизни [699].

При этом чрезмерная активация теломеразы на фоне мутаций может иметь и нежелательные последствия. Так, экспрессия теломеразы у трансгенных мышей оказала омолаживающий эффект на состояние тканей, но и вызвала у них повышение частоты рака, что нивелировало роль активации теломеразы в увеличении продолжительности жизни [301]. Важно, что модификации одного признака старения, а именно укорочения теломер, может быть достаточно для замедления не одного, а нескольких возраст-ассоциированных состояний [88]. В настоящее время ведутся поиски эффективных и безопасных активаторов теломеразы. Наиболее убедительные позиции на сегодня у модификации образа жизни. У мужчин, страдающих раком предстательной железы, отмечалось увеличение АТ в мононуклеарах на 30% в течение 3 месяцев на фоне диеты с низким содержанием жиров и повышением физической активности [577]. У женщин с избыточным весом АТ увеличилась на 18% при уменьшении стресса и осознанном питании [209]. Ежедневные медитативные практики могут приводить к улучшению психического и когнитивного статуса, снижению уровня депрессивных симптомов и увеличению АТ [444]. Медитация в течение 3 месяцев вызвала не только положительные психологические изменения, но и повышение АТ на 30% [376]. Наиболее детально изучено влияние средиземноморской диеты на АТ [103]. Лица с самой высокой приверженностью такой диете имели самые длинные теломеры, а также наибольшую АТ, причем, влияние диеты на вариабельность ДТ было опосредовано именно уровнем АТ и было независимо от множества других влияющих факторов, таких как возраст, пол и статус курения. Это первое исследование, определяющее АТ главной детерминантой состояния здоровья исследуемых.

Среди фармакологических активаторов теломеразы следует назвать ТА-65, половые гормоны, статины, блокаторы РААС. Лечение активатором теломеразы ТА-65 (био-активное вещество, изолированное из растения *Astragalus*

membranaceus) увеличивало ДТ у мышей [87], зебровой амадины [612], человека [326], улучшало некоторые возраст-ассоциированные параметры у мышей и людей [87, 326], но не влияло на продолжительность жизни животных. У пожилых здоровых добровольцев, получавших ТА-65, отмечалось улучшение состояния иммунной, сердечно-сосудистой системы, метаболизма и минеральной плотности костей [326]. Хотя данных о росте числа онкологических заболеваний у людей, получавших ТА-65, нет, вызывает настороженность способность ТА-65 активировать онкоген c-myc, способствующий развитию рака [509]. Считается, что развития нежелательных последствий можно избежать путем прямой доставки TERT с использованием адено-ассоциированных вирусов (ААВ). Поскольку при такой терапии активация TERT ограничена несколькими делениями, она представляется вполне безопасной. Такая тактика существенно замедляет наступление возраст-ассоциированных патологий у мышей и увеличивает продолжительность жизни животных [88]. Реактивация теломеразы с помощью ААВ у взрослых и старых мышей привела к увеличению их продолжительности жизни без увеличения риска канцерогенеза. Медиана продолжительности жизни увеличилась на 24% у 1-летней мыши, на 13% у 2-летней. Старые мыши, леченные ААВ, демонстрировали уменьшение проявлений остеопороза, ИР, существенно улучшились их функциональные и когнитивные способности, метаболические функции [377], увеличилась средняя ДТ, уменьшилось количество коротких и очень коротких теломер. При всей перспективности такая тактика нуждается в дальнейшем изучении в доклинических и клинических исследованиях. Активация TERT на транскрипционном уровне происходит и под влиянием половых гормонов [141]. В связи с этим лечение андрогенами на протяжении десятков лет использовалось в качестве терапии первой линии при апластической анемии [377]. В исследовании мышей с развернутой картиной апластической анемии, вызванной короткими теломерами, терапия андрогенами защищала теломеры от укорочения и животных от смертельного исхода [72], что может служить подтверждением эффективности терапии активаторами теломеразы при лечении теломеропатий.

Важными активаторами теломеразы можно считать статины [24]. В исследовании Vercardi с соавт. терапия статинами у пожилых людей (средний возраст 64 года) была связана с более высокой АТ, более длинными теломерами и более медленным укорочением теломер по сравнению с контрольной группой, не принимающей этот препарат [102]. Влияние статинов на ДТЛ было опосредовано АТ независимо от возраста, пола и статуса курения. Кроме того, в этом исследовании наблюдалось увеличение АТ с увеличением возраста. Учитывая, что в исследованиях на модельных животных и в культуре клеток теломеразы преимущественно действует на более короткие теломеры, авторы предположили, что небольшое увеличение АТ с возрастом может способствовать восстановлению более коротких и дисфункциональных теломер. Исследование не только подтвердило роль статинов как новых модуляторов АТ, но и продемонстрировало уменьшение степени укорочения теломер при активации теломеразы. Положительное влияние на АТ могут оказывать и блокаторы РААС. Подтверждением тому могут служить результаты работы XinFeng с соавт.[802], в которых изучалась ДТ в гломерулярных мезангиальных клетках, ускоренно стареющих под влиянием АТII и роль БРА лозартана в замедлении этого процесса. Клетки были разделены на 3 группы: контрольную группу, группу, на которую воздействовал АТII (10⁻⁶ моль / л) и группу АТII + лозартан (лозартан, 10⁻⁵ моль/л). Затем их культивировали в течение 72 часов. ДТ анализировалась с помощью Саузерн-блоттинга, кроме того, изучали клеточную морфологию, определяли β-галактозидазу, с помощью Вестерн-блоттинга оценивали экспрессию белков P53 и P21. По сравнению с контрольной группой клеток, обработанная АТII, демонстрировала заметно более короткую ДТ, остановку клеточного цикла, усиленное окрашивание β-галактозидазой и повышенную экспрессию P53 и P21. В клетках группы АТII + лозартан отмечались более длинные теломеры, уменьшение β-галактозидазы и P53 и P21. Авторы предположили, что влияние лозартана на ДТ опосредовано его влиянием на АТ.

Идентификация путей, которые регулируют долголетие, имеет решающее значение для разработки стратегий увеличения продолжительности жизни и

улучшения здоровья. Теломераза представляется выигрышным кандидатом для таких вмешательств. Активация теломеразы химическим или природным активатором может привести к более длительной продолжительности жизни и успешному старению, профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) из числа обратившихся в ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России для профилактического консультирования, не имевшие клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, и других хронических заболеваний.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России (Протокол №09-01/14 от 7 октября 2014г.). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование состояло из 3 этапов: 1 этап – отбор участников в исследование; 2 этап (одномоментное исследование) - изучение связи возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с гормонально-метаболическим статусом, ДТЛ, АТ; 3 этап (проспективный) – изучение влияния терапии периндоприлом и аторвастатином на АТ, ХВВ и ОС.

Схематично дизайн 1 и 2 этапов исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Дизайн I и 2 этапов исследования

2.1.1. Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте от 25 лет и старше
- Подписание информированного согласия на исследование

Критерии исключения:

- Клинические проявления атеросклероза (ИБС, включая инфаркт миокарда; церебро-vasкулярная болезнь, включая инсульт; перемежающаяся хромота)
 - Семейная ГХС
 - Морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м²);
 - АГ 3 степени
 - АГ, по поводу которой проводилась постоянная гипотензивная терапия
 - Вторичные формы АГ
 - Клинически значимая патология клапанов сердца
 - Клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости
 - Кардиомиопатии
 - Хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции ЛЖ (фракция выброса левого желудочка < 50%)
 - Дыхательная недостаточность
 - Печеночная недостаточность (повышение уровня печеночных трансаминаз выше 3N, билирубина выше 2N)
 - ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
 - Онкологические заболевания, в том числе в анамнезе
 - Психические заболевания
 - Диффузные болезни соединительной ткани
 - Эндокринные заболевания, в т.ч. СД 1 и 2 типа (если продолжительность СД2 более 1 года, пациент получал лечение по поводу СД или имеются микроваскулярные осложнения средней и тяжелой степени и/или макроваскулярные осложнения)
 - Гематологические заболевания

- Инфекционные заболевания
- Беременность и период лактации
- Регулярный прием любых препаратов
- Отказ от участия в исследовании

2.2. Скрининговый визит

Скрининг прошли 450 человек.

На скрининговом визите проводились:

- Сбор анамнеза
- Изучение медицинской документации
- Антропометрические измерения (определение роста, массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ. ОТ и ОБ определяли с помощью сантиметровой ленты с точностью до 0,1 см. Взвешивание осуществлялось с помощью медицинских весов «Avery Berkel» Model HL 120 с точностью до 0,1 кг. Рост измеряли ростомером с точностью до 0,5 см. ИМТ рассчитывался по формуле Кеттле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Об ожирении говорили, когда $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Об АО говорили при $\text{ОТ} > 88 \text{ см}$ у женщин и $>102 \text{ см}$ у мужчин [309].

• Объективный осмотр, включающий оценку уровня АД (мм.рт.ст.) и ЧСС (уд/мин). Уровень АД измерялся на обеих руках после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза с интервалом в 2 мин. на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). В анализ включали среднее из 3 измерений. Повышенным считалось АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст. При регистрации повышения АД впервые в жизни назначался повторный визит через месяц. Диагноз АГ ставился по результатам измерения АД в ходе не менее чем двух визитов. При подозрении на гипертонию «белого халата» назначалось внеофисное измерение АД (в домашних условиях 2 раза с интервалом не менее 1 мин утром с 6.00 до 9.00 и вечером с 18.00 до 21.00) ежедневно в течение 7 дней [17]. АГ диагностировалась при повышении уровня АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. при измерении в домашних условиях [10].

• Объективный осмотр, включающий оценку уровня АД (мм.рт.ст.) и ЧСС (уд/мин). Уровень АД измерялся на обеих руках после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза с интервалом в 2 мин. на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). В анализ включали среднее из 3 измерений. Повышенным считалось АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст. При регистрации повышения АД впервые в жизни назначался повторный визит через месяц. Диагноз АГ ставился по результатам измерения АД в ходе не менее чем двух визитов. При подозрении на гипертонию «белого халата» назначалось внеофисное измерение АД (в домашних условиях 2 раза с интервалом не менее 1 мин утром с 6.00 до 9.00 и вечером с 18.00 до 21.00) ежедневно в течение 7 дней [17]. АГ диагностировалась при повышении уровня АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. при измерении в домашних условиях [10].

- Регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях проводилась на электрокардиографе Cardiovit at-10 plus, Schiller (Швейцария).
- Проба с физической нагрузкой (трекмил-тест по протоколу Bruce) для исключения преходящей ишемии миокарда выполнялась на приборе Intertrack, Schiller (Швейцария).
- Трансторакальная эхокардиография для исключения ишемической болезни сердца, кардиомиопатий, пороков сердца проводилась по стандартной методике на приборе Philips ie 33 (Нидерланды).

После установления соответствия критериям включения, исключения, подписания информированного согласия пациент включался в исследование. Пациенты набирались в две возрастные группы. В младшую группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, люди старше этого возраста составили старшую группу. Такое деление было связано с тем, что возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин считается ФР ССЗ [309]. При выявлении критериев исключения обследуемый исключался из исследования на любом этапе. Включенным в исследование пациентам проводились основные методы исследования.

2.3. Основные методы исследования

2.3.1. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России. С 9:00 до 10:00 в процедурном кабинете всем пациентам системой BD Vacutainer® из кубитальной вены проводился забор венозной крови. Процедура осуществлялась в состоянии покоя, после 30-минутного отдыха, в положении сидя. Перед процедурой пациентам запрещалось курить и принимать пищу в течение 12 часов.

Набор исследований включал:

- Общеклинический анализ крови по стандартной методике

- Измерение ОХС, ТГ и ХСЛВП определяли ферментативным фотометрическим методом. Содержание ХСЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХСЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХСЛВП})$. Нормальные значения для ОХС $< 5,0$ ммоль/л, для ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин, $< 1,0$ ммоль/л у мужчин. ГТГ определялась при уровне ТГ $> 1,7$ ммоль/л. [16].

- Определение Лп(а), апоА1, апоВ проводилось иммунотурбодиметрическим методом. Референсные значения Лп(а): 0 - 0,3 г/л; апоА1: для женщин 1,08 - 2,25 г/л, для мужчин 1,04 - 2,02 г/л; апоВ: для женщин 0,6 - 1,17 г/л, для мужчин - 0,66 - 1,33 г/л

- Определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГН) глюкозооксидазным методом. Нормальные значения - 3,9 - 6,0 ммоль/л. ГТГ диагностировалась при ГН $\geq 6,1$ ммоль/л.

- Определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом хемилюминесценции. Референсные значения ИРИ – 2-25 мкЕд/мл. Расчет индекса инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) проводился по формуле: $[\text{Концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)}] \times [\text{Концентрация инсулина в крови натощак (мкЕд/л)}] / 22,5$. При индексе НОМА $\geq 2,5$ диагностировалась ИР [475].

- Лицам с ФР развития СД 2 (АО, возраст > 45 лет, наличие АГ, семейный анамнез СД, гестационный СД анамнезе), а также при уровне ГН = 6,1-6,9 ммоль/л проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). После забора крови натощак больные принимали внутрь 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды. Через 2 часа производился повторный забор крови. В период проведения теста исключалось курение, прием пищи и физические нагрузки. Нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) считалось состояние, при котором уровень постпрандиальной глюкозы через 2 часа после ОГТТ (Г2Ч) был $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л [1].

- Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) методом жидкостной хроматографии. Повышенными считались значения $> 6,5\%$.

Диагноз СД2 устанавливался: 1) при уровне ГН ≥ 7 ммоль/л или уровне Г2Ч $\geq 11,1$ ммоль/л; 2) при уровне HbA1c $\geq 6,5$ ммоль/л [1].

- Определение креатинина в сыворотке кинетическим методом (модификация Яффе). Референсные значения - 80-115 мкмоль/л для мужчин, 53-97 мкмоль/л для женщин. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-ЕРІ. Для мужчин: $СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин крови (мг/дл)}/0,9 \text{ или } 1)^{-0,411} \times \max(\text{креатинин крови (мг/дл)}/0,9 \text{ или } 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$
Для женщин: $СКФ = 144 \times \min(\text{креатинин крови (мг/дл)}/0,7 \text{ или } 1)^{-0,329} \times \max(\text{креатинин крови (мг/дл)}/0,7 \text{ или } 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$ [401].

- Определение уровня мочевины в сыворотке УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом. Референсные значения – 2,4-8,3 ммоль/л.

- Оценка выраженности ХВВ проводилась путем определения уровня С-РБ иммунотурбодиметрическим методом, ФБГ методом детекции бокового светорассеивания, определения процента по конечной точке, ИЛ-6 электрохемилюминисцентным методом. Референсные значения: С-РБ 0,3-5,0 мг/л, ФБГ 2-4 г/л, ИЛ-6 <10 пг/мл.

- Малоновый диальдегид (МДА) определялся фотометрическим методом. Референсные значения: 2,2-4,8 мкмоль/л.

- Определение ФВБ проводилось коагулометрическим методом. Повышенными считались значения $> 150\%$.

- Определение гомоцистеина проводилось иммунохемилюминисцентным методом. Референсные значения: для женщин 5 - 12 мкмоль/л, для мужчин 5 - 15 мкмоль/л.

- Оценка активности РААС осуществлялась путем определения активности альдостерона с помощью иммуноферментного анализа, АРП в сыворотке крови иммунохемилюминисцентным методом, расчет их соотношения. Повышенным считалась АРП $> 1,9$ нг/мл/час, уровень альдостерона > 355 пг/мл, соотношение Альдостерон/АРП $> 30,0$.

- Уровни СТГ и ТТГ определялись иммунохемилюминисцентным методом, ИПФР-1 и кортизола с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Повышенными считались следующие значения: СТГ > 10 нг/мл, ИПФР-1 > 307 нг/мл, ТТГ > 4,2 МкЕ/мл, кортизол > 535 нмоль/л.
- Уровень альбумина в суточной моче определялся иммунотурбодиметрическим методом. При значениях > 30 мг/л говорили об АУ.
- Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови с этилендиаминтетраацетатом. Метод определения: двухступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ на парамагнитных микрочастицах с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Единицы измерения – пг/мл. Референсные значения: 0-125 пг/мл.

2.3.2. Определение длины теломер лейкоцитов

Длина теломер определялась в лейкоцитах крови. Анализ проводился на геномной ДНК. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально длине теломер. Одновременно с одними реактивами за исключением праймеров готовились стоковые смеси 1,25x (1x смесь: буфер для ПЦР 1x (Fermentas 10x PCR Hotstart buf +KCl), MgCl₂ 2 mM, dNTP 0.2 mM, 0.25 пмоль/мкл каждого праймера, 0,05 ед/мкл полимеразы Maxima (Fermentas), Sybr Green I 0.2x). Для теломерной ПЦР использовалась пара праймеров Tel1 gggttttgagggtgagggtgagggtgagggtgagggt и Tel2 tcccgactatccctatccctatccctatccctatcccta. Для контрольной ПЦР использовалась пара праймеров 36B4u cagcaagtgggaaggtgtaatcc и 36B4d cccattctatcatcaacgggtaca. Смеси аликвотились в 96-луночных планшетах по 16 мкл и к ним приливалось 4 мкл раствора анализируемой геномной ДНК с концентрацией 10 нг/мкл. Образцы смешивались, центрифугировались и амплифицировались в амплификаторе

CFX96. Схема амплификации для теломерного ПЦР 95С 5 минут, затем 35 циклов 95С 20 сек, 54С 2 мин, затем плавление. Схема амплификации для контрольной ПЦР 95С 5 минут, затем 35 циклов 95С 20 сек, 58С 1 мин, затем плавление. При амплификации соответствующие теломерные и контрольные смеси занимают одни ячейки прибора. Для каждого образца делалось три повторности теломерной реакции и три повторности контрольной реакции. Рассчитывалась разница циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена и из них - относительное значение длин теломер. В качестве реперной точки использовалась геномная ДНК из клеточной линии НЕК. Такой анализ является простым, быстрым и обладает большой пропускной способностью. Единица измерения – условные единицы [155].

2.3.3. Анализ активности теломеразы

Проводился на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (примесь эритроцитов мешает анализу), 10000 клеток на анализ. Клетки моноцитов лизировались буфером с мягким детергентом, отделялся экстракт. Для этого клетки, полученные из моноцитарного кольца на градиенте плотности Ficoll и промытые буфером PBS, ресуспендировались в лизирующем буфере (10 мМ Tris-HCl или 10мМ HEPES-KOH, pH 7.5, 1.0 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 5 мМ-меркаптоэтанол, 5% глицерин, 0.5% CHAPS, 0.1 мМ PMSF), 1 мл на 0,1-10 млн клеток, в зависимости от необходимой концентрации. Инкубировали 30 минут во льду. Центрифугировали 10 минут при 4С на 15000 об/мин и отбирали надосадочный раствор. Экстракт делили на аликвоты и замораживали в жидком азоте. С полученным экстрактом проводилась теломеразная полимеразная реакция. Готовилось 28 мкл смеси 1: 1x TRAP-буфер (1x TRAP-буфер: 20 мМ HEPES-KOH pH 8.3, 1,5 мМ MgCl₂, 63 мМ KCl, 1мМ EGTA, 0,1 мг/мл BSA, 0,005% v/v Tween-20), по 20 мкМ dNTP, 10 пмоль олигонуклеотида TS (aatccgtcgcagcagagtt) и экстракт моноцитов или клеток контрольных клеточных линий. Реакционную смесь инкубировали 30 минут при 25С. Полученные продукты амплифицировались с

помощью ПЦР в реальном времени. К смеси добавляли 1,5 ед. Taq-ДНК-полимеразы (“Хеликон”), 10 пмоль олигонуклеотида АСХ (gcgсggcttacccttacccttaccctaacc) и Sybr Green I до 0.2x концентрации в финальной смеси и проводилась ПЦР-рв на приборе CFX-96: 35 с 94С, 35 с 50С 90 с 72С (30 циклов, амплификатор Mastercycler (“Eppendorf”, Германия)).

2.4. Инструментальные методы исследования

2.4.1. Определение скорости распространения пульсовой волны

Измерения СРПВ проводили каротидно-фemorальным способом на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) согласно рекомендациям по измерению артериальной жесткости 2012 г. [739].

В основе метода лежит использование аппланационного тонометра для получения пульсовых волн каротидной и фemorальной артерий. СРПВ рассчитывается как отношение расстояния между двумя точками регистрации и времени запаздывания прихода волны по отношению к зубцу R электрокардиограммы. Чрескожным датчиком измерялось время задержки между двумя пульсовыми волнами на правой общей сонной и правой бедренной артериях и расстояние между точками регистрации пульсовой волны. Расстояние D измерялось от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области. Время (t) распространения пульсовой волны по этому участку оценивалось с помощью зубца R на электрокардиограмме (определялось время между зубцом R на ЭКГ и появлением пульсации в точках регистрации сигналов).

СРПВ определялась по формуле $СРПВ = D \times 0,8 / \Delta t$. Выполняли два измерения СРПВ, перед каждым измеряли АД на левом плече автоматическим прибором OMRON M3 Expert (Omron Healthcare, NEM-7200 M3, (Киото, Япония). Для анализа выбирали значения СРПВ, в большей степени соответствующие критериям качества измерения. Нормальным значением СРПВ считалось ≤ 10 м/с [739].

2.4.2. Дуплексное сканирование сонных артерий

Дуплексное сканирование сонных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 7,5 МГц на приборе Philips ie33 (Нидерланды). Исследования были проведены одним оператором. АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более, чем на 50% по сравнению с окружающими участками или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа, выступающее в просвет сосуда более, чем на 1,3 мм [697]. Все измерения проводили в диастолу, что соответствовало R-зубцу на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий (ОСА), обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех бляшек определяли как количество бляшек.

Измерение усредненной ТКИМ в автоматическом режиме проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТКИМ задней стенки как расстояние между просветом сосуда и адвентицией [19]. Среднее значение ТКИМ рассчитывали как полусумму ТКИМ справа и ТКИМ слева. Воспроизводимость данного показателя составила 95%. Нормальным значением ТКИМ считалось $<0,9$ мм [477].

2.4.3. Определение эндотелийзависимой вазодилатации спомощью пробы с реактивной гиперемией

Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему Phillips ie 33. Исследование проводили в триплексном режиме. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до полного прекращения кровотока (на 20-30 мм

рт. ст. больше, чем систолическое АД) на 5 минут. Отсутствие кровотока контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. После спуска манжеты на 60-й секунде измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней [19]. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [161].

2.5. Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование, посвященное изучению влияния препаратов на активность теломеразы, хроническое воспаление, состояние артериальной стенки

На третьем этапе из общей группы 303 пациентов были исключены 50 пациентов с СД2 (в связи с невозможностью по этическим причинам проводить рандомизацию при назначении аторвастатина и периндоприла). Среди оставшихся 253 человек было 56 пациентов с АГ, нуждавшихся в проведении антигипертензивной терапии. 4 человека, ввиду отсутствия интереса, отказались от дальнейшего участия в исследовании. 52 человека были рандомизированы в группу периндоприла (n=26) и группу другой антигипертензивной терапии с использованием любых классов препаратов за исключением блокаторов РААС (n=26). Периндоприл назначался в стартовой дозе 5 мг, с контролем эффективности (достижение целевого уровня АД<140/90мм.рт.ст.) через 2 недели. При недостаточной эффективности проводилось увеличение дозы периндоприла до 10 мг, присоединение мочегонных препаратов. Пациенты второй группы в качестве антигипертензивной терапии получали антагонисты кальция, бета-блокаторы, мочегонные в качестве моно- или комбинированной терапии до достижения целевого уровня АД<140/90мм.рт.ст. Всем пациентам были даны рекомендации по модификации диеты и физической активности. Ежемесячно в течение года осуществлялся телефонный контроль проводимого лечения. Измерения АД проводились на иницирующем, титрационных и заключительном визитах. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

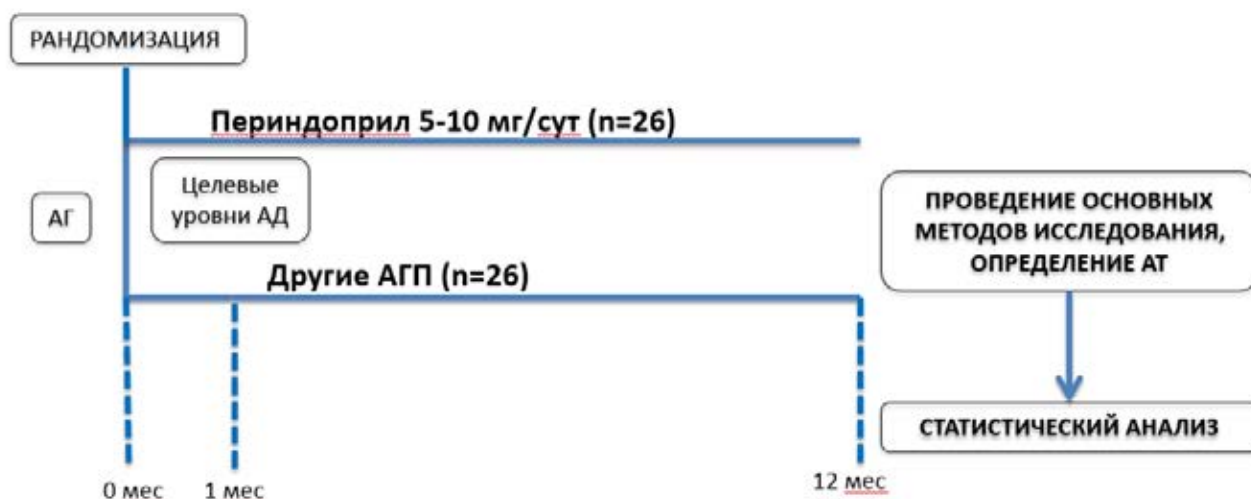


Рис. 3. Дизайн 3 этапа исследования по изучению влияния периндоприла на АТ, хроническое воспаление, состояние артериальной стенки (АГП-антигипертензивные препараты).

Из 197 человек, не имевших СД2 и АГ на момент включения в исследование, 118 человек соответствовали критериям наличия гиперхолестеринемии: (ХСЛНП ≥ 160 мг/дл (4,16 ммоль/л) при наличии дополнительно 0-1 ФР) ССЗ и ХСЛНП ≥ 130 мг/дл (3,38 ммоль/л) при наличии дополнительно 2 и более ФР ССЗ (Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227–239). К учитываемым ФР относились: мужской пол; курение (лица, выкурившие за свою жизнь более 100 сигарет и курящие на момент исследования каждый день или иногда); АГ (АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст.); ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²); ГГЛ, ОН - случаи ССЗ у родственников первой линии - у женщин моложе 65 лет, у мужчин моложе 55 лет; возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин [309]. Из их числа в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу получавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. и в группу пациентов, которым аторвастатин не назначался. Всем пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни (диеты и физической активности). Через 2 месяца проводился контроль безопасности аторвастатина (определение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы). Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

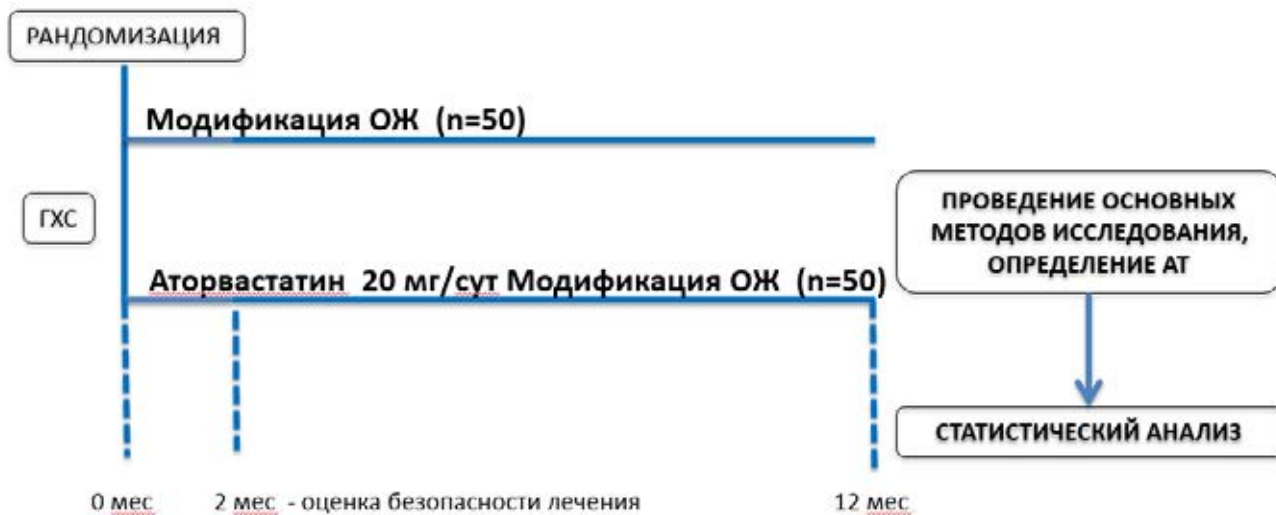


Рис. 4. Дизайн 3 этапа исследования по изучению влияния аторвастатина на АТ, хроническое воспаление, состояние артериальной стенки (ОЖ-образ жизни).

Регулярным считался прием препарата минимум 8 месяцев в течение всего времени наблюдения и постоянно в течение 3 месяцев до завершения второго этапа. В конце периода наблюдения, через 12 месяцев пациентам было выполнено исследование всех изучаемых показателей: АТ, биохимических показателей, маркеров воспаления, параметров артериальной стенки с использованием методов, описанных выше.

2.6. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения – медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя (НКв) квантили распределения, или среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялись с использованием критерия Шапиро-Вилка.

Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении групп для

оценки достоверности различий между переменными при нормальном распределении выборки использован парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении переменных для изучения различий между зависимыми выборками использовался критерий Вилкоксона, для независимых выборок был выбран критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся точный двусторонний критерий Фишера [19].

Для выявления независимости взаимосвязи некоторых клинических и биологических факторов с СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД, ДТЛ, АТ были составлены линейные регрессионные модели, где показатели состояния сосудистой стенки и биологии теломер выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с изучаемыми показателями состояния сосудистой стенки в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения.

Для оценки связей между ФР и параметрами сосудистой стенки использовался также метод логистической регрессии, который описывает вероятность развития того или иного значения изучаемых параметров под влиянием ФР. Отбор признаков, которые изучались в качестве предикторов, проводился на основании анализа линейных регрессионных моделей. Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной бинарной логистической регрессии. Использовался метод пошагового исключения предикторов, в результате чего в окончательной модели оставались только статистически значимые. Относительный вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда Хи-квадрат. Модели бинарной логистической регрессии использовались для построения 95%-доверительных интервалов и точечной оценки отношения шансов. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Возраст-ассоциированные изменения стенки артерий

3.1.1. Характеристика исследуемой группы

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) из числа обратившиеся в ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России для профилактического консультирования, не имевшие клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, и других хронических заболеваний. Порядок их набора, критерии включения и исключения, методы обследования подробно описаны в разделе «Материалы и методы». Пациенты набирались в три приблизительно равные по количеству возрастные группы (25-45 лет, 46-64 года, 65 лет и старше).

Поскольку возраст является важнейшим фактором, определяющим риск развития, течение и прогноз ССЗ, мы предположили, что характер и степень выраженности изменений стенки артерий, наличие и характер взаимосвязи традиционных и новых факторов сердечно-сосудистого риска и параметров состояния сосудистой стенки отличаются в младшем и старшем возрасте. Это послужило основанием для отдельного анализа группы младших и группы старших в представляемой работе. В младшую возрастную группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно [309]. Значения основных изучаемых показателей для этих групп представлены в таблице 2. Жирным шрифтом выделены показатели, значения которых достоверно различались между «младшей» и «старшей» группами.

Таблица 2. Характеристика пациентов при включении в исследование

Показатель	Общая группа (n=303)	Младшие (n=144)	Старшие (n=159)	p
Возраст (лет), M±SD	51,5±13,3	40,9±8,7	61,1±8,5	<0,001
Мужчин (%)	34%	26,4	41,5	<0,001

Курение (%)	19,1	20,8	17,6	0,478
АГ (%)	25,4	17,4	32,0	0,003
ГХС (%)	66,3	61,1	71,1	0,068
ГГЛ (%)	22,4	10,4	33,3	<0,001
СД2 (%)	16,5	5,6	26,4	<0,001
Ожирение (%)	24,4	23,6	25,2	0,754
ОН (%)	21,0	24,3	18,0	0,182
Количество ФР (n), M±m	1,80 ± 0,07	1,5±0,10	2,09±0,09	<0,001
САД (мм рт.ст.), M±SD	125,4 ± 16,4	120,6±15,3	129,7±16,2	<0,001
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	78,2 ± 10,2	77,5 ± 10,4	78,9±10,1	0,250
ОТ (см), M±SD	89,6±15,3	85,8 ± 15,3	93 ± 14,5	<0,001
ИМТ (кг/м ²), M±SD	27,4 ± 5,1	26,7± 5,6	27,9 ± 4,6	0,041
ОХС (ммоль/л), M±SD	5,7 ± 1,2	5,4 ± 1,0	5,9 ± 1,2	<0,001
ХСЛНП (ммоль/л), M±SD	3,9 ± 1,1	3,7 ± 0,9	4,0 ± 1,4	0,008
ХСЛВП (ммоль/л), M±SD	1,2 ± 1,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,208
ТГ (ммоль/л), Мед.(Нкв-Вкв)	1,04(0,76-1,51)	0,92(0,63-1,37)	1,2(0,86-1,67)	<0,001
ГН (ммоль/л)	5,8 ± 1,4	5,3 ± 1,0	6,1± 1,6	<0,001

Примечание: р-при сравнении младших и старших

Мы видим, что в старшей возрастной группе у пациентов были выше средние значения САД, хуже показатели метаболического статуса (ОТ, ИМТ, уровни ОХС, ХСЛНП, ТГ, ГН), выше бремя ФР. ФР считались: мужской пол, курение, АГ, ГХС, ожирение, нарушение углеводного обмена: ГГЛ, СД2, ОН. В старшей группе чаще встречались такие ФР, как ГГЛ, СД2, АГ, была отмечена тенденция к более частой регистрации ГХС, не отличалась от младшей группы встречаемость курения и ожирения.

3.1.2. Сравнительная характеристика сосудистой стенки в различных возрастных группах

Для оценки состояния стенки артерии изучались следующие ее параметры: СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД. Как мы и ожидали, в старшей возрастной группе структурно-функциональные характеристики артериальной стенки хуже. Сравнительная характеристика параметров сосудистой стенки представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика параметров артериальной стенки

	Общая группа (n= 303)	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)	p
СРПВ (м/с), M±SD	8,8 ± 2,1	7,9 ± 1,7	9,6 ± 2,1	<0,001
СРПВ > 10 м/с (n, %)	88 (31,2)	20(14,9)	68 (46,0)	<0,001
ТКИМ (мм), M±SD	0,75 ±0,19	0,64 ±0,15	0,86 ± 0,17	<0,001
ТКИМ ≥0,9мм (n,%)	67 (23,5)	11 (8,1)	56 (37,3)	<0,001
АСБ (n), M±m	1,09±0,09	0,35 ±0,07	1,77 ±0,13	<0,001
Наличие АСБ (n, %)	138 (48,3)	30 (22,1)	108 (72,0)	<0,001
ЭЗВД(%), M±SD	10,8 ±3,5	11,6 ± 3,4	10,0 ±3,4	<0,001
ЭЗВД<10% (n,%)	105 (37,5)	35(26,1)	70(48,0)	<0,001

Примечание: p-при сравнении младших и старших

В старшей возрастной группе оказался выше показатель артериальной жесткости, толще стенка ОСА, больше АСБ, ниже ЭЗВД, чаще встречались значения этих показателей, связанные с риском развития ССЗ.

Подтверждают связь изучаемых параметров с возрастом и результаты однофакторного линейного регрессионного анализа, представленные на рисунке 5.

Корреляционный анализ (таблица 4) также показал, что в общей группе все параметры связаны с возрастом, при этом наибольшую связь демонстрирует ТКИМ. Обращает на себя внимание то, что в старшей группе связь параметров с возрастом уменьшается, ТКИМ и количество АСБ демонстрируют хотя и

значимую, но меньшую степень корреляции с возрастом, а СРПВ эту связь вообще утрачивает.

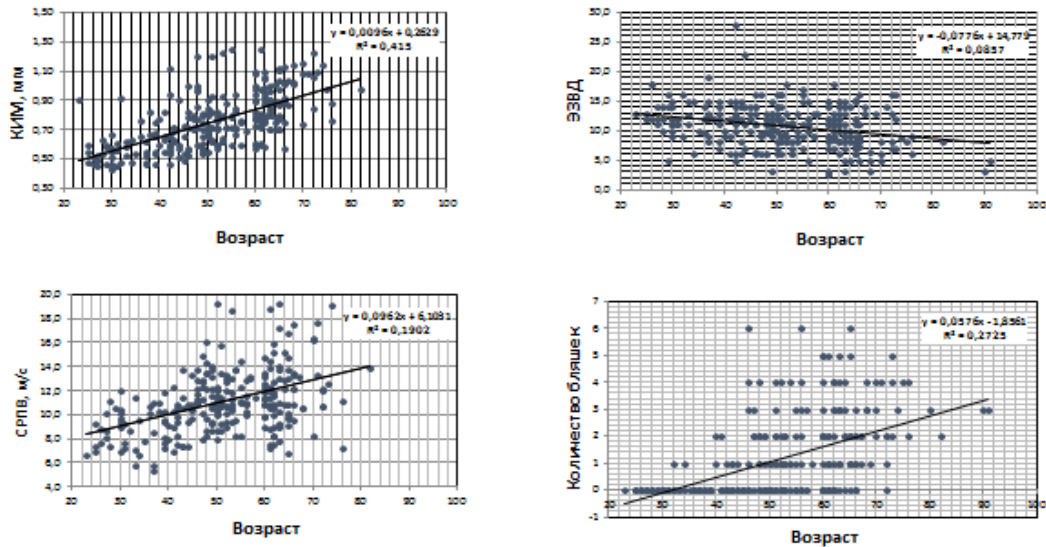


Рис. 5. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа взаимосвязи параметров артериальной стенки и возраста

Таблица 4. Взаимосвязь состояния артериальной стенки с возрастом. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Общая группа (n= 303)	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)
СРПВ	0,45 (p=0,0001)	0,48 (p=0,0001)	0,05 (p=0,477)
ТКИМ	0,68 (p=0,0001)	0,52 (p=0,0001)	0,44 (p=0,0001)
АСБ	0,58 (p=0,0001)	0,43 (p=0,0001)	0,27 (p=0,001)
ЭЗВД	-0,28 (p=0,0001)	-0,19 (p=0,024)	-0,20 (p=0,019)

Важно обратить внимание на то, что уже в младшей возрастной группе относительно здоровых людей без ССЗ изменения сосудистой стенки встречаются достаточно часто (ЭД – у 26%, наличие АСБ у 22%, жесткие артерии у 15%, утолщенная стенка – у 8%) (таблица 3).

Для выделения фенотипов возраст-ассоциированных изменений был проведен корреляционный анализ взаимосвязи отдельных параметров состояния сосудистой стенки между собой (таблица 5).

3.1.3. Взаимосвязь параметров сосудистой стенки между собой

Таблица 5. Взаимосвязь параметров состояния артериальной стенки в двух возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ		ТКИМ	
	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)
СРПВ	1,0	1,0	0,39 (p<0,001)	0,20 (p=0,018)
ТКИМ	0,39 (p<0,001)	0,20 (p=0,018)	1,0	1,0
АСБ	0,26 (p=0,003)	0,09 (p=0,277)	0,46 (p<0,001)	0,47 (p<0,001)
ЭЗВД	-0,14 (p=0,121)	-0,18 (p=0,033)	-0,30 (p<0,001)	-0,34 (p<0,001)
	АСБ		ЭЗВД	
	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)
СРПВ	0,26 (p=0,003)	0,09 (p=0,277)	-0,14 (p=0,121)	-0,18 (p=0,033)
ТКИМ	0,46 (p<0,001)	0,47 (p<0,001)	-0,30 (p<0,001)	-0,34 (p<0,001)
АСБ	1,0	1,0	-0,28 (p=0,001)	-0,33(p<0,001)
ЭЗВД	-0,28 (p=0,001)	-0,33(p<0,001)	1,0	1,0

Из таблицы 5 видно, что наибольшую взаимосвязь в обеих возрастных группах демонстрирует ТКИМ и количество АСБ, что согласуется с представлением об этих показателях как о маркерах атеросклеротического процесса. СРПВ и количество АСБ бляшек связаны слабее, а в старшей группе эта связь утрачивается (рисунок 6).

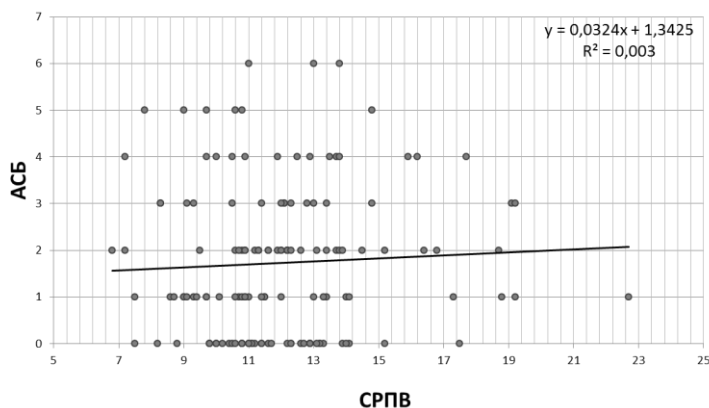


Рис. 6. Взаимосвязь между СРПВ и количеством АСБ в старшей группе

При проведении логистического регрессионного анализа (таблица 6) лишь утолщенная стенка и принадлежность к старшей возрастной группе, а не наличие АСБ и эндотелиальной дисфункции, повышают вероятность наличия жестких артерий.

Таблица 6. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи повышенной жесткости артерий и других характеристик артериальной стенки

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: Старшая группа, ТКИМ \geq 0,9 мм, наличие АСБ, ↓ЭЗВД					
Старшая группа	1,365 \pm 0,310	19,370	0,0001	3,92	2,13-7,19
ТКИМ \geq 0,9 мм	0,806 \pm 0,337	5,719	0,017	2,34	1,16-4,33

Таким образом, можно предположить наличие различных фенотипов возраст-ассоциированных изменений стенки артерий: первый из них представлен, в основном, повышением жесткости стенки, второй – проявлениями атеросклероза. В ряде случаев наблюдаются признаки обоих фенотипов. Можно предположить, что развитие процессов по одному или другому сценарию определяется генетическими особенностями и набором ФР. В этой связи важным представляется изучение взаимосвязи параметров состояния сосудистой стенки с традиционными и новыми ФР.

3.2. Связь состояния артериальной стенки с традиционными и новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в двух возрастных группах

3.2.1. Связь основных характеристик стенки артерий с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Выраженность изменений артериальной стенки в младшем возрасте связана с бременем традиционных ФР (таблица 7).

Таблица 7. Распространенность изменений сосудистой стенки у лиц младшего возраста с низким и высоким бременем ФР

Показатель	Младшие с 0-1 ФР (n=82)	Младшие с ≥ 2 ФР (n=62)	p
СРПВ > 10 м/с, %	7,9	24,1	0,01
ТКИМ $\geq 0,9$ мм, %	3,9	13,8	0,038
АСБ > 0, %	9,0	39,7	0,0001
ЭЗВД < 10%, %	9,2	48,3	0,0001

При этом старший возраст также имеет большое значение. Даже в случае минимального бремени ФР в старшей группе изменения артериальной стенки выражены сильнее. Мы наблюдаем это при сравнении старшей (n=52) и младшей (n=82) подгрупп у лиц с 0-1 ФР (рисунок 7).

При этом структура ФР не отличалась в обеих подгруппах. Единственным ФР в большинстве случаев была ГХС (в 45,1% случаев в младшей и 55,8% в старшей группе, p=0,231). Другие традиционные ФР встречались достаточно редко (АГ: 1,2% vs 3,7% (p=0,329), ожирение 3,7% vs 3,6% (p=0,955), курение 2,4% vs 1,9% (p=0,841), ОН 24,3% vs 14,6 (p=0,145) в младшей и старшей группах, соответственно.

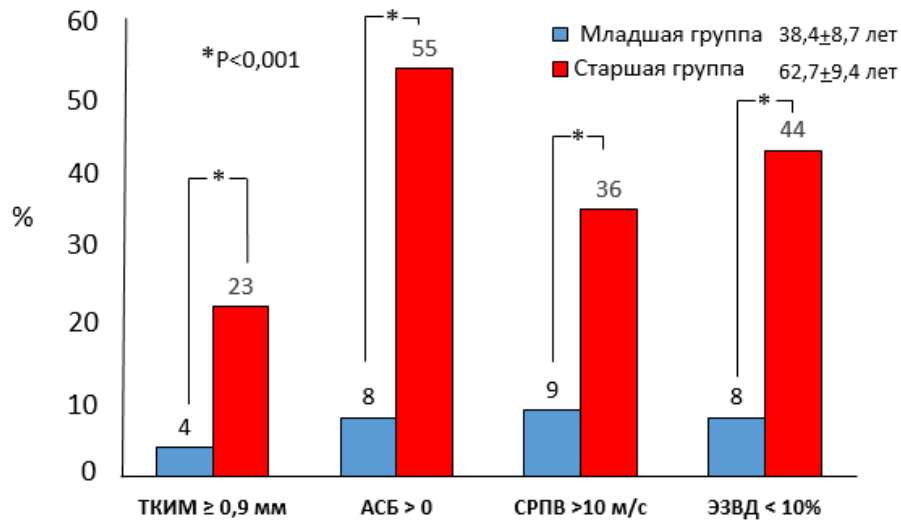


Рис. 7. Состояние артериальной стенки у пациентов с 0-1 традиционным ФР в разных возрастных группах

Влияние на состояние артериальной стенки такого ФР, как возраст сопоставимо по своему значению с влиянием высокого бремени других традиционных ФР (таблица 8).

Таблица 8. Частота изменений артериальной стенки у лиц младшего возраста с высоким бременем ФР и старшего возраста с низким бременем ФР

Показатель	Старшие с 0-1 ФР (n=52)	Младшие с ≥ 2 ФР (n=62)	p
СРПВ > 10 м/с, %	36,2	24,1	0,183
ТКИМ $\geq 0,9$ мм, %	23,4	13,8	0,207
АСБ > 0, %	55,3	39,7	0,112
ЭЗВД < 10%, %	44,4	48,3	0,699

В старшей группе проявления атеросклероза (увеличение ТКИМ и наличие АСБ) встречались чаще у тех, кто имел высокое бремя традиционных ФР. Повышение артериальной жесткости и ЭД не зависели от бремени традиционных ФР (таблица 9).

Таблица 9. Частота изменений артериальной стенки у лиц старшего возраста с высоким и низким бременем ФР

Показатель	0-1 ФР (n=52)	≥ 2 ФР (n=107)	p
СРПВ>10 м/с, %	36,2	50,5	0,102
ТКИМ≥0,9 мм,%	23,4	43,7	0,015
АСБ>0,%	55,3	79,6	0,003
ЭЗВД<10%,%	44,4	49,5	0,572

Результаты изучения связи параметров артериальной стенки и традиционных ФР представлены в таблице 10.

Таблица 10. Связь состояния артериальной стенки и традиционных ФР. Значение коэффициента корреляции Спирмена (n=303)

	СРПВ	ТКИМ	АСБ	ЭЗВД
Возраст	0,45 (p<0,001)	0,68 (p<0,001)	0,58 (p<0,001)	-0,28(p<0,001)
САД	0,35(p<0,001)	0,39(p<0,001)	0,36 (p<0,001)	-0,41 (p<0,001)
ДАД	0,22(p<0,001)	0,18 (p=0,003)	0,16 (p=0,008)	-0,29 (p<0,001)
ОТ	0,31(p<0,001)	0,34 (p<0,001)	0,20 (p<0,001)	-0,30 (p<0,001)
ИМТ	0,28(p<0,001)	0,29(p<0,001)	0,17 (p=0,003)	-0,27 (p<0,001)
ОХС	0,22(p<0,001)	0,25 (p<0,001)	0,21 (p<0,001)	-0,09 (p=0,113)
ХСЛНП	0,17(p=0,004)	0,20 (p<0,001)	0,18 (p=0,003)	-0,11 (p=0,007)
ХСЛВП	-0,13(p=0,028)	-0,16 (p=0,007)	-0,12 (p=0,04)	0,28 (p<0,001)
ТГ	0,38(p<0,001)	0,44 (p<0,001)	0,30 (p<0,001)	-0,28 (p<0,001)
ГН	0,37(p<0,001)	0,35 (p<0,001)	0,31 (p=0,015)	-0,16 (p=0,005)
Количество ФР	0,36(p<0,001)	0,39 (p<0,001)	0,41(p<0,001)	0,26 (p=0,001)

Как мы видим, в общей группе состояние артериальной стенки связано практически со всеми изучаемыми ФР. Принимая во внимание имеющиеся данные об уменьшении с возрастом роли традиционных ФР в развитии ССЗ, мы проанализировали характер взаимосвязи ФР с параметрами артериальной стенки в двух возрастных группах (таблица 11)

Таблица 11. Связь параметров артериальной стенки и традиционных ФР в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ		ТКИМ	
	младшие	старшие	младшие	старшие
Возраст	0,48 (p<0,001)	0,05 (p=0,477)	0,52(p<0,001)	0,43(p<0,001)
САД	0,25 (p=0,003)	0,21 (p=0,011)	0,38(p<0,001)	0,23 (p=0,004)
ДАД	0,31(p<0,001)	0,07 (p=0,371)	0,35 (p<0,001)	0,04 (p=0,645)
ОТ	0,29(p<0,001)	0,12(p=0,131)	0,47 (p<0,001)	0,02 (p=0,767)
ИМТ	0,36(p<0,001)	0,12(p=0,157)	0,46 (p<0,001)	0,05 (p=0,562)
ОХС	0,30(p<0,001)	0,06(p=0,456)	0,36 (p<0,001)	0,05 (p=0,561)
ХСЛНП	0,25(p=0,004)	0,02(p=0,807)	0,33 (p<0,001)	-0,02 (p=0,849)
ХСЛВП	-0,12(p=0,157)	-0,05(p=0,567)	-0,27 (p=0,001)	-0,03 (p=0,747)
ТГ	0,43(p<0,001)	0,22(p=0,006)	0,60 (p<0,001)	0,22 (p=0,009)
ГН	0,33(p<0,001)	0,23(p=0,004)	0,21 (p=0,015)	0,20 (p=0,015)
Количество ФР	0,38 (p<0,001)	0,20 (p=0,014)	0,44 (p<0,001)	0,26 (p=0,001)
	АСБ		ЭЗВД	
	младшие	старшие	младшие	старшие
Возраст	0,43 (p<0,001)	0,27 (p<0,001)	-0,19(p=0,024)	-0,19 (p=0,019)
САД	0,25 (p=0,003)	0,29 (p<0,001)	-0,46 (p<0,001)	-0,28 (p<0,001)
ДАД	0,20 (p=0,020)	0,15 (p=0,074)	-0,45 (p<0,001)	-0,14 (p=0,083)
ОТ	0,21 (p=0,016)	-0,02 (p=0,8)	-0,42(p<0,001)	-0,12 (p=0,148)
ИМТ	0,20 (p=0,019)	0,02 (p=0,8)	-0,34 (p<0,001)	-0,17 (p=0,046)
ОХС	0,20 (p=0,018)	0,10 (p=0,240)	-0,22(p=0,01)	0,07 (p=0,423)
ХСЛНП	0,18 (p=0,033)	0,06 (p=0,437)	-0,26 (p=0,002)	0,08 (p=0,354)
ХСЛВП	-0,18 (p=0,033)	-0,04(p=0,665)	0,39 (p<0,001)	0,16 (p=0,061)
ТГ	0,31 (p<0,001)	0,12 (p=0,158)	-0,28 (p=0,001)	-0,19 (p=0,019)
ГН	0,18 (p=0,038)	0,18 (p=0,025)	0,07 (p=0,44)	-0,17 (p=0,037)
Количество ФР	0,34 (p<0,001)	0,33 (p<0,001)	-0,47(p=0,011)	-0,21 (p=0,011)

Обращает на себя внимание тот факт, что в младшей группе практически все ФР связаны с состоянием артериальной стенки. В это же время, в старшей группе большинство из них эту связь утрачивает. Как мы видим, только САД связано со всеми параметрами артериальной стенки в обеих возрастных группах. В старшей

группе показатели липидного обмена и метаболического статуса (ОХС, ХСЛНП, ХСЛВП, ОТ) утрачивают связь с параметрами артериальной стенки или связь ослабевает (к примеру, связь уровня ТГ с СРПВ и ТКИМ).

Аналогичные выводы можно сделать и на основе результатов анализа взаимосвязи параметров состояния артериальной стенки, представляющих собой дискретные величины, с частотой традиционных ФР (таблица 12).

Традиционными ФР, связанными с нарушением всех изучаемых параметров артериальной стенки, в общей группе можно считать АГ, ГГН, СД2. ГХС связана со всеми, за исключением ТКИМ, ожирение достоверно связано только с наличием АСБ и ЭД.

Таблица 12. Связь параметров состояния артериальной стенки и традиционных ФР в общей группе

	СРПВ \leq 10 м/с (n= 194)	СРПВ $>$ 10 м/с (n=88)	p	ТКИМ $<$ 0,9 мм (n=219)	ТКИМ \geq 0,9 мм (n=67)	p
Возраст, M \pm SD	40,1\pm8,6	48,5\pm5,8	<0,001	48,4 \pm 12,2	61,4 \pm 11,6	<0,001
Мужчин, %	33,5	37,5	0,517	31,1	41,7	0,11
Курение, %	17	26,1	0,084	17,4	25,4	0,161
АГ, %	21,1	36,3	0,009	19,6	46,3	<0,001
ГХС, %	62,9	75	0,042	65,7	71,6	0,363
ГГН, %	18	36,3	0,009	16,4	43,3	<0,001
СД2, %	11,9	30,7	<0,001	10	41,8	<0,001
Ожирение, %	24,7	25	0,963	21,9	29,9	0,195
ОН, %	23,4	18,6	0,4	22,2	20	0,701
	АСБ нет (n=148)	АСБ есть (n=138)	p	ЭЗВД \geq 10% (n= 175)	ЭЗВД $<$ 10% (n=105)	p
Возраст, M \pm SD	44,3 \pm 11,7	59,2 \pm 10,1	<0,001	48,2 \pm 12,6	56,8 \pm 12,3	<0,001

Мужчин,%	33	34	0,865	31	40	0,122
Курение, %	16,2	22,5	0,182	17	24	0,18
АГ,%	12,2	40,6	<0,001	16	43,8	<0,001
ГХС,%	60,1	74,6	0,009	63	76	0,019
ГГН,%	12,8	33,3	<0,001	19	30	0,029
СД2,%	7,4	28,3	<0,001	13	26	0,01
Ожирение,%	19	29	0,046	17	35	<0,001
ОН,%	24,3	19	0,278	21,5	23,3	0,731

Результаты отдельного анализа в младшей и старшей группах представлены в таблице 13.

Таблица 13. Связь параметров состояния артериальной стенки и ФР в двух возрастных группах

А.

	Младшие			Старшие		
	СРПВ \leq 10 м/с (n= 114)	СРПВ $>$ 10 м/с (n=20)	p	СРПВ \leq 10 м/с (n=80)	СРПВ $>$ 10 м/с (n=68)	p
Возраст, M \pm SD	40,1\pm8,6	48,5\pm5,8	<0,001	59,9 \pm 6,9	61,0 \pm 8,7	0,39
Мужчин,%	26,3	10,0	0,076	43,8	45,6	0,823
Курение, %	19,3	30	0,305	13,8	25	0,084
АГ,%	14,0	35,0	0,042	31,3	36,8	0,482
ГХС,%	57,9	80,0	0,048	70,0	73,5	0,635
ГГЛ,%	8,8	25	0,068	31,2	39,7	0,245
СД2,%	3,5	20	0,025	23,8	33,8	0,1781
Ожирение,%	22,8	30	0,501	27,5	23,5	0,582
ОН,%	27,4	10,5	0,077	16,7	20,9	0,516
	Младшие			Старшие		
	АСБ нет (n=106)	АСБ есть (n=30)	p	АСБ нет (n=42)	АСБ есть (n= 108)	p

Возраст, М±SD	39,0±8,6	47,8±6,1	0,003	57,8±6,4	62,3±8,6	<0,001
Мужчин,%	29,2	13,3	0,058	43,0	40,0	0,784
Курение, %	16,0	33,3	0,051	17,1	19,0	0,693
АГ,%	12,2	40	0,002	12,1	41,2	0,003
ГХС,%	58,5	73,3	0,13	64,4	75,2	0,201
ГГЛ,%	7,6	20,0	0,075	26,1	37,2	0,2
СД2,%	2,8	16,7	0,016	19,0	31,5	0,115
Ожирение,%	17,0	43,3	0,005	24,2	25,0	0,879
ОН,%	25,2	23,3	0,830	22,0	17,7	0,568

Б.

	Младшие			Старшие		
	ТКИМ<0,9 мм (n=125)	ТКИМ≥ 0,9 мм (n=11)	p	ТКИМ < 0,9 мм (n=94)	ТКИМ≥ 0,9 мм (n=56)	p
Возраст, М±SD	40,6±8,9	43,9±9,2	0,245	58,8±7,3	64,8±8,6	<0,001
Мужчин,%	25,0	36,3	0,425	39,4	42,8	0,674
Курение, %	19,2	27,3	0,543	14,9	25,0	0,133
АГ,%	16,0	45,5	0,039	24,5	46,4	0,007
ГХС,%	60,0	81,8	0,123	73,4	69,7	0,622
ГГЛ,%	8,8	27,3	0,117	26,6	46,4	0,015
СД2,%	3,2	36,3	0,004	19,2	42,9	0,004
Ожирение,%	21,6	36,0	0,299	22,3	28,6	0,397
ОН,%	26,8	0	0,001	16,1	23,6	0,269
	Младшие			Старшие		
	ЭЗВД≥ 10% (n= 99)	ЭЗВД<10% (n=38)	p	ЭЗВД≥ 10% (n= 76)	ЭЗВД< 10% (n=70)	p
Возраст, М±SD	39,8±8,9	44,3±7,8	0,008	59,1±7,1	62,9±9,0	0,006
Мужчин,%	22	37	0,1	42	41	0,934
Курение, %	16	31	0,067	18	20	0,809
АГ,%	9	46	<0,001	25	43	0,023
ГХС,%	55	86	<0,001	74	71	0,761

ГГЛ,%	11	9	0,665	29	41	0,116
СД2,%	5	9	0,475	24	34	0,157
Ожирение,%	15	46	<0,001	18	30	0,103
ОН,%						

В младшей группе повышенная жесткость артерий (СРПВ>10м/с) связана с АГ (p=0,042), ГХС (p=0,048), СД2 (p=0,025), утолщение стенки (ТКИМ >0,9мм) – с АГ(p=0,039), СД2 (p=0,004), ОН (p=0,001), наличие АСБ ассоциировано с АГ (p=0,002), СД2 (p=0,016), ожирением (p=0,005), ЭД (ЭЗВД<10%) с АГ (p<0,001), ГХС (p<0,001), ожирением (p<0,001). В старшей группе отмечается взаимосвязь утолщения стенки с АГ (p=0,007), ГГЛ (p=0,015), СД2 (p=0,004), наличия АСБ с АГ (p=0,003), сниженной ЭЗВД с АГ (p=0,023). СРПВ в старшей группе не выявила значимой взаимосвязи ни с одним из изучавшихся ФР. На этом основании можно сделать три вывода: в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение бремени традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается; АГ является «универсальным» ФР, в наибольшей степени связанным с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе; СРПВ в старшем возрасте в наименьшей степени связана с традиционными ФР.

Можно предположить, что определенную роль в изменении артериальной стенки с возрастом играют другие, в том числе новые, ФР.

3.2.2. Связь основных характеристик стенки артерий с новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в двух возрастных группах

Характеристика новых ФР в младшей и старшей группах представлена в таблице 14.

Таблица 14. Характеристика новых ФР в двух возрастных группах

Показатель	Общая группа (n= 303)	Младшие (n= 144)	Старшие (n= 159)	p
Возраст (лет), M±SD	51,5±13,3	40,9±8,7	61,1±8,5	<0,001
АпоА1 (мг/дл), M±SD	172,7±30,4	173,9±29,7	171,6±31,1	0,521
↓АпоА1(%)	33,9	30,1	36,7	0,304
АпоВ (мг/дл),M±SD	106,7±30,3	100,1±28,0	112,9±31,1	<0,001
↑АпоВ(%)	11,4	3,6	18,7	<0,001
ЛП(а) (мг/дл), Мед. (Нкв-Вкв)	12(4,5-37,0)	11(4-36)	14(5,2-40,5)	0,219
↑ЛП(а) (%)	28,4	26,9	29,8	0,581
Г2Ч (ммоль/л),M±SD	5,7±1,8	5,3±1,4	6,1±2,1	0,001
НТГ(%)	10,4	4,6	17,1	0,001
НВА1с (%),M±SD	5,48±0,96	5,17±0,71	5,77±1,06	<0,001
↑ НВА1с(%)	16,2	5,0	26,3	<0,001
НОМА,Мед. (Нкв-Вкв)	1,83(1,31-2,93)	1,7(1,19-2,52)	2,03(1,41-3,22)	0,01
↑НОМА(%)	32,5	26,1	38,6	0,028
Креатинин (мкмоль/л),M±SD	84,8±15,8	81,1±14,9	88,2±15,9	<0,001
↑ Креатинин (%)	3,7	1,4	5,7	0,035
Мочевина (ммоль/л),M±SD	5,69±1,54	5,22±1,31	6,13±1,61	<0,001
↑Мочевина (%)	6,0	1,4	10,3	<0,001
АМ (мг/л),Мед. (Нкв-Вкв)	8(5-14)	7(5-12)	9,5(5-16)	0,014
АУ(%)	6,8	1,8	11,1	0,002
ФВБ (%),M±SD	103,81±35,15	93,1±26,7	113,4±36,0	<0,001
↑ФВБ (%)	3,79	0	7,2	<0,001
Гомоцистеин (мкмоль/л), M±SD	12,9±4,2	12,5±5,0	13,4±3,2	0,075
↑Гомоцистеин (%)	14,7	13,5	15,8	0,600
NT-proBNP (пг/мл),Мед. (Нкв-Вкв)	46,6(24,5-88)	39,4(17,8-60,3)	62,0(33,2-100,7)	<0,001
↑ NT-proBNP (%)	9,2	3,5	14,5	<0,001

Примечание: p-при сравнении младших и старших

В старшей группе достоверно чаще встречались нарушения основных показателей углеводного обмена (НТГ, повышение НВА1с, ИР), чаще было

выявлено повышение АпоВ, нарушение функции почек (повышение уровней креатинина, мочевины, АУ), повышение содержания ФВБ, NT-proBNP. Отличные от нормальных значения ЛП(а), АпоА1, гомоцистеина в старшей группе по частоте не отличались от младшей. Среди новых ФР чаще других в старшей группе встречались: ИР, НТГ, ↑АпоВ, ↑ NT-proBNP. Возникал вопрос, насколько новые ФР определяют изменения сосудистой стенки с возрастом.

Результаты изучения взаимосвязи состояния артериальной стенки и новых факторов риска ССЗ с помощью корреляционного анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15. Связь состояния артериальной стенки и некоторых новых ФР ССЗ в общей группе. Значение коэффициента корреляции Спирмена (n=303)

	СРПВ	ТКИМ	АСБ	ЭЗВД
АпоА1	0,02 (p=0,707)	-0,12 (p=0,043)	0,001 (p=0,999)	0,12 (p=0,04)
АпоВ	0,29 (p<0,001)	0,28 (p<0,001)	0,31 (p<0,001)	-0,21 (p<0,001)
Лп(а)	-0,04 (p=0,503)	0,01(p=0,954)	0,06 (p=0,344)	0,03 (p=0,677)
НвА1с	0,23 (p<0,001)	0,42 (p<0,001)	0,30 (p<0,001)	-0,21 (p<0,001)
Г2Ч	0,23 (p<0,001)	0,26(p<0,001)	0,22 (p<0,001)	-0,18 (p=0,007)
НОМА	0,33 (p<0,001)	0,29 (p<0,001)	0,18 (p=0,003)	-0,34 (p<0,001)
Гомоцистеин	0,22 (p<0,001)	0,08 (p=0,177)	0,08 (p=0,202)	-0,12 (p=0,063)
ФВБ	0,22 (p<0,001)	0,28 (p<0,001)	0,30 (p<0,001)	-0,15 (p=0,012)
АМ	0,18 (p=0,008)	0,21(p=0,001)	0,20 (p=0,002)	-0,25 (p<0,001)
Креатинин	0,15 (p=0,01)	0,16 (p=0,006)	0,15 (p=0,012)	-0,10 (p=0,1)
Мочевина	0,23(p<0,001)	0,29 (p<0,001)	0,20 (p<0,001)	-0,17 (p=0,004)
NT-proBNP	0,21(p<0,001)	0,34 (p<0,001)	0,30 (p<0,001)	-0,14 (p=0,023)

В общей группе практически все новые ФР связаны с параметрами сосудистой стенки. Исключение составляют лишь Лп(а), который не демонстрирует связи ни с одним параметром, гомоцистеин, коррелирующий лишь с СРПВ, АпоА1, слабо коррелирующий с ТКИМ и ЭЗВД, креатинин, не коррелирующий с ЭЗВД. Притом, для каждого параметра сосудистой стенки

можно выделить ФР, имеющие с ним наиболее сильную взаимосвязь. Для СРПВ – это НОМА и АпоВ, для ТКИМ – НвА1с, АпоВ, НОМА, NT-proBNP, для АСБ – АпоВ, ФВБ, NT-proBNP, для ЭЗВД – НОМА и уровень альбумина в моче (АМ). Констатируя наличие такой связи, следует помнить, что практически все изучаемые ФР изменяются с возрастом, также как и показатели артериальной стенки. Результаты аналогичного анализа в двух разных возрастных группах представлены в таблице 16.

Таблица 16. Связь параметров состояния артериальной стенки и некоторых новых ФР ССЗ в двух возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ		АСБ	
	младшие	старшие	младшие	старшие
АпоА1	0,04(p=0,667)	0,07 (p=0,391)	0,04 (p=0,679)	0,05(p=0,574)
АпоВ	0,32(p<0,001)	0,17 (p=0,046)	0,25(p=0,004)	0,21(p=0,01)
Лп(а)	-0,04(p=0,668)	-0,12(p=0,171)	-0,02(p=0,8)	0,03(p=0,682)
НвА1с	-0,01(p=0,923)	0,18(p=0,03)	0,17(p=0,052)	0,20(p=0,013)
Г2Ч	0,15(p=0,094)	0,17(p=0,091)	0,07(p=0,423)	0,13(p=0,191)
НОМА	0,35(p<0,001)	0,24(p=0,005)	0,21(p=0,017)	0,11(p=0,19)
Гомоцистеин	0,09 (0,335)	0,21(p=0,013)	-0,04(p=0,669)	-0,04(p=0,597)
ФВБ	0,26 (p=0,003)	-0,06(p=0,937)	0,13(p=0,139)	0,25(p=0,003)
Креатинин	0,02 (p=0,787)	0,05(p=0,538)	0,04 (p=0,671)	0,07 (p=0,392)
Мочевина	0,16 (p=0,068)	0,08 (p=0,345)	0,11(p=0,03)	0,07(p=0,38)
АМ	0,05(p=0,65)	0,21(p=0,018)	0,04(p=0,707)	0,27(p=0,003)
NT-proBNP	0,14(p=0,112)	0,15(p=0,061)	0,30(p<0,001)	0,15(p=0,07)
	ТКИМ		ЭЗВД	
	младшие	старшие	младшие	старшие
АпоА1	-0,10 (p=0,246)	-0,09(p=0,307)	0,08 (p=0,385)	0,17(p=0,049)
АпоВ	0,42 (p<0,001)	0,05(p=0,552)	-0,27 (p=0,002)	-0,10(p=0,224)
Лп(а)	-0,01(p=0,986)	-0,11(p=0,216)	0,06 (p=0,486)	0,04 (p=0,667)
НвА1с	0,22 (p=0,01)	0,31(p<0,001)	-0,10 (p=0,241)	-0,22(p=0,009)
Г2Ч	0,12 (p=0,171)	0,14(p=0,142)	-0,11(p=0,227)	-0,18(p=0,075)

НОМА	0,39 (p<0,001)	0,14(p=0,102)	-0,39 (p<0,001)	-0,28(p=0,002)
Гомоцистеин	0,15 (p=0,09)	0,02(p=0,772)	-0,09 (p=0,316)	-0,07(p=0,413)
ФВБ	0,08 (p=0,353)	0,15(p=0,07)	-0,14 (p=0,126)	-0,11(p=0,185)
Креатинин	0,11(p=0,217)	0,01 (p=0,934)	-0,13 (p=0,121)	0,02 (p=0,791)
Мочевина	0,18 (p=0,035)	0,16 (p=0,047)	-0,08 (p=0,342)	-0,14 (p=0,108)
АМ	0,07(p=0,452)	0,26(p=0,004)	-0,15 (p=0,13)	-0,30 (p=0,001)
NT-proBNP	0,22 (p<0,011)	0,24(p=0,003)	-0,06 (p=0,501)	-0,15(p=0,078)

Лишь немногие ФР играют роль в обеих возрастных группах. В наибольшей степени это касается НОМА, НвА1с, АпоВ. При этом сила связи в старшей и младшей группе может отличаться. Так, НвА1с демонстрирует более сильную связь с ТКИМ в старшей группе ($r=0,31$) по сравнению с младшей ($r=0,22$), а НОМА и АпоВ сильнее связаны с параметрами сосудистой стенки в младшей группе. Такой маркер риска, как АМ, связан со всеми параметрами артериальной стенки только в старшей группе. Важным наблюдением является то, что различные изучаемые параметры сосудистой стенки связаны с разными кластерами ФР, что и может объяснять различные фенотипы изменений.

Поскольку известно, что действие большинства ФР опосредовано усилением ХВВ и ОС, главных ускорителей как старения, так и развития ССЗ, мы изучили связь маркеров воспаления и ОС с изменениями артериальной стенки у наших пациентов.

3.3. Связь состояния артериальной стенки с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса в двух возрастных группах

3.3.1. Характеристика маркеров воспаления и окислительного стресса в двух возрастных группах

В исследуемой группе СОЭ измерялась у 295 человек, С-РБ – у 292, ФБГ – у 294, ИЛ-6 – у 268, МДА – у 200 пациентов. Результаты приведены в таблице 17.

Поскольку МДА превышал значения нормы лишь у 3 пациентов, в таблице представлена частота превышения этим показателем медианного значения (3,0 мкмоль/л).

Таблица 17. Характеристика маркеров воспаления и ОС в двух возрастных группах

Показатель	Общая группа	Младшие	Старшие	p
С-РБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	2,3(1,6-3,9)	2,1(1,5-3,1)	2,7(1,7-4,2)	0,257
↑ С-РБ(%)	17,1	15,6	18,5	0,504
ФБГ (г/л), M±SD	3,33±0,61	3,19±0,55	3,44±0,65	<0,001
↑ ФБГ(%)	11,2	6,5	16,8	0,005
ИЛ-6 (пг/мл), Мед.(Нкв-Вкв)	2 (0,5-3,7)	1,6 (0,5-2,5)	2(0,5-3,9)	0,580
↑ ИЛ-6 (%)	12,7	16,2	9,4	0,098
СОЭ (мм/ч), Мед.(Нкв-Вкв)	8 (5-12)	7 (4-11)	9 (5-13)	0,056
↑ СОЭ (%)	12,5	10,0	14,7	0,224
МДА (мкмоль/л),M±SD	3,16±0,90	3,19±0,95	3,13±0,86	0,677
МДА>Мед (%)	51,0	59,9	48,7	0,459

Примечание: p-при сравнении младших и старших

В большинстве случаев показатели не превышали нормальных значений. Старшая группа отличалась от младшей лишь более высоким уровнем ФБГ и более высокой частотой его повышенных значений.

Следующим шагом стало изучение взаимосвязи этих показателей с характеристиками артериальной стенки.

3.3.2. Связь состояния артериальной стенки с маркерами окислительного стресса и хронического воспаления

Результаты корреляционного анализа связи изучаемых характеристик артериальной стенки и маркеров ХВВ и ОС в двух возрастных группах приведены в таблице 18.

Таблица 18. Связь состояния артериальной стенки с маркерами ОС и ХВВ в общей группе. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ	ТКИМ	АСБ	ЭЗВД
С-РБ	0,20(p<0,001)	0,18 (p=0,03)	0,24 (p<0,001)	-0,26 (p<0,001)
ФБГ	0,23(p<0,001)	0,24 (p<0,001)	0,22 (p<0,001)	-0,11(p=0,065)
ИЛ-6	-0,06(p=0,363)	-0,14(p=0,031)	-0,002 (p=0,968)	-0,10 (p=0,117)
СОЭ	0,09 (p=0,146)	0,19(p=0,001)	0,22 (p<0,001)	-0,10 (p=0,115)
МДА	0,05 (p=0,477)	-0,02 (p=0,822)	0,04 (p=0,582)	0,07 (p=0,323)

Как и следовало ожидать, наиболее достоверную и сильную связь с параметрами сосудистой стенки демонстрируют С-РБ и ФБГ. Вызывает удивление тот факт, что ИЛ-6, который признан провоспалительным цитокином, показывает статистически достоверную отрицательную связь с СРПВ и ТКИМ. МДА не коррелирует ни с одним из показателей.

При проведении аналогичного анализа в различных возрастных группах (таблица 19) мы вновь отмечаем определенные отличия.

Таблица 19. Связь состояния артериальной стенки с маркерами ОС и ХВВ в двух возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ		АСБ	
	младшие	старшие	младшие	старшие
С-РБ	0,09 (p=0,296)	0,18 (p=0,03)	0,20(p=0,024)	0,17 (p=0,045)
ФБГ	0,33 (p<0,001)	0,04(p=0,632)	0,24(p=0,006)	0,05(p=0,544)
ИЛ-6	-0,14(p=0,128)	-0,06(p=0,482)	-0,06(p=0,526)	-0,01(p=0,887)
СОЭ	0,21 (p=0,016)	-0,05 (p=0,537)	0,15 (p=0,095)	0,16 (p=0,054)
МДА	0,27 (p=0,014)	-0,08 (p=0,397)	0,05 (p=0,607)	-0,03 (p=0,727)
	ТКИМ		ЭЗВД	
	младшие	старшие	младшие	старшие
С-РБ	0,34 (p<0,001)	0,17(p<0,043)	-0,29 (p<0,001)	-0,20 (p=0,018)
ФБГ	0,32(p<0,001)	0,09 (p=0,303)	-0,19 (p=0,032)	0,01 (p=0,988)
ИЛ-6	-0,21(p=0,022)	-0,11(p=0,212)	-0,09 (p=0,339)	-0,09 (p=0,316)

СОЭ	0,11 (p=0,196)	0,15 (p=0,068)	-0,11 (p=0,229)	-0,06 (p=0,497)
МДА	0,14 (p=0,197)	-0,12 (p=0,217)	0,13 (p=0,247)	-0,0009 (p=0,993)

В младшей группе С-РБ больше связан с ТКИМ и ЭЗВД, меньше с количеством АСБ, с СРПВ значимой связи не выявлено. ФБГ в младшей группе демонстрирует связь со всеми параметрами сосудистой стенки. Дальнейшего изучения требует выявленная обратная взаимосвязь уровня ИЛ-6 с ТКИМ. МДА в нашем исследовании, в основном, не демонстрирует связи с состоянием сосудистой стенки, за исключением его значимой положительной связи с СРПВ в младшей группе.

В старшей группе мы обнаруживаем снижение роли маркеров воспаления, где лишь С-РБ связан с изучаемыми характеристиками сосудистой стенки, а другие маркеры ХВВ (ФБГ, СОЭ) не демонстрируют связь с морфо-функциональными изменениями артерий. Таким образом, можно сделать следующий вывод: связь воспаления и состояния артериальной стенки в старшем возрасте ослабевает.

Поскольку одним из важнейших источников хронического воспаления и ремоделирования сосудистой стенки служит активация РААС, представлялось важным изучить связь активности ее компонентов с маркерами воспаления и состоянием артерий. Кроме этого, несомненный интерес вызывал вопрос о связи возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки с уровнем гормонов, которые в экспериментальных работах доказали свою роль в процессах старения.

3.4. Связь состояния артериальной стенки с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных со старением

3.4.1. Характеристика активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в двух возрастных группах

Состояние активности РААС характеризовалось АРП, уровнем альдостерона и их соотношением. Результаты получены для 272 человек и представлены в

таблице 20. Повышенным считалась АРП $>1,9$ нг/мл/час, соотношение Альдостерон/АРП $>30,0$. Поскольку пациентов с повышенным уровнем альдостерона (>355 пг/мл) не было, оценивалось количество человек, у которых альдостерон превышал медианное значение (≥ 75 пг/мл).

Таблица 20. Характеристика активности РААС в двух возрастных группах

Показатель	Общая группа	Младшие	Старшие	p
АРП (нг/мл/ч), Мед.(Нкв-Вкв)	1,04 (0,56-1,8)	1,08(0,64-1,86)	0,96(0,49-1,8)	0,707
↑ АРП(%)	22,6	22,3	22,9	0,904
Альдостерон (пг/мл), Мед.(Нкв-Вкв)	75,5(41-120,5)	82(49-143)	63(37-102)	0,004
Альдостерон>Мед (%)	50,0	58,9	42,0	0,005
Альдостерон/АРП, Мед.(Нкв-Вкв)	7,85(3,52-13,76)	8,16(4,39-14,44)	7,36(3,23-13,54)	0,471
↑ Альдостерон/АРП, (%)	10,0	12,9	11,6	0,471

Примечание: p-при сравнении младших и старших

В старшей возрастной группе по сравнению с младшей мы наблюдаем более низкий уровень альдостерона, что согласуется с представлениями о динамике уровня гормонов с возрастом. АРП и соотношение Альдостерон/АРП в старшей группе не отличаются от младшей.

3.4.2. Связь состояния артериальной стенки с активностью РААС в двух возрастных группах

Результаты изучения связи состояния артериальной стенки с активностью РААС в различных возрастных группах представлены в таблице 21.

Таблица 21. Связь активности РААС и основных характеристик артериальной стенки в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	АРП		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	-0,05(p=0,415)	-0,09 (p=0,342)	0,05 (p=0,549)
ТКИМ	-0,06(p=0,331)	0,03(p=0,717)	-0,06(p=0,474)
АСБ	0,04(p=0,535)	0,02(p=0,795)	0,12(p=0,142)
ЭЗВД	0,06 (p=0,330)	0,09 (p=0,309)	0,02 (p=0,848)
	Альдостерон		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	-0,1 (p=0,120)	-0,06(p=0,516)	-0,01 (p=0,910)
ТКИМ	-0,09 (p=0,169)	0,03 (p=0,767)	-0,05 (p=0,563)
АСБ	-0,04 (p=0,5)	0,03 (p=0,763)	0,07 (p=0,445)
ЭЗВД	0,07(p=0,257)	0,13 (p=0,158)	-0,03 (p=0,678)
	Альдостерон/АРП		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	-0,04 (0,480)	-0,02(0,844)	-0,05(0,562)
ТКИМ	0,003 (0,96)	-0,03(0,729)	0,06(0,509)
АСБ	-0,05 (0,384)	0,02 (0,869)	-0,06(0,466)
ЭЗВД	-0,005 (0,936)	-0,03(0,748)	-0,01 (0,908)

В нашем исследовании ни один из изучаемых компонентов РААС не выявил связи с параметрами артериальной стенки.

Можно предположить, что на этом этапе изменений стенки артерий ключевую роль играет не системная, а тканевая РААС, судить об активности которой в данном случае не представляется возможным.

Говоря о комплексном изучении факторов, определяющих состояние артерий, безусловно, важно изучить роль гормонов, связанных со старением и метаболическим статусом.

3.4.3. Характеристика уровня гормонов, связанных со старением, в двух возрастных группах

В окончательном анализе уровня СТГ участвовали 268 человек, ИПФР-1 – 267, ТТГ – 286, кортизола – 274. Повышенными считались следующие значения: СТГ > 10 нг/мл, ИПФР-1 > 307 нг/мл, ТТГ > 4,2 МкЕ/мл, кортизол > 535 нмоль/л. Характеристика гормонального статуса пациентов представлена в таблице 22.

Таблица 22. Характеристика уровня гормонов, определяющих метаболизм, в двух возрастных группах

Показатель	Общая группа	Младшие	Старшие	p
СТГ (нг/мл), Мед.(Нкв-Вкв)	0,49(0,12-2,0)	0,67(0,11-2,84)	0,39(0,12-1,06)	0,006
↑ СТГ(%)	0,8	1,6	0	0,040
ИПФР-1 (нг/мл), М±SD	150,8±58,6	161,9±63,2	141,0±52,6	0,004
↑ ИПФР-1(%)	2,25	3,2	1,4	0,322
ТТГ (мкЕ/мл), Мед.(Нкв-Вкв)	1,95±1,16	1,88±1,20	2,01±1,11	0,344
↑ ТТГ(%)	2,5	2,8	2,1	0,673
Кортизол (нмоль/л), М±SD	299,8±95,5	297,8±97,9	301,7±93,4	0,736
↑ Кортизол (%)	1,5	1,5	1,4	0,967

Примечание: p-при сравнении младших и старших

Как можно заметить, лиц с отклонением уровня гормонов от принятых норм мало в обеих группах. В старшей группе отмечается более низкий уровень СТГ (p=0,006) и ИПФР-1 (p=0,004), что вполне согласуется с существующими на сегодняшний день представлениями о снижении активности оси СТГ/ИПФР-1 с возрастом.

3.4.4. Связь гормонального статуса и состояния артериальной стенки в двух возрастных группах

О роли гормонального статуса в изменении стенки артерии можно судить по результатам корреляционного анализа, представленным в таблице 23.

Таблица 23. Связь гормонального статуса и состояния артериальной стенки в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СТГ		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	-0,17 (p=0,007)	-0,23 (p=0,014)	-0,008 (p=0,919)
ТКИМ	-0,13 (p=0,034)	-0,27 (p=0,003)	0,06 (p=0,476)
АСБ	0,006 (p=0,929)	-0,001(p=0,989)	0,06 (p=0,505)
ЭЗВД	0,08 (p=0,222)	0,16 (p=0,090)	-0,03 (p=0,763)
	ИПФР-1		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	-0,05 (p=0,462)	-0,12 (p=0,200)	-0,15 (p=0,081)
ТКИМ	-0,23 (p<0,001)	-0,34 (p<0,001)	-0,05 (p=0,556)
АСБ	-0,22 (p<0,001)	-0,27 (p=0,003)	-0,10 (p=0,209)
ЭЗВД	0,07 (p=0,263)	0,10 (p=0,283)	-0,05 (p=0,608)
	ТТГ		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	0,09 (p=0,127)	0,06 (p=0,51)	0,11 (p=0,217)
ТКИМ	0,11 (p=0,062)	0,11 (p=0,200)	0,04 (p=0,664)
АСБ	0,17 (p=0,005)	0,23 (p=0,008)	0,10 (p=0,235)
ЭЗВД	-0,06 (p=0,317)	-0,03 (p=0,698)	-0,05 (p=0,59)
	Кортизол		
	общая	младшие	старшие
СРПВ	0,04(p=0,485)	0,06 (p=0,504)	-0,01(p=0,866)
ТКИМ	-0,002(p=0,98)	-0,009(p=0,918)	-0,02(p=0,854)
АСБ	0,04(p=0,500)	0,02(p=0,818)	0,06(p=0,519)

ЭЗВД	-0,04(p=0,508)	-0,06(p=0,502)	-0,06(p=0,946)
------	----------------	----------------	----------------

Полученные результаты свидетельствуют о том, что: во-первых, уровень гормонов (СТГ, ИПФР-1, ТТГ) связан с параметрами артериальной стенки в общей и младшей группе, чего нельзя сказать о старшей группе. Эти данные еще раз подтверждают наши представления об уменьшении роли тех или иных ФР в старшей группе по сравнению с младшей. Во-вторых, СТГ связан с СРПВ и ТКИМ, ИПФР-1 с АСБ и ТКИМ. Важно отметить, что отрицательный характер взаимосвязи свидетельствует о «защитной» роли СТГ и ИПФР-1 в отношении патологического изменения артерий. Можно предположить, что относительное снижение уровня этих гормонов в первую очередь приводит к утолщению стенки.

ТТГ значимо связан с количеством АСБ, что согласуется с известными представлениями о гипотиреозе как ФР атеросклеротических изменений.

Одной из основных задач нашей работы следует считать изучение роли таких «анти-риск» факторов изменений артерий, как ДТЛ и АТ.

3.5. Связь параметров, характеризующих состояние артериальной стенки, с длиной теломер лейкоцитов, активностью теломеразы

3.5.1. Длина теломер лейкоцитов, активность теломеразы в исследуемых группах

ДТЛ была измерена у 297 человек. В общем ряду индивидуальных значений относительных величин длины теломер медиана составила 9,75. Теломеры считались короткими, если их длина была меньше этого значения, и длинными, если ДТЛ $\geq 9,75$. 156 человек составили группу длинных теломер, 141 человек имел короткие теломеры. При ДТЛ $< 9,25$, что соответствовало I квартили распределения, теломеры считались «самыми короткими» (n=35), при ДТЛ $> 10,25$ (IVквартиль) теломеры считались «самыми длинными» (n=42).

АТ удалось оценить у 184 человек. Медиана АТ составила 0,5. Соответственно, те люди, у кого АТ была менее 0,5, составили группу низкой АТ (n=97), у кого $АТ \geq 0,5$, вошли в группу высокой АТ (n=87). I квартиль АТ («самая низкая» АТ, n=42), соответствовала $АТ < 0,3$, IV квартиль («самая высокая» АТ, n=43), соответствовала $АТ > 0,8$. Частота коротких и длинных теломер в двух возрастных группах представлена в таб. 24.

Таблица 24. ДТЛ и АТ в различных возрастных группах

Показатель	Общая группа	Младшие	Старшие	p
ДТЛ, М±SD	9,77±0,50	9,93±0,48	9,63±0,46	<0,001
ДТЛ < 9,75 (%)	47,5	35,7	58,0	<0,001
QI ДТЛ (%)	11,8	5,0	17,8	<0,001
QIV ДТЛ (%)	14,1	23,6	5,7	<0,001
АТ, Мед.(Нкв-Вкв)	0,48(0,31-0,78)	0,55(0,34-0,79)	0,46(0,29-0,74)	0,296
АТ<0,5 (%)	52,4	47,4	56,1	0,247
QI АТ (%)	22,7	18,0	26,2	0,183
QIV АТ (%)	23,2	24,4	22,4	0,760

Как мы видим, ДТЛ можно считать возраст-ассоциированным параметром. ДТЛ в старшей группе короче, чем в младшей ($p < 0,001$), в старшей группе достоверно чаще встречаются «самые короткие» теломеры ($p < 0,001$) и достоверно реже «самые длинные» ($p < 0,001$). Взаимосвязь ДТЛ с возрастом отражена на рисунке 8.

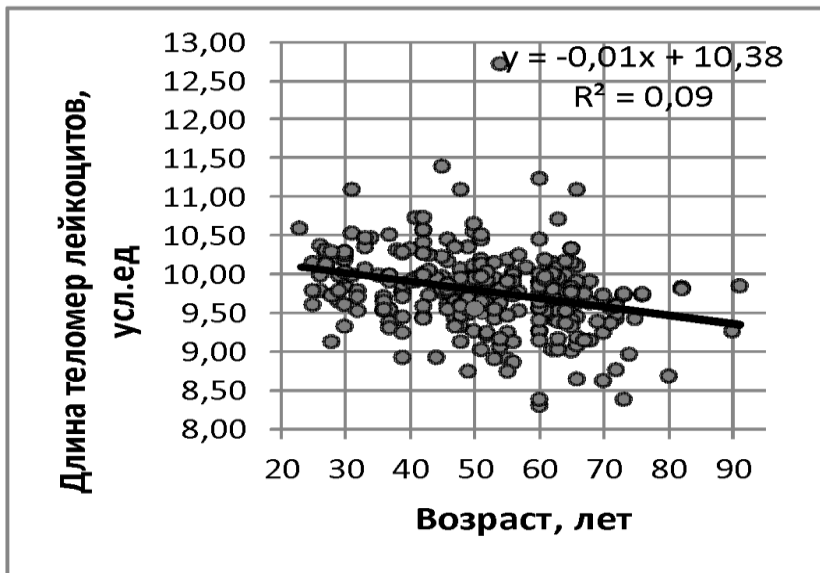


Рис. 8. Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и длины теломер лейкоцитов

АТ не проявила себя как возраст-ассоциированный параметр. Ни один из показателей, характеризующих АТ, не отличается между младшей и старшей группами.

3.5.2. Связь параметров, характеризующих состояние артериальной стенки, с длиной теломер лейкоцитов в различных возрастных группах

Результаты изучения взаимосвязи ДТЛ с характеристиками артериальной стенки представлены в таблице 25.

Таблица 25. Связь ДТЛ с параметрами состояния артериальной стенки в общей группе

	Длина теломер лейкоцитов					
	ДТ \geq 9,75 (n=156)	ДТ<9,75 (n=141)	p*	QIV ДТ (n=42)	Q1ДТ (n=35)	p**
Возраст, лет, M \pm SD	48,36 \pm 13,31	55,06 \pm 12,4	0,0001	42,4 \pm 11,5	58,4 \pm 11,1	0,000

СРПВ, м/с, M±SD	8,2±1,8	9,4±2,2	0,0001	7,6±1,9	10,1±2,5	0,0000
СРПВ>10 м/с (%)	20,7	42,7	0,0001	15,4	53,1	<0,001
ТКИМ, мм, M±SD	0,72±0,18	0,81±0,20	0,0001	0,71±0,20	0,90±0,22	0,0003
ТКИМ ≥ 0,9 мм (%)	17,1	30,6	0,008	18,4	50,0	0,006
АСБ, n, M±m	0,8±0,1	1,4±0,1	0,002	0,6±0,2	1,5±0,2	0,007
АСБ > 0 (%)	36,3	61,9	<0,001	29,0	71,9	<0,001
ЭЗВД, %, M±SD	11,1±3,4	10,4±3,4	0,1	12,0±4,2	9,9±3,9	0,043
ЭЗВД < 10% (%)	32,9	42,8	0,093	27,0	48,4	0,072

Примечание: p* при сравнении групп коротких и длинных телемер, p** при сравнении групп самых коротких и самых длинных телемер.

ДТЛ связана почти со всеми параметрами сосудистой стенки. У пациентов с длинными телемерами реже встречаются жесткие сосуды (p=0,0001), реже утолщена стенка (p=0,008), реже обнаруживаются АСБ (p=0,002). Лишь для ЭД различия между группой коротких телемер и группой длинных телемер не достигли уровня статистической значимости (p=0,093). При сравнении групп с ДТЛ, относящейся к I и IV квартили распределения, ЭЗВД достоверно выше в группе с самыми длинными телемерами (p=0,043). Учитывая то, что пациенты с длинными телемерами достоверно моложе пациентов с короткими телемерами, можно предположить, что эти отличия в показателях, характеризующих состояние сосудистой стенки, опосредованы различием в возрасте, поэтому мы проанализировали взаимосвязь ДТЛ с параметрами стенки артерии отдельно в младшей и старшей группах (таблица 26).

Таблица 26. Связь ДТЛ с состоянием артериальной стенки в различных возрастных группах

	Младшие			Старшие		
	ДТЛ ≥ 9,75 (n=90)	ДТЛ < 9,75 (n=50)	p	ДТЛ ≥ 9,75 (n=66)	ДТЛ < 9,75 (n=91)	p
Возраст, лет, M±SD	39,8±9,0	42,4±8,2	0,068	60,0±8,56	61,86±8,56	0,178
СРПВ, м/с, M±SD	7,6±1,5	8,3±1,8	0,018	9,1±1,9	9,9±2,2	0,029

СРПВ>10 м/с (%)	10,8	21,3	0,117	33,9	54,8	0,012
ТКИМ, мм, M±SD	0,63±0,14	0,68±0,17	0,06	0,83±0,15	0,88±0,18	0,073
ТКИМ ≥ 0,9 мм (%)	7,1	10,6	0,487	31,2	41,4	0,204
АСБ, n, M±m	0,29±0,09	0,49±0,11	0,172	1,6±0,2	1,9±0,2	0,355
АСБ>0, (%)	16,5	34,0	0,026	63,9	77,0	0,086
ЭЗВД, %, M±SD	11,6±3,5	11,3±2,9	0,608	10,3±3,1	9,9±3,6	0,466
ЭЗВД < 10% (%)	25,0	30,4	0,509	44,1	49,4	0,529

Примечание: p- при сравнении групп с короткими и длинными теломерами

Мы можем заметить, что как в младшей, так и в старшей группе пациенты с длинными теломерами имели более низкую СРПВ ($p=0,018$ и $p=0,029$, соответственно) и тенденцию к меньшей ТКИМ ($p=0,06$ и $p=0,073$, соответственно). Среди младших АСБ обнаруживались чаще у тех, кто имел короткие теломеры по сравнению с имевшими длинные теломеры ($p=0,026$). В старшей группе это различие не достигало уровня статистической значимости ($p=0,086$).

Среди старших жесткие артерии встречались чаще у имевших короткие теломеры по сравнению с имевшими длинные теломеры ($p=0,012$). Причем эти различия не были связаны с возрастом, так как и в младшей и в старшей группе пациенты с короткими и длинными теломерами были сопоставимы по возрасту. Это наблюдение позволяет выдвинуть предположение о том, что наличие коротких теломер связано с обоими фенотипами возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки (повышенной жесткостью и атеросклерозом), но в младшем возрасте выражена взаимосвязь с обоими типами изменений, а в старшей – преимущественно с повышением жесткости.

Не менее важным представляется изучение взаимосвязи состояния стенки артерии с другим маркером репликативного клеточного старения – АТ.

3.5.3. Связь состояния артериальной стенки с активностью теломеразы в различных возрастных группах

Таблица 27. Связь АТ с состоянием артериальной стенки в общей группе

	АТ					
	АТ \geq 0,5 (n=88)	АТ<0,5 (n=97)	p*	QIVAT (n=43)	QI АТ (n=42)	p**
Возраст, М \pm SD	51,7 \pm 13,3	54,0 \pm 11,7	0,225	50,3 \pm 13,8	54,9 \pm 11,7	0,105
СРПВ, м/с, М \pm SD	8,7\pm2,1	9,4\pm2,2	0,023	8,6\pm1,9	9,8\pm2,4	0,028
СРПВ>10 м/с (%)	28,6	44,1	0,033	33,3	47,5	0,202
ТКИМ, мм, М \pm SD	0,77 \pm 0,20	0,81 \pm 0,19	0,157	0,76\pm0,20	0,86\pm0,19	0,02
ТКИМ \geq 0,9 мм (%)	30,6	29,5	0,870	32,6	39,0	0,538
АСБ, n, М \pm m	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1	0,902	1,2 \pm 0,3	1,5 \pm 0,2	0,507
АСБ>0, (%)	55,3	50,5	0,524	51,2	61,0	0,367
ЭЗВД, %, М \pm SD	10,8 \pm 3,1	10,4 \pm 3,8	0,467	11,3 \pm 3,3	10,3 \pm 3,7	0,21
ЭЗВД < 10% (%)	34,5	45,7	0,128	31,0	43,9	0,225

Примечание: p* при сравнении групп низкой и высокой АТ, p** при сравнении групп «очень низкой» и «очень высокой» АТ

В общей группе высокая АТ была связана с меньшей СРПВ (p=0,023), «самая высокая» по сравнению с «самой низкой» АТ ассоциировалась с меньшей СРПВ (p=0,028) и с меньшей ТКИМ (p=0,02). В группе с высокой АТ по сравнению с группой с низкой АТ реже встречались жесткие артерии (в 28,6% и 44,1%, соответственно, p=0,033). Мы видим, что не только ДТЛ, но и АТ наиболее тесно связаны с жесткостью артериальной стенки.

Таблица 28. Связь АТ с состоянием артериальной стенки в различных возрастных группах

	Младшие			Старшие		
	АТ \geq 0,5 (n=41)	АТ<0,5 (n=37)	p*	АТ \geq 0,5 (n=47)	АТ<0,5 (n=60)	p**
Возраст, лет М \pm SD	40,7 \pm 8,7	42,8 \pm 8,5	0,296	61,3 \pm 8,4	60,9 \pm 7,3	0,767

СРПВ, м/с, M±SD	7,7±1,4	8,6±1,9	0,032	9,5±2,2	10,0±2,2	0,260
↑СРПВ(%)	10,5	27,0	0,065	43,5	55,4	0,234
ТКИМ, мм, M±SD	0,64±0,15	0,72±0,18	0,05	0,88±0,17	0,86±0,17	0,656
↑ТКИМ (%)	12,5	11,1	0,852	46,7	40,7	0,543
АСБ, n, M±m	0,4±0,1	0,6±0,2	0,441	1,8±0,2	1,5±0,2	0,25
АСБ>0, (%)	27,5	30,6	0,770	80,0	62,7	0,054
ЭЗВД, %, M±SD	11,1±2,8	11,5±4,0	0,634	10,5±3,3	9,8±3,5	0,261
ЭЗВД < 10% (%)	23,1	36,1	0,218	44,4	51,7	0,465

Примечание: p* при сравнении групп низкой и высокой АТ среди младших, p** при сравнении групп низкой и высокой АТ среди старших

В младшей группе, как и в общей, прослеживается обратная связь между АТ и СРПВ (p=0,032), АТ и ТКИМ (p=0,05). В этой же группе более высокая АТ ассоциирована с меньшей распространенностью жестких артерий при p=0,065. Неожиданным был тот факт, что в старшей группе у пациентов с более высокой АТ чаще встречались АСБ (p=0,054). Возможным объяснением может служить более высокая СОЭ (12,07±1,05 vs. 8,82±0,76; p=0,011) и более высокий % лиц с повышенным уровнем ФБГ (28,3 vs 13,3; p=0,059) в группе с более высокой АТ, а воспалительный генез образования АСБ хорошо известен.

Учитывая многочисленность выявленных взаимосвязей, взаимозависимость многих показателей, для определения основных предикторов, прогнозирующих параметры состояния сосудистой стенки, создания оптимальных объясняющих моделей, были проведены многофакторный линейный регрессионный анализ и многофакторный логистический регрессионный анализ.

3.6. Факторы, детерминирующие состояние артериальной стенки

Для выявления независимой связи клинических и биологических факторов с СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД были составлены линейные регрессионные модели, где показатели состояния артериальной стенки выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые

продемонстрировали статистически значимую связь с изучаемыми показателями артериальной стенки в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения. Таким образом, для формирования модели прогноза каждой переменной отклика был сформирован набор объясняющих переменных. При этом в итоговом регрессионном уравнении представлены только те переменные, которые оказались статистически значимыми (допускалось значение $p < 0,1$). Учитывая выявленные ранее различия между младшей и старшей группами в списке факторов, связанных с тем или иным параметром сосудистой стенки, расчет регрессионных моделей проводился не только для общей группы, но и отдельно для старшей и младшей групп.

Для оценки причинно-следственных связей между ФР и параметрами артериальной стенки использовался метод многофакторной логистической регрессии, который описывает вероятность развития того или иного значения изучаемых параметров под влиянием ФР. Отбор признаков, которые изучались в качестве предикторов, проводился на основании анализа линейных регрессионных моделей. При анализе логистических уравнений отдельно по группам младших и старших такой показатель, как принадлежность к старшей группе был удален из списка потенциальных предикторов. Использовался метод пошагового исключения предикторов, в результате чего в окончательной модели оставались только статистически значимые ($p < 0,05$). Относительный вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда Хи-квадрат. Оценка уравнений логистической регрессии производилась для трех основных подгрупп пациентов: всех пациентов (младших и старших) и отдельно для групп младших и старших.

3.6.1. Факторы, объясняющие вариабельность скорости распространения пульсовой волны

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа для прогнозирования СРПВ представлены в таблицах 29-31.

Таблица 29. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где СРПВ-зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, САД, НОМА, ГН, АМ, NT-proBNP				
Intercept	2,408±1,156	20,340	0,038	
Возраст	0,071±0,012	166,783	0,0001	
САД	0,016±0,009	15,414	0,071	
НОМА	0,163±0,079	19,779	0,041	
ГН	0,418±0,118	58,575	<0,001	0,3385
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, САД, HbA1c, ТГ, ДТЛ, NT-proBNP				
Intercept	0,021±3,224	29,124	0,014	
Возраст	0,059±0,012	119,071	0,0001	
САД	0,022±0,009	29,60	0,013	
HbA1c	0,531±0,149	59,603	0,013	
ТГ	0,339±0,167	19,402	0,043	
ДТЛ	-0,632±0,288	22,700	0,029	0,3165
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, Г2Ч, ХСЛНП, ОТ, АТ				
Intercept	4,227 ±0,82	80,042	0,0001	
Возраст	0,079±0,013	116,663	0,0001	
Г2Ч	0,223±0,078	25,000	0,005	
ХСЛНП	0,336±0,150	15,041	0,027	0,3851
Модель 4. Объясняющие переменные: возраст, САД, ГН, ИМТ, ФБГ, ДТЛ, мочевины, NT-proBNP				
Intercept	13,625±4,706	38,550	0,004	
Возраст	0,055±0,017	46,827	0,002	
ГН	0,445±0,118	65,490	<0,001	
ФБГ	0,610±0,300	18,951	0,044	
ДТЛ	-1,023±0,43	26,052	0,019	0,3319
Модель 5. Объясняющие переменные: возраст, САД, ИМТ, HbA1c, НОМА, СТГ, ИПФР-1, ДТЛ				
Intercept	12,569±3,852	48,853	0,001	
Возраст	0,076±0,013	146,890	0,0001	
HbA1c	0,408±0,167	27,438	0,015	

НОМА	0,182±0,075	26,985	0,016	
СТГ	-0,153±0,065	25,986	0,018	
ИПФР-1	0,005±0,003	29,118	0,013	
ДТЛ	0,896±0,356	17,424	0,053	0,3595

Таблица 30. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где СРПВ-зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: пол, ИМТ, ГН, НОМА, ОХС, мочевины, ФВБ, ФБГ				
Intercept	1,907±1,270	7,016	0,136	
ФБГ	0,641±0,343	10,866	0,064	
ИМТ	0,059±0,034	9,545	0,083	
ГН	0,536±0,175	29,092	0,003	
ФВБ	0,015±0,006	28,087	0,005	0,2656
Модель 2. Объясняющие переменные: пол, ИМТ, мочевины, ОХС, ФВБ, АТ				
Intercept	2,464±1,556	8,513	0,118	
Пол	-1,387±0,577	19,611	0,019	
ИМТ	0,097±0,040	20,403	0,017	
Мочевина	0,499±0,176	27,431	0,006	
ОХС	0,508±0,228	16,870	0,029	
АТ	-1,065±0,614	9,887	0,049	0,3565
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, САД, ИМТ, НОМА, НвА1с, СТГ, ИПФР-1, ДТЛ				
Intercept	22,871±4,678	70,130	0,0001	
НОМА	0,371±0,108	34,541	<0,001	
СТГ	-0,138±0,062	14,185	0,03	
ДТЛ	-1,370±0,468	25,130	0,004	0,2868
Модель 4. Объясняющие переменные: возраст, САД, ИМТ, ГН, ФБГ, СТГ, ИПФР-1, мочевины, ДТ, NT-proBNP				
Intercept	14,802±4,682	29,988	0,002	
ГН	0,467±0,173	21,921	0,008	
ФБГ	0,851±0,309	22,809	0,007	
СТГ	-0,152±0,062	17,926	0,016	

ДТЛ	-1,035±0,443	16,366	0,021	0,3327
Модель 4. Объясняющие переменные: возраст, САД, ИМТ, ОХС, ГН, ФБГ, СТГ, ИПФР-1, NT-proBNP, мочевины, АТ, ДТЛ				
Intercept	1,522±1,694	2,583	0,373	
ГН	0,561±0,201	24,967	0,007	
Мочевина	0,402±0,193	13,820	0,043	
ОХС	0,666±0,256	21,738	0,012	0,3622

Таблица 31. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где СРПВ-зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: пол, САД, НОМА, ГН, ИМТ, ОХС, ФВБ, Мочевина				
Intercept	5,762±1,939	56,419	0,004	
САД	0,027±0,014	25,283	0,049	
ГН	0,394±0,156	40,962	0,012	0,1465
Модель 2. Объясняющие переменные: САД, НОМА, ИМТ				
Intercept	8,460±2,027	114,001	0,0001	
САД	0,033±0,017	36,763	0,019	
НОМА	0,309±0,095	69,314	0,002	0,1200
Модель 3. Объясняющие переменные: САД, ИМТ, HbA1c, НОМА, ИПФР-1, СТГ, ДТЛ				
Intercept	12,395±5,528	31,101	0,027	
САД	0,034±0,014	38,240	0,014	
HbA1c	0,668±0,210	65,582	0,002	
ДТЛ	-0,994±0,493	25,136	0,046	0,1809
Модель 4. Объясняющие переменные: САД, ИМТ, ГН, ФБГ, NT-proBNP, СТГ, ИПФР-1, ДТЛ, мочевины				
Intercept	5,021±1,832	44,79	0,007	
САД	0,025±0,013	21,883	0,058	
ГН	0,493±0,127	89,669	<0,001	
NT-proBNP	0,011±0,005	29,453	0,028	0,1744

Из таблицы 29 видно, что в общей группе СРПВ, в основном, определялась возрастом, уровнем САД, показателями углеводного обмена (ГН, Г2Ч, НОМА, НвА1с), показателями липидного обмена (ХСЛНП, ТГ), выраженностью хронического воспаления (ФБГ, НОМА), ДТ, уровнем СТГ, ИПФР-1. Остальные изучаемые параметры не продемонстрировали независимой статистически значимой связи с СРПВ. Все модели оказались сходными по силе влияния на СРПВ и объясняли 31,7%-38,5% ее вариабельности. Полученные результаты позволяют сделать, во-первых, вывод о том, что вклад возраста и показателей углеводного обмена в вариабельность СРПВ превышает вклад уровня САД. Во-вторых, ИПФР-1 и СТГ демонстрируют противоположную по знаку связь с СРПВ. В третьих, имеются отличия в наборе влияющих факторов в младшей и старшей возрастных группах (таблицы 30 и 31). В обеих возрастных группах свой вклад в формирование этого параметра внесли ГН, НОМА, ДТЛ, NT-proBNP. Хотя в младшей группе набор влияющих факторов шире, САД не демонстрирует независимой взаимосвязи с СРПВ. В старшей группе утрачивают свое влияние на СРПВ показатели липидного обмена, ИМТ, ФБГ, мочевины, ФВБ, СТГ, АТ.

В таблицах 32-34 представлены модели, показавшие наибольшую прогностическую способность в отношении предсказания повышенной жесткости артерий (СРПВ > 10 м/с) в результате проведения логистического регрессионного анализа. В качестве предикторов использованы бинарные, или ранговые показатели, характеризующие те параметры, которые продемонстрировали взаимосвязь с СРПВ в результате проведения линейного регрессионного анализа. В качестве характеристик гормонального статуса использовались бинарные показатели, созданные на основе медианных значений уровня гормонов: Мед СТГ=0,50 нг/мл, Мед ИПФР-1=140 нг/мл, Мед ТТГ=1,60 мкЕ/мл, Мед кортизола = 290 нмоль/л.

Таблица 32. Результаты логистического регрессионного анализа, где $CRPB > 10$ м/с - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, ИР, ГГЛ, \uparrowТГ, \uparrowМочевина, \uparrow NT-proBNP, ДТЛ < 9,75,					
старшая группа	1,521 \pm 0,330	21,330	0,0001	4,58	2,40-8,73
ИР	0,658 \pm 0,319	4,261	0,039	1,93	1,03-3,61
\uparrow NT-proBNP	1,546 \pm 0,558	7,720	0,006	4,71	1,58-14,05
ДТЛ < 9,75	0,893 \pm 0,313	8,141	0,004	2,44	1,32-4,51
Модель 2. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, ГГЛ, ДТЛ < 9,75, \uparrowОХС, СТГ \geq Мед, ИПФР-1 \geq Мед, \uparrow NT-proBNP					
старшая группа	1,310 \pm 0,330	15,788	0,0001	3,71	1,94-7,07
\uparrow NT-proBNP	1,690 \pm 0,535	9,987	0,002	5,42	1,90-15,45
ДТЛ < 9,75	0,803 \pm 0,307	6,83	0,009	2,23	1,22-4,08
\uparrow ОХС	0,886 \pm 0,370	5,734	0,017	2,43	1,18-5,01
Модель 3. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, НТГ, ИР, ДТЛ < 9,75, \uparrowХСЛНП, \uparrowТГ, \uparrowМочевина, \uparrow NT-proBNP					
старшая группа	1,475 \pm 0,394	14,042	<0,001	4,37	2,02-9,46
ДТЛ < 9,75	0,752 \pm 0,366	4,223	0,040	2,12	1,04-4,36
\uparrow ХСЛНП	1,158 \pm 0,529	4,805	0,028	3,19	1,13-8,99
НТГ	1,079 \pm 0,533	4,103	0,043	2,94	1,04-8,36
\uparrow NT-proBNP	1,878 \pm 0,751	6,257	0,012	6,54	1,5-28,50
Модель 4. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, ГГН, Q1ДТЛ, \uparrowФБГ, СТГ \geq Мед, ИПФР-1 \geq Мед, \uparrow NT-proBNP					
старшая группа	1,271 \pm 0,333	14,577	0,0001	3,57	1,86-6,85
Q1ДТЛ	1,285 \pm 0,343	14,030	<0,001	3,62	1,85-7,08
\uparrow NT-proBNP	1,425 \pm 0,516	7,64	0,006	4,16	1,51-11,43

Значимыми оказались принадлежность к старшей возрастной группе, нарушенная толерантность к глюкозе, ИР, ГХС, повышенный уровень NT-proBNP, короткие теломеры. К наиболее важным предикторам следует отнести принадлежность к старшей группе ($p = 0,0001$) и повышенный NT-proBNP. Принадлежность к старшей возрастной группе повышает вероятность иметь

жесткие артерии в 3,6-4,6 раза, а наличие повышенного NT-proBNP – в 4,2-6,5 раза. Процент верного предсказания повышенной артериальной жесткости составил от 66,7% (Модель 4) до 75,7% (Модель3).

Таблица 33. Результаты логистического регрессионного анализа, где СРПВ>10м/с - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ИР, \uparrowНбА1с, ДТЛ< 9,75, СТГ\geqМед, \uparrowМочевина, \uparrowОХС					
\uparrow НбА1с	2,367 \pm 0,828	8,173	0,004	10,67	2,11-54,06
Модель 2. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ГГЛ, Q1ДТЛ, \uparrowФБГ, СТГ\geqМед, \uparrowМочевина, \uparrowОХС					
Q1ДТЛ	2,372 \pm 0,700	11,485	0,001	10,72	2,72-42,27
\uparrow ОХС	1,928 \pm 0,846	5,189	0,022	6,88	1,31-36,11
Модель 3. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, \uparrowФВБ, ГГЛ, ожирение, \uparrowМочевина, ИР, \uparrowФБГ, АТ<0,5					
ГГЛ	1,749 \pm 0,804	4,731	0,03	5,75	1,19-27,81

Таблица 34. Результаты логистического регрессионного анализа, где СРПВ>10м/с - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ИР, \uparrowНбА1с, \uparrowМочевина, \uparrowОХС					
ДТЛ< 9,75	0,827 \pm 0,374	4,874	0,027	2,29	1,1-4,76
Модель 2. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ГГЛ, Q1ДТЛ, \uparrowФБГ, СТГ\geqМед, \uparrowМочевина, \uparrowОХС					
Q1ДТЛ	0,965 \pm 0,391	6,104	0,014	2,63	1,22-5,64
Модель 3. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ГГЛ, QIV ДТЛ, \uparrowФБГ, СТГ\geqМед, \uparrowМочевина, \uparrowОХС					
\uparrow Мочевина	1,447 \pm 0,684	4,468	0,035	4,25	1,11-16,25

При анализе логистических уравнений отдельно по группам младших и старших такой показатель, как принадлежность к старшей группе был удален из списка потенциальных предикторов. Были выявлены существенные различия

между младшей и старшей группой в структуре предикторов и проценте верного предсказания. Для младших ведущими предикторами остаются короткие теломеры ($p=0,001$) и нарушенный углеводный обмен, а именно, повышение HbA1c ($p=0,004$). Очень короткие теломеры, так же как и \uparrow HbA1c, повышали вероятность иметь жесткие артерии в 10,7 раза. \uparrow HbA1c обеспечивало 25,8 %, а сочетание очень коротких теломер и \uparrow ОХС - 59,5% правильного предсказания повышенной артериальной жесткости в итоговом уравнении.

В старшей группе наиболее существенными предикторами были короткие теломеры и повышенный уровень мочевины, при этом значимость очень коротких теломер по сравнению с повышенным уровнем мочевины была несколько выше ($p=0,014$ vs $p=0,035$). \uparrow Мочевина определяла 15,7%, а короткие теломеры 36,1% правильного предсказания жестких артерий в этой группе.

3.6.2. Факторы, объясняющие вариабельность толщины комплекса интима-медиа

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа и логистического регрессионного анализа для прогнозирования ТКИМ и выявления ФР увеличения ТКИМ представлены в таблицах 35-37.

Таблица 35. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ТКИМ - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, САД, HbA1c, ОХС, мочевина, АМ, АТ, ФВБ				
Intercept	-0,332 \pm 0,128	0,124	0,011	
Возраст	0,005 \pm 0,001	0,321	0,0001	
САД	0,002 \pm 0,001	0,166	0,003	
Мочевина	0,026 \pm 0,008	0,201	0,001	
HbA1c	0,037 \pm 0,012	0,169	0,003	

ОХС	0,022±0,010	0,078	0,042	
ФВБ	0,007±0,004	0,079	0,04	0,5453
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, НЬА1с, С-РБ				
Intercept	-0,137±0,074	0,050	0,067	
Возраст	0,008±0,001	1,438	0,0001	
Пол	0,053±0,019	0,111	0,007	
САД	0,002±0,001	0,109	0,007	
НЬА1с	0,043±0,009	0,345	0,0001	
С-РБ	0,005±0,002	0,123	0,004	0,6007
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, пол, НОМА, С-РБ				
Intercept	0,164±0,038	0,293	0,0001	
Возраст	0,010±0,001	2,959	0,0001	
Пол	0,096±0,019	0,432	0,0001	
НОМА	0,013±0,004	0,168	0,001	
С-РБ	0,004±0,002	0,084	0,021	0,5623
Модель 4. Объясняющие переменные: возраст, ДАД, ХСЛНП, мочевины, АМ, Г2Ч, ДТЛ				
Intercept	-0,210±0,223	0,011	0,349	
Возраст	0,007±0,001	1,045	0,0001	
ДАД	0,002±0,009	0,056	0,035	
ХСЛНП	0,024±0,009	0,083	0,011	
Г2Ч	0,013±0,005	0,093	0,009	0,5442
Модель 5. Объясняющие переменные: возраст, САД, НЬА1с, ОХС, АпоА, СТГ, ИПФР-1, ТТГ, мочевины, АМ, ФВБ				
Intercept	-0,119±0,103	0,019	0,247	
Возраст	0,007±0,001	1,036	0,0001	
САД	0,001±0,0005	0,093	0,011	
НЬА1с	0,048±0,009	0,447	0,0001	
Мочевина	0,014±0,006	0,081	0,018	
ОХС	0,023±0,008	0,125	0,003	
АпоА1	-0,001±0,0002	0,122	0,004	0,6145
Модель 6. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ГН, ОХС				
Intercept	-0,065±0,071	0,015	0,360	
Возраст	0,009±0,001	3,081	0,0001	
Пол	0,067±0,018	0,249	0,0003	

САД	0,001±0,0005	0,091	0,027	
ОХС	0,012±0,007	0,054	0,086	
ГН	0,021±0,006	0,232	0,0004	0,5269
Модель 7. Объясняющие переменные: возраст, ДАД, мочевины, АМ, НОМА, ФВБ, АТ				
Intercept	-0,074±0,119	0,007	0,538	
Возраст	0,008±0,001	0,814	0,0001	
ДАД	0,003±0,001	0,088	0,033	
Мочевина	0,026±0,008	0,179	0,003	
АМ	0,001±0,0003	0,123	0,012	0,5326

В результате проведенного анализа можно сделать несколько важных выводов. Во-первых, в общей группе ТКИМ определяется, в основном, традиционными ФР ССЗ, такими как пол, возраст, АД, ОХС, ГН. Во-вторых, свою независимую роль продемонстрировали и некоторые новые ФР: НвА1с, мочевины, АМ, ФВБ, С-РБ, апоА1, причем, значимость таких ФР, как уровень НвА1с и мочевины сопоставима со значимостью возраста и пола. В-третьих, созданные модели продемонстрировали свое высокое влияние на вариабельность ТКИМ (способны объяснить 53,2%-61,5% вариабельности ТКИМ), что свидетельствует о возможности прогнозировать ТКИМ с высокой точностью.

При аналогичном анализе, проведенном отдельно в группе старших и младших (таблицы 36 и 37), следует отметить, что некоторые ФР сохраняют свое влияние в обеих группах. Это относится к САД, ГН, НвА1с, NT-proBNP. В обеих группах наиболее значимое влияние показывает САД ($p=0,0001$) и НвА1с ($p<0,001$). Только в старшей группе демонстрируют независимую связь с ТКИМ такие ФР, как мочевины, АМ, ФВБ, причем, значимость мочевины сопоставима с САД ($p=0,015$) и уступает лишь значимости НвА1с ($p=0,0001$). Примечательно, что только в младшей группе свою независимую и отрицательную взаимосвязь с ТКИМ демонстрируют такие факторы, как СТГ, ИПФР-1, ИЛ-6. Значимым в младшей группе является и показатель НОМА ($p=0,0001$). Модель, содержащая в качестве объясняющих переменных СТГ, ИПФР-1 и НОМА, имеет наибольшее прогнозирующее значение ($R^2=0,453$), что свидетельствует о важной роли этих

показателей. На основании полученных результатов можно предположить, что механизмы утолщения стенки артерий могут отличаться в старшем и младшем возрасте.

Таблица 36. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ТКИМ - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: СТГ, ИПФР-1, НОМА, мочевины, С-РБ, ФБГ				
Intercept	0,582±0,052	1,430	0,0001	
СТГ	-0,009±0,005	0,044	0,056	
ИПФР-1	-0,001±0,0001	0,102	0,004	
НОМА	0,041±0,007	0,399	0,0001	0,4528
Модель 2. Объясняющие переменные: САД, ИМТ, NT-proBNP, ИЛ-6, НвА1с, СТГ				
Intercept	-0,008±0,140	0,0005	0,952	
САД	0,003±0,001	0,111	0,009	
NT-proBNP	0,001±0,0004	0,100	0,013	
ИЛ-6	-0,002±0,001	0,073	0,032	
НвА1с	0,061±0,016	0,207	<0,001	
СТГ	-0,013±0,006	0,071	0,035	0,4420
Модель 3. Объясняющие переменные: САД, ИМТ, ГН, ИЛ-6				
Intercept	0,069±0,110	0,008	0,520	
САД	0,002±0,001	0,096	0,027	
ИМТ	0,007±0,003	0,123	0,012	
ГН	-0,002±0,001	0,042	0,045	0,2520
Модель 4. Объясняющие переменные: САД, ГН, NT-proBNP, мочевины				
Intercept	0,027±0,102	0,001	0,792	
САД	0,003±0,001	0,293	0,0001	
ГН	0,034±0,013	0,135	0,007	
NT-proBNP	0,001±0,0003	0,095	0,024	0,2468

Таблица 37. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ТКИМ - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: САД, НвА1с, мочевины, С-РБ, ФБГ, ИЛ-6				
Intercept	0,235±0,147	0,053	0,114	
САД	0,002±0,001	0,151	0,009	
Мочевина	0,017±0,008	0,083	0,049	
НвА1с	0,044±0,012	0,287	<0,001	0,2350
Модель 2. Объясняющие переменные: САД, мочевины, NT-proBNP, АМ				
Intercept	0,463±0,112	0,355	0,0001	
САД	0,001±0,001	0,066	0,076	
Мочевина	0,023±0,008	0,174	0,004	
АМ	0,001±0,0003	0,117	0,019	
NT-proBNP	0,001±0,0002	0,094	0,035	0,1790
Модель 3. Объясняющие переменные: САД, мочевины, NT-proBNP, ГН				
Intercept	0,412±0,120	0,311	<0,001	
САД	0,002±0,001	0,083	0,070	
Мочевина	0,014±0,008	0,008	0,098	
ГН	0,017±0,008	0,119	0,035	
NT-proBNP	0,001±0,0002	0,216	0,005	0,1388
Модель 4. Объясняющие переменные: пол, САД, НвА1с, ОХС, мочевины, ИМТ, ФВБ, СТГ, ИПФР-1, ТТГ, АМ, С-РБ, ДТЛ				
Intercept	-0,016±0,159	0,0001	0,920	
САД	0,002±0,001	0,111	0,015	
НвА1с	0,055±0,012	0,401	0,0001	
Мочевина	0,020±0,008	0,110	0,015	
ОХС	0,022±0,011	0,073	0,046	
ФВБ	0,001±0,0003	0,087	0,030	0,3081

Для выделения наиболее значимых ФР повышения ТКИМ был проведен логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 38.

Таблица 38. Результаты логистического регрессионного анализа, где ТКИМ $\geq 0,9$ мм – зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, ГГЛ, СТГ\geqМед, \uparrowС-РБ, ИЛ-6\geqМе, \downarrowАпоА1, \uparrowМочевины					
старшая группа	1,603 \pm 0,459	12,206	<0,001	4,97	2,02-12,22
\uparrow САД	0,870 \pm 0,387	5,040	0,025	2,39	1,12-5,10
ГГЛ	1,219 \pm 0,372	10,750	0,001	3,39	1,63-7,02
\uparrow Мочевины	1,316 \pm 0,604	4,746	0,029	3,73	1,14-12,18
Модель 2. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, \uparrowНвА1с, СТГ\geqМед, \uparrowС-РБ, ИЛ6 \geqМед, \uparrowМочевины					
старшая группа	1,607 \pm 0,457	12,353	<0,001	4,99	2,04-12,29
\uparrow САД	1,025 \pm 0,385	7,087	0,008	2,79	1,31-5,92
\uparrow НвА1с	1,573 \pm 0,389	16,327	0,0001	4,82	2,25-10,34
Модель 3. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, ИР, СТГ\geqМед, \uparrowС-РБ, \uparrowИЛ-6, \uparrowМочевины					
старшая группа	2,003 \pm 0,488	17,499	0,0001	7,41	2,90-18,93
\uparrow САД	1,043 \pm 0,395	6,986	0,008	2,84	1,31-6,15
\uparrow С-РБ	1,113 \pm 0,437	6,492	0,011	3,04	1,29-7,17
Модель 4. Предикторы: старшая группа, мужской пол, \uparrowСАД, \uparrowНвА1с, \uparrowОХС, АУ, ИР, \downarrowАпоА1, СТГ$>$Мед, \uparrowМочевины, \uparrowФВБ					
старшая группа	1,256 \pm 0,557	5,080	0,024	3,51	1,12-10,46
\uparrow САД	1,224 \pm 0,455	7,234	0,007	3,40	1,39-8,30
\uparrow НвА1с	1,839 \pm 0,457	16,292	0,0001	6,29	2,58-15,36
АУ	1,800 \pm 0,778	5,354	0,021	6,05	1,32-27,78
\uparrow ФВБ	1,905 \pm 0,889	4,587	0,032	6,72	1,18-38,36

Основные результаты применения метода логистической регрессии позволяют сделать следующие выводы. Наиболее значимыми для общей группы предикторами можно считать принадлежность к старшей группе ($p=0,0001$) и \uparrow НвА1с ($p=0,0001$), а также ГГЛ ($p=0,001$) и \uparrow САД ($p=0,008$). Принадлежность к старшей возрастной группе повышает вероятность иметь утолщенную стенку ОСА в 3,5-7,4 раза, \uparrow НвА1с повышает вероятность в 4,8-6,3 раза. Важными

предикторами повышения ТКИМ следует также считать АУ, ↑ФВБ, ↑мочевины, ↑С-РБ. Наиболее высокий процент верного предсказания повышенной ТКИМ (83,7%) обеспечила Модель 4. Процент верного предсказания других моделей составил 72,0-77,1%.

Результаты логистического регрессионного анализа в группе младших и группе старших приведены в таблицах 39 и 40.

Таблица 39. Результаты логистического регрессионного анализа, где ТКИМ $\geq 0,9$ мм – зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ГГЛ, ↑ОХС, СТГ>Мед, ИПФР-1>Мед, ИЛ-6>Мед, ↑С-РБ, ↑Мочевины, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ					
ГГН	1,910±0,833	5,251	0,022	6,75	1,32-34,56
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ИР, ↑ОХС, СТГ>Мед, ИПФР-1>Мед, ИЛ-6>Ме, ↑С-РБ, ↑Мочевины, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ					
↑С-РБ	2,021±0,877	5,307	0,021	7,55	1,35-42,11
Модель 3. Предикторы: ↑САД, ↑Мочевины, ↑НвА1с, ГГН, ↑ИЛ-6, АУ, ↑ NT-proBNP					
↑САД	2,235±1,025	4,756	0,029	9,34	1,26-69,59
↑НвА1с	3,325±1,071	9,646	0,002	27,79	3,41-226,49

Таблица 40. Результаты логистического регрессионного анализа, где ТКИМ $\geq 0,9$ мм – зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ГГЛ, ↑ОХС, СТГ>Мед, ИПФР-1>Мед, ИЛ-6>Мед, ↑С-РБ, ↑мочевины, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ					
↑САД	0,869±0,412	4,050	0,044	2,39	1,02-5,56
ГГЛ	1,117±0,415	7,266	0,007	3,06	1,36-6,89
↑ФВБ	2,207±0,864	6,533	0,011	9,09	1,67-49,39
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ИР, ↑ОХС, СТГ>Мед, ИПФР>Мед, ИЛ6>Мед, ↑С-РБ, ↑Мочевины, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ					
↑САД	1,011±0,438	5,334	0,021	2,75	1,17-6,48

↑ФВБ	2,234±0,849	6,922	0,009	9,34	1,77-49,32
Модель 3. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ↑НвА1с, ↑ОХС, СТГ>Мед, ИПФР-1>Мед, ИЛ-6>Мед, ↑С-РБ, ↑мочевины, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ					
↑САД	1,001±0,432	5,373	0,02	2,72	1,17-6,34
↑НвА1с	1,197±0,428	7,826	0,005	3,31	1,43-7,66
↑ФВБ	2,226±0,858	6,732	0,01	9,27	1,72 -48,80
Модель 4. Предикторы: ↑САД, ↑мочевины, ↑НвА1с, ГГН, ↑ИЛ6, АУ, ↑ NT-proBNP					
↑НвА1с	1,006±0,461	4,770	0,029	2,74	1,11-6,75
АУ	2,181±0,722	9,129	0,003	8,86	2,15-36,44
↑ NT-proBNP	1,418±0,582	5,952	0,015	4,13	1,32-12,90

При сравнительном анализе в двух возрастных группах заметно, что важными предикторами в обеих группах являются ↑НвА1с, ГГЛ, ↑САД, наиболее значимым из них является ↑НвА1с ($p=0,002$ в младшей и $p=0,005$ в старшей). В младшей группе ↑НвА1с повышает вероятность увеличенной ТКИМ в 27,8 раза, а сочетание ↑НвА1с и ↑САД определяло 81,0% правильного предсказания утолщенной стенки. Значимым для младшей группы оказался и ↑С-РБ ($p=0,021$), который один определял 44,1% правильного предсказания повышенной ТКИМ.

Для старшей группы значимыми оказались также АУ, ↑NT-proBNP, ↑ФВБ, причем, последние два сопоставимы по значимости с ↑САД. Модель, включавшая в себя ↑НвА1с, АУ, ↑ NT-proBNP, оказалась наилучшей и определяла 63 % правильного предсказания повышенной ТКИМ в итоговом уравнении.

3.6.3. Факторы, объясняющие варибельность количества атеросклеротических бляшек

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа для прогнозирования количества АСБ представлены в таблице 41.

Таблица 41. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где количество АСБ - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, САД, курение, HbA1c, ОТ, ФВБ, АпоВ				
Intercept	-4,947±0,705	71,024	0,0001	
Возраст	0,037±0,008	34,407	0,0001	
САД	0,018±0,005	16,170	0,001	
Курение	0,470±0,203	7,716	0,022	
HbA1c	0,268±0,086	14,001	0,002	
ОТ	-0,014±0,006	6,467	0,035	
ФВБ	0,006±0,002	10,171	0,009	
АпоВ	0,008±0,003	12,750	0,003	0,3773
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, САД, ОТ, ГН, HbA1c, ФВБ, АМ, ХСЛВП, АпоВ, NT-proBNP				
Intercept	-4,689±0,753	59,438	0,0001	
Возраст	0,040±0,008	39,01	0,0001	
САД	0,015±0,005	12,413	0,005	
HbA1c	0,184±0,09	6,466	0,041	
ФВБ	0,007±0,003	10,862	0,008	
АМ	0,008±0,003	8,49	0,019	0,3493
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, Г2Ч, ХСЛВП, ФВБ, С-РБ				
Intercept	-1,775±0,525	15,205	<0,001	
Возраст	0,044±0,007	58,643	0,0001	
Г2Ч	0,104±0,045	7,023	0,023	
ХСЛВП	-0,571±0,263	6,295	0,031	
ФВБ	0,005±0,003	4,423	0,07	0,3098
Модель 4. Объясняющие переменные: возраст, САД, ГН, ИМТ				
Intercept	-3,926±0,594	63,219	0,0001	
Возраст	0,047±0,006	96,113	0,0001	
САД	0,018±0,005	18,980	<0,001	
ГН	0,163±0,053	13,701	0,002	
Модель 5. Объясняющие переменные: возраст, пол, С-РБ, гомоцистеин				
Intercept	-1,967±0,448	31,485	0,0001	

Возраст	0,063±0,007	132,231	0,0001	
Пол	0,448±0,192	8,9	0,02	
С-РБ	0,032±0,016	6,400	0,049	0,3004

При анализе в общей группе обращает на себя внимание схожесть набора ФР, связанных с количеством АСБ и ТКИМ. Это традиционные ФР (пол, возраст, АД, ГН) и новые ФР: НbA1c, ФВБ, АМ, С-РБ. Появляются и те ФР, которые демонстрируют независимую связь только с количеством АСБ: курение, ОТ, Г2Ч, ХСЛВП. Наиболее значимыми вновь предстают возраст ($p=0,0001$), САД ($p<0,001$), НbA1c ($p=0,002$), ФВБ демонстрирует сопоставимую значимость ($p=0,008$). Важным является тот факт, что при большем разнообразии ФР, независимо связанных с количеством АСБ, коэффициент множественной детерминации R^2 для различных моделей колеблется от 0,30 до 0,38, что ниже R^2 для моделей, прогнозирующих ТКИМ. Это может свидетельствовать о том, что развитие АСБ происходит под влиянием и каких-то иных, неучтенных в нашем анализе, факторов.

Результаты раздельного анализа в группе младших и старших представлены в таблицах 42 и 43.

Таблица 42. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где количество АСБ - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R^2
Модель 1. Объясняющие переменные: курение, САД, НbA1c, ОТ, АМ, ХСЛВП, С-РБ, NT-proBNP				
Intercept	-1,134±1,021	0,669	0,269	
САД	0,013±0,006	2,956	0,022	
NT-proBNP	0,007±0,002	5,844	0,002	
С-РБ	0,079±0,023	6,107	0,001	
Курение	0,365±0,191	1,978	0,06	0,3415
Модель 2. Объясняющие переменные: пол, ИПФР-1, СТГ, ТТГ, НОМА, мочевины, гомоцистеин, С-РБ, ДТЛ				

Intercept	0,241±0,189	0,571	0,207	
Пол	-0,30±0,139	1,643	0,034	
ИПФР-1	-0,002±0,001	1,66	0,033	
НОМА	0,209±0,037	11,259	0,0001	
С-РБ	0,021±0,014	1,320	0,056	0,3948
Модель 3. Объясняющие переменные: САД, ОТ, НвА1с, ФВБ, ИПФР-1, СТГ, НОМА				
Intercept	0,254±0,198	0,641	0,203	
ИПФР-1	-0,002±0,001	1,615	0,045	
НОМА	0,192±0,034	12,130	0,0001	0,2920
Модель 4. Объясняющие переменные: пол, САД, НвА1с, ФВБ, СТГ, ИПФР-1				
Intercept	-2,358±0,972	3,633	0,018	
Пол	-0,566±0,248	3,229	0,025	
САД	0,020±0,006	6,190	0,002	0,2049
Модель 5. Объясняющие переменные: САД, курение, ОТ, АпоВ, НвА1с, ФВБ, СТГ, ИПФР-1, ТТГ				
Intercept	-2,048±0,560	7,418	<0,001	
САД	0,016±0,005	5,364	0,002	
АпоВ	0,006±0,003	2,355	0,042	0,1723
Модель 6. Объясняющие переменные: пол, САД, НвА1с, ФВБ, СТГ, ИПФР-1, ТТГ, АУ				
Intercept	-3,981±1,462	17,831	0,008	
САД	0,020±0,009	12,489	0,025	
НвА1с	0,311±0,129	14,050	0,017	
ФВБ	0,012±0,004	19,518	0,005	0,1492

Таблица 43. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где количество АСБ - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: курение, САД, НвА1с, ОТ, ФВБ, АпоВ, СТГ, ИПФР-1, ТТГ				
Intercept	-3,675±1,275	16,83	0,005	
Курение	0,648±0,318	8,422	0,043	
САД	0,024±0,008	20,254	0,002	
НвА1с	0,344±0,117	17,395	0,004	

ОГ	-0,026±0,01	15,355	0,007	
ФВБ	0,014±0,003	31,576	0,0001	
АпоВ	0,01±0,004	12,391	0,015	0,2581

Проанализировав полученные результаты, следует отметить, что большинство ФР оказывает влияние в обеих возрастных группах. Это касается курения, САД, АпоВ, НвА1с, ФВБ. Нельзя не отметить и некоторые отличия. Вновь только в младшей группе высокую значимость демонстрируют НОМА ($p=0,0001$), С-РБ ($p=0,001$) и ИПФР-1 ($p=0,033$), причем, модель, включающая именно эти показатели, характеризуется самым высоким коэффициентом $R^2=0,395$, т.е. наилучшим образом объясняет вариабельность количества АСБ. Все вышесказанное вполне согласуется с представлениями о том, что и ТКИМ, и АСБ являются маркерами единого атеросклеротического процесса.

Для определения основных предикторов появления АСБ был проведен логистический регрессионный анализ (таблица 44).

Таблица 44. Результаты логистического регрессионного анализа, где наличие АСБ - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: старшая группа, ↑САД, ↑НвА1с, ↑АпоВ, ↓ХСЛВП, ГГЛ, ↑ИМТ, ↑NT-proBNP, ↑ФВБ					
старшая группа	1,869±0,342	33,217	0,0001	6,48	3,43-12,23
↑САД	1,298±0,416	9,717	0,002	3,66	1,62-8,28
↑АпоВ	1,772±0,828	4,581	0,032	5,88	1,16-29,79
Модель 2. Предикторы: старшая группа, мужской пол, курение, ↑САД, ↑АпоВ, АУ, ↑ИМТ, ↑НвА1с, ↑Q1ДТЛ					
старшая группа	1,625±0,334	23,617	0,0001	5,08	2,64-9,77
↑САД	1,372±0,428	10,426	0,001	3,94	1,71-9,06
↑АпоВ	1,687±0,849	3,956	0,047	5,41	1,02-28,52
Q1ДТЛ	1,135±0,429	6,99	0,008	3,11	1,34-7,21

Как мы видим, значимыми предикторами появления АСБ являются старший возраст ($p=0,0001$), \uparrow САД ($p=0,002$), \uparrow АпоВ ($p=0,032$). Модель, в которую входят эти предикторы, обеспечивает 68 % верного предсказания наличия АСБ. \uparrow АпоВ повышает вероятность наличия АСБ в 5,9 раз, а \uparrow САД в 3,7 раза. Неожиданным было отсутствие значимого влияния нарушений углеводного обмена на появление АСБ. Важным и значимым ($p=0,008$) предиктором появления АСБ оказалась ДТЛ. Наличие самых коротких теломер повышает вероятность появления АСБ в 3,1 раза. Модель, в которую входит и самая короткая ДТ, обеспечивает 74,5% верного предсказания наличия АСБ.

Результаты логистического регрессионного анализа в группе младших и группе старших приведены в таблицах 45 и 46.

Таблица 45. Результаты логистического регрессионного анализа, где наличие АСБ - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: курение, \uparrowСАД, \uparrowНбА1с, \uparrowАпоВ, ГГЛ, \uparrowИМТ, \uparrowNT-proBNP, \uparrowФВБ, \uparrowС-РБ					
\uparrow С-РБ	2,128 \pm 0,626	11,553	<0,001	8,40	2,46-28,69
Модель 2. Предикторы: курение, \uparrowСАД, \uparrowНбА1с, АО, \uparrowАпоВ, \uparrow NT-proBNP, \uparrowФВБ					
\uparrow САД	1,207 \pm 0,573	4,437	0,035	3,34	1,09-10,28
АО	1,212 \pm 0,484	6,262	0,012	3,36	1,30-8,68
Модель 3. Предикторы: пол, курение, \uparrowСАД, \uparrowНбА1с, \uparrowАпоВ, ИР, \uparrowИМТ, \uparrow NT-proBNP, \uparrowФВБ, \uparrowС-РБ, ИПФР-1\geqМе, Q1ДТЛ					
\uparrow С-РБ	2,737 \pm 0,897	9,304	0,002	15,44	2,66-89,63
Q1ДТЛ	2,832 \pm 1,066	7,059	0,008	16,98	2,10-137,01
ИПФР-1 \geq Мед	-1,75 \pm 0,731	5,725	0,017	0,174	0,04-0,73

Таблица 46. Результаты логистического регрессионного анализа, где наличие АСБ - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: курение, \uparrowСАД, \uparrowХСЛВП, \uparrowНбА1с, \uparrowАпоВ, ГН, \uparrowИМТ, \uparrowNT-proBNP, \uparrowФВБ, МАУ					
\uparrow САД	1,662 \pm 0,576	8,329	0,004	5,27	1,71-16,29

При анализе отдельно в группах по возрасту мы наблюдаем следующие различия. \uparrow САД является значимым предиктором появления АСБ в обеих группах, притом в старшей группе это единственный значимый предиктор. Наоборот, в младшей группе важную роль в появлении АСБ играют \uparrow С-РБ ($p < 0,001$), QИДТЛ ($p = 0,008$), АО ($p = 0,012$), важную защитную роль играет ИПФР-1. Значение ИПФР, превышающее медианное, снижает вероятность наличия АСБ более, чем в 5 раз. Модель, включающая в себя \uparrow С-РБ, обеспечивает 35%, \uparrow САД и АО -55,7%, \uparrow С-РБ, QИДТ, ИПФР-1 > Мед -78% верного предсказания наличия АСБ. В старшей группе \uparrow САД определяет 37,5% верного предсказания наличия АСБ.

3.6.4. Факторы, объясняющие вариабельность эндотелий-зависимой вазодилатации

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа для прогнозирования ЭЗВД представлены в таблице 47.

Таблица 47. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ЭЗВД - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, САД, ХСЛВП, ГН, ДТЛ				
Intercept	19,012 \pm 1,930	924,427	0,0001	
Возраст	-0,051 \pm 0,015	102,768	0,001	
ХСЛВП	1,994 \pm 0,641	92,445	0,002	

ГН	-0,248±0,136	31,653	0,07	
САД	-0,053±0,012	171,007	0,0001	0,2233
Модель 2. Объясняющие переменные: САД, ХСЛВП, ДТЛ, АМ				
Intercept	6,604±4,838	18,496	0,174	
САД	-0,061±0,013	217,795	0,0001	
ХСЛВП	1,663±0,718	53,257	0,022	
ДТЛ	1,000±0,431	53,507	0,021	0,1748
Модель 3. Объясняющие переменные: возраст, САД, НОМА, АМ				
Intercept	20,094±1,678	1360,065	0,0001	
Возраст	-0,036±0,018	37,591	0,048	
САД	-0,054±0,014	142,414	0,0001	
НОМА	-0,291±0,094	90,057	0,002	0,1927

Результаты анализа демонстрируют, что с ЭЗВД связаны: возраст, САД, показатели углеводного обмена (ГН, НОМА), ДТЛ и ХСЛВП. Перечень ФР напоминает тот, который мы наблюдали и в отношении СРПВ, что может говорить об общности механизмов их изменений. Интересно, что в отличие от других характеристик артериальной стенки, наиболее значимым предиктором ЭЗВД является уровень САД ($p=0,0001$), а не возраст. Обращает на себя внимание и то, что коэффициент множественной детерминации R^2 во всех моделях относительно невысок (0,175-0,223), т. е. неучтенными остались какие-то другие факторы.

Результаты отдельного анализа в группе младших и старших демонстрируются в таблицах 48 и 49.

Таблица 48. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ЭЗВД - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R^2
Модель 1. Объясняющие переменные: курение, САД, ХСЛВП				
Intercept	18,491±3,057	317,960	0,0001	
САД	-0,068±0,018	123,190	<0,001	
ХСЛВП	2,320±0,964	50,325	0,018	
Курение	-1,516±0,640	48,839	0,019	0,2338

Модель 2. Объясняющие переменные: САД, курение, ОТ, ОХС				
Intercept	24,456±2,090	1193,241	0,0001	
САД	-0,066±0,019	108,504	0,002	
ОТ	-0,054±0,019	70,065	0,005	
Курение	-1,281±0,648	34,079	0,05	0,2115

Таблица 49. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ЭЗВД - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: курение, САД, НОМА, ДТ, СТГ				
Intercept	1,166±6,289	0,293	0,853	
САД	-0,045±0,016	63,721	0,007	
ДТЛ	1,561±0,593	59,078	0,01	0,1685
Модель 2. Объясняющие переменные: курение, САД, ОТ, ХСЛВП				
Intercept	15,046±3,611	186,976	0,0001	
САД	-0,053±0,017	97,650	0,003	0,0816
Модель 3. Объясняющие переменные: курение, САД, ОТ, ОХС				
Intercept	17,055±3,034	342,626	0,0001	
САД	-0,052±0,018	96,967	0,003	0,0753
Модель 4. Объясняющие переменные: курение, САД, ГН, СТГ, ДТЛ				
Intercept	6,009±6,285	8,597	0,341	
САД	-0,046±0,016	77,098	0,005	
ГН	-0,341±0,163	41,206	0,038	
ДТЛ	1,263±0,578	44,872	0,031	0,1460

ФР значимым как в старшей, так и в младшей группе является лишь САД. ОТ, курение, ХСЛВП оказываются значимыми только в младшей группе, а ДТЛ и ГН – в старшей. ДТЛ и уровень ХСЛВП демонстрируют положительную взаимосвязь, т.е. их увеличение ассоциировано с улучшением ЭФ, а остальные ФР-отрицательную, т.е. они связаны с ухудшением ЭФ.

Для определения основных предикторов ЭД был проведен логистический регрессионный анализ (таблицы 50-52).

Таблица 50. Результаты логистического регрессионного анализа, где ЭЗВД <10% - зависимая переменная. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: старшая группа, мужской пол, ↑САД, ИР, ↓ХСЛВП, ДТЛ<9,75					
старшая группа	0,632±0,290	4,762	0,029	1,88	1,07-3,32
↑САД	1,022±0,332	9,494	0,002	2,78	1,45-5,32
ИР	0,990±0,30	10,906	0,001	2,69	1,50-4,85
Модель 2. Предикторы: старшая группа, пол, ↑САД, ГГЛ, ↓ХСЛВП, Q1 ДТЛ					
старшая группа	0,736±0,274	7,204	0,007	2,09	1,22-3,58
↑САД	1,136±0,313	13,183	<0,001	3,12	1,69-5,75
↓ХСЛВП	0,817±0,275	8,814	0,003	2,26	1,32-3,87

Как мы видим, значимыми предикторами развития ЭД являются принадлежность к старшей возрастной группе ($p=0,007$), ↑САД ($p=0,002$), ИР ($p=0,001$), ↓ХСЛВП ($p=0,003$). ↑САД повышает вероятность ЭД - в 2,8-3,1 раза, ИР - в 2,7 раза, ↓ХСЛВП - в 2,3 раза, старший возраст - в 2,1 раза. Предложенные модели, куда вошли всего 3 предиктора, обеспечивают 65-67% верного предсказания ЭД, что служит дополнительным подтверждением значимости этих показателей для развития ЭД.

Таблица 51. Результаты логистического регрессионного анализа, где ЭЗВД <10% - зависимая переменная. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: мужской пол, ↑САД, ИР, ДТ<9,75, ↓ХСЛВП					
↑САД	1,448 ±0,598	5,864	0,016	4,25	1,32-13,75
↓ХСЛВП	1,198±0,462	6,710	0,01	3,31	1,34-8,20
Модель 2. Объясняющие переменные: курение, ↑САД, ↑НьА1с, ИР, ↑ИМТ, ДТ<9,75					
↑САД	1,478±0,598	6,104	0,014	4,38	1,36-14,16
ИР	1,135±0,484	5,495	0,019	3,11	1,20-8,04
Модель 3. Объясняющие переменные: мужской пол, ↑САД, Q1ДТ, ГГЛ, ↓ХСЛВП					
↑САД	1,601±0,586	7,480	0,006	4,96	1,57-15,62
↓ХСЛВП	1,281±0,449	8,142	0,004	3,60	1,49-8,68

Таблица 52. Результаты логистического регрессионного анализа, где ЭЗВД <10% - зависимая переменная. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: мужской пол, ↑ИМТ, ↑САД, ИР, ↑НвА1с, ДТЛ<9,75, ↓ХСЛВП					
↑САД	0,782±0,397	3,880	0,050	2,19	1,00-4,76
ИР	0,830±0,383	4,702	0,030	2,29	1,08-4,86
Модель 2. Объясняющие переменные: мужской пол, АО, ↑САД, ГГЛ, ↓ХСЛВП, Q1ДТЛ					
↑САД	0,827±0,307	4,908	0,026	2,29	1,11-4,72

Анализ в двух возрастных группах выявил, что ↓ХСЛВП увеличивает вероятность эндотелиальной дисфункции (в 3,3-3,6 раза) лишь в младшей группе, а ↑САД и ИР являются значимыми предикторами как в младшей, так и в старшей группе. В младшей группе ↑САД повышает вероятность в 5 раз, а в старшей – в 2,3 раза, ИР в младшей – в 3,1 раза, а в старшей в 2,3 раза. Предложенные модели, состоящие из 2 предикторов, обеспечивают 56-61% верного предсказания эндотелиальной дисфункции, а ↑САД в старшей группе – 31% верного предсказания.

3.6.5. Взаимосвязь факторов риска и состояния сосудистой стенки у пациентов с «очень длинными» теломерами и «очень высокой» активностью теломеразы

Для проверки гипотезы о протективной роли длинных теломер нами был проведен регрессионный логистический анализ, где в качестве одной из независимых переменных была использована ДТЛ, соответствующая IV квантили распределения, т.е. самая высокая ДТЛ. В качестве других независимых переменных использовались те, которые доказали свою значимость в логистических уравнениях, приведенных ранее.

В одном из уравнений (таблица 53) ДТЛ > 10,25 оказала статистически значимое и противоположное по знаку (по сравнению с такими показателями, как принадлежность к старшей группе и повышенный уровень NT-proBNP) воздействие на риск иметь СРПВ > 10 м/с. Шанс иметь жесткие артерии под влиянием НТГ и повышенного уровня ХСЛНП при наличии очень длинных теломер снижается до статистически незначимого.

Таблица 53. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи наличия повышенной СРПВ и очень длинных теломер

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: старшая группа, НТГ, \uparrowNT-proBNP, \uparrowХСЛНП, Q IV ДТЛ					
старшая группа	1,375 \pm 0,393	12,275	<0,001	3,96	1,83-8,54
\uparrow NT-proBNP	1,581 \pm 0,606	6,821	0,009	4,86	1,48-15,98
Q IV ДТЛ	-1,003 \pm 0,511	3,858	0,049	0,37	0,14-1,00

3.6.6. Фенотипы изменений артериальной стенки

Для ответа на вопрос о существовании различных фенотипов изменений артериальной стенки мы проанализировали распространенность изолированного повышения жесткости артерий (СРПВ >10 м/с), изолированного наличия АСБ, как проявления атеросклероза, и их сочетания. Мы выяснили, что все измерения параметров сосудистой стенки были выполнены у 269 человек, у 110 из них не было интересующих нас изменений. Из оставшихся 159 человек изолированное повышение СРПВ отмечалось у 31 (19,5%), изолированное наличие АСБ у 74 человек (46,5%), а их сочетание у 54 человек (34%). Можно сделать первый вывод о том, что эти процессы не всегда сопутствуют друг другу. Как было показано ранее (таблица 5) корреляция количества АСБ и СРПВ значима лишь в младшей группе ($r=0,26$, $p=0,003$), в старшей группе значимая корреляция отсутствует ($r=0,09$, $p=0,227$). Объяснить это явление можно, используя данные логистического

регрессионного анализа. В младшей группе вероятность появления АСБ повышается в 3,3 раза при САД >140 мм.рт.ст., в 3,7 раза при АО, в 8,4 раза при повышенном уровне С-РБ, в 17 раз при наличии «самых коротких» теломер; вероятность повышения жесткости артерий увеличивается при ГГЛ в 5,8 раза, повышенном НвА1с – в 10,7 раза, ГХС – в 6,9 раза, при наличии «самых коротких» теломер – 10,7 раза. Обращает на себя внимание то, что оба процесса связаны с наличием ФР метаболического синдрома и «самой» короткой ДТЛ. Тем не менее, атеросклероз и повышение жесткости артерий связаны с различными кластерами ФР МС. Повышение АД и АО повышают вероятность атеросклероза, а углеводные и липидные нарушения увеличивают вероятность повышения жесткости. Поскольку часто различные ФР сочетаются между собой, оба фенотипа могут развиваться одновременно. Роль ДТЛ в повышении жесткости нам представляется более «устойчивой». Во-первых, она прослеживается как в младшей (таблица 36), так и в старшей группе (таблица 37), во-вторых, риск повышения жесткости артерий увеличивается не только на фоне «самых коротких» теломер, но и при наличии просто коротких теломер. «Самые длинные» теломеры защищают от негативного влияния метаболических нарушений на артериальную жесткость, а не на количество АСБ (таблица 53).

В старшей группе роль традиционных ФР снижается. Притом, что взаимосвязь большинства ФР с СРПВ и количеством АСБ, по данным многофакторного линейного регрессионного анализа (таблицы 37 и 43), сохраняется, вероятность наличия жестких артерий повышается лишь при наличии коротких теломер (в 2,3 раза) и повышенного уровня мочевины (в 4,3 раза), а вероятность наличия АСБ (в 5,3 раза) лишь при повышении САД >140 мм.рт.ст. Выявленные различия между старшими и младшими могут объясняться тем, что те люди, у которых ФР в младшем возрасте привели к развитию субклинических изменений, к старшему возрасту имели клинические проявления ССЗ и не могли стать участниками нашего исследования. В старшей группе нашего исследования, вероятно, были люди, имевшие некую эффективную защиту против традиционных ФР. С другой стороны, возможно отрезные точки

нормальных значений параметров в старшем возрасте должны быть иными. В любом случае, полученные результаты определяют потенциальные терапевтические мишени для предупреждения изменений как в младшей, так и в старшей группах.

Еще одно интересное наблюдение сделано на основании результатов многофакторного линейного регрессионного анализа с использованием статистики СК II типа (Sum of squares Type II). В выбранных моделях нам удалось ранжировать влияющие факторы по силе их воздействия на отдельные параметра сосудистой стенки. Графически эти результаты представлены на рисунке 9 и

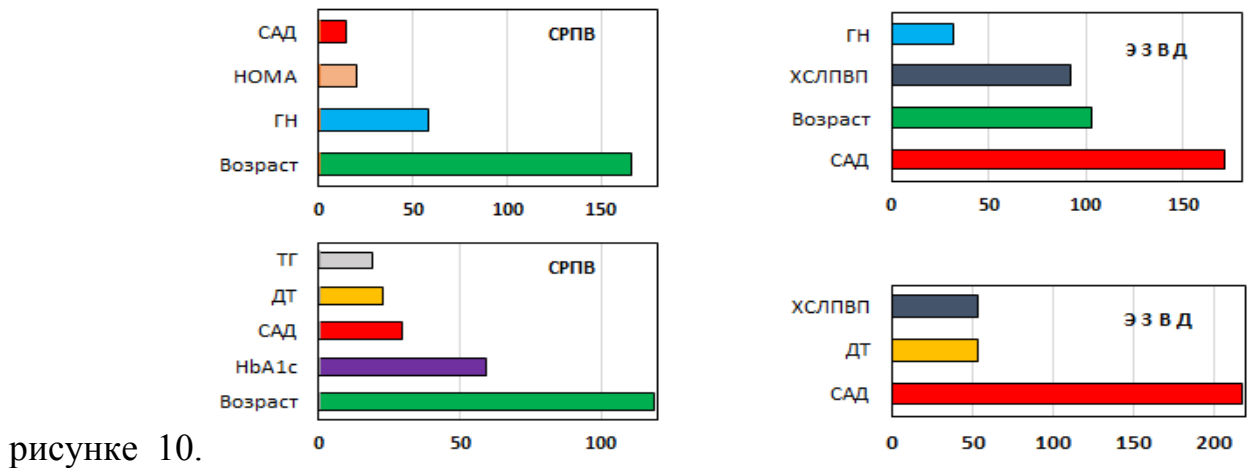


Рис. 9. Ранжирование ФР по значимости их влияния на СРПВ и ЭЗВД

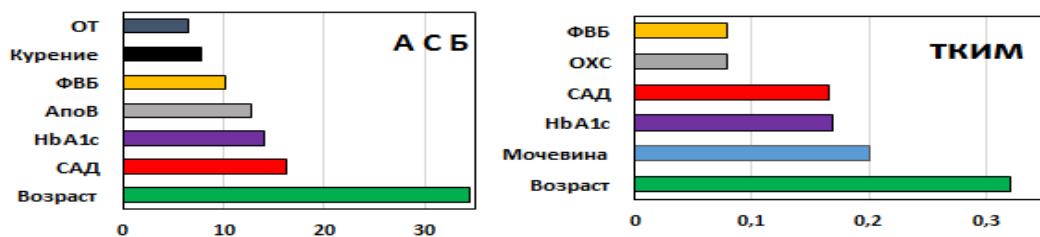


Рис.10. Ранжирование ФР по значимости их влияния на ТКИМ и количество АСБ

Как можно заметить, ФР, независимо связанные с СРПВ и ЭЗВД, во многом схожи. Основными предикторами СРПВ и ЭЗВД можно считать возраст, ДТЛ и тот кластер ФР, который связан с понятием МС. Такие показатели, как ТКИМ и количество АСБ, демонстрируют несколько отличный от предыдущего набор влияющих переменных. Наряду с ФР МС он дополнен некоторыми другими ФР - ФВБ, курением. Таким образом, можно подтвердить патогенетическую близость эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости, с одной стороны, и утолщения стенки артерии и появления АСБ, с другой.

3.7. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

3.7.1. Связь длины теломер лейкоцитов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Как уже было сказано ранее, все участники исследования были распределены в группы коротких и длинных теломер. Группы были сформированы с учетом медианного значения ДТЛ. Характеристика пациентов, имевших короткие и длинные теломеры, представлена в таблице 54.

Таблица 54. Взаимосвязь ДТЛ с ФР ССЗ в общей группе

						p**
	ДТЛ \geq 9,75 (n=156)	ДТЛ $<$ 9,75 (n=141)	p*	Q IV ДТЛ (n=42)	QI ДТЛ (n=35)	
Возраст, М \pm SD	48,4\pm13,3	55,1\pm12,5	<0,001	42,4\pm11,5	58,4\pm11,1	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
ГГН,%	14,7	30,5	0,001	14,3	37,1	0,022

СД2,%	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: р* - при сравнении групп коротких и длинных теломер, р** - при сравнении групп «самых коротких» и «самых длинных» теломер

Наличие коротких теломер связано с возрастом, ГГЛ и СД2, а наличие «очень коротких» теломер – еще и с курением и ожирением. Учитывая то, что эти взаимосвязи могут быть опосредованы возрастом, мы сочли важным проанализировать их отдельно в группах младших и старших. Внутри этих подгрупп пациенты с короткими и длинными теломерами сопоставимы по возрасту (таблица 55)

Таблица 55. Связь ДТЛ и традиционных ФР в различных возрастных группах

	Младшие			Старшие		
	ДТЛ ≥ 9,75 (n=90)	ДТЛ < 9,75 (n=50)	р*	ДТЛ ≥ 9,75 (n=66)	ДТЛ < 9,75 (n=91)	р**
Возраст, M±SD	39,8±9,0	42,7±8,2	0,068	59,10±8,7	61,86±8,6	0,178
Мужчин,%	24,4	30	0,48	36,4	45,1	0,275
Курение, %	15,6	30	0,05	15,2	19,8	0,451
АГ,%	15,6	20	0,511	33,3	31,9	0,846
ГХС,%	55,6	72	0,053	75,8	68,1	0,294
ГГЛ,%	6,7	16	0,091	25,8	38,5	0,093
СД2,%	1,1	14	0,002	19,7	30,8	0,115
Ожирение,%	17,8	36	0,02	28,8	22,0	0,334
ОН,%	26,7	22	0,535	16,9	19,1	0,728

Примечание: р* - при сравнении групп коротких и длинных теломер среди младших , р** - при сравнении групп коротких и длинных теломер среди старших

Как мы можем заметить, взаимосвязь ДТЛ с курением, ожирением, ГХС, СД2, тенденция к наличию взаимосвязи (р=0,091) - с ГГЛ сохраняется лишь в младшей группе, что подтверждает наши выводы, сделанные на предыдущих

этапах анализа, о большем клиническом значении ФР в младшей возрастной группе.

Таблица 56. Связь ДТЛ с ФР в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Общая группа	Младшая группа	Старшая группа
Возраст	-0,29(p<0,001)	-0,16(p=0,067)	-0,11 (p=0,163)
Пол	-0,13(p=0,031)	-0,06(p=0,463)	-0,11 (p=0,188)
САД	-0,12 (p=0,039)	-0,08 (p=0,359)	-0,04 (p=0,641)
ДАД	-0,05 (p=0,375)	-0,1 (p=0,255)	0,06 (p=0,475)
ОТ	-0,19 (p<0,001)	-0,20 (p=0,02)	-0,05 (p=0,522)
ИМТ	-0,15 (p=0,009)	-0,19 (p=0,027)	-0,04 (p=0,599)
ХС	-0,09 (p=0,103)	-0,13 (p=0,117)	0,02 (p=0,836)
ХСЛНП	-0,05 (p=0,346)	-0,08 (p=0,349)	0,05 (p=0,546)
ХСЛВП	0,08 (p=0,174)	0,05 (p=0,562)	0,09 (p=0,267)
ТГ	-0,19 (p<0,001)	-0,24 (p=0,005)	-0,20 (p=0,014)
ГН	-0,25 (p<0,001)	-0,08 (p=0,337)	-0,18 (p=0,024)
Количество ФР	-0,20(p<0,001)	-0,22 (p=0,011)	-0,02 (p=0,831)
АпоА1	0,01 (p=0,893)	-0,07 (p=0,416)	0,12 (p=0,131)
АпоВ	-0,17(p=0,004)	-0,20 (p=0,022)	-0,08 (p=0,348)
Лп(а)	-0,002(p=0,978)	-0,06 (p=0,496)	0,02 (p=0,788)
НВА _{1с}	-0,16 (p=0,006)	-0,12 (p=0,172)	-0,06 p= (0,479)
Г2Ч	-0,12 (p=0,071)	0,02 (p=0,863)	-0,15 (p=0,131)
НОМА	-0,31(p<0,001)	-0,18 (p=0,038)	-0,31 (p<0,001)
Гомоцистеин	-0,08 (p=0,215)	0,02 (p=0,803)	-0,17 (p=0,036)
ФВБ	-0,19 (p=0,001)	-0,08 (p=0,361)	-0,10 (p=0,211)
АМ	-0,17 (p=0,01)	0,02 (p=0,873)	-0,31(p<0,001)
NT-proBNP	-0,17 (p=0,003)	-0,03 (p=0,747)	-0,02 (p=0,772)
Мочевина	-0,20 (0,001)	-0,1 (0,243)	-0,14 (0,078)
Креатинин	-0,14 (p=0,014)	-0,07 (p=0,413)	-0,14 (p=0,079)
СКФ	0,16 (p=0,006)	0,07 (p=0,413)	0,08 (p=0,317)
АТ	0,17 (p=0,025)	0,08(p=0,413)	0,19(p=0,067)

Прослеживается взаимосвязь ДТЛ с показателями углеводного обмена (НОМА, Г2Ч, НвА1с), АпоВ, NT-proBNP, ФВБ, функцией почек (мочевина, АМ, креатинин, СКФ), причем наиболее сильная взаимосвязь, проявляющаяся как в старшей, так и в младшей группе, регистрируется между ДТЛ и НОМА. Гомоцистеин демонстрирует взаимосвязь лишь в старшей группе. Следует отметить, что ДТЛ достоверно ниже у мужчин. ДТЛ положительно и статистически значимо коррелирует с АТ.

3.7.2. Связь активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 57. Связь АТ с ФР ССЗ в общей группе

						p**
	АТ \geq 0,5 (n=88)	АТ<0,5 (n=97)	p*	Q IV АТ (n=43)	Q I АТ (n=42)	
Возраст, М \pm SD	51,7 \pm 13,3	54,0 \pm 11,7	0,225	50,3 \pm 13,8	54,9 \pm 1 1,7	0,105
Мужчин, %	34,1	35,1	0,891	37,2	38,1	0,933
Курение, %	19,3	15,5	0,489	23,2	14,3	0,290
АГ, %	23,9	28,9	0,44	23,3	35,7	0,209
ГХС, %	69,3	65,0	0,528	72,1	71,4	0,946
ГГН, %	21,6	32	0,112	14	42,9	0,003
СД2, %	18,2	27,8	0,119	11,6	42,9	0,001
Ожирение, %	22,7	28,9	0,341	23,3	31	0,426
ОН, %	20	25,8	0,356	14,6	19,1	0,591

Примечание: p* - при сравнении групп с низкой и высокой АТ, p** - при сравнении групп «самой низкой» и «самой высокой» АТ

Отмечается связь АТ с наличием СД2 и ГГН, в группе с «очень низкой» АТ эти ФР встречались достоверно чаще.

Таблица 58. Связь АТ с ФР ССЗ в различных возрастных группах

	Младшие			Старшие		
	АТ \geq 0,5 (n=41)	АТ<0,5 (n=37)	p*	АТ \geq 0,5 (n=47)	АТ<0,5 (n=60)	p**
Возраст, М \pm SD	40,7 \pm 8,7	42,8 \pm 8,5	0,296	61,3 \pm 8,4	60,9 \pm 7,3	0,767
Мужчин, %	22	21,6	0,972	44,7	43,3	0,889
Курение, %	22	13,5	0,33	17,0	16,7	0,962
АГ, %	14,6	29,7	0,108	31,9	28,3	0,689
ГХС, %	53,4	62,2	0,906	74,5	66,7	0,381
ГГН, %	7,3	21,6	0,068	34,0	38,3	0,648
СД2, %	4,9	13,5	0,179	29,8	36,7	0,456
Ожирение, %	22	35,1	0,199	23,4	25	0,848
ОН, %	25	27	0,840	16,6	25	0,234

Примечание: p* - при сравнении групп с высокой и низкой АТ среди младших, p** - при сравнении групп с высокой и низкой АТ среди старших

В младшей группе отмечается тенденция (p=0,068) к большей частоте ГГЛ среди лиц с низкой АТ (таблица 58). Связь с СД2 не достигает статистической значимости, вероятно, в связи с уменьшением числа пациентов в группах.

Таблица 59. Связь АТ с ФР ССЗ в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Общая группа	Младшая группа	Старшая группа
Возраст	-0,16 (p=0,033)	-0,23 (p=0,046)	0,009 (p=0,931)
Пол	0,01(p=0,926)	0,09 (p=0,424)	0,01(p=0,917)
САД	-0,09 (p=0,235)	-0,19 (p=0,100)	-0,05 (p=0,622)
ДАД	-0,20 (p=0,007)	-0,26 (p=0,023)	-0,13 (p=0,183)
ОТ	-0,06 (p=0,386)	-0,13 (p=0,248)	0,006 (p=0,95)
ИМТ	-0,09 (p=0,241)	-0,25 (p=0,027)	0,01 (p=0,912)
ХС	-0,02 (p=0,816)	-0,15 (p=0,200)	0,14 (p=0,146)
ХСЛНП	0,01 (p=0,934)	-0,11 (p=0,347)	0,18 (p=0,068)
ХСЛВП	0,005 (p=0,942)	0,07 (p=0,514)	0,03 (p=0,717)
ТГ	-0,07 (p=0,357)	-0,35(p=0,002)	-0,05 (p=0,574)

ГН	-0,23 (p=0,002)	-0,22 (p=0,055)	-0,24 (p=0,013)
Количество ФР	-0,07 (p=0,327)	-0,20 (p=0,083)	-0,08 (p=0,398)
АпоАІ	0,06 (p=0,387)	0,22 (p=0,059)	0,02 (p=0,813)
АпоВ	-0,03 (p=0,679)	-0,24 (p=0,034)	0,09 (p=0,375)
Лп(а)	0,11 (p=0,137)	0,11 (p=0,333)	-0,03 (p=0,736)
НвА1с	-0,14 (p=0,062)	-0,083 (p=0,47)	-0,20 (p=0,04)
Г2Ч	-0,08 (0,357)	-0,11 (0,396)	-0,009 (0,937)
НОМА	0,02 (p=0,843)	-0,19 (p=0,107)	-0,11 (p=0,278)
Гомоцистеин	-0,1 (p=0,194)	-0,20 (p=0,09)	-0,17 (p=0,082)
ФВБ	0,08 (p=0,263)	-0,06 (p=0,637)	0,21 (p=0,033)
NT-proBNP	-0,07 (p=0,347)	-0,09 (p=0,431)	0,0003 (p=0,997)
АМ	0,09 (p=0,311)	-0,08 (p=0,523)	-0,1 (p=0,368)
Мочевина	0,04 (0,653)	-0,06 (0,625)	0,18 (0,065)
Креатинин	0,06 (p=0,454)	0,22 (p=0,053)	0,01 (0,885)
СКФ	0,08 (p=0,91)	-0,13 (p=0,244)	0,01 (p=0,887)

Можно заметить, что лишь ГН демонстрирует связь с АТ в обеих возрастных группах. Связь АТ с другими ФР прослеживается, в основном, в младшей группе. Это касается таких показателей, как ИМТ, ТГ, аполбелки. Наоборот НвА1с и мочевина (p=0,065) проявляют взаимосвязь с АТ в старшей группе. Характер взаимосвязи отрицательный, т.е ухудшение количественных значений ФР связано со снижением АТ. С полом АТ не связана, с возрастом отмечается статистически значимая отрицательная корреляционная связь.

Поскольку известно, что ОС и ХВВ ускоряют не только сосудистое, но и клеточное старение, нам представляется важным решение вопроса о взаимосвязи биологии теломер с маркерами воспаления и ОС.

3.8. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса

3.8.1. Связь длины теломер лейкоцитов с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса в различных возрастных группах

Результаты корреляционного анализа связи ДТЛ с показателями воспаления и ОС представлены в таблице 60.

Таблица 60. Связь ДТЛ с маркерами ХВВ и ОС в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Общая группа	Младшая группа	Старшая группа
С-РБ	-0,19 (p=0,001)	-0,20 (p=0,021)	-0,12 (p=0,158)
ФБГ	-0,14 (p=0,019)	-0,17 (p=0,048)	-0,009 (p=0,911)
ИЛ-6	-0,02 (p=0,709)	-0,08 (p=0,348)	0,09 (p=0,281)
СОЭ	-0,06 (p=0,331)	0,07(p=0,940)	-0,01(p=0,904)
МДА	0,01 (p=0,859)	-0,07(p=0,536)	0,01 (p=0,885)

Прослеживается связь ДТЛ с маркерами воспаления и ОС лишь в общей и младшей группах.

3.8.2. Связь активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса в различных возрастных группах

Результаты корреляционного анализа связи АТ с показателями воспаления и ОС представлены в таблице 61.

Таблица 61. Связь АТ с маркерами ХВВ и ОС в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Общая группа	Младшая группа	Старшая группа
С-РБ	-0,04 (p=0,549)	-0,08 (p=0,498)	0,02 (p=0,861)

ФБГ	0,01 (p=0,899)	-0,16 (p=0,163)	0,14 (p=0,145)
ИЛ-6	-0,02 (p=0,844)	0,08 (p=0,514)	-0,08 (p=0,432)
СОЭ	0,13(p=0,083)	-0,25(p=0,031)	0,27(p=0,005)
МДА	0,0003 (p=0,997)	-0,13 (p=0,331)	0,1 (p=0,375)

В отличие от ДТЛ, АТ не коррелирует с наиболее важными маркерами воспаления, такими как С-РБ, ФБГ. Она проявляет взаимосвязь лишь с СОЭ, которая является более лабильным показателем. Это может свидетельствовать о большой вариабельности АТ.

3.9. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением

3.9.1. Связь длины теломер лейкоцитов с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением

Для оценки связи ДТЛ с активностью компонентов РААС, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением, проведен корреляционный анализ Спирмена (таблица 62).

Таблица 62. Взаимосвязь ДТЛ с активностью РААС, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	ДТЛ		
	общая	младшие	старшие
АРП	0,003 (p=0,960)	-0,05 (p=0,6)	-0,03 (p=0,8)
Альдостерон	0,05 (p=0,398)	-0,02(p=0,804)	0,005 (p=0,953)
Альдостерон/АРП	0,05 (p=0,435)	0,06 (p=0,519)	0,006(p=0,942)
СТГ	0,13 (p= 0,040)	0,18(p=0,050)	-0,09(p=0,92)

ИПФР-1	0,13 (p=0,04)	0,08(p=0,409)	0,06(p=0,467)
ТТГ	-0,07(p=0,221)	-0,12(p=0,156)	-0,02(p=0,836)
Кортизол	-0,02 (p=0,742)	0,02(p=0,791)	-0,07(p=0,438)

Как можно заметить, ДТЛ не связана с активностью РААС, но демонстрирует статистически значимую положительную взаимосвязь с гормонами СТГ и ИПФР-1.

3.9.2. Связь активности теломеразы с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением

Для оценки связи АТ с активностью компонентов РААС, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением, проведен корреляционный анализ Спирмена (таблица 63).

Таблица 63. Взаимосвязь АТ с активностью РААС, уровнем гормонов, связанных с метаболизмом и старением. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	АТ		
	общая	младшие	старшие
АРП	-0,02 (p=0,81)	-0,02 (p=0,81)	0,0004 (p=0,997)
Альдостерон	0,03 (p=0,71)	0,08 (p=0,511)	-0,04 (p=0,707)
Альдостерон/АРП	0,05 (p=0,518)	0,10 (p=0,395)	-0,01 (p=0,915)
СТГ	0,12 (p=0,123)	0,18(p=0,153)	0,08(p=0,426)
ИПФР-1	-0,01(p=0,908)	-0,02(p=0,854)	-0,04(p=0,705)
ТТГ	-0,21(p=0,006)	-0,14(p=0,230)	-0,26(p=0,011)
Кортизол	-0,14(p=0,066)	-0,13(p=0,267)	-0,13(p=0,227)

АТ демонстрирует отрицательную связь с ТТГ, иными словами, положительную взаимосвязь с функцией щитовидной железы.

3.10. Факторы, детерминирующие длину теломер лейкоцитов и активность теломеразы в двух возрастных группах

3.10.1. Факторы, детерминирующие длину теломер лейкоцитов в двух возрастных группах

Для выявления независимого характера связи некоторых показателей с ДТЛ и АТ были составлены линейные регрессионные модели, где ДТЛ и АТ выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с ними в результате проведения корреляционного анализа. В итоговом регрессионном уравнении были оставлены только те переменные, которые оказались статистически значимыми (допускалось значение $p < 0,1$). Учитывая выявленные ранее различия между младшей и старшей группами, расчет регрессионных моделей проводился не только для общей группы, но и отдельно для старшей и младшей групп.

Для оценки причинно-следственных связей между ФР и показателями биологии теломер использовался метод логистической регрессии. Отбор признаков, которые изучались в качестве предикторов, проводился на основании анализа линейных регрессионных моделей. При анализе логистических уравнений отдельно по группам младших и старших такой показатель, как риск-возраст был удален из списка потенциальных предикторов. Использовался метод пошагового исключения предикторов, в результате чего в окончательной модели оставались только статистически значимые ($p < 0,05$). Относительный вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда Хи-квадрат. Оценка уравнений логистической регрессии производилась для трех основных подгрупп пациентов: всех пациентов (младших и старших) и отдельно для групп младших и старших.

Результаты проведенного анализа представлены в таблицах 64-73.

Таблица 64. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи ДТЛ и ФР. Общая группа

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

Согласно данным регрессионного анализа, ДТЛ независимо связана с возрастом, маркером воспаления - С-РБ, маркером ОС – мочевиной, и показателями метаболического статуса – ОТ, ГН, НОМА, причем самым значимым предиктором оказался индекс НОМА (p=0,0001). Известно, что АО и ИР являются источником хронического воспаления. Полученные данные подтверждают существующие представления о том, что главными движущими силами укорочения теломер являются ОС и хроническое воспаление. Мы видим, что все модели объясняют лишь 21-25% вариабельности ДТЛ. Это понятно, если вспомнить, что ДТЛ, в основном, генетически детерминированный признак. ДТЛ в

нашем исследовании демонстрирует отрицательную связь с мужским полом, что также соответствует другим исследованиям, где было показано, что при поправке на возраст теломеры мужчин короче, чем у женщин.

Таблица 65. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи ДТЛ и ФР. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: пол, САД, ИМТ, НОМА, С-РБ, ФБГ, мочевины, АМ, СТГ, ИПФР-1, гомоцистеин, кортизол				
Intersept	10,131±0,207	280,979	0,0001	
ИМТ	-0,017±0,007	0,576	0,031	
ТГ	-0,128±0,067	0,443	0,057	
Кортизол	0,001±0,0004	0,878	0,008	0,2430
Модель 2. Объясняющие переменные: пол, ОТ, ТГ, ГН, С-РБ, ФБГ, АМ, СТГ, ИПФР, гомоцистеин, кортизол, мочевины, АпоВ				
Intersept	10,446±0,223	249,553	0,0001	
ОТ	-0,009±0,002	2,039	0,0001	
Кортизол	0,001±0,0004	0,615	0,023	0,2150
Модель 3. Объясняющие переменные: НОМА, С-РБ, гомоцистеин, СТГ, ИПФР-1, кортизол, мочевины				
Intersept	9,918±0,224	265,831	0,0001	
НОМА	-0,059±0,024	0,806	0,017	0,1592

Таблица 66. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи ДТЛ и ФР. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: пол, САД, ИМТ, НОМА, С-РБ, ФБГ, мочевины, АМ, СТГ, ИПФР-1				
Intersept	10,377±0,471	93,235	0,0001	
НОМА	-0,047±0,019	1,243	0,013	
С-РБ	-0,018±0,008	0,991	0,025	0,2325
Модель 2. Объясняющие переменные: Пол, ОТ, ТГ, ГН, С-РБ, ФБГ, АМ, СТГ, ИПФР-1, гомоцистеин, кортизол, мочевины, АпоВ				

Intersept	11,117±0,573	73,861	0,0001	
ГН	-0,066±0,030	0,913	0,034	
С-РБ	-0,015±0,009	0,568	0,093	0,2397
Модель 3. Объясняющие переменные: НОМА, С-РБ, гомоцистеин, СТГ, ИПФР-1, кортизол, мочеви́на				
Intersept	10,184±0,165	712,739	0,0001	
Мочевина	-0,049±0,025	0,706	0,054	
НОМА	-0,046±0,016	1,581	0,004	
С-РБ	-0,015±0,007	0,838	0,036	0,1817

При раздельном анализе в младшей и старшей группе мы замечаем, что НОМА играет значимую роль в обеих возрастных группах, некоторые показатели (ОТ, ИМТ, ТГ) являются значимыми предикторами ДТЛ только в младшей группе, другие (мочевина, ГН, С-РБ) только в старшей. Кортизол положительно связан с ДТЛ только в младшей группе ($p=0,023$).

Таблица 67. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи коротких теломер (ДТЛ<9,75) с ФР ССЗ. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: старшая группа, мужской пол, ИР, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ↑мочевина					
старшая группа	0,560±0,265	4,473	0,034	1,75	1,04-2,94
ИР	0,859±0,284	9,127	0,003	2,36	1,35-4,12
↑мочевина	2,497±1,058	5,577	0,018	12,15	1,53-96,55
Модель 2. Предикторы: старшая группа, мужской пол, ГГН, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ↑мочевина					
старшая группа	0,720±0,260	7,657	0,006	2,06	1,23-3,42
ГГН	0,652±0,317	4,233	0,040	1,92	1,03-3,57
↑мочевина	2,535±1,049	5,867	0,016	12,61	1,61-98,58

Значимыми предикторами короткой ДТЛ являются ИР ($p=0,003$), старший возраст ($p=0,006$), ↑мочевина ($p=0,016$), ГГЛ ($p=0,04$). Модели, в которые входят эти предикторы, обеспечивают 52,6-55,5 % верного предсказания наличия теломер с длиной ниже медианного. Примечательно то, что ↑мочевина повышает

вероятность наличия коротких теломер в 12,6 раза, в то время как принадлежность к старшей возрастной группе лишь в 2,1 раза.

Результаты логистического регрессионного анализа в группе младших и группе старших приведены в таблицах 68 и 69.

Таблица 68. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи коротких теломер (ДТЛ<9,75) с ФР ССЗ. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ИР, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ, СТГ\geqМед, кортизол\geqМед					
ИР	0,427 \pm 0,456	9,758	0,002	4,17	1,70-10,20
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ИР, АО, ↑С-РБ, ↑ГТГ, СТГ\geqМед, кортизол\geqМед					
ГТГ	1,411 \pm 0,642	4,834	0,028	4,10	1,17-14,43
АО	1,054 \pm 0,418	6,356	0,012	2,87	1,26-6,51
Модель 3. Предикторы: мужской пол, ГГЛ, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ, ↑Мочевина, СТГ\geqМед, кортизол\geqМед					
ГТГ	1,792 \pm 0,628	8,150	0,004	6,01	1,75-20,54
СТГ \geq Мед	-0,826 \pm 0,411	4,040	0,044	0,44	0,20-0,98

Таблица 69. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи коротких теломер (ДТ<9,75) с ФР ССЗ. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ИР, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ, СТГ>Мед, кортизол>Мед					
ИР	0,795 \pm 0,380	4,375	0,037	2,22	1,05-4,67
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ГГЛ, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ ↑Мочевина, СТГ>Мед, кортизол>Мед					
↑Мочевина	2,398 \pm 1,062	5,101	0,024	11,00	1,37-88,13

Анализ в двух возрастных группах выявил, что ИР является значимым предиктором наличия коротких теломер в обеих группах, причем в старшей группе

ИР увеличивает вероятность коротких теломер в 2,2 раза, а в младшей – в 4,2 раза. Как и в ходе линейного регрессионного анализа, в младшей группе демонстрируют свою значимость показатели метаболического статуса. ГТГ повышает вероятность коротких теломер в 6 раз, а АО - в 3 раза. Снижает риск наличия коротких теломер уровень СТГ, превышающий медиану, что свидетельствует о «протективной» роли в отношении ДТЛ более высоких (в пределах нормальных) значений СТГ.

В старшей группе обращает на себя внимание тот факт, что ↑мочевина увеличивает шанс коротких теломер в 11 раз, вновь подтверждая свою роль в репликативном клеточном старении. Выбранные модели, состоящие из 2 предикторов, обеспечивают 49,6-51,6 %, а одна ИР - 34-36% верного предсказания коротких теломер.

3.10.2. Факторы, детерминирующие активность теломеразы в двух возрастных группах

Таблица 70. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи АТ и ФР. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ИМТ, ТГ, НОМА, С-РБ, ФБГ, АМ, ТТГ, кортизол, мочевина, СОЭ, гомоцистеин				
Intersept	0,626±0,200	1,404	0,002	
Возраст	-0,008±0,003	0,761	0,023	
ТТГ	-0,092±0,041	0,773	0,026	
Мочевина	0,065±0,023	1,335	0,006	
СОЭ	0,018±0,006	1,296	0,003	0,1527
Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, ИМТ, ТГ, НвА1с, С-РБ, ФБГ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ, АпоВ, АпоА1, ДТЛ				
Intersept	0,805±0,217	1,759	<0,001	
Возраст	-0,008±0,003	0,999	0,006	
НвА1с	-0,086±0,030	1,051	0,005	
ФБГ	0,097±0,056	0,379	0,087	

ТТГ	-0,093±0,030	1,267	0,002	
Мочевина	0,073±0,021	1,569	0,006	
СОЭ	0,015±0,005	0,890	0,009	0,2251
Модель 3: Объясняющие переменные: возраст, ИМТ, ТГ, ГН, С-РБ, ФБГ, СОЭ, АМ, ТТГ, кортизол, гомоцистеин, мочевина, АпоВ, АпоА1				
Intersept	0,560±0,164	1,513	<0,001	
ГН	-0,092±0,020	2,662	0,0001	
АМ	0,002±0,001	0,599	0,034	
Мочевина	0,075±0,021	1,542	<0,001	
СОЭ	0,012±0,005	0,663	0,026	0,2289

АТ обратно пропорционально связана с возрастом, маркерами воспаления (СОЭ, ФБГ), маркером ОС – мочевиной, показателями углеводного обмена (ГН, НвА1с), АМ и ТТГ, который определяет активность протекания метаболических процессов. При ранжировании ФР по значимости можно констатировать, что мочевина и ГН занимают лидирующие позиции, а пол не связан с АТ. Созданные модели объясняют лишь 15-23% вариабельности АТ, что свидетельствует о значительной роли других, не изучавшихся в нашем исследовании, параметров.

Таблица 71. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи АТ и ФР. Младшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: ИМТ, ТГ, НвА1с, С-РБ, ФБГ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ, АпоВ, АпоА1, ДТЛ				
Intersept	0,702±0,362	0,427	0,058	
ИМТ	-0,014±0,008	0,378	0,074	
ТТГ	-0,095±0,043	0,563	0,030	
АпоА1	0,003±0,001	0,376	0,075	0,2128
Модель 2. Объясняющие переменные: ИМТ, ТГ, ГН, НвА1с, С-РБ, ФБГ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ, АпоВ, АпоА1, ДТЛ				
Intersept	0,328±0,343	0,090	0,345	
ГН	-0,060±0,035	0,287	0,095	
АпоА1	0,003±0,001	0,505	0,029	0,1890

Таблица 72. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа взаимосвязи АТ и ФР. Старшая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Модель 1. Объясняющие переменные: мужской пол, САД, ИМТ, ТГ, НОМА, С-РБ, ФБГ, АМ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ				
Intersept	0,072±0,232	0,016	0,756	
ТТГ	-0,097±0,057	0,468	0,093	
Мочевина	0,077±0,029	1,138	0,01	
СОЭ	0,020±0,007	1,191	0,008	0,1984
Модель 2. Объясняющие переменные: ИМТ, ТГ, НвА1с, С-РБ, ФБГ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ, АпоВ, АпоА1, ДТЛ				
Intersept	-0,186±0,343	0,039	0,584	
НвА1с	-0,119±0,037	1,322	0,002	
ФБГ	0,204±0,065	1,263	0,002	
ТТГ	-0,106±0,039	0,930	0,009	
Мочевина	0,092±0,025	1,673	<0,001	
АпоА1	0,002±0,001	0,472	0,054	0,3412
Модель 3. Объясняющие переменные: ИМТ, ГН, ТГ, С-РБ, ФБГ, АМ, ТТГ, гомоцистеин, кортизол, мочевина, СОЭ, АпоВ, АпоА1				
Intersept	0,374±0,238	0,344	0,121	
ГН	-0,092±0,025	1,849	<0,001	
АМ	0,002±0,001	0,640	0,036	
Мочевина	0,098±0,028	1,741	<0,001	
СОЭ	0,015±0,007	0,694	0,029	0,3168

В старшей группе набор ФР практически полностью повторяет общую группу, и вновь наиболее значимыми представляются ГН и мочевина. В младшей же группе лишь ТТГ и АпоА1 ($p=0,03$ и $p=0,029$, соответственно) достигают статистической значимости, а ГН и ИМТ лишь приближаются к ней. Наилучшая модель определяет 34% вариабельности АТ в старшей группе.

Таблица 73. Результаты многомерного логистического регрессионного анализа взаимосвязи $AT \leq 0,5$, ДТЛ и маркеров хронического воспаления. Общая группа

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: риск-возраст, ↑ДАД, ↑С-РБ, ↑ФБГ, ГГН					
↑С-РБ	-1,853±0,813	5,191	0,023	0,157	0,03-0,771
Модель 2. Предикторы: ↑ДАД, ↑С-РБ, ↑ФБГ, Q IV ДТЛ					
Q IV ДТЛ	-2,120±0,904	5,497	0,019	0,120	0,021-0,706

Как и следовало ожидать, повышенный С-РБ и наличие «самых длинных» теломер снижали вероятность иметь низкую АТ в 7-8 раз, что подтверждает ключевые положения о взаимосвязи АТ с ДТЛ и выраженностью воспалительной реакции.

Проведение логистического регрессионного анализа, где зависимой переменной выступала низкая АТ, а независимыми – старший возраст, ИР, ↑ФБГ, ↑Мочевина, ГГЛ, АУ, ↑СОЭ, ↑ НвА1с, ↑АпоА1, ↑АпоВ, ТТГ > Мед не выявило статистически значимой взаимосвязи.

Суммируя полученные результаты, необходимо отметить, что и ДТЛ, и АТ демонстрируют отрицательную связь с возрастом, маркерами ХВВ (С-РБ, ФБГ) и ОС (мочевина), что в полной мере согласуется с существующими представлениями. ДТЛ, кроме того, связана с НОМА, а АТ – с СОЭ, ТТГ и АМ.

3.11. Выявление общих детерминант репликативного клеточного старения и сосудистого старения

Для выявления общих ФР, определяющих процессы сосудистого и клеточного старения, мы сравнили результаты логистического регрессионного анализа, где зависимыми переменными были ДТЛ < 9,75 и СРПВ > 10 м/с (таблицы 32-34 и 67-69). Важно отметить, что как сосудистое, так и РКС определяются, в первую очередь, нарушением метаболических показателей. Для СРПВ - это нарушение углеводного обмена (ИР, НТГ, ГГН, повышенный уровень НвА1с) и

липидного обмена (ГХС). Для ДТЛ - нарушение углеводного обмена (ИР, ГН) и метаболических показателей, с ним связанных (гипертриглицеридемия, АО). Создается впечатление, что ИР является одним из ключевых механизмов, определяющих старение. Именно ИР может стать важной терапевтической мишенью геропротективных вмешательств.

3.12. Факторы риска, преимущественно связанные с состоянием артериальной стенки в младшей или старшей группах

На основании результатов нашего исследования можно заключить, что некоторые ФР, такие как САД, показатели углеводного обмена (ГН, НвА1с), ДТЛ связаны с состоянием артериальной стенки в обеих возрастных группах, и их нарушение повышает вероятность развития тех или иных изменений сосудистой стенки в любом возрасте. Другая группа ФР связана с повышенной вероятностью изменений артериальной стенки преимущественно у людей младшего возраста. К ним относятся метаболические показатели и маркеры воспаления (ОТ, ИМТ, ОХС, ХСЛВП, ТГ, НОМА, С-РБ) показатели гормонального статуса (ИПФР-1, СТГ). Третья группа ФР связана с высокой вероятностью изменений сосудистой стенки именно в старшей группе (ФВБ, мочевины, АМ). Знание этих особенностей позволит проводить индивидуальную профилактику возраст-ассоциированных изменений стенки артерий.

3.13. Влияние терапии периндоприлом и аторвастатином на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса

В этой части работы в открытых проспективных исследованиях изучалась возможность модулировать АТ лекарственными средствами, которые являются препаратами первой линии в первичной и вторичной профилактике ССЗ и доказали свою эффективность в увеличении продолжительности жизни. К числу

таких препаратов относятся аторвастатин и периндоприл. Последние немногочисленные экспериментальные и клинические исследования связывают положительные плейотропные эффекты терапии статинами с активацией теломеразы и поддержанием ДТЛ. Учитывая первостепенную роль сигнального пути, связанного с АТ II, в развитии ОС и процессов старения, можно предположить, что одним из механизмов вазопротективной функции периндоприла также является его способность повышать АТ и тем самым предупреждать ускоренное укорочение теломер.

Критерии включения и исключения, а также методы исследования были едиными для всего исследования и изложены в разделе «Материалы и методы». Протоколы исследований влияния терапии периндоприлом и аторвастатином были сходными и также изложены в разделе «Материалы и методы».

Через 12 месяцев от начала терапии выполнялись следующие инструментальные и лабораторные исследования:

- Определение СРПВ методом аппланационной тонометрии
- Оценка ЭЗВД с помощью пробы с реактивной гиперемией
- Дуплексное сканирование сонных артерий
- Определение АТ на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови на основании теломеразной полимеразной реакции
- Определение липидного спектра: ХС, ХСЛНП, ХСЛВП, ТГ, апоАI, апоВ
- Определение ГН, иммунореактивного инсулина
- Определение уровня мочевины в сыворотке крови
- Оценка выраженности хронического воспаления: определение ФБГ, С-РБ, ИЛ-6
- Определение МДА

3.13.1. Влияние терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса

Исходная клиническая характеристика пациентов, рандомизированных в группу периндоприла и группу других АГП, представлена в таблице 74.

Таблица 74. Клиническая характеристика (исходно) пациентов с АГ, рандомизированных в группу периндоприла и других антигипертензивных препаратов

Показатель	Периндоприл (n= 26)	Другие АГП (n=26)	p
Возраст, лет, M ±SD	57,8±10,6	53,8±12,9	0,228
Мужчин %, (n)	30,8 (8)	46,2 (12)	0,269
Курящих %, (n)	26,9 (7)	34,6 (9)	0,535
САД, мм.рт.ст., M ±SD	147,3±9,5	147,8±8,5	0,842
ДАД, мм.рт.ст., M ±SD	88,6±9,0	92,1±7,6	0,136
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,3±4,4	27,7±4,1	0,032
ГН, ммоль/л, M±SD	4,9±1,3	4,8±0,7	0,732
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,8±1,3	6,1±1,1	0,373
СРПВ, м/с, M±SD	9,9±2,5	8,7±1,4	0,038
ТКИМ, мм, M±SD	0,87±0,16	0,81±0,22	0,266
АСБ (n), M±m	2,1±0,3	1,7±0,3	0,386
ЭЗВД, %, M±SD	9,2±3,2	9,3±3,6	0,916

Между группами не отмечалось статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, АД, уровню ГН, ОХС. В группе периндоприла наблюдались более высокие средние показатели ИМТ и СРПВ. Другие параметры состояния сосудистой стенки значимо не отличались.

Исходные показатели АД, маркеров хронического воспаления, ОС приведены в таблице 75.

Таблица 75. Маркеры хронического воспаления, ОС, АТ в двух исследуемых группах (исходные значения)

Показатель	Периндоприл (n= 26)	Другие АГП (n=26)	p
С-РБ, мг/л, Мед (Нкв-Вкв)	2,9(1,7-5,2)	2,4(1,7-3,6)	0,168
ФБГ, г/л, M±SD	3,52±0,12 (0,63)	3,28±0,08 (0,34)	0,163
ИЛ-6, пг/мл, Мед (Нкв-Вкв)	0,8(0,5-2,0)	2,2(1,3-9,5)	0,06
НОМА, Мед (Нкв-Вкв)	2,8 (2,2-4,3)	2,4(1,8-3,0)	0,086
МДА, мкмоль/л, M±SD	3,4±0,2 (0,9)	2,9±0,2 (1,2)	0,1
Мочевина, ммоль/л, M±SD	5,9±0,3 (1,5)	6,4±0,3 (1,3)	0,205
АТ, усл. Ед, Мед (Нкв-Вкв)	0,4(0,2-0,7)	0,8(0,3-1,1)	0,014

В группе пациентов, получавших другие АГП, исходно отмечалась более высокая АТ. Других статистически значимых различий не выявлено.

К концу года наблюдения количество участников уменьшилось до 24 в группе периндоприла и до 17 человек в группе других АГП. Из группы лечения периндоприлом выбыло 2 человека в связи с тем, что им были назначены блокаторы кальциевых каналов ввиду недостаточной эффективности антигипертензивной терапии. Из группы пациентов, получавших другие АГП, выбыло 9 человек: 2 пациента оказались от участия в исследовании, 2 пациента были исключены в связи с развитием отеков нижних конечностей на фоне приема блокаторов кальциевых каналов, 5 пациентам по месту жительства были назначены блокаторы РААС. В группе лечения периндоприлом 14 пациентов принимали периндоприл в виде монотерапии, 10 пациентов - в комбинации с индапамидом. Средняя доза периндоприла составила 7,7 мг. В группе лечения другими АГП из 17 человек трое получали бета-блокаторы, 14 человек – блокаторы кальциевых каналов, из них 5 человек – в сочетании с мочегонными препаратами. В группе периндоприла 10 человек (42,3%), в группе других АГП 5 человек (29,4%), $p=0,425$ получали статины по общепринятым показаниям.

В течение всего времени наблюдения клинически значимых побочных эффектов, важных изменений в параметрах безопасности лечения не отмечалось.

К концу года наблюдения (таблица 76) в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение как САД (на 9,2 %, $p < 0,001$ в группе периндоприла, на 12,6%, $p < 0,001$ в группе других АГП), так и ДАД (на 5,4%, $p = 0,016$ в группе периндоприла и на 7,8 %, $p = 0,019$ в группе других АГП), ГН (на 10,1%, $p = 0,047$ в группе периндоприла и на 9,6%, $p = 0,02$ в группе других АГП). При этом лишь в группе периндоприла отмечалось улучшение эластических свойств крупных артерий (СРПВ снизилась на 9,5 %, $p = 0,035$), уменьшение ТКИМ на 7,9%, $p = 0,034$), что подтверждает данные о вазопротективных свойствах периндоприла.

Таблица 76. Влияние терапии периндоприлом на основные клинические показатели

Дельта (до-после)	Периндоприл (n= 24)	p*	Другие АГП (n=8)	p**
САД, мм.р.ст., $M \pm m$	-10,92 \pm 2,06	<0,001	-19,29 \pm 4,9	0,001
ДАД мм.рт.ст, $M \pm m$	-4,1 \pm 1,6	0,016	-8,1 \pm 3,1	0,019
ИМТ кг/м ² , $M \pm m$	-0,7 \pm 0,3	0,055	-0,2 \pm 0,3	0,546
ГН, ммоль/л, $M \pm m$	-0,6 \pm 0,3	0,047	-0,5 \pm 0,2	0,02
ОХС ммоль/л, $M \pm m$	-0,05 \pm 0,3	0,862	-0,2 \pm 0,3	0,535
СРПВ, м/с, $M \pm m$	-0,9 \pm 0,4	0,035	-0,3 \pm 0,4	0,422
ТКИМ, мм, $M \pm m$	-0,06 \pm 0,03	0,034	0,01 \pm 0,03	0,713
АСБ, (n), $M \pm m$	0,4 \pm 0,2	0,062	0,4 \pm 0,3	0,188
ЭЗВД, %, $M \pm m$	1,0 \pm 1,2	0,399	0,9 \pm 0,9	0,343

Примечание: p* - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения периндоприлом, p** - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения другими АГП

Как уже было сказано выше, основной задачей нашего исследования являлось изучение влияния терапии периндоприлом на АТ, маркеры хронического воспаления, ОС (таблица 77).

Таблица 77. Влияние терапии периндоприлом на маркеры ХВВ, ОС, АТ

Дельта (до-после)	Периндопри л (n= 24)	p*	Другие АГП (n=17)	p**
СРБ, мг/л, M±m	-0,3±0,3	0,270	-0,7±0,9	0,422
ФБГ, г/л, M±m	-0,2±0,1	0,116	-0,1±0,1	0,501
ИЛ-6, пг/мл, M±m	4,1±0,9	<0,001	3,1±3,7	0,419
НОМА, M±m	-0,6±0,3	0,06	-0,4±0,2	0,022
МДА, мкмоль/л, M±m	0,03±0,3	0,923	0,3±0,3	0,327
Мочевина, ммоль/л, M±m	-0,4±0,4	0,288	-0,5±0,4	0,188
АТ, усл. Ед, M±m	-0,01±0,07	0,883	-0,09±0,07	0,233

Примечание: p* - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения периндоприлом, p** - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения другими АГП

Лечение периндоприлом в течение года не привело к статистически значимому повышению АТ. Аналогичные результаты получены и в группе других АГП. В обеих группах не обнаружено и статистически значимой динамики таких маркеров хронического воспаления, как С-РБ и ФБГ. При этом наблюдается снижение индекса НОМА, отражающего косвенным образом хроническое воспаление, на 16,9%, p=0,06 в группе периндоприла и на 15%, p=0,022 в группе других АГП. Следует отметить, что статистическая значимость динамики этого показателя в группе других АГП была выше, чем в группе периндоприла. Для определения возможных детерминант улучшения параметров состояния сосудистой стенки в группе периндоприла мы провели корреляционный анализ динамики СРПВ и ТКИМ и динамики других изучаемых показателей. Результаты анализа приведены в таблице 78.

Согласно полученным данным, статистически значимой корреляционной связи динамики СРПВ и ТКИМ с динамикой изучаемых показателей, в т.ч. и АД, получено не было, что можно объяснить недостаточно большим количеством участников исследования.

Таблица 78. Связь динамики параметров сосудистой стенки с динамикой АД, биохимических показателей у пациентов с АГ. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	ΔСПВ, м/с	ΔТКИМ, мм
ΔСАД, мм.рт.ст	0,19 (p=0,234)	-0,04 (0,804)
ΔДАД, мм.рт.ст	-0,14 (p=0,382)	0,15 (p=0,349)
ΔИМТ, кг/м ²	-0,14 (p=0,375)	-0,09 (p=0,576)
ΔГН, ммоль/л	-0,03 (p=0,852)	-0,02 (p=0,901)
ΔНОМА	-0,06 (p=0,709)	0,17 (p=0,287)
ΔИЛ-6, пг/мл	-0,01 (p=0,950)	-0,14 (p=0,382)

3.13.2. Влияние терапии аторвастатином на активность теломеразы, маркеры хронического воспаления и окислительного стресса

Из 197 человек, не имевших СД2 и АГ на момент включения в исследование, 118 человек соответствовали критериям наличия гиперхолестеринемии: (ХСЛНП ≥ 160 мг/дл (4,16 ммоль/л) при наличии дополнительно 0-1 ФР) и ХСЛНП ≥ 130 мг/дл (3,38 ммоль/л) при наличии дополнительно 2 и более ФР. Из их числа в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет, удовлетворявших критериям включения и исключения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу получавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. и в группу пациентов, которым аторвастатин не назначался. Всем пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни (диеты и физической активности). Через 2 месяца проводился контроль безопасности аторвастатина (определение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы). Исходно и в конце периода наблюдения, через 12 месяцев, пациентам было выполнено исследование всех изучаемых показателей, перечисленных в начале этого раздела. В таблице 79 представлена исходная клиническая характеристика пациентов в обеих группах.

Таблица 79. Клиническая характеристика пациентов с гиперхолестеринемией, рандомизированных в группу лечения аторвастатином и группу контроля (исходные данные)

Показатель	Аторвастатин (n= 50)	Без лечения (n=50)	p
Возраст (лет), M±SD	55,3±9,4	53,4±8,3	0,105
Мужчин %, (n)	34 (17)	32 (16)	0,832
Курящих %, (n)	24 (12)	18 (9)	0,462
САД, мм.рт.ст., M±SD	126,5±14,2	125,8±15,2	0,812
ДАД мм.рт.ст., M±SD	82,3±10,3	79,6±10,1	0,189
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,6±4,9	27,6±4,6	0,295
ОТ, см, M±SD	95,6±13,9	89,3±12,9	0,002
ГН, ммоль/л, M±SD	5,21±0,82	5,34±0,62	0,373
ОХС, ммоль/л, M±SD	6,4±0,9	6,2±0,8	0,243
ХСЛНП, ммоль/л, M±SD	4,4±0,9	4,3±0,7	0,537
ХСЛВП, ммоль/л, M±SD	1,20±0,27	1,19±0,29	0,859
ТГ, ммоль/л, Мед (Нкв-Вкв)	1,5 (1,2-2,2)	1,0 (0,8-1,4)	0,042
АпоА1, мг/дл, M±SD	172,3±27,8	175,9±31,2	0,543
АпоВ, мг/дл, M±SD	124,4±19,2	118,8±17,4	0,130
НОМА, Мед (Нкв-Вкв)	2,8 (1,8-4,5)	1,8 (1,4-2,7)	0,002
Мочевина, ммоль/л, M±SD	5,9±0,2 (1,5)	5,7±0,1 (1,4)	0,421
СРПВ, м/с, M±SD	9,8±2,4	9,4±2,1	0,375
ТКИМ, мм, M±SD	0,75±0,15	0,71±0,14	0,172
АСБ, (n), M±m	2,1±0,2	1,0±0,2	0,001
ЭЗВД,%, M±SD	9,9±3,6	11,1±3,1	0,08

Группы не отличались по возрасту, полу, статусу курения. Группы не отличались по другим характеристикам, за исключением ОТ, ТГ и НОМА, которые были выше в группе аторвастатина.

Исходные параметры хронического воспаления, ОС, АТ представлены в таблице 80.

Таблица 80. Показатели хронического воспаления, ОС, АТ в двух исследуемых группах (исходные данные)

Показатель	Аторвастатин (n= 50)	Без лечения (n=50)	p
С-РБ, мг/л, Мед (Нкв-Вкв)	3,4(2,1-5,7)	2,3(1,4-3,3)	0,100
ФБГ, г/л, M±SD	3,40±0,09 (0,67)	3,29±0,64 (0,52)	0,865
ИЛ-6, пг/мл, Мед (Нкв-Вкв)	1,0 (0,5-3,4)	1,4 (0,5-5,1)	0,178
МДА, мкмоль/л, M±SD	3,0±0,1 (0,7)	3,1±0,1 (0,9)	0,536
АТ, усл. Ед, Мед (Нкв-Вкв)	0,5 (0,3-0,8)	0,6 (0,3-0,7)	0,593

Заметно наличие статистически значимо более высокого уровня С-РБ и индекса НОМА в группе аторвастатина, другие показатели значимо не отличались.

В группе лечения аторвастатином пятеро утратили интерес к исследованию, у 1 человека отмечалось повышение трансаминаз более 3N. Повторное обследование прошли 44 человека. В группе, не получавшей аторвастатин, 38 человек прошли повторное обследование. 10 человек утратили интерес к исследованию, у двоих не удалось определить все интересующие параметры.

Динамика изучаемых показателей представлена в таблицах 81 и 82.

Таблица 81. Влияние терапии аторвастатином на основные клинические показатели и параметры состояния сосудистой стенки

Дельта (до-после)	Аторвастатин (n= 44)	p*	Контрольная группа (n=38)	p**
САД, мм.рт.ст., M±m	3,7±3,3	0,258	-2,6±2,4	0,283
ДАД мм.рт.ст., M±m	1,8±2,1	0,4	-0,2±1,4	0,889
ИМТ кг/м ² , M±m	-0,7±0,2	0,007	-0,2±0,2	0,416
ОТ, см, M±m	-1,5±0,7	0,023	-0,6±0,5	0,445
ГН, ммоль/л, M±m	-1,3±0,32	<0,001	-0,27±0,09	0,003
ОХС, ммоль/л, M±m	-0,7±0,2	0,006	0,12±0,1	0,337
ХСЛНП, ммоль/л, M±m	-0,6±0,2	0,012	0,04±0,1	0,744
ХСЛВП,	0,10±0,06	0,087	0,09±0,05	0,063

ммоль/л, M±m				
ТГ, ммоль/л, M±m	-0,42±0,19	0,03	0,03±0,09	0,743
АпоА1, мг/дл, M±m	24,0±7,7	0,004	6,9±5,7	0,236
АпоВ, мг/дл, M±m	-35,9±7,1	<0,001	-10,7±3,4	0,003
НОМА, M±m	-0,9±0,5	0,049	-0,3±0,1	0,047
Мочевина, ммоль/л, M±m	-0,7±0,3	0,016	-0,4±0,2	0,066
СРПВ, м/с, M±m	-0,5±0,4	0,207	-0,7±0,2	0,002
ТКИМ, мм, M±m	-0,01±0,03	0,646	-0,03±0,02	0,101
АСБ, (n), M±m	0,22±0,13	0,108	0,06±0,09	0,481
ЭЗВД,%, M±m	0,8±0,9	0,341	0,8±0,7	0,291

Примечание: p* - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения аторвастатином, p** - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в контрольной группе

К концу года наблюдения в группе аторвастатина отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХС на 11,2%, p=0,006, ХСЛНП на 14,1%, p=0,012, ТГ на 24,2%, p=0,03, АпоВ на 27,1%, p<0,001, повышение уровня АпоА1 на 14,2%, p=0,004, что подтверждает хорошо известные гиполипидемические эффекты статинов. В обеих группах отмечалось улучшение показателей углеводного обмена (ГН, НОМА), что отражает, вероятно, эффект модификации образа жизни.

Однако статистически значимой динамики параметров сосудистой стенки в группе аторвастатина выявлено не было, в то время как в группе контроля отмечалось снижение СРПВ на 7,9 %, p=0,002.

Основной задачей этого фрагмента исследования являлось изучение влияния терапии аторвастатином на АТ.

Таблица 82. Влияние терапии аторвастатином на маркеры ХВВ, ОС, АТ

Дельта (до-после)	Аторвастатин (n= 44)	p*	Контрольная группа (n=38)	p**
С-РБ, мг/л, M±m	-1,2±1,4	0,38	-0,5±0,7	0,478
ФБГ, г/л, M±m	-0,12±0,16	0,461	-0,1±0,09	0,295

ИЛ-6, пг/мл, М±m	3,8±0,5	<0,001	0,9±1,4	0,528
МДА, мкмоль/л, М±m	0,2±0,2	0,367	0,4±0,2	0,108
Мочевина, ммоль/л, М±m	-0,7±0,3	0,016	-0,4±0,2	0,066
АТ, усл. Ед, М±m	0,30±0,05	<0,001	-0,1±0,5	0,160

Примечание: р* - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в группе лечения аторвастатином, р** - при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев в контрольной группе

Как мы видим в таблице 82, лечение аторвастатином в течение года привело к статистически значимому повышению АТ на 64,2%, $p=0,001$. В отличие от этого, в группе контроля АТ статистически значимо не изменилась. Учитывая известные противовоспалительные и антиоксидантные свойства статинов, нас также интересовал вопрос влияния терапии аторвастатином на показатели хронического воспаления и ОС у относительно здоровых людей с гиперхолестеринемией. На фоне терапии аторвастатином мы отметили статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 на 76,8%, $p<0,001$ и снижение уровня мочевины на 12,2%, $p=0,016$. Между динамикой уровня мочевины и динамикой уровня ИЛ-6 отмечалась статистически значимая корреляционная отрицательная взаимосвязь ($r=-0,18$, $p=0,031$). При этом статистически значимой динамики значений С-РБ, ФБГ, МДА не наблюдалось в обеих группах, хотя в группе аторвастатина регистрировалось снижение доли лиц с повышенным уровнем фибриногена с 31,8% (14 человек) исходно до 13,8% (6 человек) через 12 месяцев лечения ($p=0,043$). В группе контроля этот показатель не изменился.

Для обнаружения возможных детерминант влияния аторвастатина на динамику АТ мы провели корреляционный анализ взаимосвязи динамики АТ и динамики некоторых изучаемых показателей. Динамика ни одного из них не демонстрировала взаимосвязи с динамикой АТ (таблица 83).

Таблица 83. Связь АТ с показателями хронического воспаления и окислительного стресса. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	r	p
ΔОХС ммоль/л	0,09	0,421
ΔХСЛНП, ммоль/л	0,21	0,06
ΔТГ, ммоль/л	-0,05	0,655
ΔАпоА1, мг/дл	0,09	0,438
ΔАпоВ, мг/дл	0,04	0,721
ΔИМТ кг/м ²	-0,03	0,789
ΔГН, ммоль/л	-0,09	0,421
ΔНОМА	0,02	0,768
Δ С-РБ, мг/л	0,17	0,126
ΔФБГ, г/л	0,06	0,592
ΔИЛ-6, пг/мл	0,01	0,928
ΔМочевины, ммоль/л	0,13	0,244

Независимое влияние терапии аторвастатином на динамику АТ было подтверждено и результатами многофакторного регрессионного анализа (таблица 84).

Таблица 84. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа с АТ как зависимой переменной

Предиктор	$\beta \pm SE$	p	R ²
Intercept	0,609±0,405	0,139	
Аторвастатин	0,381±0,192	0,05	
Возраст	-0,013±0,007	0,083	
Δ С-РБ	0,008±0,016	0,611	
Δ ИЛ-6	-0,006±0,010	0,599	
Δ ФБГ	-0,091±0,127	0,410	
Δ Мочевины	-0,052±0,063	0,407	0,130

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Мы подтвердили, что изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто, особенно в старшей возрастной группе. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [420], которые показали, что среди участников Cardiovascular Heart Study (здоровые пожилые люди) субклинические изменения артерий встречались у 49% женщин и 62% мужчин.

Важными представляются полученные нами данные о достаточно высокой распространенности изменений артериальной стенки в младшей группе (средний возраст $40,9 \pm 8,7$ лет) относительно здоровых людей: ЭД - у 26%, утолщенная стенка ОСА – у 8%, наличие АСБ в сонных артериях - у 22%, повышенная жесткость аорты – у 15% [19]. О том, что процессы изменения сосудистой стенки начинаются уже в молодом возрасте, свидетельствуют и результаты Guimaraes/Vizela Study [200], которое проводилось в северной Португалии с 2010 г. Результаты этого исследования показали, что распространенность раннего сосудистого старения (повышение СРПВ в возрасте моложе 40 лет) составила 12,5%. При этом наиболее впечатляющими были показатели у совсем молодых людей до 30 лет – у 26,1% из них значение СРПВ превышало 97,5 перцентиль средних значений для этой возрастной группы. У 34% людей моложе 40 лет значения СРПВ превысили 90 перцентиль ожидаемых значений для этого возраста. У 18,7% людей старше 40 лет и у 14,1% в возрасте от 40 до 50 лет значение СРПВ превысило 10 м/с. Важно, что эти настораживающие данные были получены в стране, относящейся к странам с низким риском развития ССЗ.

В нашей работе отмечается достоверная корреляционная связь всех изучаемых параметров сосудистой стенки (СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД) с возрастом. Наибольшую связь демонстрирует ТКИМ ($r=0,68$, $p=0,0001$), наименьшую – ЭЗВД ($r=-0,28$, $p=0,0001$). В работе Fleg с соавт. было показано, что между 20 и 90 годами

жизни человека ТКИМ возрастает в 2-3 раза [269]. Процессы, приводящие к утолщению стенки сонной артерии, а именно, накопление в ней белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликизаминогликанов, ГМК, мигрировавших из меди, усиление экспрессии молекул адгезии в наибольшей степени связаны с возрастом [23; 576]. Повышение жесткости артерий с возрастом связано с отложением кальция в стенке сосуда, увеличением количества коллагена, образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментацией и уменьшением содержания эластина, ЭД [560]. ЭД, являющаяся функциональным компонентом повышения жесткости артерий в большей степени зависит от действия ФР, приводящих к усилению хронического воспаления и ОС [230; 651].

При изучении характера взаимосвязи различных параметров состояния артериальной стенки мы обнаружили, что отдельные морфо-функциональные характеристики взаимосвязаны между собой в разной степени. В нашем исследовании ТКИМ демонстрирует взаимосвязь со всеми другими параметрами в обеих возрастных группах. Взаимосвязь ТКИМ с количеством АСБ, ЭЗВД вполне закономерна. Все они отражают развитие атеросклеротического процесса [19]. Эндотелиальная дисфункция является наиболее ранним и преимущественно функциональным нарушением артериальной стенки, связанным с атеросклерозом [721]. В нашем исследовании ЭЗВД < 10% встречалась чаще других изменений, у каждого четвертого участника в младшей возрастной группе. В отличие от ЭЗВД ТКИМ отражает более выраженные структурные изменения артериальной стенки [721]. В нашем исследовании СРПВ (маркер атеросклероза) в меньшей степени связан с параметрами, характеризующими атеросклеротический процесс. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между СРПВ и ЭЗВД в младшей группе и СРПВ и количеством АСБ в старшей группе. Следует отметить, что взаимосвязь СРПВ и ЭЗВД изучалась лишь в нескольких исследованиях, и результаты были получены противоречивые. Так, Kobayashi K. с соавт. [414] и Soltesz P. с соавт. [682] продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь между СРПВ и ЭЗВД, в то время как Nigam A. с соавт. [543], Liang YL. с соавт. [460] и Koivistoinen T. с соавт. [415] не показали взаимосвязь между

этими параметрами. Вопрос о взаимосвязи СРПВ и ТКИМ также имеет неоднозначное решение. van Popele NM с соавт. [743] и Kobayashi K с соавт. [414] продемонстрировали взаимосвязь ТКИМ и СРПВ, в то время как Zureik M с соавт. [823] показали, что СРПВ связана с АСБ, но не с ТКИМ. Koivistoinen T. с соавт. [415] выявили взаимосвязь СРПВ и ТКИМ в старшей группе 46-76 лет, но не обнаружили ее в группе моложе 45 лет. Следует признать, что до настоящего времени взаимосвязь между атеросклерозом и повышенной жесткостью артерий определенно не установлена [19]. Ранее считалось, что жесткость артерий увеличивается вследствие атеросклеротического поражения сосудов [448], однако, результаты исследований Zureih M [823] и Juo SH с соавт. [390] не подтвердили это предположение. В них было показано, что на начальных этапах атеросклероз не связан с повышением СРПВ, атеросклероз и атеросклероз развивались независимо друг от друга, что согласуется с результатами нашей работы. Как в городских, так и в сельских районах в популяциях с низкой частотой развития атеросклероза с увеличением возраста фиксировался рост артериальной жесткости [432; 507].

В Роттердамском исследовании также не обнаружено взаимосвязи между уровнем СРПВ и ТКИМ [743]. Было установлено, что на ранних стадиях значение СРПВ, в отличие от проявлений атеросклероза, достоверно связано только с возрастом и АГ [157]. В нашем исследовании среди всех пациентов с АСБ и/или повышенной жесткостью артерий вариант сочетанного развития наблюдается чаще в старшем возрасте по сравнению с младшим (у 40,9% и 19%, соответственно).

На основании полученных нами результатов можно подтвердить имеющиеся предположения о том, что повышенная жесткость артерий и атеросклероз имеют существенные различия в своем патогенезе и могут развиваться как изолированно, так и совместно [19].

4.2. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Согласно нашим данным большинство традиционных ФР связано с возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки.

4.2.1. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с полом

В нашей работе выявлена независимая от других ФР положительная связь мужского пола с проявлениями атеросклероза: ТКИМ и количеством АСБ. Наши результаты согласуются с существующими данными о защитном действии пола у женщин репродуктивного возраста [333; 690]. Основная роль в этой защите отводится действию эстрогенов. Эстрогены препятствуют образованию и прогрессии АСБ [30], снижают общее сосудистое сопротивление и АД [690], улучшают ЭФ в коронарных и периферических артериях [452]. Половые гормоны регулируют соотношение эластин/коллаген и активность ММП-9 [534]. Дефицит эстрогенов повышает активность РААС и чувствительность к соли [341]. В эксперименте у обезьян с удаленными яичниками лечение эстрогенами в течение 18 месяцев привело к уменьшению количества АСБ и снижению жесткости [30]. Таким образом, половые различия в сердечно-сосудистых исходах могут быть опосредованы половыми различиями в свойствах стенки артерии, вызванными многочисленными внутренними процессами и внешними факторами. Дальнейшее изучение причин этих различий может привести к улучшению стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как у женщин, так и у мужчин.

4.2.2. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с уровнем артериального давления, показателями углеводного обмена

Помимо возраста наиболее значимыми детерминантами состояния артериальной стенки можно считать САД и показатели углеводного обмена (индекс НОМА, ГН, Г2Ч, НвА1с) [21]. Важно, что САД и ГН являются детерминантами состояния артериальной стенки во всем диапазоне значений в разных возрастных группах. Наличие систолической АГ связано с увеличением вероятности утолщения стенки ОСА в 9,3 раза в младшей группе, в 2,7 раза в старшей; наличия АСБ в 3,4 раза в младшей, в 5,3 раза в старшей; развития ЭД в 4,9 раза в младшей, в 2,3 раза в старшей. Таким образом, АГ связана как с атеросклерозом, так и с повышенной жесткостью артерий. Известно, что повышение АД оказывает гемодинамическое воздействие на стенку сосуда и приводит к его повреждению и ремоделированию [547]. Повышение АД передается на артериальную стенку и стимулирует образование менее растяжимых коллагеновых волокон, что приводит к увеличению жесткости артерии [21]. Наши результаты в полной мере соответствуют данным других авторов относительно роли АГ в повышении риска ССЗ. Psaty с соавт. показали, что 5-летний риск ИМ и инсульта возрастает на 24% и 34%, соответственно, на каждые 21 мм.рт.ст. повышения САД. Важно, что не только превышение пороговых значений САД 140 мм.рт.ст., но и подпороговые значения связаны с повышенным риском [600]. Было признано, что возрастание риска в связи с повышением АД является непрерывным на всем отрезке его значений.

Таким же, как АГ, непрерывно действующим ФР в нашей работе является нарушение углеводного обмена [21]. Все изучавшиеся показатели углеводного обмена связаны с состоянием артериальной стенки. ГГЛ повышает вероятность наличия жестких артерий в 5,8 раза (в младшей группе), увеличение ТКИМ в 3,4 раза в общей группе является независимым предиктором развития АСБ и ЭД. Превышение нормальных значений НвА1с связано с вероятностью увеличения СРПВ в 10,7 раза (в младшей группе), ТКИМ в 27,8 раза (в младшей

группе). По результатам многофакторного анализа Г2Ч, независимо от других ФР, связана с СРПВ, ТКИМ, количеством АСБ. ИР повышала вероятность наличия жестких артерий в 1,9 раза (в общей группе), ЭД - в 2,7 раза (в общей группе). Индекс НОМА на всем протяжении своих значений демонстрировал независимую связь с ТКИМ и количеством АСБ.

Хроническая ГГЛ и ГИ через активацию РААС способствуют гипертрофии ГМК, фиброзу, ЭД и дальнейшему нарушению свойств сосудистой стенки. В экспериментальных работах было показано, что ГГЛ вызывает воспалительные фенотипические изменения в макрофагах [112; 659], увеличивает образование КПП, обеспечивающих сшивку молекул коллагена в артериальной стенке [216], усиливает экспрессию ММП-2 и ММП-9 (ферментов, разрушающие эластин) [216] и активирует экспрессию рецепторов АТII в сосудистой ткани [443].

Разрушительное воздействие ИР затрагивает различные звенья сердечно-сосудистого континуума [5]. ИР и ГИ влияют на ряд механизмов регуляции АД. ГИ способствует увеличению реабсорбции натрия и воды почками, стимулирует центры симпатической нервной системы и активацию Na^+/H^+ — обмена в ГМК сосудов, что вызывает накопление в них ионов Na^+ и Ca^{2+} и повышение чувствительности к прессорным влияниям катехоламинов и АТII. Фактором стабилизации повышенного уровня АД считается повышение жесткости артерий на фоне ИР [5]. ИР может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития. Активация симпато-адреналовой системы под действием ГИ и повышенного уровня СЖК приводит к нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т.е. к развитию ночной гипертензии. Провоспалительные цитокины стимулируют локальную продукцию С-РБ в ГМК сосудов, который играет непосредственную роль в развитии ЭД [747]. ЭД сопровождается усилением секреции вазоконстрикторов (эндотелина, тромбксана) и снижением секреции вазодилататоров (NO и простациклина). Стимуляция инсулином локальной ренин-ангиотензиновой системы сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение биодоступности NO и усиление продукции АФК [754]. АТ II, окислительный стресс, ЭД,

провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют ММП, которые вызывают фрагментацию молекул эластина и повышение жесткости коллагена [374]. Активированные ММП способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию ГМК и пролиферацию интимы [772]. Кроме того, в условиях ИР за счет активации сигнального пути MAPK усиливается митогенное действие инсулина, также способствующее пролиферации ГМК [5].

ИР и ГИ могут приводить к повышению жесткости артерий еще до развития НТГ и СД, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [661]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением КПП механизмов повышения артериальной жесткости на фоне ИР.

Наши данные отчасти объясняют результаты работ, в которых показано, что лица, страдающие СД, имеют в несколько раз более высокий риск развития инсульта, ИМ и перемежающейся хромоты [317; 538; 693], проявления атеросклероза развиваются раньше [608], бремя АСБ и риск дестабилизации бляшек выше [133], жесткость артерий выше [216; 443]. Например, в работе Psaty с соавт. повышение ГН на 1 ммоль/л было связано с повышением риска развития ИМ в 1,12 раза, а наличие СД2 в 1,9 раз повышало риск развития ИБС [601]. Причина агрессивного течения атеросклероза у пациентов с СД остается до конца не известной, но чаще всего связывается с повышенной воспалительной активностью в сосудистой стенке. Эта гипотеза подтверждается гистологическими данными о выявленной при каротидной эндартерэктомии и аутопсии коронарных артерий повышенной инфильтрации бляшек макрофагами и Т-клетками у лиц с диабетом по сравнению с людьми без диабета [133;511].

В качестве активаторов этой усиленной сосудистой воспалительной активности были предложены различные факторы, такие как выраженный ОС в эндотелии; формирование КПП, зависящая от глюкозы активация фактора транскрипции ядер активированных Т-клеток и накопление в сосудистой стенке богатых ТГ липопротеинов и небольших плотных ЛПНП.

4.2.3. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с показателями липидного обмена

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь большинства показателей липидного обмена с характеристиками артериальной стенки. Так, по результатам многофакторного линейного регрессионного анализа ОХС и ХСЛНП прямо пропорционально связаны с СРПВ и ТКИМ, apoA1 – обратно пропорционально с ТКИМ, apoB прямо пропорционально и ХСЛВП обратно пропорционально связаны с количеством АСБ, ХСЛВП прямо пропорционально связан с ЭЗВД. ОХС выше нормальных значений повышает вероятность наличия жестких артерий почти в 7 раз в младшей группе, в 2,4 раза в общей группе. Уровень ХСЛВП ниже нормальных связан с повышением вероятности развития ЭД в младшей группе в 3,6 раза, в общей – в 2,3 раза. Если связь нарушений липидного обмена с проявлениями атеросклероза – хорошо известный факт, и уровень липидов – важнейший критерий стратификации сердечно-сосудистого риска, то данных о связи липидных нарушений с повышенной жесткостью артерий немного. В некоторых исследованиях такая связь прослеживается. Virkola с соавт. [753] и Aggoun с соавт. [34] обнаружили нарушение эластических свойств сонной артерии у лиц с семейной ГХС. Lebrun с соавт. [446] выявили независимую обратную связь между ХСЛВП и СРПВ в когорте здоровых постменопаузальных женщин. Urbina с соавт. обнаружили независимую положительную связь артериальной жесткости с уровнем ТГ, не найдя при этом связи жесткости с ОХС и ХСЛВП [733]. Nakanishi с соавт. при исследовании мужчин и женщин с МС обнаружили, что плечелодыжечная СРПВ была связана как с ХСЛВП, так и с ТГ [529]. Основными патогенетическими механизмами взаимосвязи гиперлипидемии и артериальной жесткости можно считать неатерогенные эффекты гиперхолестеринемии, а именно, усиление системного воспаления, синтеза ММП, кальцификации артерий [26; 809], снижение биодоступности NO, чувствительности ГМК к NO [791]. Другие исследователи не нашли связи показателей липидного обмена и артериальной жесткости. К примеру, не обнаружена взаимосвязь между уровнем

ОХС и СРПВ у здоровых женщин среднего возраста [716], между ХСЛВП и СРПВ у мужчин и женщин среднего возраста [201].

Традиционные ФР, включая ГХС, редко встречаются изолированно. Чаще всего у одного человека сосуществуют два или более ФР [19]. Примером наличия кластеров ФР с участием дислипидемии является МС. Связь МС с повышением аортальной жесткости продемонстрирована в нескольких работах [12; 457; 530].

Отдельный интерес вызывает обнаруженная в нашей работе независимая прямая связь уровня апоВ с наличием АСБ (превышение апоВ нормальных значений связано с 6-кратным повышением вероятности наличия АСБ), независимая обратная связь апоА1 с ТКИМ. Эти результаты заставляют вспомнить работы, где была доказана более высокая прогностическая ценность апоВ, чем уровня ОХС при прогнозировании развития ССЗ. Quebec Cardiovascular Study было первым проспективным исследованием, которое продемонстрировало, что апоВ превосходил по значимости ОХС при прогнозировании риска ИБС [432]. В исследовании с участием 2155 мужчин при наблюдении в течение 5 лет апоВ показал сильную, независимую от уровня ТГ, ХСЛВП и ОХС/ ХСЛВП связь с дебютом ИБС (ОР_{1,4}, 95% ДИ 1,2-1,7). Аналогично St-Pierre с соавт. сообщили, что повышенный уровень апоВ был независимым ФР ИБС [700], при этом самая сильная связь отмечалась у мужчин с относительно низким уровнем ХСЛНП. Показательными в этом плане можно считать и результаты шведского исследования AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk Study), в котором приняли участие 175 553 человека [766]. Наблюдение продолжалось 5,5 лет. В многофакторном анализе после поправки на возраст, уровень ОХС и ТГ апоВ, апоА1 и апоВ / апоА1 оказались значимыми предикторами ИМ. АпоВ имел более высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании ИМ, чем ХСЛНП, как для мужчин, так и для женщин, особенно в группе с нормальным/ низким уровнем ХСЛНП и у лиц старше 70 лет. В исследовании Second Northwick Park Heart Study (NPHSII) участвовали 2508 здоровых мужчин среднего возраста из Великобритании. В течение 6 лет наблюдения изучалась прогностическая роль показателей липидного обмена, в том числе уровня апоВ, в отношении риска

развития ИБС [712]. Отношение apoB / apoA1 оказалось фактором, в наибольшей степени связанным с риском развития ИБС. В Women's Health Study велось наблюдение в течение 10 лет за 15 632 здоровыми женщинами в возрасте 45 лет и старше [621]. При многофакторном анализе отношение рисков развития ИБС для ХСЛНП, ХС не-ЛВП, apoB и apoA1 составляло 1,62, 2,51, 2,50 и 0,57, соответственно. ApoB был признан одним из наиболее значимых предикторов развития ССО. В INTERHEART Study (29 972 участника), где оценивалась роль различных ФР для развития ИБС, отношение apoB к apoA1 было признано самым значимым ФР при прогнозировании ИМ (ОР 3,25, 95% ДИ 2,82-3,76), за ним следовало курение (2,87, 95% ДИ 2,58-3,19), психосоциальные факторы (2,67, 95% ДИ 2,21-3,22), СД2 (2,37, 95% ДИ 2,07-2,71), АГ (1,91, 95% ДИ 1,74-2,10) и АО (1,62, 95% ДИ 1,45-1,80) [814]. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что апополипротеины являются лучшими липидными предикторами ССЗ для разных групп пациентов, включая мужчин, женщин, пациентов с СД2, представителей различных этнических групп. Наши данные подтверждают значимый вклад апополипротеинов, в первую очередь apoB, в развитие атеросклероза уже на субклинической стадии.

4.2.4. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с ожирением

В нашей работе выявлена связь характеризующих ожирение показателей (ИМТ и ОТ) с состоянием артериальной стенки, но преимущественно в младшей группе [21]. В младшей возрастной группе ИМТ продемонстрировал независимую положительную связь с СРПВ и ТКИМ, а ОТ отрицательную связь с ЭЗВД. Интересно, что ОТ, показатель висцерального отложения жира, демонстрирует независимую от других ФР связь с количеством АСБ в младшей и старшей группе, но в младшей группе эта связь положительная (превышение ОТ нормальных значений связано с увеличением вероятности наличия АСБ в ОСА в 3,4 раза), а в

старшей отрицательная. Наши данные согласуются с большинством работ, где показано, что более высокое содержание жира в организме, особенно висцерального, связано с более выраженными нарушениями в структуре и функции артериальной стенки [264; 306; 680]. Противоположная по знаку связь ОТ и количества АСБ в разных возрастных группах (положительная связь в младшей и отрицательная в старшей) является наглядным примером существования различий в характере и силе связи ФР и состояния артериальной стенки в младшей и старшей группах. Нами было показано, что в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается. Аналогичные результаты об уменьшении связи между традиционными ФР и субклиническими изменениями артерий в старшем возрасте были получены при сравнении исследований CHS и ARIC [357]. Уровень липидов и ИМТ у пожилых оказался существенно меньше связан с риском ССЗ, чем у молодых [601]. На этом основании ожирение и гиперлипидемия в старшей возрастной группе были признаны малозначимыми ФР. Было высказано предположение о том, что пожилые люди с ФР, но не имеющие клинических проявлений ССЗ, обладают устойчивостью к действию ФР [21].

У пожилых людей без клинических проявлений ССЗ стратегия профилактических усилий должна быть направлена на предупреждение прогрессирования и дестабилизации процесса, а ФР, ведущие к развитию субклинических изменений, должны стать основной терапевтической мишенью у людей младшего возраста [21].

4.2.5. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с курением

В нашем исследовании курение продемонстрировало независимую от других ФР прямую связь лишь с количеством АСБ. Связь курения с атеросклеротическим процессом хорошо известна. Риск развития ИБС у активных курильщиков на 80%

выше по сравнению с некурящими [445]. Курение вызывает раннее развитие атеросклероза и влияет на морфологию бляшки [235]. У курильщиков не только обнаруживается больше бляшек, чем у некурящих, но бляшки имеют больший размер [820]. Курение влияет на сосудистую стенку несколькими путями. Оно вызывает дисфункцию вазомоторной регуляции, усиление воспаления (увеличение в крови уровня лейкоцитов; С-РБ и провоспалительных цитокинов), создание проатерогенного липидного профиля и склонности к тромбообразованию [41]. Это приводит к изменению артериальной стенки задолго до появления клинических признаков атеросклероза [235]. Связи курения с повышением жесткости артериальной стенки в нашей работе выявлено не было, что отчасти совпадает с результатами популяционного исследования Malmo Diet and Cancer study [306], CaerphillyProspective Study [495].

4.2.6. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с новыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

По результатам многофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании выявлена прямая, независимая от других ФР, связь ФВБ с проявлениями как атеросклероза, так и повышенной жесткости артерий. Он является одним из самых важных предикторов СРПВ, ТКИМ, количества АСБ. По результатам логистического регрессионного анализа, повышенный уровень ФВБ увеличивает вероятность утолщенных артерий в 6,7 раза в общей группе, в 9,3 раза в старшей группе. Известно, что ФВБ является одним из главных доступных для определения маркеров ЭД, выделяется из эндотелиоцитов в ответ на стимуляцию и повреждение, эндотелий играет ведущую роль в обеспечении здоровья артериальной стенки, участвуя в обеспечении нормального гемостаза и сосудистого тонуса [25], а ЭД признана ключевым звеном в патогнезе атеро- и артериосклероза [25].

Аналогично, уровень NT-proBNP даже в пределах нормальных значений был связан как с повышенной жесткостью артерий, так и с проявлениями атеросклероза. Более того, повышение NT-proBNP сверх нормальных значений было связано с повышением вероятности жестких артерий в 6,5 раза, утолщения стенки ОСА в 4 раза. Налицо участие NT-proBNP в сосудистом ремоделировании у относительно здоровых людей без клинических проявлений атеросклероза и сердечной недостаточности. Известно, что системные эффекты натрийуретических пептидов, включающие регуляцию баланса жидкости, электролитов и сосудистого тонуса, дополняются местными влияниями, а именно, регуляцией кровообращения тканей, модуляцией пролиферации и миграции ГМК сосудов, цитопротективными и антиишемическими эффектами [798]. В сосудистой системе натрийуретические пептиды противодействуют влиянию вазоактивных веществ, таких как эндотелин, катехоламины, тромбоксан и компоненты РААС. Экспрессия рецепторов к BNP была обнаружена в стенке коронарных артерий [707] и усиливалась по мере прогрессирования атеросклеротического процесса [707]. Таким образом, повышение концентрации натрийуретических пептидов отражает прогрессирование атеросклероза и наличие неблагоприятной гемодинамической среды с повышенным риском ССО. Другие предполагаемые механизмы, связывающие повышенную концентрацию натрийуретических пептидов у пациентов с сосудистыми заболеваниями, включают развитие ишемии миокарда, а также увеличение постнагрузки на левый желудочек в связи с увеличением сосудистой жесткости. В нашем случае ишемия вряд ли является определяющей во взаимосвязи NP-pro BNP и состоянием артериальной стенки. Увеличение ТКИМ и СРПВ следует рассматривать скорее как проявление сосудистого ремоделирования. Аналогично тому, как NT-proBNP использовался для выявления бессимптомных пациентов с риском развития сердечной недостаточности при субклиническом поражении миокарда [359], он может выполнить аналогичную задачу при атеросклеротическом поражении коронарных и сонных артерий, выявляя пациентов с бессимптомным сосудистым ремоделированием в различных сосудистых бассейнах.

4.2.7. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с показателями функции почек

В нашем исследовании не удалось подтвердить гипотезу о возможной связи СКФ и состояния артериальной стенки у относительно здоровых людей без значимых нарушений функции почек. СКФ оказалась не связанной ни с одним из параметров состояния артериальной стенки [15]. Эти результаты согласуются с данными литературы, в частности, с теми исследованиями, которые доказывают вклад традиционных ФР ССЗ, а не СКФ, в вариабельность СРПВ [118; 342]. В этих работах СКФ определяла лишь 2 % вариабельности СРПВ [661]. Правда, как и в нашем случае, участники были достаточно здоровы, без большого количества сопутствующих заболеваний. Известно, что роль СКФ в изменении жесткости артерий возрастает у больных с СД [725].

В нашей работе не было обнаружено связи СКФ и с проявлениями атеросклероза: количеством АСБ и ТКИМ. В большинстве других исследований такая связь была обнаружена. Предполагается, что развитие ССО зависит от выраженности ЭД и воспаления как у пациентов с ХБП, так и без нее [540]. Возможно, эти связи не проявились в нашем исследовании в связи с тем, что в него не включались пациенты со значимыми нарушениями функции почек ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Наша работа показала, что уровень АМ в отличие от СКФ был связан с субклиническими атеросклеротическими изменениями. В регрессионных многофакторных моделях АМ демонстрировал независимую связь с ТКИМ и количеством АСБ на всем протяжении своих значений. АУ повышала вероятность наличия утолщенных артерий в 6 раз в общей группе, почти в 9 раз в старшей. Таким образом, будучи маркером ЭД [299] наряду с ФВБ, АУ является одним из важных маркеров субклинического атеросклероза, особенно в старшей группе.

Наши результаты относительно связи мочевины с состоянием артериальной стенки, а именно с СРПВ и ТКИМ, представляются наиболее интересными. Согласно многофакторному логистическому анализу повышенный

уровень мочевины увеличивает вероятность наличия жестких артерий в 4,3 раза, утолщенной ТКИМ в 3,7 раза. Важно, что повышенный уровень мочевины был обнаружен у людей с нормальной функцией почек. Связь уровня мочевины и увеличения ТКИМ ранее была выявлена и в ряде других исследований. Правда, эти исследования немногочисленны и преимущественно проведены в группах пациентов с ХБП, терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе [15]. В исследовании с участием 88 пациентов на гемодиализе, длившемся в течение 18 мес., выявлена взаимосвязь ТКИМ с возрастом, уровнем ОХС и мочевины [586]. Объяснение этого можно найти в результатах экспериментальной работы на мышах, где была продемонстрирована активация проатерогенных путей под воздействием повышенных концентраций мочевины за счет увеличения АФК и инактивации антиатеросклеротического фермента – простагландин Е2-синтазы [203]. Кроме того, повышенный уровень мочевины способствует усилению ИР вследствие усиления выработки АФК митохондриями эндотелиоцитов [48].

4.3. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса

В исследовании мы обнаружили связь маркеров воспаления (ФБГ и С-РБ) как с атеросклерозом, так и с повышенной жесткостью артерий. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа отмечается положительная связь ФБГ с СРПВ, С-РБ с ТКИМ и количеством АСБ. Полученные нами результаты в полной мере согласуются с существующими представлениями о роли ОС и хронического воспаления в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. При этом до конца не ясно, что первично: хроническое воспаление и ОС или повреждение тканей. С одной стороны, даже при «благополучном» старении определяется общее для всех хронических воспалительных состояний повышение маркеров воспаления, таких

как С-РБ, ИЛ-18, ФНО- α [150]. Усиление воспаления связано с ответом организма на внутриклеточные повреждения, обусловленные, в том числе, действием АФК. Образование свободных радикалов – естественный процесс, участвующий во многих сигнальных путях ответа на стресс. Воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, генетической предрасположенности могут нарушить антиоксидантную защиту, привести к нарушению митохондриальной биоэнергетики [556]. Последующее усиление образования свободных радикалов вызывает повреждение клеток. Это может запустить врожденный иммунный ответ, который изначально обеспечивает выживание и защиту клеток. Если окислительное повреждение не устранено своевременно, оно может привести к хроническому воспалению и к развитию возраст-ассоциированных заболеваний. За счет активации ММП, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс, старые эндотелиоциты увеличиваются в размерах и отделяются от базальной мембраны [55]. Разрушенная базальная мембрана поглощает из крови биоактивные вещества, такие как АТII, MFG-E8, которые образуют местную воспалительную нишу, враждебную по отношению к эндотелиоцитам [768]. Подвергаясь воздействию провоспалительных молекул, эндотелиоциты усиленно синтезируют АФК, которые повреждают мтДНК [773]. ОС и ХВВ затрагивают и ГМК. Это выражается в появлении клеток с различными фенотипами от пролиферирующих до сенесцентных. Секреция АТII приводит к остановке клеточного цикла вследствие укорочения теломер или стресс-индуцированного повреждения ДНК с развитием сенесцентного фенотипа [422]. Сенесцентные клетки демонстрируют в большинстве случаев секреторный фенотип, выделяя ИЛ-1 β , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический фактор, ФНО- α [340]. Секреторная активность вызывает фенотипические изменения в соседних ГМК [285]. Посредством активации ММП-9 увеличивается миграционная способность старых ГМК из меди в интиму [767]. Усиливается пролиферативная способность ГМК. Миграция и пролиферация ГМК – главная причина утолщения стенки артерий. Кроме того, ГМК начинают усиленно продуцировать несколько компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген I, II, III типов [769].

Воспаление в итоге приводит к ЭД, миграции и пролиферации ГМК, накоплению коллагена и изменению структуры эластина, развитию атеро- и атеросклероза. С другой стороны, сенесцентные клетки сами являются важнейшим источником хронического воспаления [340]. SASP поддерживает порочный круг взаимодействия воспаления и старения сосудистой стенки [447]. Воспаление связано не только с субклиническими изменениями артерий, но и с развитием клинических проявлений ССЗ [211]. У пациентов с ССЗ часто отмечается повышенный уровень С-РБ [506], ФБГ [378], ИЛ-6 [210].

Важным наблюдением нашей работы можно считать наличие сильной связи воспаления и проявлений субклинического атеросклероза лишь в младшей группе. Согласно данным логистического регрессионного анализа, в младшей группе повышенный уровень С-РБ был связан с увеличением вероятности иметь АСБ в 15,4 раза, утолщенную стенку в 7,6 раза, в старшей группе такие закономерности не прослеживались. Полученные данные стоят в одном ряду и с другими нашими результатами о более сильной связи ФР и состояния артериальной стенки в младшей группе. Интересно, что аналогичные по смыслу результаты были получены в исследовании ZENITH [46]. Маркеры ОС оценивались у относительно здоровых людей среднего и пожилого возраста (55-70 лет) и старшего возраста (70-85 лет). В старшей группе выраженность окисления белков и липидов также была ниже, что свидетельствовало о меньшем окислительном повреждении. Возможно, у людей, сохранивших здоровье до старшего возраста, существуют эффективные механизмы защиты клеток от повреждения, что ослабляет разрушающее действие воспаления и ОС. Отсутствие в нашем исследовании связи состояния артериальной стенки с уровнем маркера ОС – малонового диальдегидом также можно объяснить невысокой степенью выраженности ОС у относительно здоровых людей.

4.4. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с гормональным статусом

Важным результатом выполненной работы можно считать выявление значимой независимой от традиционных ФР взаимосвязи СТГ/ИПФР-1 с основными параметрами артериальной стенки у здоровых людей, не страдающих гипопитуитаризмом. Эти результаты становятся понятны, если учесть, что сердечно-сосудистая система является мишенью для действия СТГ и ИПФР-1. Известно, что ГМК и эндотелиоциты обильно экспрессируют рецепторы ИПФР-1 [176]. ИПФР-1 является мощным митогенным, антиапоптотическим и промигранторным фактором как для эндотелиоцитов, так и для ГМК [176], т.е. ИПФР-1 может оказывать проатерогенное действие за счет его способности стимулировать миграцию и пролиферацию ГМК, миграцию макрофагов, способствовать экспрессии молекул адгезии [456]. С другой стороны, снижение уровня ИПФР-1 может вызывать дестабилизацию АСБ [346]. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с тем, что ИПФР-1 снижает пролиферацию гладкомышечных клеток в интактном эндотелии, но стимулирует в поврежденном. В нашем исследовании ИПФР-1 очевидно играет защитную роль в отношении развития атеросклероза. Эти эффекты можно связать с описанными ранее его выраженными противовоспалительными, антиоксидантными свойствами и способностью усиливать репаративные механизмы, в первую очередь, в эндотелии [708]. Кроме того, нормальные уровни СТГ и ИПФР-1 необходимы для поддержания здоровья эндотелия. ИПФР-1 участвует в синтезе NO в клетках эндотелия, вызывая дополнительную вазодилатацию артерий. При этом происходит снижение концентрации СЖК и повышение чувствительности к собственному инсулину. Наши исследования согласуются с работами других авторов, где было подтверждено, что страдающие дефицитом СТГ и низким уровнем циркулирующего ИПФР-1 имели повышенный риск развития ССЗ [745]. В нашем исследовании не выявлена взаимосвязь кортизола с параметрами состояния артериальной стенки. Подобные результаты прослеживались и в

некоторых других исследованиях. Такая связь не прослеживалась или была очень слабой в работах, где изучалась ассоциация кортизола в слюне или моче с субклиническим атеросклерозом, определяемым по уровню кальцификации коронарных артерий, плече-лодыжечному индексу [319; 821]. В других исследованиях связь между кортизолом и субклиническим атеросклерозом была показана, правда, только два из этих исследований – популяционные [221; 488], большинство же – крайне малочисленны.

Возможной причиной отсутствия такой связи в нашем исследовании является тот факт, что кортизол определялся одномоментно, а изменения артериальной стенки формировались в течение длительного времени. Неизвестно, как долго человек должен подвергаться воздействию повышенного уровня кортизола для развития изменений артериальной стенки. Кроме того, практически у всех участников нашего исследования уровень кортизола находился в пределах референсных значений, а изменения артерий носили субклинический характер.

В нашей работе не выявлена связь активности РААС с характеристиками артериальной стенки. Возможно, дело в том, что у наших пациентов, не имевших клинических проявлений ССЗ и признаков активации системной РААС, изменения в артериальной стенке развивались с участием тканевой РААС. Известно, что различные компоненты РААС локально синтезируются в ткани различных органов: почек, сердца, мозга, сосудистой стенке, жировой ткани, поджелудочной железе. Именно этим можно объяснить роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальном или низком уровне ренина в плазме [22].

Мы не обнаружили связь ТТГ с признаками атеро- и артериосклероза. Полученные данные согласуются с результатами SardiNia study [222], где распространенность каротидных АСБ была связана с возрастом, уровнем ЛПНП и ЛППП, и отличалась в зависимости от пола, использования статинов, СД и ССЗ в анамнезе, но не была связана с функцией щитовидной железы. Отсутствие ассоциации проявлений субклинического атеросклероза с субклиническими нарушениями функции щитовидной железы подтверждало вывод о том, что ускорение артериального ремоделирования и развитие атеросклероза не зависят от

незначительных изменений уровней гормонов щитовидной железы и нет убедительных оснований для лечения субклинических нарушений функции щитовидной железы для предупреждения развития атеросклероза. Более точный ответ на этот вопрос требует проведения крупных рандомизированных исследований.

4.5. Связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с длиной теломер лейкоцитов, активностью теломеразы

В нашем исследовании ДТЛ демонстрирует связь как с повышенной жесткостью артерий, так и с атеросклерозом. В младшей группе ДТЛ в пределах I квартили, т.е. самая короткая, повышает вероятность наличия жестких артерий в 10,7 раза ($p=0,001$), наличия АСБ в 17 раз ($p=0,008$). При этом с СРПВ ДТЛ имеет устойчивую отрицательную связь в обеих возрастных группах, во всем ряду индивидуальных значений. Теломеры с длиной, относящейся к IV квартили, т.е. самые длинные, защищают артериальную стенку от воздействия ФР, в частности, от нарушений углеводного обмена. АТ демонстрирует независимую отрицательную связь с артериальной жесткостью лишь в младшей группе.

Выявленная нами отрицательная связь ДТЛ с характеристиками состояния артериальной стенки согласуется с данными большинства других работ [66; 168; 570]. Суть этой связи становится понятной, если вспомнить результаты исследования Wilson с соавт., где было показано, что ДТЛ коррелируют с ДТ в аорте, а укорочение теломер в аорте связано с функциональными и структурными изменениями в ней, характерными для развития атеросклероза и атеросклероза. Подтверждают наличие такой связи и другие исследования [806]. Более короткие теломеры были обнаружены в эндотелиальных и ГМК атеросклеротически измененной артериальной стенки [168]. При этом ДТ в ГМК коррелировала с тяжестью атеросклероза. В ГМК бляшек были обнаружены признаки окислительного повреждения ДНК и сенесцентности, а именно, увеличение

экспрессии маркеров старения, таких как β -галактозидаза, ингибиторов циклинзависимых киназ p16 и p21, уменьшение экспрессии циклина D и циклина E, ипофосфорилирование белка ретинобластомы. Сенесцентные ГМК демонстрируют ограниченную способность к пролиферации и повышенную активность ММП, что, как известно, способствует истончению фиброзной капсулы и разрыву бляшки с последующим тромбозом и развитием ИМ, инсульта [304]. Описанный механизм объясняет связь ДТЛ с риском развития ССЗ и их прогнозом. Последний мета-анализ проспективных исследований показал, что при значениях ДТЛ, находящихся в нижней терции по сравнению с верхней, риск развития ИБС в будущем увеличивается в 1,4 раза [792]. Аналогично, в крупном проспективном исследовании WOSCOPS пациенты с нижней терцией значений ДТЛ по сравнению с верхней терцией имели на 44% более высокий риск коронарных событий в течение ближайших 5 лет (с поправкой на другие ФР ССЗ) [121]. В другом исследовании ДТЛ была короче у лиц с ранним (возникшим в возрасте моложе 50 лет) ИМ по сравнению с ДТЛ у здоровых лиц того же возраста [123]. У пациентов с ИМ в анамнезе ДТЛ соответствует ДТЛ более старых (на 8-10 лет) людей без ИМ [334; 648]. Существуют работы, в которых аналогично нашей показана отрицательная взаимосвязь ДТЛ и жесткости артериальной стенки [85; 536; 776]. Однако встречаются и более неоднозначные результаты. Интерес представляет работа McDonnell с соавт., опубликованная в 2017 году [494]. В исследование были включены 904 человека без клинических проявлений ССЗ из Anglo-Cardiff Collaborative Trial. Они были разделены на 2 группы: младшую (<30 лет) и старшую (>50 лет). В каждой группе сравнивали ДТЛ у тех, кто имел максимальные (125 человек) и минимальные (125 человек) значения СРПВ (с поправкой на пол и возраст). Была выявлена обратная связь ДТЛ с СРПВ в младшей группе и прямая в старшей. По мнению авторов, обратная связь ДТЛ и СРПВ в младшей группе объяснялась тем, что показатели артериальной жесткости были достаточно однородны, стандартное отклонение значений СРПВ от среднего было небольшим. Эта гомогенность данных была связана с меньшим бременем и временем воздействия ФР. Значения СРПВ в старшей группе были менее

гомогенны, что отражало вариабельность (по времени воздействия и тяжести) бремени ФР у этих пациентов. Было сделано предположение о том, что в пожилом возрасте отмечается большее разнообразие влияющих факторов, что приводит к большему разнообразию возникающих изменений артерий. Возможно, свою роль сыграла селекция относительно здоровых людей в старшей группе.

Говоря о механизмах взаимосвязи ДТЛ и параметров артериальной стенки, следует отметить, что она имеет двусторонний характер и становится понятной, если вспомнить причины и механизмы развития атеросклероза, артериосклероза и укорочения теломер. В основе всех процессов лежат ХВВ и ОС. Пусковым моментом развития атеросклероза является повреждение эндотелия, развитие ЭД с усилением экспрессии молекул адгезии, что стимулирует прикрепление лейкоцитов к артериальной стенке и их трансэндотелиальную миграцию. Активированные моноциты трансформируются в макрофаги и захватывают окЛПНП, превращаясь в пенистые клетки, которые становятся ядром АСБ. Многочисленные провоспалительные цитокины, продуцируемые активированными лейкоцитами, вызывают пролиферацию и миграцию ГМК. ГМК синтезируют коллаген – основу покрывающей липидное ядро фиброзной капсулы. Стабильность АСБ зависит от толщины капсулы и выраженности воспаления. Короткие теломеры могут быть как следствием, так и причиной воспалительных изменений в артериальной стенке. В первом случае укорочение теломер отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный ОС в прогениторных клетках [563], снижающий репликативный потенциал в поврежденных участках сосудов [409;654].

Во втором случае короткие теломеры в лейкоцитах, отражающие наличие коротких теломер в гематопозитических и прогениторных клетках при рождении и скорость укорочения теломер вследствие репликации этих клеток в костном мозге, а лимфоцитов в тимусе и вторичных лимфоидных органах [320; 546], вызывают нарушения механизмов репарации и уязвимость артериальной стенки к воздействию ФР.

В нашем исследовании АТ продемонстрировала независимую отрицательную связь с жесткостью артериальной стенки. Этот результат представляется вполне объяснимым. Теломераза играет ключевую роль в поддержании ДТ и обеспечении за счет этого репликативных способностей тканей, в том числе эндотелия. Она выполняет целый ряд нетеломерных функций, включая обеспечение устойчивости к апоптозу, поддержание функции митохондрий, контроль пролиферации [315].

В нашей работе связь АТ с атеросклеротическим процессом не установлена. В экспериментальных исследованиях такая связь была отмечена. Теломераза поддерживает пролиферацию во многих типах человеческих клеток, регулируя экспрессию митогенных генов [383; 397] и увеличивая продукцию фактора роста фибробластов [383], фактора роста кератиноцитов и ИПФР-1 [397]. Minamino с соавт. показали, что пролиферация ГМК тесно коррелирует с повышенной АТ, а ингибитор протеинкиназы H7, подавляя активацию теломеразы в цитоплазме и ядре, уменьшает рост ГМК [504]. Клетки с высокой продукцией TERT имеют увеличенную миграционную и митогенную активность в культуре и вызывают активную неоваскуляризацию у мышей после экспериментальной ишемии конечности [521]. Чрезмерное усиление пролиферативного потенциала может способствовать развитию атеросклероза. В эксперименте на мышах было показано, что у $TERC^{-/-}$ мышей в четвертом поколении развивалось меньше атеросклеротических поражений, чем у четвертого поколения $TERC^{+/+}$ мышей. При этом $TERC^{-/-}$ мыши имели атрофию селезенки и пролиферативные дефекты в костном мозге, что ограничивало дифференциацию и пролиферацию функциональных иммунокомпетентных клеток и уменьшало прогрессию атеромы [694]. В работе Liu с соавт. была выявлена повышенная АТ в атеросклеротически измененных артериях по сравнению с неизмененными [465]. Аналогично Kroenke обнаружил, что высокая АТ в лейкоцитах была связана с большим риском развития ССЗ [419]. Можно предположить, что, положительно влияя на пролиферацию ГМК, теломераза может как способствовать появлению АСБ, так и

обеспечивать большую стабильность покрышки АСБ, т.е препятствовать развитию серьезных осложнений.

Как мы видим, результаты исследований неоднозначны, свидетельствуют о том, что связь между клеточным и сосудистым старением отражает сложные взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Очевидно, проблема требует дальнейшего изучения. Одним из направлений будущих исследований может быть создание ЭПК с повышенной АТ в качестве новой стратегии лечения пациентов с тяжелой ИБС и СН после перенесенного ИМ.

4.6. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с маркерами хронического воспаления и окислительного стресса

В нашем исследовании ДТЛ отрицательно связана с уровнем С-РБ; АТ положительно связана с несколькими маркерами воспаления: С-РБ, СОЭ, ФБГ. Эти результаты в полной мере согласуются с существующими представлениями. Известно, что воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а ОС вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях [22]. Важно, что ДТ отражает не текущий воспалительный и окислительный статус, а накопившийся в течение жизни груз ОС. ДТЛ, по существу, отражает ДТ в стволовых прогениторных клетках, поэтому укорочение теломер отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный ОС в прогениторных клетках [24]. Повреждение теломерной ДНК посредством индуцированной С-РБ активации комплемента может повысить образование свободных радикалов нейтрофилами, что нарушает теломерную стабильность [598]. Усиление ОС и ХВВ связаны с ускоренным укорочением теломер [761].

О связи ДТЛ с маркерами воспаления сообщалось во многих работах. Короткие теломеры обнаруживаются в Т-лимфоцитах у пациентов с хроническими

инфекционными [229] и воспалительными заболеваниями [801]. В крупном исследовании Copenhagen General Population Study (45 069 участников) ДТЛ укорачивалась на 9 пар оснований при увеличении С-РБ в 2 раза [623].

Положительная связь АТ с маркерами воспаления объясняется тем, что лимфоциты могут периодически усиливать экспрессию теломеразы в процессе своего развития и клональной пролиферации для поддержания ДТ. После успешной стимуляции экспрессии теломеразы происходит снижение АТ и укорочение теломер [783]. Несмотря на относительно высокую АТ в стволовых клетках, их теломеры все-таки могут подвергаться эрозии. Это было показано у больных ИБС [689] и на фоне даже незначительной субклинической активации РААС [744].

Все больше доказательств тому, что низкая АТ и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и возраст-ассоциированной дегенерации тканей [5], а воспаление и ОС – важные причины укорочения теломер и основные участники процесса старения [761].

4.7. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

В научной литературе представлены данные о том, что ДТЛ зависит от целого ряда модифицируемых и немодифицируемых ФР: возраста [97], пола [490], генетики [120], психологических факторов [125], уровня образования [689], продолжительности сна [372], большинства традиционных ФР ССЗ [798].

Нами была выявлена статистически значимая независимая взаимосвязь ДТЛ с возрастом, полом, С-РБ, уровнем ГН, ОТ, индексом НОМА, мочевиной.

Известно, что у человека ДТЛ варьирует от 15 т.п.о. (при рождении) до 5 т.п.о. (к концу жизни и на фоне хронических заболеваний). Она максимальна у 18-месячных детей, затем быстро уменьшается, в среднем, до 12 т.п.о. к пятилетнему возрасту. После этого скорость укорочения теломер снижается. Гипотеза о том, что

ДТЛ может считаться маркером биологического возраста, базируется на результатах многочисленных исследований. Так, в исследовании Asklepios с участием 2509 здоровых людей 35-55 лет обоего пола было продемонстрировано укорочение теломер с возрастом, причем, более быстрое у мужчин чем у женщин [81].

Данные о более высокой ДТЛ у женщин по сравнению с мужчинами, полученные в нашей работе, согласуются с общепринятыми представлениями [84]. При рождении ДТЛ не отличается у мальчиков и девочек [20]. В дальнейшем теломеры у женщин укорачиваются с меньшей скоростью. К пременопаузальному возрасту у женщин теломеры длиннее, чем теломеры их сверстников-мужчин [549]. Этот эффект связывают с воздействием эстрогенов, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным действием [510], а также с их способностью активировать теломеразу [660] и улучшать иммунореактивность [229].

Мы не выявили связь ДТЛ с уровнем АД, ОХС, курением. Аналогичные нашим результаты получены и в других работах [120; 249; 646].

При этом в нашей работе обнаружена связь ДТЛ с ГН, ОТ, индексом НОМА, мочевиной. Считается, что посредниками во влиянии этих ФР являются ХВВ и ОС [701;795]. Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер. Укорочение теломер вызывает РКС и увеличение пула сенесцентных клеток, которые сами могут усиливать воспалительные процессы и выраженность ОС [20]. Установлено, что лейкоциты с более короткими теломерами выделяют большее количество воспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-6, С-РБ, т.е. короткая ДТЛ может способствовать поддержанию воспаления [625]. Закономерным финалом существования сенесцентных клеток считается их апоптоз и некроз. Клетки, подвергающиеся апоптозу, переживают вызванную активацией каспаз деградацию генома. Митохондрии этих клеток выделяют АФК, что способствует окислительному повреждению теломер соседних клеток за счет одноцепочечных разрывов богатых гуанином теломерных участков ДНК [396]. В этом свете становятся понятными результаты обратной пропорциональной связи С-РБ, одного из важнейших маркеров воспаления, и ДТЛ, которые получены как в

настоящей работе, так и в исследованиях других авторов [796]. Функция С-РБ заключается в связывании фосфохолина наружной клеточной мембраны апоптотических и некротических клеток с последующей активацией комплемента и фагоцитозом. 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 [20]. Отрицательная связь ожирения и ДТЛ была описана и ранее [171; 517].

Повышение глюкозы, являясь следствием ХВВ и ИР, в свою очередь, усиливает ОС, приводя к укорочению теломер. Самоокисление глюкозы и неферментативное гликирование белков способствуют образованию АФК за счет того, что глюкоза может непосредственно взаимодействовать с ЛПНП и апоВ с формированием КПП, которые облегчают процессы перекисного окисления липидов. Индуцированная гипергликемией активация РААС и повышение уровня АТФ способствуют увеличению активности НАДФН-оксидазы, что также влечет за собой повышение производства АФК. Гипергликемия ослабляет продукцию NO в эндотелиоцитах, усиливает воспаление и ОС, ускоряет укорочение теломер и атеросклеротический процесс [628; 650].

Воспаление играет ключевую роль не только в процессе укорочения теломер, но и в развитии ИР. Оно приводит к активации сериновых киназ, с последующим фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора по серину и ингибированием сигнального пути инсулина на молекулярном уровне, и к развитию в итоге ИР [20]. При этом ИР является не только фактором, влияющим на процессы клеточного старения, но и их следствием [223]. ИР отражает нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой ДТ в стволовых клетках.

В нашей работе не обнаружена связь ДТЛ с маркерами ОС – малоновым диальдегидом, гомоцистеином, хотя некоторые другие исследователи эту связь прослеживали в работах *in vivo* [223; 572; 804]. Возможно, выраженность ОС в

нашей когорте относительно здоровых людей не столь велика. Неожиданным в этой связи оказалось выявление статистически значимой взаимосвязи ДТЛ и уровня мочевины. В нашей работе повышенный уровень мочевины увеличивает вероятность наличия коротких теломер в 12 раз, при том, что наличие ИР - в 2,4 раза. Согласно последним данным, мочевина признана маркером ОС [203]. За счет индукции образования АФК в митохондриях эндотелиоцитов она вызывает провоспалительное состояние эндотелиоцитов, усиливает образование КПП, активизирует механизмы клеточного повреждения, вызывают стресс эндоплазматического ретикулума, ее действие в целом схоже с эффектом гипергликемии. Таким образом, ДТЛ связана с биомаркерами различных регуляторных систем, которые определяют риск ССЗ и других заболеваний у людей разного возраста и может служить клеточным индикатором системных нарушений.

Особый интерес вызывают результаты, свидетельствующие об уменьшении с возрастом связи метаболических ФР с ДТЛ. Так, если в младшей группе вероятность коротких теломер повышалась при АО, ГТГ, ИР, то в старшей группе эти ФР уже не были связаны с ДТЛ, а лишь повышенный уровень мочевины определял 12-кратное увеличение вероятности коротких теломер. Аналогичные нашим результаты получены и в других работах. В исследовании Guzzardi MA с соавт. у 1082 человек (средний возраст участников составлял 61 год) проанализировали взаимосвязь динамики ДТЛ с метаболическими маркерами и ФР ССЗ в течение 10 лет [312]. Исходно содержание жировой ткани было обратно пропорционально связано с ДТЛ, а связи уровня липидов, АД с ДТЛ выявлено не было. Спустя 10 лет, когда средний возраст участников исследования стал 71 год, взаимоотношение между ДТЛ и клиническими характеристиками изменилось. Содержание жира, уровень ОХС положительно коррелировали с ДТЛ, что свидетельствовало об изменении характера взаимосвязи ДТЛ и ФР с возрастом. Этим можно объяснить тот парадоксальный факт, что ожирение и повышенный уровень ОХС не связаны с такими негативными последствиями в пожилом возрасте, как в молодом [165; 172; 592]. Fitzpatrick AL с

соавт. обнаружили отрицательную взаимосвязь между ИЛ-6, С-РБ и ДТЛ у лиц моложе 73 лет [269] и ее отсутствие у пациентов старшего возраста. Связь ДТЛ с маркерами воспаления отсутствовала у пациентов старше 85 лет и в работе Collerton J. С соавт. [190].

АТ в нашей работе обратно пропорционально связана с возрастом, показателями углеводного обмена (ГН, НвА1с), прямо пропорционально связана с мочевиной, АМ. Наши данные находятся в русле существующих представлений. Известно, что АТ наиболее важна для поддержания ДТ в раннем детстве во время развития соматических тканей. Она имеет меньшее значение для функционирования тканей во взрослом возрасте [464]. Iwama показал, что резкое снижение АТ происходит ко второму десятилетию жизни, остается на низком уровне до 90-летнего возраста [371]. В культуре клеток по мере их старения АТ также снижается [351].

Первостепенную роль в снижении АТ играют процессы, связанные с усилением ОС и ХВВ, а снижение бремени ОС и ХВВ способствует поддержанию АТ и ДТЛ. Так, нарушение циркадных ритмов (важная причина ОС) приводит к нарушению ритмичности активации теломеразы с последующим укорочением теломер и преждевременным старением у людей, в частности, у врачей неотложных специальностей, работающих посменно [173]. Комплексные изменения образа жизни у людей повышают АТ и поддерживают длину теломер в иммунной системе [787].

Такие факторы образа жизни, как достаточное потребление омега-3 ПНЖК [756], витаминов [805], регулярная физическая активность [577], уменьшают скорость укорочения теломер. Эти вмешательства приводят к уменьшению накопления АФК, ингибируют воспаление, повышают активность NOS, повышают АТ. В экспериментах на мышах было показано, что благотворное действие физической нагрузки опосредовано повышением АТ, усилением экспрессии белка TRF2 и снижением экспрессии регуляторов апоптоза [787].

Таким образом, ОС и ХВВ определяют ДТ как при рождении, так и ее динамику в течение жизни. Учитывая то, что ДТЛ, по существу, отражает ДТ в

стволовых и прогениторных клетках, короткие теломеры определяют недостаточно высокие репаративные способности тканей, в первую очередь эндотелия, источником репарации которого служат ЭПК, а укорочение теломер приводит к потере стволовых клеток [270]. Истощение пула стволовых клеток вносит вклад в процесс старения за счет снижения эффективности репаративных процессов, в том числе, в сосудах и сердце [604]. Можно предположить, что наличие коротких теломер за счет реализации этого механизма определяет риск развития атеросклероза и ИБС.

4.8. Связь длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы с гормональным статусом

Поскольку гормоны являются важнейшими регуляторами иммунной системы, для понимания возможных причин взаимосвязи биологии теломер с гормонами следует вспомнить роль АТ в поддержании эффективного иммунного ответа.

Для адекватного иммунного ответа необходима достаточно высокая АТ. Пациенты с аутосомно-доминантной формой генетического заболевания - врожденным дискератозом, вызванным мутацией в гене белков теломеразного комплекса, ведущей к снижению АТ, погибают от функциональной несостоятельности костного мозга. Теломераза играет важную роль в функционировании Т-лимфоцитов. Усиление экспрессии гена TERT в СВ4+ и СВ8+ удлинняет продолжительность жизни клеток в культуре [205; 633]. Снижение АТ и укорочение теломер в лимфоцитах связано с необратимой потерей основной сигнальной молекулы - CD28 [738]. CD28 участвует в осуществлении основных функций лимфоцитов: активации, пролиферации, стабилизации уровня цитокинов, метаболизме глюкозы [277]. Субпопуляция лимфоцитов CD8+CD28-, которые утратили маркер для распознавания АТГ, демонстрируют черты репликативного старения [277]. Среди субпопуляций лимфоцитов CD8+ клетки CD28- имеют

самую короткую ДТ и самую низкую АТ. Содержание CD8+CD28- выше у пожилых и у людей, страдающих хроническими инфекционными заболеваниями (например, ВИЧ). Такие лимфоциты оказывают супрессивное влияние на различные аспекты иммунной функции [196]. Высокий процент CD8+CD28- отвечает за сниженный ответ на вакцинацию и нарушенную противовирусную защиту [277] и предсказывает общую смертность в пожилом возрасте [790].

В нашей работе обнаружена отрицательная связь АТ с уровнем ТТГ (более низкая функция щитовидной железы связана с более низкой АТ), положительная связь ДТЛ с уровнем кортизола и СТГ.

Прямая связь функции щитовидной железы и АТ может объясняться влиянием щитовидной железы на иммунную функцию. Известно, что уровни ГЩЖ в пределах физиологических диапазонов положительно коррелируют с количеством активных иммунных клеток, таких как Т-хелперы, лимфоциты памяти, и отрицательно коррелируют с наивными компонентами иммунной системы [277]. Данные исследований, включая Leiden 85-plus Study, демонстрируют, что в старческом возрасте достаточно высокий уровень Т3 связан с хорошим иммунным ответом [636]. У пациентов с гипотиреозом часто отмечается иммунный дефицит и значительно увеличивается восприимчивость к инфекциям [714]. Исследователи Ноetal. с соавт. сообщили, что у 12,0% пациентов с тяжелым сепсисом, септическим и геморрагическим шоком одновременно выявлялся гипотиреоз [348]. Высокая распространенность гипотиреоза отмечается у ВИЧ-инфицированных пациентов [32]. С другой стороны, гипотиреоз связан с развитием хронического вялотекущего воспаления. Kvetny с соавт. продемонстрировали корреляцию уровня ТТГ и С-РБ у пациентов с субклиническим гипотиреозом [426], Christ-Chrain с соавт. также свидетельствовали о значительном повышении С-РБ у пациентов с субклиническим гипотиреозом [179].

Внутриклеточный гипотиреоз может означать дефицит энергии, который приводит к хроническому внутриклеточному воспалению [427], так как Т3 осуществляет транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию генов,

кодирующих белки митохондриального аппарата, регулирующие энергетический обмен.

В нашем исследовании ДТЛ положительно коррелирует с уровнем кортизола, что может объясняться противовоспалительными эффектами гормона. Многочисленные исследования, проведенные за последние 50 лет, вызвали долгую, иногда ожесточенную дискуссию о том, являются ли глюкокортикоиды противовоспалительными/иммуносупрессивными или провоспалительными/иммуностимулирующими агентами, или обладают и теми, и другими функциями. Исследования показали, что глюкокортикоиды часто имеют диаметрально противоположные эффекты на разные составляющие воспалительного и иммунного ответа. Они играют важную роль в миграции лейкоцитов, увеличивая концентрацию нейтрофилов в крови и уменьшая количество эозинофилов и базофилов за счет индукции их апоптоза [498]. Глюкокортикоид-индуцированная нейтрофилия происходит в результате высвобождения полиморфноядерных клеток из костного мозга и блокады перемещения нейтрофилов в очаги воспаления. Глюкокортикоиды подавляют и стимулируют образование многих провоспалительных или противовоспалительных медиаторов. Они усиливают ликвидацию чужеродных антигенов, токсинов, микроорганизмов и мертвых клеток путем улучшения опсонизации и повышения активности скавенджер-систем, стимулируя фагоцитарную активность макрофагов [467]. Одновременно они подавляют синтез многих медиаторов воспаления, таких как цитокины и хемокины, простагландины, лейкотриены, протеолитические ферменты, АФК и NO, стабилизируют мембраны лизосом, снижают проницаемость капилляров. Глюкокортикоиды подавляют клеточный (количество и функцию Т-лимфоцитов) и активируют гуморальный иммунитет [498]. Несмотря на то, что глюкокортикоиды повышают восприимчивость к оппортунистическим инфекциям, они эффективны при наличии серьезного системного воспаления, например, при септическом шоке и остром респираторном дистресс-синдроме. Результирующие эффекты глюкокортикоидов зависят от характера и выраженности воспалительного стимула, генетических особенностей пациента.

Поскольку практически у всех наших пациентов кортизол находился в пределах референсных значений, можно предположить, что его противовоспалительный эффект и определил положительную связь с ДТЛ.

Была выявлена положительная связь СТГ и ДТЛ. Известно, что СТГ осуществляет свое действие в тканях через ИПФР-1, а ИПФР-1 является важным регулятором роста и пролиферации клеток [387]. Он уменьшает воспаление [412; 706], тем самым защищая теломеры от укорочения [367; 718], ИПФР-1 способен потенцировать повышение АТ и уровня мРНК TERT у человека в мононуклеарных клетках пуповинной крови [730]. ИПФР-1 может снижать ОС [708], ингибировать апоптоз гемопоэтических клеток-предшественников [402], увеличивать количество лимфоцитов путем увеличения или поддержания массы тимуса [402] и усиливать пролиферативный ответ в активированных мононуклеарных клетках [730]. О положительной связи уровня ИПФР-1 и ДТЛ свидетельствуют работы Moverare-Skrtic с соавт. [515], Kaplan с соавт. [398]. Изучение влияния гормонов на биологию теломер в силу сложности этого процесса, неоднозначности полученных результатов требует проведения крупных клинических исследований в дальнейшем.

4.9. Взаимосвязь длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы

По данным многофакторного логистического анализа, наличие «самых длинных» теломер снижает вероятность иметь низкую АТ в 8 раз. И это было ожидаемо. Теломераза поддерживает ДТ, достраивая теломерные повторы ДНК. Но в регрессионном анализе не обнаружена связь между ДТЛ и АТ. Для понимания причины этого следует вспомнить, в каких клетках мы определяли эти два параметра. В нашем исследовании АТ определялась в периферических мононуклеарных клетках. Это клетки периферической крови, имеющие круглое ядро. 80% из них составляют лимфоциты (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллеры), 20% - моноциты. Эритроциты и тромбоциты не имеют

ядер, а гранулоциты (нейтрофилы, базофилы и эозинофилы) имеют сегментированные ядра. Теломеразная активность, хотя и в небольшом количестве, определяется только в Т- и В-лимфоцитах [784]. Общая АТ в мононуклеарах, таким образом, зависит от количества Т- и В-лимфоцитов и АТ в них. ДТЛ определяется несколькими факторами: генетическими (врожденными) индивидуальными особенностями; факторами окружающей среды; внутриклеточными процессами, влияющими на скорость укорочения теломер; АТ, определяющей возможности восстановления ДТЛ. Укорочение теломер и снижение АТ происходят при старении организма на фоне трансформации лимфоцитов от наивных до клеток памяти. Т- и В - лимфоциты - основные участники адаптивного иммунитета, обеспечивающие эффективное удаление чужеродных антигенов (АТГ) из организма. Для выполнения этой задачи лимфоциты имеют на своей поверхности рецептор к специфическому АТГ. Эти рецепторы образуются в ходе сложного перехода от гематopoэтической клетки к зрелому лимфоциту [379]. Каждый лимфоцит экспрессирует уникальный АТГ рецептор. При встрече с соответствующим АТГ происходит активация лимфоцита и его многократное деление. При широком разнообразии рецепторов количество лимфоцитов с определенным АТГ рецептором невелико. Это приводит к необходимости активного клеточного деления и клональной экспансии нескольких клеток, чей рецептор узнал попавший АТГ. После того, как антиген специфические Т-лимфоциты выполняют свою задачу, большинство из них погибает путем апоптоза, оставляя несколько клеток памяти на случай повторной встречи с тем же АТГ. Клетки памяти остаются в организме на протяжении всей жизни и реактивируются под влиянием того же АТГ. Таким образом, пролиферация и способность к повторным раундам экспансии является важнейшей чертой эффективной функции лимфоцитов. В результате многократных делений наступает репликативное старение лимфоцитов, которое характеризуется укорочением теломер и снижением АТ. Регуляция ДТ и АТ тесно связаны с процессами активации и дифференциации Т- и В- клеток. АТ в спокойных Т- и В-клетках снижается по мере их трансформации из наивных в клетки памяти и

возрастает под влиянием АТГ стимуляции. Теломеры длиннее в наивных Т-лимфоцитах, чем в клетках памяти. Это значит, что теломеры укорачиваются, несмотря на повышение АТ во время активации. Об относительной независимости динамики ДТ и АТ свидетельствует отсутствие корреляции между ДТ и АТ во всех изучавшихся субпопуляциях лимфоцитов [389]. При этом была обнаружена корреляция между значениями АТ во всех субпопуляциях периферических мононуклеаров. Эти результаты еще раз подтверждают, что ДТ определяется не только АТ, но и другими факторами. Если не определяется связь между ДТ и АТ в одних и тех же клетках, то сложно ее ожидать при определении ДТ в лейкоцитах, а АТ в моноцитарной субпопуляции. В то время как ДТЛ отражает кумулятивный эффект генетических факторов и длительно существовавшего бремени факторов внешней среды, АТ является динамичным показателем, опосредующим немедленное влияние образа жизни, окружающей среды на ДТ.

4.10. Влияние терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры воспаления, окислительного стресса, свойства артериальной стенки

Согласно результатам нашей работы лечение периндоприлом не привело к статистически значимому изменению АТ, динамике маркеров ХВВ и ОС. Следует признать, что работ, посвященных изучению влияния блокаторов РААС на биологию теломер, крайне мало. Одним из самых интересных представляется исследование Xin Feng с соавт. [802], где было показано уменьшение выраженности признаков клеточного старения под влиянием лозартана в культуре гломерулярных мезангиальных клеток, ускоренно стареющих под влиянием АТШ. В числе других были доказаны протективные свойства лозартана и в отношении поддержания ДТ. Одним из механизмов влияния лозартана на ДТ можно предположить модуляцию АТ. Оснований для наличия модулирующего влияния блокаторов РААС на АТ существует достаточно. Ведь известно, что

РААС проявляет свои эффекты, в основном, через активный гормон АТГ, который уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов [22]. Провоспалительный эффект АТГ заключается в том, что он активирует цитокины, включая MCP-1, ФНО- α , ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-6) [770], которые, в свою очередь, стимулируют локальную продукцию С-РБ [747]. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о способности воспалительных цитокинов как подавлять, так и увеличивать АТ [803]. Rentoukas с соавт. наблюдали повышение АТ в мононуклеарах у пациентов с метаболическим синдромом на фоне повышения ФНО- α и ИЛ-6 [614], а Ghosh с соавт. обнаружили, связь теломеразы с основным регулятором воспаления NF- κ B [293]. Haendeler с соавт. продемонстрировали снижение АТ под влиянием ОС [316]. Отсутствие статистически значимого результата в нашей работе может быть следствием того, что у наших пациентов не выявлены признаки активации РААС, выраженного воспаления и ОС. Кроме того, группа исследуемых была немногочисленной. В этой связи еще более важным представляется результат о достоверном улучшении свойств артериальной стенки у пациентов, принимавших в течение года периндоприл. СРПВ в этой группе снизилась на 9,5 %, ($p=0,035$), ТКИМ уменьшилась на 7,9%, ($p=0,034$), причем эти эффекты были независимыми от гипотензивного эффекта периндоприла. Улучшение функциональных и структурных характеристик сосудов на фоне приема периндоприла было доказано в исследовании PERSPECTIVE [125]. С помощью внутрисосудистого ультразвука оценивалось прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях. Терапия периндоприлом привела к обратному развитию мягких бляшек, в то время как кальцинированные бляшки регрессу не подверглись. О специфическом органопротективном действии периндоприла свидетельствуют и результаты исследования DAPHNET, где сравнивали влияние периндоприла в дозе 4 мг/сут и 8 мг/сут на жесткость артерий у лиц, страдающих АГ и СД2. Через 7 месяцев наблюдения было показано, что только доза 8 мг/сут обеспечивала уменьшение жесткости сонных артерий, и этот эффект был независим от гипотензивного

воздействия. Результаты исследования еще раз подчеркивают тот факт, что эффективность препарата определяется не только гипотензивным эффектом, но и плейотропным действием [726]. В основе благотворного влияния периндоприла на сосудистую стенку лежит его воздействие на ЭФ. Как уже было сказано ранее, ЭД стоит в ряду важнейших причин старения сосудов, развития атеросклероза, ИБС и АГ [22]. При этом одного только снижения АД недостаточно для восстановления ЭФ [291], поэтому гипотензивные средства помимо непосредственного гипотензивного эффекта должны благотворно влиять на ЭФ. В этом отношении различные группы препаратов существенно отличаются между собой. Так, диуретики или бета-блокаторы не продемонстрировали способности восстанавливать ЭФ у пациентов с ИБС и АГ, в то время как антагонисты кальция и блокаторы РААС наоборот благотворно влияют на ЭФ у этой группы пациентов [752]. Данные относительно плейотропных эффектов антагонистов кальция неоднозначны. В некоторых исследованиях было подтверждено их благотворное влияние на ЭФ [710], в других же нет [43]. Что касается блокаторов РААС, то следует отметить очевидное преимущество в этом отношении иАПФ, в первую очередь периндоприла, по сравнению с блокаторами рецепторов к АТ (БРА). В исследовании BANF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) сравнивался эффект препаратов двух классов по влиянию на ЭЗВД у пациентов с ИБС [43]. В то время как иАПФ квинаприл улучшил показатели ЭЗВД, БРА лозартан такого результата не продемонстрировал. В другой работе при сравнительном исследовании способности нескольких препаратов (периндоприла, телмисартана, атенолола, небивалола, амлодипина и нифедипина) улучшать ЭФ у пациентов с АГ только периндоприл продемонстрировал улучшение ЭЗВД [292]. Периндоприл подтвердил свое благотворное влияние и на эндотелиальную функцию коронарных артерий у пациентов с АГ [47]. На сегодняшний день периндоприл является единственным препаратом, доказавшим свою способность улучшать ЭФ в различных отделах сосудистой системы [158].

Существует несколько гипотез, объясняющих уникальные свойства этого препарата [22]. Одна из них описывает высокое сродство периндоприла к тканям. Хорошо известно, что сосудистый гомеостаз регулируется тканевой РААС и, соответственно, существенно зависит от сосудистой абсорбции препарата [238]. По сравнению с другими иАПФ, такими как квинаприл, рамиприл, эналаприл, фозиноприл, каптоприл, периндоприл обладает самой выраженной способностью к абсорбции [261]. Вторая важная причина – предупреждение разрушения БК под влиянием иАПФ [261]. Способность иАПФ блокировать деградацию БК может служить важным защитным механизмом, особенно при наличии факторов КВР и на фоне ИБС. АПФ имеет два каталитических домена. Один взаимодействует с АТІ, другой инактивирует БК [160]. Все иАПФ имеют большее сродство к домену, связанному с БК, а не с АТІ. Поэтому иАПФ являются, в первую очередь, блокаторами деградации БК, а не продукции АТІ. При этом периндоприл имеет наивысшее сродство к месту связывания с БК [160].

Значительно разнятся иАПФ не только влиянием на соотношение АТІ/БК, но и способностью предупреждать апоптоз [22]. В экспериментальной работе, где у крыс оценивалась способность различных иАПФ предупреждать развитие индуцированного апоптоза эндотелиальных клеток, был отмечен антиапоптотический эффект периндоприла и отсутствие выраженного эффекта при введении других препаратов этой группы. По степени убывания этого эффекта они располагались в следующем порядке: периндоприл, рамиприл, квинаприл, трандолаприл, эналаприл [159].

Периндоприл улучшает фибринолитическую функцию, выгодно изменяя баланс между ИАП-1 и тканевым активатором плазминогена-1 [272]. В исследовании PERTINENT (PERindopril – Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) у пациентов с ИБС исходно и через год после лечения периндоприлом или плацебо оценивали целый ряд показателей, характеризующих состояние сосудов: ФВБ, уровни АТІ, БК, нитратов/нитритов, активность eNOS, выраженность апоптоза. Исходно у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами отмечался сниженный уровень БК и повышенный

АТII. Периндоприл вызвал достоверное снижение АТII, ФНО- α и повышение БК, нитратов/нитритов. Лечение периндоприлом восстановило нормальный баланс между АТII и БК и оказало противовоспалительное действие, тем самым восстановив ЭФ и уменьшив апоптоз на 31% [158]. В то время как апоптоз может считаться маркером клеточной смерти [262], ЭПК являются маркером эндотелиальной регенерации [303]. Оптимальное лечение по восстановлению ЭФ должно не только уменьшать апоптоз, но и стимулировать образование ЭПК. В экспериментальных работах было показано, что периндоприл увеличивает количество ЭПК у спонтанно гипертензивных крыс, в то время как лозартан такого эффекта не продемонстрировал. Свою высокую эффективность периндоприл продемонстрировал и в крупных клинических исследованиях EUROPA, PERFECT, PERSUADE и др. Так, в исследовании EUROPA лечение периндоприлом в течение 4-х лет предупреждало развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [274].

Таким образом, периндоприл обладает уникальным протективным воздействием на артериальную стенку, что может послужить предпосылкой к его использованию не только для предупреждения развития атеросклероза и связанных с ИБС неблагоприятных событий, но и в качестве геропротектора [22]. Подтверждение этой гипотезы требует проведения масштабных рандомизированных исследований.

4.11. Влияние терапии аторвастатином на активность теломеразы, маркеры воспаления и окислительного стресса

В нашей работе лечение аторвастатином в течение года привело к статистически значимому, не зависящему от динамики маркеров воспаления, повышению АТ на 64,2%, $p=0,001$. На фоне терапии аторвастатином отмечалось снижение доли лиц с повышенным уровнем ФБГ с 31,8% исходно до 13,8% ($p=0,043$) и снижение уровня мочевины на 12,2%, $p=0,016$.

Как известно, статины удлиняют продолжительность жизни у низших организмов [686] и снижают общую смертность у людей даже при наличии у них нормального уровня липидов [717], являются препаратами первой линии в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Во многом это объясняется их плеiotропными, т.е. не связанными с гиполипидемическими, эффектами [24]. Плеiotропные эффекты наблюдаются во многих типах клеток, включая эндотелиальные клетки, лейкоциты, фибробласты и ГМК [573]. Наиболее изученными плеiotропными эффектами считаются: уменьшение степени воспаления [128], уменьшение образования внутриклеточных АФК [353], повышение биодоступности NO [539], уменьшение агрегации тромбоцитов [154], стимуляция ангиогенеза [666], модуляция иммунного ответа [428], уменьшение уровня холестерина в мембране эритроцитов – маркера клинической нестабильности при ИБС [666]. В свете этих влияний становится понятным уменьшение выраженности воспаления (С-РБ, ФБГ) и ОС (мочевины) у пациентов, получавших в течение года терапию аторвастатином. Самый последний из открытых плеiotропных эффектов – предупреждение клеточного старения, уменьшение апоптоза в ЭПК, зрелых эндотелиоцитах и ГМК [57].

Еще в 2003 году в одном из первых исследований на эту тему сообщалось о способности статинов влиять на процессы клеточного старения в ЭПК [57]. Авторы показали, что *ex vivo* инкубация ЭПК в присутствии статинов не только увеличивала количество ЭПК, но и откладывала время наступления состояния сенесцентности. В дальнейшем было показано, что статины влияют практически на все ключевые звенья клеточного старения [24]. Вмешиваясь в транскрипционные механизмы, они оказывают воздействие на экспрессию многочисленных регуляторов клеточного цикла, включая циклины и ингибиторы клеточного цикла [57]. Статины индуцируют активацию P13K/Akt сигнального пути с последующим усилением экспрессии SIRT1, eNOS, каталазы [579]. Статины эффективно ингибируют кальцификацию в сенесцентных ГМК *in vitro* [531]. Механизм этого влияния до конца не ясен, хотя предполагают ведущую роль влияния статинов на P13K/Akt сигнальный путь и синтез преламина А [692]. Было показано, что статины

предупреждают вызванные накоплением преламина А дефекты в ядре ГМК и связанную с этим возраст-ассоциированную дисфункцию ГМК [602].

Статины защищают ДНК от повреждения. Главную роль в этом играет их способность уменьшать ОС, ингибировать пренилирование белков, вовлеченных в повреждение ДНК, блокировать сигнальные пути, запускаемые поврежденной ДНК и ускорять репарацию поврежденной ДНК [779]. Одним из важнейших плеiotропных эффектов статинов можно считать их способность предупреждать укорочение теломер как непосредственно, так и поддерживая стабильность шелтеринового комплекса и повышая АТ [24]. Лечение аторвастатином замедляет клеточное старение и предупреждает укорочение теломер в культуре ГМК независимо от уменьшения степени окислительного стресса [653]. В культуре ЭПК, выделенных у пациентов с ИБС, интенсивная терапия аторвастатином в течение года предупреждала укорочение теломер в отличие от среднеинтенсивной терапии правастатином [653].

Статины усиливают экспрессию TRF2, ключевого белка шелтеринового комплекса, повышая степень защищенности теломер [688]. Аторвастатин усиливает репарацию ДНК, вызывая стабилизацию белка NBS-1 протеина, связанного с TRF2 [820].

Статины замедляют репликативное старение клеток за счет повышения АТ вследствие подавления в эндотелиальных клетках ядерного экспорта TERT [688]. Активация теломеразы у мышей под влиянием статинов замедляла наступление физиологического старения и увеличивала продолжительность жизни [86].

Немногочисленные клинические исследования последних лет подтверждают положительное влияние статинов на ДТ [121]. Одной из основных гипотез является предположение о том, что статины повышают АТ у человека. Возможно, именно изменением АТ можно объяснить ослабление влияния коротких теломер на развитие и прогноз ИБС под влиянием статинов и регулярной физической нагрузки [24]. Подтверждением возможности модулировать АТ могут служить работы Ornish с соавт., который показал положительное влияние диеты с низким содержанием жира и физической активности на АТ [577].

В исследовании Vossardi с соавт. [577] показано, что лечение статинами у лиц старше 65 лет было связано с более высокой АТ и более длинными теломерами независимо от таких показателей, как возраст, пол, статус курения, ИМТ, выраженность воспаления, уровень глюкозы, холестерина, АД. Кроме того, лечение статинами было связано с более медленным укорочением теломер. Влияние статинов на длину теломер было опосредовано их влиянием на АТ. На основании полученных данных авторы говорят о независимом от других плеiotропных влияний воздействии статинов на биологию теломер и делают вывод о том, что теломераза может быть важной мишенью лечения статинами. Вместе с тем, следует признать, что исследований, посвященных изучению влияния терапии аторвастатином на АТ, выполнено мало, а рандомизированных исследований ранее не проводилось вообще.

4.12. Заключение

Изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются часто, особенно в старшем возрасте, при этом отмечается достаточно высокая распространенность этих изменений у относительно здоровых людей молодого возраста.

Наши данные подтверждают предположения о том, что повышенная жесткость артерий и атеросклероз имеют существенные различия в наборе связанных с ними ФР и могут развиваться как изолированно, так и совместно. Изолированное повышение жесткости артерий может отражать начальные метаболические изменения. Появление атеросклеротических бляшек связано с увеличением количества влияющих ФР.

Помимо возраста наиболее значимыми общими детерминантами состояния артериальной стенки можно считать САД и показатели углеводного обмена (индекс НОМА, ГН, Г2Ч, НвА1с). В старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается.

Это относится к маркерам ожирения, липидных нарушений, показателям воспаления и может быть связано с тем, что пожилые люди, не имеющие клинических проявлений ССЗ, обладают устойчивостью к действию ФР. Можно предположить, что у пожилых людей без клинических проявлений ССЗ стратегия профилактических усилий должна быть направлена на предупреждение прогрессирования и дестабилизации процесса, а ФР, ведущие к развитию субклинических изменений, должны стать основной терапевтической мишенью у людей младшего возраста.

В старшей группе значимую роль в изменениях артериальной стенки играют мочевины, ФВБ, АУ. Среди неожиданных находок – обнаружение связи мочевины (при отсутствии связи СКФ, креатинина) с состоянием артериальной стенки, а именно с СРПВ и ТКИМ. Полученные результаты можно объяснить тем, что мочевины являются индуктором воспаления и ОС за счет усиления ИР и усиления выработки АФК митохондриями. Повышение уровня мочевины и ИР могут отражать общие механизмы сосудистого и РКС.

Важным наблюдением можно считать обнаружение связи маркеров воспаления и параметров артериальной стенки только в младшей группе. Полученные данные стоят в одном ряду и с другими нашими результатами о более сильной связи ФР с состоянием артериальной стенки в младшей группе. Возможно, у людей, сохранивших здоровье до старшего возраста, существуют эффективные механизмы защиты клеток от повреждения, что ослабляет разрушающее действие воспаления и ОС.

Мы выявили значимую, независимую от традиционных ФР, связь СТГ/ИПФР-1 с основными параметрами артериальной стенки у здоровых людей, не страдающих гипопитуитаризмом. ИПФР-1, очевидно, играет защитную роль в отношении развития атеросклероза и повышения жесткости артерий. Эти эффекты можно связать с описанными ранее выраженными противовоспалительными, антиоксидантными свойствами ИПФР-1 и способностью усиливать репаративные механизмы, в первую очередь, в эндотелии.

ДТЛ демонстрирует связь как сповышенной жесткостью артерий, так и с атеросклерозом. Посредниками этой взаимосвязи, в первую очередь, являются ХВВ и ОС. Укорочение теломер отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный ОС в прогениторных клетках, снижающий репликативный потенциал в поврежденных участках сосудов, что определяет уязвимость артериальной стенки к воздействию ФР. Самые длинные теломеры защищают артериальную стенку от воздействия ФР, в частности, от влияния нарушений углеводного и липидного обмена. АТ продемонстрировала независимую отрицательную связь с жесткостью артериальной стенки. Этот результат представляется вполне объяснимым. Теломераза играет ключевую роль в поддержании ДТ и обеспечении за счет этого репликативных способностей тканей, в том числе эндотелия. Она выполняет целый ряд нетеломерных функций, включая обеспечение устойчивости к апоптозу, поддержание функции митохондрий, контроль пролиферации.

Нами была выявлена статистически значимая независимая отрицательная связь ДТЛ с возрастом, мужским полом, уровнем С-РБ, метаболическими нарушениями, связанными с усилением воспаления и ОС. Известно, что воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а ОС вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. Положительная связь ДТЛ с уровнем кортизола может объясняться противовоспалительными эффектами гормона. Обнаружение положительной связи ДТЛ и СТГ мы связываем с тем, что СТГ осуществляет свое действие в тканях через ИПФР-1, а ИПФР-1 является важным регулятором роста и пролиферации клеток. Он уменьшает воспаление, тем самым защищая теломеры от укорочения. ИПФР-1 способен потенцировать повышение АТ и уровня мРНК TERT у человека в мононуклеарных клетках пуповинной крови. ИПФР-1 может снижать ОС, ингибировать апоптоз гемопоэтических клеток-предшественников и усиливать пролиферативный ответ в активированных мононуклеарных клетках.

АТ положительно связана с несколькими маркерами воспаления: С-РБ, СОЭ, ФБГ. Прямая связь функции щитовидной железы и АТ может объясняться влиянием щитовидной железы на состояние иммунной системы.

Отсутствие статистически значимого влияния периндоприла на АТ может быть следствием того, что у наших пациентов не выявлены признаки активации РААС, выраженного воспаления и ОС. Кроме того, группа исследуемых была немногочисленной. В этой связи еще более важным представляется результат о достоверном улучшении свойств артериальной стенки у пациентов, принимавших в течение года периндоприл. Периндоприл является препаратом, доказавшим свою способность улучшать ЭФ в различных отделах сосудистой системы за счет высокого сродства к тканям, способности уменьшать апоптоз, увеличивать количество ЭПК. Периндоприл обладает уникальным протективным воздействием в отношении возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, что может послужить предпосылкой к его использованию не только для предупреждения развития атеросклероза и связанных с ИБС неблагоприятных событий, но и в качестве геропротектора.

Лечение аторвастатином в течение года привело к статистически значимому, не зависящему от динамики маркеров воспаления, повышению АТ на 64,2%. Хотя было известно, что статины замедляют РКС за счет повышения АТ вследствие подавления в эндотелиальных клетках ядерного экспорта TERT, подобные данные впервые получены в рандомизированном клиническом исследовании.

В настоящее время концепция старения сердечно-сосудистой системы как основы развития ССЗ признана важной и обоснованной. Потребность в более точной оценке риска ССЗ определяет необходимость включения в системы стратификации риска новых ФР, маркеров ОС и ХВВ, генетических показателей, среди которых важную роль играют ДТЛ и АТ.

Успехи последних научных исследований в области клеточного и сосудистого старения позволяют наметить наиболее перспективные направления развития трансляционного подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Важной задачей представляется изучение возможностей влияния на

процессы клеточного старения, перспектив использования регуляции клеточного старения в терапии возраст-ассоциированных заболеваний. В этой связи выявление факторов, которые влияют на РКС, позволяет определить наиболее удачные мишени для эффективных вмешательств с целью ранней и эффективной профилактики.

Наибольший интерес в этой связи представляет регуляция АТ, которая обладает способностью не только поддерживать длину теломер, но и оказывать благотворное антиоксидантное и антиапоптотическое действие. Имеющиеся предварительные наблюдения открывают возможность использования статинов в качестве активаторов теломеразы и эффективных геропротекторов. Для получения более обоснованных заключений в дальнейшем необходимо провести крупные исследования, которые должны показать, могут ли статины считаться таргетными препаратами для профилактики клеточного и сосудистого старения.

ВЫВОДЫ

1. У людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний принадлежность к старшей возрастной группе (средний возраст $61,1 \pm 8,5$ лет) независимо от других факторов риска связана с повышением вероятности увеличения скорости распространения пульсовой волны в 4,6 раза ($p=0,0001$), увеличения толщины комплекса интима-медиа в 7,4 раза ($p=0,0001$), наличия атеросклеротических бляшек в 6,5 раза ($p=0,0001$), снижения эндотелий-зависимой вазодилатации в 2,1 раза ($p=0,007$).
2. Повышение жесткости артериальной стенки (увеличение скорости распространения пульсовой волны) и развитие атеросклероза (появление атеросклеротических бляшек) могут встречаться как изолированно (19,5% и 46,5%, соответственно), так и совместно (34%). Субклинический атеросклероз в большей степени ассоциирован с традиционными факторами риска, повышение жесткости артерий – с активностью оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста, длиной теломер лейкоцитов, нарушениями углеводного обмена.
3. Связь субклинических изменений артериальной стенки с факторами риска имеет особенности в разных возрастных группах: в старшем возрасте ассоциация с частью факторов исчезает (ожирение, нарушения липидного обмена, хроническое воспаление) или существенно ослабевает (артериальная гипертония и нарушения углеводного обмена) и появляется связь с повышенными уровнями мочевины, фактора фон Виллебранда, NT-proBNP, альбуминурией.
4. В младшей возрастной группе (средний возраст $40,9 \pm 8,7$ лет) хроническое воспаление (повышение уровня С-реактивного белка $\geq 5,0$ мг/л) связано с увеличением вероятности наличия атеросклеротических бляшек в 15,4 раза ($p < 0,001$), утолщения комплекса интима-медиа в 7,6 раза ($p = 0,021$). В старшей группе связь маркеров воспаления и состояния артериальной стенки не выявлена.

5. Скорость распространения пульсовой волны положительно связана с уровнем инсулиноподобного фактора роста ($p=0,013$) и отрицательно с уровнем соматотропного гормона ($p=0,018$). В младшей группе уровень инсулиноподобного фактора роста выше медианного (140 нг/мл), снижает вероятность наличия атеросклеротических бляшек более, чем в 5 раз (ОШ=0,174, $p=0,017$) и демонстрирует независимую отрицательную связь с толщиной комплекса интима-медиа ($p=0,004$). В старшей группе связь инсулиноподобного фактора роста и соматотропного гормона с состоянием артериальной стенки не определяется. Связь активности компонентов плазменной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровня тиреотропного гормона, кортизола с параметрами артериальной стенки в обеих возрастных группах не обнаружена.
6. а) В младшей группе длина теломер лейкоцитов $<9,25$ увеличивает вероятность повышения скорости распространения пульсовой волны в 10,7 раз ($p=0,001$), наличия атеросклеротических бляшек в 17 раз ($p=0,008$). В старшей группе связь длины теломер лейкоцитов с изменениями артериальной стенки уменьшается: длина теломер лейкоцитов $<9,25$ увеличивает вероятность повышения скорости распространения пульсовой волны в 2,6 раза ($p=0,014$), с наличием атеросклеротических бляшек связь не выявлена.
- б) Теломеры с длиной $>10,25$ нивелируют влияние на скорость распространения пульсовой волны таких факторов, как нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.
- в) В младшей группе установлена независимая обратная связь активности теломеразы со скоростью распространения пульсовой волны ($p=0,049$).
7. а) Принадлежность к старшей возрастной группе связана с повышением вероятности коротких теломер ($<9,75$) в 2,1 раза ($p=0,006$). Кроме возраста, независимыми факторами риска коротких теломер являются: в младшей группе - гипертриглицеридемия (ОШ=6,01, $p=0,004$), абдоминальное ожирение (ОШ=2,87, $p=0,012$), инсулинорезистентность (ОШ=4,17, $p=0,002$), в старшей

группе - повышение уровня мочевины (ОШ=12,6, p=0,016),
инсулинорезистентность (ОШ=2,4, p=0,003).

б) Активность теломеразы обратно пропорционально связана с возрастом (p=0,023), уровнем глюкозы плазмы натощак (p=0,0001), гликированного гемоглобина (p=0,005); прямо пропорционально - с уровнем мочевины (p=0,006), уровнем альбумина в моче (p=0,034).

8. Установлена независимая отрицательная связь длины теломер лейкоцитов с уровнем С-реактивного белка (p=0,004); независимая положительная связь активности теломеразы со скоростью оседания эритроцитов (p=0,003), уровнем фибриногена (p=0,002), С-реактивного белка. Повышенный уровень С-реактивного белка снижает вероятность низкой активности теломеразы ($\leq 0,5$) в 7 раз (p=0,023).
9. В младшей группе установлена независимая прямая связь длины теломер лейкоцитов с уровнем кортизола (p=0,023) и соматотропного гормона. Уровень соматотропного гормона выше медианного (0,50 нг/мл) связан с двукратным уменьшением вероятности коротких теломер (<9,75) (ОШ=0,44, p=0,044). В обеих возрастных группах обнаружена независимая отрицательная связь активности теломеразы с уровнем тиреотропного гормона (p=0,026). В обеих возрастных группах не выявлена связь показателей активности плазменной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с длиной теломер и активностью теломеразы.
10. На фоне лечения периндоприлом в течение года отмечалось, независимое от гипотензивного эффекта, улучшение эластических свойств артерий: скорость распространения пульсовой волны снизилась на 9,5 % (p=0,035), толщина комплекса интима-медиа - на 7,9% (p=0,034). Лечение периндоприлом не привело к статистически значимому изменению активности теломеразы, изменению уровней С-реактивного белка, фибриногена.
11. Лечение аторвастатином в течение года привело к повышению активности теломеразы на 64,2% (p=0,001), не зависящему от динамики маркеров воспаления, снижению доли лиц с повышенным уровнем фибриногена с

31,8% исходно до 13,8% ($p=0,043$) и снижению уровня мочевины на 12,2% ($p=0,016$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку состояния артериальной стенки следует проводить уже в молодом возрасте даже при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, лицам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Для оценки биологического возраста артерий необходимо определить скорость распространения пульсовой волны, толщину комплекса интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек в сонных артериях, эндотелий-зависимую вазодилатацию.
3. Помимо традиционных факторов риска у мужчин моложе 45 лет, женщин моложе 55 лет включительно следует оценивать уровни соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста, у людей старше этого возраста - уровни мочевины, фактора фон Виллебранда, NT-proBNP, альбуминурию.
4. Для эффективной профилактики изменений артериальной стенки необходимо изучать не только факторы риска, но и фактор анти-риска - длину теломер лейкоцитов. Наличие коротких теломер требует более активного проведения профилактических мероприятий.
5. Назначение аторвастатина помимо гиполипидемического и противовоспалительного действия может иметь положительный эффект замедления репликативного клеточного старения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADMA - ассиметричный диметиларгинин

BLSA – Балтиморское продольное исследование старения

BNP - мозговой натрийуретический пептид

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

m - ошибка среднего

M – среднее значение

MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок 1

NF- κB - транскрипционный ядерный фактор κB

NO – оксид азота

NOS – NO синтаза

NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

SASP – связанный со старением секреторный фенотип

SD – стандартное отклонение

T3 - 3,5,3'-трийод-L-тиронин

T4 - тироксин

TERT - теломеразная обратная транскриптаза

TERC - теломеразная РНК

TLR- toll- подобные рецепторы

AAB – адено-ассоциированный вирус

АГ - артериальная гипертензия

АГП - антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление

АМ – уровень альбумина в моче

АО - абдоминальное ожирение

апоА1 - аполипротеин А1

апоВ - аполипротеин В

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АРП – активность ренина плазмы

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АТ - активность теломеразы

АТФ - аденозинтрифосфат

АТІ - ангиотензинІ

АТІІ - ангиотензин ІІ

АУ - альбуминурия

АФК - активные формы кислорода

БК - брадикинин

БРА – блокаторы ренин-ангиотензинового рецептора 1 типа

ВКв - верхняя квартиль

ГГЛ – гипергликемия натощак

ГИ - гиперинсулинемия

ГМК - гладкомышечные клетки

ГН - глюкозы плазмы натощак

ГТГ – гипертриглицеридемия

ГХС - гиперхолестеринемия

ГЩЖ - гормона щитовидной железы

Г2Ч – постпрандиальная глюкоза при проведении ОГТТ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТ - длина теломер

ДТЛ – длина теломер лейкоцитов

ИАП-1 - ингибитор активатора плазминогена-1

и-АПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ- интерлейкин

ИМ - инфаркт миокарда
ИМТ - индекс массы тела
ИПФР-1 - инсулиноподобный фактор роста
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КВР - кардиоваскулярный риск
КПГ - конечные продукты гликирования
Лп(а) - липопротеин(а)
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛПП - липопротеиды промежуточной плотности
ЛПС - липополисахариды
МДА - малоновый диальдегид
Мед - медиана
ММП - матриксные металлопротеиназы
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС - метаболический синдром
мтДНК - митохондриальная ДНК
НКв - нижняя квартиль
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ - окружность бедер
ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест
окЛНП - окисленные липопротеиды низкой плотности
ОС - окислительный стресс
ОСА – общая сонная артерия
ОТ - окружность талии
ОХС - общий холестерин
ОШ - отношение шансов
ПД - пульсовое давление

ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКС - репликативное клеточное старение
САГ -систолическая артериальная гипертония
САД – систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет
СД2 - сахарный диабет 2 типа
СЖК - свободные жирные кислоты
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРПВ - скорость распространения пульсовой волны
С-РБ - С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
СТГ - соматотропный гормон
ТГ - триглицериды
ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа
т.н.п. – тысяч нуклеотидных пар
ТТГ - тиреотропный гормон
ТФР-β - трансформирующий фактор роста-бета
ФБГ - фибриноген
ФВБ - фактор фон Виллебранда
ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа
ФР - фактор риска
ХБП - хроническая болезнь почек
ХВВ - хроническое вялотекущее воспаление
ХС - холестерин
ХСЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭД - эндотелиальная дисфункция
ЭПК - эндотелиальные прогениторные клетки

ЭЗД-эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭФ – эндотелиальная функция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Издание шестое.— Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013 г.— 118 с.
2. Баранова, Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10. – С. 85–87.
3. Баркаган, З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. – 2000. – №6. – С.61–65.
4. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007гг.: Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. - №11(3). – С.144–233.
5. Бойцов, С.А. Инсулинорезистентность: благо ли зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов / С.А. Бойцов, И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. - №12. – С. 91–97.
6. Браилова, Н.В. Длина теломер, активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2-ого типа / Н.В. Браилова, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Проблемы эндокринологии. – 2016. - № 62. – С.16–24.
7. Вундервальд, Д.С. Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения / Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, О.В. Трофимова // Биомедицина. - 2011. - № 4. – С. 69-70.
8. Галяутдинов, Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова // Казанский медицинский журнал. - 2012. - № 93(1). – С. 3-7.

9. Демографический ежегодник России. 2015: Стат.сб. / Росстат. - М. : Статистика России, 2015. –263 с.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / Системные гипертензии. – М. : 2010; 3: 5-26.
11. Комаров, А.Л. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Д.В. Стамбольский // Кардиология. - 2009. -№11. – С.4-10.
12. Кругликова, А.С. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения / А.С. Кругликова, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - №13(3). – С.11-17.
13. Парахонский, А.П. Иммунная система как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2007. -№9. – С. 74-75 .
14. Пыхтина, В.С. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов / В.С. Пыхтина, И.Д. Стражеско, М.В. Агальцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - № 3. – С. 312-316.
15. Пыхтина, В.С. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний / В.С. Пыхтина, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева // Клиническая практика. - 2017. - № 2. – С. 11-20.
16. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 4 (96).приложение 2.
17. Рогоза, А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности

антигипертензивной терапии: пособие для врачей / А.Н. Рогоза и др. – М.: МЕДИКА, 2007. – 72 с.

18. Соколов, Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – № 33(3). – С.25-30.

19. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У.Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12. – С.118–128.

20. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоциты / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15. – С. 52–57.

21. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12. – С.244–252.

22. Стражеско, И.Д. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и старение сосудов / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У.Акашева // Кардиология. – 2013. – № 53. – С. 78–84.

23. Стражеско, И.Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(4). – С. 93–100.

24. Стражеско, И.Д. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева // Кардиология. – 2015. – № 55(7). – С. 89-97.

25. Танащян, М.М. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий / М.М. Танащян, З.А. Суслина, В.Г. Ионова // Неврологический вестник. – 2007. - № 39(1). – С. 12-16.
26. Abdullah, S.M. Relation of coronary atherosclerosis determined by electron beam computed tomography and plasma levels of n-terminal probrain natriuretic peptide in a multiethnic populationbased sample (the Dallas Heart Study) / S.M. Abdullah, A. Khera, S.R. Das // Am J Cardiol. - 2005. - Vol. 96. – P.1284–1289.
27. Abedin, M. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications / M. Abedin, Y. Tintut, L.L. Demer // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2004. - Vol. 24. – P.1161–1170.
28. Accili, D. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation / D. Accili, K.C. Arden // Cell. - 2004. - Vol.117. – P. 421–426.
29. Adaikalakoteswari, A. Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients / A. Adaikalakoteswari, M. Balasubramanyam, V. Mohan // Diabet Med. - 2005. -Vol.22. – P. 1151–56.
30. Adams, M.R. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone / M.R. Adams, J.R. Kaplan, S.B. Manuck // Arteriosclerosis. – 1990. -Vol.10. – P.1051–1057.
31. Adult Treatment Panel III, Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // JAMA. - 2001. -Vol.285. – P.2486–97.
32. Afhami, S. Assessment of the factors involving in the development of hypothyroidism in HIV-infected patients: a case-control study / S. Afhami, V. Haghpanah, R. Heshmat // Infection. – 2007. -Vol.35(5). – P. 334-8.
33. Agewall, S. Acute and stable coronary heart disease: different risk factors / S. Agewall // Eur. Heart J. - 2008. - Vol.29. – P. 1927-1929.
34. Aggoun, Y. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia / Y. Aggoun, D. Bonnet, D. Sidi // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2000. - Vol.20. – P. 2070–2075.

35. Akkad, A. Telomere length in small-for-gestational-age babies / A. Akkad, R. Hastings, J.C. Konje // *BJOG*. - 2006. - Vol.113. – P. 318–323.
36. Al Ghatrif, M. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. Al Ghatrif, J.B. Strait, C.H. Morrell // *Hypertension*. – 2013. - Vol.62(5). – P. 934– 941.
37. Alderman, M.H. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients / M.H. Alderman et al. // *Am J Hypertens*. – 1997. - Vol.10(1)– P.8.
38. Alderman, M.H. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension / M.H. Alderman, S. Madhavan, W.L. Ooi // *N Engl J Med*. - 1991. -Vol.324. – P.1098–1104.
39. Alessandro, P.D. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the Sardinia study/ P.D. Alessandro // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2015. - Vol.82(4) – P. 592–597.
40. Alexandersen, P. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits / P. Alexandersen, J. Haarbo, I. Byrjalsen // *Circ Res*. - 1999. - Vol.84. – P.813–819.
41. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. - Vol.43. – P. 1731– 1737.
42. Amsellem, V. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / V. Amsellem, G. Gary-Bobo, E. Marcos // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2011. - Vol.184. – P.1358–1366.
43. Anderson, T.J. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) / T.J. Anderson et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2000. - Vol.35. – P.60-66.
44. Andrassy, M. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart / M. Andrassy, H.C. Volz, J.C. Igwe // *Circulation*. – 2008. - Vol.117. – P.3216-3226.

45. Andrawis, N. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature / N. Andrawis, D.S. Jones, D.R. Abernethy // *J Am Geriatr Soc.* – 2000. - Vol.48. – P.193-198,
46. Andriollo-Sanchez, M. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study / M. Andriollo-Sanchez et al. // *Eur J Clin Nutr.* – 2005. - Vol.59(2). – P. 58–62.
47. Antony, I. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients / I. Antony, G. Lerebours, A. Nitenberg // *Circulation.* – 1996. - Vol.94. – P. 3115-3122.
48. Apolito, M.D. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure / M.D. Apolito, X. Du, M. Zong // *J Clin Invest.*-2010. - Vol.120(1). – P. 203–213.
49. Arain, F.A. Sex/gender medicine: the biological basis for personalized care in cardiovascular medicine / F.A. Arain, F.H. Kuniyoshi, A.D. Abdalrhim // *Circ J.* – 2009. - Vol.73. – P.1774–1782.
50. Arid, W.C. Endothelial biomedicine / W.C. Arid // Cambridge University Press. - 2007. - P.1500.
51. Arking, D.E. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease / D.E. Arking, D.M. Becker, L.R. Yanek // *Am J Hum Genet.* – 2003. - Vol.72(5). – P.1154-61.
52. Arking, D.E. Association of human aging with a functional variant of klotho/ D.E. Arking, A. Krebsova, M.Sr. Macek // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2002. - Vol.99(2). – P.856-61.
53. Armanios, M. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging / M. Armanios, J.K. Alder, E.M. Parry // *Am. J. Hum. Genet.* – 2009. - Vol.85 – P. 823-832.
54. Armanios, M. The telomere syndromes / M. Armanios, E. H. Blackburn // *Nat. Rev. Genet.* - 2002. - Vol.13 – P. 693–704.

55. Asai, K. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys / K. Asai, R.K. Kudej, Y. Shen // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2000. - Vol.20. – P.1493–1499.
56. Aschbacher, K. Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity / K. Aschbacher, A. O'Donovan, O. Wolkowitz // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – P. 1698-1708.
57. Assmus, B. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes/ B. Assmus, C. Urbich, A. Aicher // *Circ Res*. – 2003. -Vol.92. - P.1049-55.
58. Asvold, B.O. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: The hunt study. *Archives of internal medicine* / B.O. Asvold, T. Bjoro, T.I.Nilsen // *Eur. J. Endocrinol*. - 2008. -Vol.168. – P.855-860.
59. Asvold, B.O. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: An individual participant data analysis of 14 cohorts / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T. Bjoro // *JAMA Intern Med*. – 2015. - Vol.175. – P. 1037-1047.
60. Atzmon, G. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity / G. Atzmon, N. Barzilai, M.I. Surks, I. Gabriely // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. - Vol.94. – P.4768–4775.
61. Aubert, G. Collapse of telomere homeostasis in hematopoietic cells caused by heterozygous mutations in telomerase genes / G. Aubert, G.M. Baerlocher, I. Vulto // *PLoS Genet*. – 2012. - Vol.8(5). – P.1002696.
62. Aubert, G. Telomeres and aging / G. Aubert, P.M. Lansdorp // *Physiol. Rev*. - 2008. - Vol.88. – P. 557–579.
63. Aviv, A. Leukocyte telomere length, hypertension, and atherosclerosis: are there potential mechanistic explanations? / A. Aviv // *Hypertension*. – 2009. - Vol.53. - P.590–591.
64. Aviv, A. Impartial comparative analysis of measurement of leukocyte telomere length/DNA content by Southern blots and qPCR / A. Aviv, S.C. Hunt, J. Lin // *Nucl Acids Res*. - 2011. - Vol.39. – P.134.

65. Aviv, A. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans / A. Aviv, J.W. Shay // *Phil. Trans. R. Soc.* - 2018. - Vol.373. – P.36.
66. Aviv, H. Age dependent aneuploidy and telomere length of the human endothelium / H. Aviv // *Atherosclerosis.* – 2001. -Vol.159. – P. 281–287.
67. Baker, S.J. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily / S.J. Baker, E.P. Reddy // *Oncogene.* – 1998. – P. 3261–3270.
68. Baldassarre, D. IMPROVE study group. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intimamedia thickness in a European population: the IMPROVE study / D. Baldassarre, K. Nyysönen, R. Rauramaa // *Eur Heart J.* – 2010. - Vol.31. – P.614.
69. Ballantyne, C.M. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoproteinB: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-highdensity lipoprotein cholesterol levels/ C.M. Ballantyne, T.C. Andrews, J.A. Hsia // *Am J Cardiol.* – 2001. - Vol.88. – P.265–9.
70. Ballantyne, C.M. Lipids and CVD management: towards a global consensus / C.M. Ballantyne, B. Arroll, J. Shepherd // *Eur Heart J.* - 2005. -Vol.26. – P.2224–31.
71. Bano, A. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study / A.Bano, L. Chaker, F.U.S Mattace-Raso // *Circ Res.* - 2017. - Vol.121(12). – P.1392-1400.
72. Bar, C. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres / C. Bar, N. Huber, F. Beier // *Haematologica.* -2015. - Vol.100(10). – P. 1267–74
73. Baragetti, A. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population / A. Baragetti, J. Palmen, K. Garlaschelli // *J. Intern. Med.* -2015. -Vol.277. – P.478–487.
74. Barazzoni, R. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (IkappaB)-nuclear factor-kappaB (NFkappaB) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction / R.

- Barazzoni, M. Zanetti, G. Gortan Cappellari // *Diabetologia*. -2012. - Vol. 55. – P. 773–782.
75. Barreiro Arcos, M.L. Cooperative nongenomic and genomic actions on thyroid hormone mediated-modulation of T cell proliferation involve up-regulation of thyroid hormone receptor and inducible nitric oxide synthase expression / M.L. Barreiro Arcos, H.A. Sterle, M.A. Paulazo // *J Cell Physiol*. – 2011. -Vol.226(12).– P.3208-3218.
76. Barrett, E.L. Sex differences in telomeres and lifespan / E.L. Barrett, D.S. Richardson // *Aging Cell*. – 2011. -Vol.10. – P. 913–921.
77. Basak, G.W. Human embryonic stem cells hemangioblast express HLA-antigens / G.W. Basak, S. Yasukawa, A. Alfaro // *J Transl Med*. - 2009. -Vol.7. – P.27.
78. Basel-Vanagaite, L. Expanding the clinical phenotype of autosomal dominant dyskeratosis congenita caused by tert mutations / L. Basel-Vanagaite, I. Dokal, H. Tamary // *Haematologica*. - 2008. -Vol.93. – P.943–944.
79. Bayne, S. Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer / S. Bayne, J.P. Liu // *Mol. Cell. Endocrinol*. - 2005. - Vol.240 (1–2). – P.11–22.
80. Baynes, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes / J.W. Baynes // *Diabetes*. – 1991. - Vol.40. - P.405 –412.
81. Bekaert, S. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease / S. Bekaert, T. De Meyer, E.R. Rietzschel // *Aging Cell*. - 2007. - Vol.6(5). – P.639–47.
82. Benetos, A. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects / A. Benetos, J.P. Gardner, M. Zureik // *Hypertension*. - 2004. - Vol.43. – P.182–85.
83. Benetos, A. Ancestry, telomere length, and atherosclerosis risk / A. Benetos, A. Aviv // *Circ. Cardiovasc. Genet*. – 2017. -Vol.10(3). - P.10001718.
84. Benetos, A. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects / A. Benetos, J.P. Gardner, M. Zureik // *Hypertension*. – 2004. - Vol.43. - P.182–85.

85. Benetos, A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity / A. Benetos, K. Okuda, M. Lajemi // *Hypertension*. – 2007. -Vol.37. – P. 381–85.
86. Bernardes de Jesus, B. Potential of telomerase activation in extending health span and longevity / B. Bernardes de Jesus, M.A. Blasco // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2012. - Vol.24. – P.1–5.
87. Bernardes de Jesus, B. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence / B. Bernardes de Jesus, K. Schneeberger, E. Vera // *Aging Cell*. - 2011. - Vol.10(4). – P.604–21.
88. Bernardes de Jesus, B. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer / B. Bernardes de Jesus, E. Vera, K. Schneeberger // *EMBO Mol Med*. – 2012. - Vol.4(8). – P.691–704.
89. Biasucci, L.M. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity / L.M. Biasucci, F. Graziani, V. Rizzello // *Am J Med*. – 2010. - Vol.123.-P.727– 734.
90. Bilborough, W. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis / W. Bilborough, H. Keen, A. Taylor // *Rheumatol Int*. – 2006. -Vol.26. – P.1125-1131,
91. Biondi, B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi, I. Klein // *Endocrine*. - 2004.-Vol.24. – P.1-13.
92. Birru, M.S. African-American ethnicity and cardiovascular risk factors are related to aortic pulse-wave velocity progression / M.S. Birru, K.A. Matthews, R.C. Thurston // *Am J Hypertens*. - 2011. - Vol.24. - P.809– 815.
93. Björntorp, P. Obesity and cortisol / P. Björntorp, R. Rosmond // *Nutrition*. -2000. -Vol.16. – P.924–936.
94. Blacher, J. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R. Asmar, S. Djane // *Hypertension*.- 1999. -Vol.33. – P.1111-1117.

95. Black, P.H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X / P.H. Black // *Brain Behav Immun.* - 2003. - Vol.17. – P.35 – 64.
96. Blackburn, E. H. Switching and signaling at the telomere / E. H. Blackburn // *Cell.* – 2001. -Vol.106. - P.661–667.
97. Blankenhorn, D.H. Calcification of the coronary arteries / D.H. Blankenhorn, D. Stern // *Am J Roentgenol Radium the Nucl Med.* – 1959. -Vol.81. – P.772-777.
98. Blasco, M. A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond / M. A. Blasco // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. -Vol.6. – P.611–622.
99. Blasco, M. A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres / M. A. Blasco // *Nat. Rev. Genet.* – 2007. -Vol.8. - P.299–309.
100. Blauw, G. Stroke, statins and cholesterol: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors / G. Blauw, A. Lagaay, A. Smelt // *Stroke.* –1997. - Vol. 28. -P.946–950.
101. Blumenthal, J.A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study / J.A. Blumenthal, M.A. Babyak, A. Hinderliter // *Arch Intern Med.* – 2010. - Vol.170. - P.126– 135.
102. Boccardi, V. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity / V. Boccardi, M. Barbieri, M.R. Rizzo // *FASEB J.* – 2013. -Vol.27 (9). - P.3879–3885.
103. Boccardi, V. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly / V. Boccardi, A. Esposito, M.R. Rizzo // *PLoS One.* - 2013. -Vol.8 (4). - P.62781.
104. Bode-Boger, S.M. Aspirin reduces endothelial cell senescence / S.M. Bode-Boger, J. Martens-Lobenhoffer, M. Tager // *Biochem Biophys Res Commun.* -2005. - Vol.334. - P.1226–1232.
105. Boger, R.H. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases / R.H. Boger, K. Sydow, J. Borlak // *Circ Res.* – 2000. - Vol.87. -P.99–105.

106. Bonfeld, K.E. Insulin resistance, hyperglycemia and atherosclerosis / K.E. Bonfeld, I. Tabas // *Cell Metabolism*. – 2011. - Vol.14. - P.575– 585.
107. Bonora, E. Homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit // *The Bruneck Study. Diabetes Care*. - 2007. - Vol.30. –P.318– 324.
108. Boutouyrie, P. Local steady and pulse pressure and arterial remodeling / P. Boutouyrie, C. Bussy, P. Lacolley // *Circulation*. – 1999. - Vol.100. - P.1387– 1393.
109. Boutouyrie, P. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives / P. Boutouyrie, S. Laurent, A. Benetos // *J Hypertens*. -1992. - Vol.10(6). – P.87-92.
110. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar // *Hypertension*. - 2002. -Vol.39. - P.10 –15.
111. Bowers, J. TH Signaling and Homeostasis During Aging / J. Bowers, J. Terrien, M. Clerget-Froidevaux // *Endocrine Reviews*. – 2013. -Vol.34(4). – P.556–589.
112. Bradshaw, E.M. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells / E.M. Bradshaw, K. Raddassi, W. Elyaman // *J Immunol*. – 2009. - Vol.183. – P.4432– 4439.
113. Brattstrom, L. Plasma homocysteine in women on oral oestrogencontaining contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma / L. Brattstrom, B. Israelsson, A. Olsson // *Scand. J. Clin.Lab. Investig*. – 2001. -Vol.52. – P.283–287.
114. Brattstrom, L. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials / L. Brattstrom, F. Landgren, B. Israelsson // *Br.Med. J*. – 1998. - Vol.316. – P.894–898.
115. Brent, G.A. Mechanisms of thyroid hormone action / G.A. Brent // *J Clin Invest*. -2012. -Vol.122(9). -P.3035-43.
116. Briet, M. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease / M. Briet, E. Bozec, S. Laurent // *Kidney Int*. – 2006. - Vol.69. P.350–357.

117. Briet, M. Maladaptive remodeling of large artery has a predictive value for chronic kidney disease progression / M. Briet, C. Collin, A. Karras // *J Am Soc Nephrol.* - 2011. - Vol.22. -P.967– 974.
118. Briet, M. Arterial remodeling associates with CKD progression / M. Briet, C. Collin, A. Karras // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. - Vol.22. – P. 967–974.
119. Broer, L. Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect / L. Broer, V. Codd, D.R. Nyholt et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2013. -Vol.21. - P.1163–1168.
120. Broer, L. Association of adiponectin and leptin with relative telomere length in seven independent cohorts including 11,448 participants / L. Broer, J. Raschenberger, J. Deelen et al. // *Eur. J. Epidemiol.* - 2014. -Vol.29. – P.629–638.
121. Brouillette, S. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction / S. Brouillette, R.K. Singh, J.R. Thompson et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2003. -Vol.23. – P.842–846.
122. Brouillette, S.W. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study / S.W. Brouillette, J.S. Moore, A.D. McMahon et al. // *Lancet.* – 2007. - Vol.369. – P.107–14.
123. Brouillette, S.W. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis / S.W. Brouillette, A. Whittaker, S.E. Stevens et al. // *Heart.* - 2008. -Vol.94. – P.422–425.
124. Brown-Borg, H.M. Dwarf mice and the ageing process / H.M. Brown-Borg, K.E. Borg, C.J. Meliska et al. // *Nature.* – 1996. - Vol.384. – P.33.
125. Bruining, N. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies / N. Bruining, S. deWinter, J. Roelandt et al. // *Coron Artery Dis.* – 2009. -Vol.20. -P.409-414.
126. Brunner, E.J. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort / E.J. Brunner, M.J. Shipley, S. Ahmadi-Abhari et al. // *Hypertension.* – 2015. -Vol.66(2). – P.294-300.

127. Brydon, L. Hostility and cellular aging in men from the Whitehall II cohort / L. Brydon, J. Lin, L. Butcher et al. // *Biol Psychiatry*. – 2012. - Vol.71. – P.767–773.
128. Bu, D.X. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins / D.X. Bu, G. Griffin, A.H. Lichtman // *Curr Opin Lipidol*. – 2011. - Vol.22. –P.165-70.
129. Bucala, R. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo / R. Bucala, Z. Makita, T. Koschinsky et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1993. -Vol.90. – P. 6434–6438.
130. Bull, C. Cortisol is not associated with telomere shortening or chromosomal instability in human lymphocytes cultured under low and high folate conditions / C. Bull, H. Christensen, M. Fenech // *PLoS One* 10. - 2015. -Vol.10. - №3. - 01193676.
131. Burgering, B.M. Cell cycle and death control: long live forkheads / B.M. Burgering, G.J. Kops // *Trends Biochem Sci*. - 2002. - Vol.27. – P.352–360.
132. Burgers, A.M. Meta-analysis and dose-response regression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality / A.M. Burgers, N.R. Biermasz, J.W. Schoones et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. - Vol.96. – P.2912–2920.
133. Burke, A.P. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study / A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Zieske et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. - Vol.24. –P.266– 1271.
134. Burke, G.L. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults / G.L. Burke, G.W. Evans, W.A. Riley et al. // *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke*. -1995. - Vol.26. – P.386–91.
135. Bussy, C. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives/ C. Bussy, P. Boutouyrie, P. Lacolley et al. // *Hypertension*. – 2000. - Vol.35. - P.1049– 1054.
136. Butler, M. G. Comparison of chromosome telomere integrity in multiple tissues from subjects at different ages / M. G. Butler // *Cancer Genet. Cytogenet*. – 1998. - Vol.105. –P.138–144.

137. Buxton, J.L. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length / J.L. Buxton, R.G. Walters, S. Visvikis-Siest et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. -Vol.96. – P.1500–1505.
138. Cai, N. Molecular signatures of major depression / N. Cai, S. Chang, Y. Li et al. // *Curr. Biol.* – 2015. -Vol.25. –P.1146–1156.
139. Calado, R. T. Telomere diseases / R. T. Calado, N. S. Young // *N. Engl. J. Med.* – 2009. - Vol.361. – P.2353–2365.
140. Calado, R.T. Telomere dynamics in mice and humans / R.T. Calado, B. Dumitriu // *Semin Hematol.* – 2013. -Vol.50. - №2. - P.165–74.
141. Calado, R.T. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells/ R.T. Calado, W.T. Yewdell, K.L. Wilkerson et al. // *Blood.* – 2009. -Vol.114. - №11 - P.2236–43.
142. Calvert, P.A. Leukocyte telomere length is associated with high-risk plaques on virtual histology intravascular ultrasound and increased proinflammatory activity / P.A. Calvert, T.V. Liew, I. Gorenne et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. -Vol.31. -P.2157–2164.
143. Cameron, J.D. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction/ J.D. Cameron, J.K. Cruickshank // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2007. - Vol.34. – P.677– 682.
144. Campisi, J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective / J. Campisi // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2011. -Vol.21. –P.107–112.
145. Campisi, J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad Neighbors / J. Campisi // *Cell.* - 2005. - Vol.120. - P.513–522.
146. Cao, Y. Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension / Y. Cao, H. Li, F.T. Mu et al. // *FASEB J.* – 2002. - Vol.16. - P.96–98.
147. Cappola, A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis/ A.R. Cappola, P.W. Ladenson // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. - Vol.88. -2438e44.

148. Cappola, A.R. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults / A.R. Cappola, A.M. Arnold, K. Wulczyn et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. - Vol.100. –P.1088-1096.
149. Cappola, A.R. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults/ A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold et al. // *Jama.* – 2006. - Vol.295. – P.1033-1041.
150. Capri, M. The genetics of human longevity/ M. Capri, S. Salvioli, F. Sevini et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. -Vol.1067. – P.252-263.
151. Carulli, L. Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults/ L. Carulli, C. Anzivino, E. Baldelli et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2016. -Vol.118. – P.138–142.
152. Casani, L. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering / L. Casani, S. Sanchez-Gomez, G. Vilahur et al. // *Thromb Haemost.* – 2005. - Vol.94. –P.1035-41.
153. Casco, V.H. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries / V.H. Casco, J.P. Veinot, M.L. Kuroski de Bold et al. // *JHistochem Cytochem.* – 2002. - Vol.50. - P.799–809.
154. Cassidy, A. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women / A. Cassidy, I. De Vivo, Y. Liu et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. -Vol.91. – P.1273–1280.
155. Cawthon, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* – 2002. -Vol.30. - №10. – P.47.
156. Cawthon, R.M. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older / R.M. Cawthon, K.R. Smith, E. O’Brien et al. // *Lancet.* – 2003. -Vol.361(9355). – P. 393–5.
157. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *Hypertension.* - 2009. - Vol.54. - 1328–36.
158. Ceconi, C. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi, K. Fox, W. Remme et al. // *Cardiovasc Res.* – 2007. - Vol.73. – P.237-246.

159. Ceconi, C. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies / C. Ceconi, G. Francolini, D. Bastianon et al. // *Cardiovasc Drug Ther.* – 2007. - Vol.21. – P.423-429.
160. Ceconi, C. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE / C. Ceconi, G. Francolini, A. Olivares et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2007. - Vol.577. – P.1-6.
161. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet.* – 1992. -Vol.340. - P.1111-1115.
162. Cersosimo, E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R.A. DeFronzo // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2006. -Vol.22. –P.423– 436.
163. Cesare, A. J. Three-state model of telomere control over human proliferative boundaries / A.J. Cesare, J.A. Karlseder // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2012. -Vol.24. – P.731–738.
164. Cesare, A. J. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications / A.J. Cesare, R.R. Reddel // *Nat. Rev. Genet.* – 2010. - Vol.11. P.319–330.
165. Cetin, D.C. Obesity in the elderly: more complicated than you think / D.C. Cetin, G. Nasr // *Cleve Clin J Med.* - 2014. -Vol.81. – P.51 – 61.
166. Chaker, L. Thyroid Studies C. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: An individual participant data analysis / L. Chaker, C. Baumgartner, W.P. den Elzen et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. -P.2016-2255.
167. Chan, S.Y. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease / S.Y. Chan, G.B. Mancini, L. Kuramoto et al. // *J Am Coll Cardiol.*-2003. - Vol.42. – P.1037–1043.
168. Chang, E. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues/ E. Chang, C.B. Harley // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1995. - Vol.92. – P.11190–11194.
169. Chapman, I.M. Obesity paradox during aging / I.M. Chapman // *Interdiscip Top Gerontol.* -2010. -Vol.37. - P.20 – 36.

170. Chen, L.Y. Oxidized LDL decreases L -arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function/ L.Y. Chen, P. Mehta, J.L. Mehta // *Circulation*. – 1996.-Vol.93. –P.1740–1746.
171. Chen, S. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study / S. Chen, F. Yeh, J. Lin et al. // *Aging (Albany NY)*. – 2014. -Vol.6. – P.380 – 9.
172. Chen, W. Leukocyte telomere length is associated with HDL cholesterol levels: the Bogalusa heart study / W. Chen, J.P. Gardner, M. Kimura et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. -Vol.205. – P. 620–625.
173. Chen, W.D.The circadian rhythm controls telomeres and telomerase activity / W.D. Chen, M.S. Wen, S.S. Shie et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* -2014. - Vol.451. – P. 408–414.
174. Cherkas, L.F. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length / L.F. Cherkas, A. Aviv, A.M. Valdes et al. // *Aging Cell*. – 2006. - Vol.5. – P.61–5.
175. Cherkas, L.F. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length / L.F. Cherkas, J.L. Hunkin, B.S. Kato et al. // *Arch Intern Med*. - 2008. - Vol.168. – P.154–8.
176. Chisalita, S.I. Human aortic smooth muscle cells are insulin resistant at the receptor level but sensitive to IGF1 and IGF2 / S.I. Chisalita, G.S. Johansson, E. Liefvendahl et al. // *J Mol Endocrinol*. - 2009. - Vol.43. – P.231–239.
177. Choi, J.Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol / J. Choi, R. Faucus, R.B. Effros // *Brain Behav. Immun*. - 2008. - Vol.22. – P. 600–605.
178. Choi, Y. Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8(+) T cells / Y. Choi, K.M. Woo, S.H. Ko et al. // *Eur.J.Immunol*. – 2001. -Vol.31. – P.2179–2188.
179. Christ-Chrain, M. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial / M. Christ-Chrain, C. Meier, M. Guglielmetti et al. // *Atherosclerosis*. - 2003. - Vol.166. – P. 386.

180. Chung, S. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human / S. Chung, K. Lapoint, K. Martinez et al. // *Endocrinology*. - 2006. - Vol. 147. - №11–P.5340-5351.
181. Cinti, S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli et al. // *J Lipid Res*. – 2005. - Vol. 46. - P.2347–2355.
182. Clarke, R. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease / R. Clarke, J.F. Peden, J.C. Hopewell et al. // *N. Engl. J. Med*. -2009. -Vol.361. – P.2518–2528.
183. Clerico, A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications / A. Clerico, F.A. Recchia, C. Passino et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2006. - Vol. 290. –P.17–29.
184. Codd, V. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease / V. Codd, C.P. Nelson, E. Albrecht et al. // *Nat Genet*. -2013. - Vol.45. - №4. – P.422–7.
185. Coen, D.A. Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms / D.A. Coen, C.D. Stehouwer, Y.M. Smulders // *J Am Soc Nephrol*. - 2006. - Vol.17. - P.2106–2111.
186. Cohen, R.A. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP / R.A. Cohen, P.M. Vanhoutte // *Circulation*. – 1995. - Vol.92. –P.3337-3349.
187. Cohen, S. Measuring stress: A guide for health and social scientists / S. Cohen, R.C. Kessler, L.U. Gordon // Oxford University Press. - 1997.
188. Coletta, D. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo / D. Coletta, B. Balas, A.O. Chavez et al. // *Am J Physiol Endo Metab*. - 2008. - Vol.294. – P. 910– 917.
189. Collerton, J. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study / J. Collerton, C. Martin-Ruiz, A. Kenny et al. // *Eur. Heart J*. – 2007. -Vol.28. – P.172–176.

190. Collet, T.H. Thyroid Studies C. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / T.H. Collet, J. Gussekloo, D.C. Bauer et al. // Archives of internal medicine. – 2012. - Vol.172. – P.799-809.
191. Comporti, M. Ethanol-induced oxidative stress: basic knowledge / M. Comporti, C. Signorini, S. Leoncini et al. //Genes Nutr.- 2010. - Vol.5. - P.101–9.
192. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald et al. // European Heart Journal. - 2003. -Vol.24. – P. 987–1003.
193. Conti, E. Markedly reduced insulinlike growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction / E. Conti, F. Andreotti, A. Sciahbasi et al. // J Am Coll Cardiol. - 2001. - Vol.38. – P.26–32.
194. Cook, N.R. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study / N.R. Cook, C.M. Albert, J.M. Gaziano et al. // Arch Intern Med. – 2007. - Vol.167. – P.1610–8.
195. Corden, B. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age / B. Corden, N.G. Keenan, A.S.M. de Marvao et al. //Hypertension. – 2013. - Vol.61. – P.1322– 1327.
196. Cortesini, R. Tailoring of immunosuppression in renal and liver allograft recipients displaying donor specific T-suppressor cells / R. Cortesini, E. Renna-Molajoni, P. Cinti et al. // Hum.Immunol. – 2002. -Vol.63. – P.1010–1018.
197. Corti, M.C. Evidence for a black-white crossover in allcause and coronary heart disease mortality in an older population: the North Carolina EPESE / M.C. Corti, J.M. Guralnik, L. Ferrucci et al. // Am. J. Public Health. – 1999. - Vol. 89. –P.308–314.
198. Coschigano, K.T. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice / K.T. Coschigano, D. Clemmons, L.L. Bellush et al. // Endocrinology. - 2000. - Vol.141. – P.2608–2613.
199. Csiszar, A. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation / A. Csiszar, J. Toth , J. Peti-Peterdi et al. // Acta Physiol. Hung. -2007. - Vol.94. – P.107–115.

200. Cunha, P.G. An epidemiological study determining blood pressure in a Portuguese cohort: the Guimarães / P.G. Cunha, J. Cotter, P. Oliveira et al. // *J Hum Hypertens.* - 2015. - Vol.29. - №3. – P.190-7.
201. Czernichow, S. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX Vascular Study / S. Czernichow, S. Bertrais, J. Blacher et al. // *Am J Hypertens.* – 2005. - Vol.18 - P.1154–1160.
202. D’Agostino Sr, R.B. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study / R.B. D’Agostino Sr, R.S. Vasan, M.J. Pencina et al. // *Circulation.*- 2008. - Vol.117. – P.743-75.
203. D’Apolito, M. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure / M. D’Apolito,X. Du, D.Pisanelliet al. // *Atherosclerosis.* – 2015. -Vol.239. - №2. – P.393–400.
204. D’Mello, M.J.J. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: Systematic review and meta-analysis / M.J.J. D’Mello, S.A. Ross, M. Briel et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2015. - Vol.8. – P.82–90.
205. Dagarag, M. Genetic manipulation of telomerase in HIV-specific CD8+ T cells: enhanced antiviral functions accompany the increased proliferative potential and telomere length stabilization / M. Dagarag, T. Evazyan, N. Rao et al. // *J. Immunol.* – 2004. -Vol.173. – P.6303.
206. Dage, A.G.Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism / A.G. Dage, J.P. Lekakis, T.G. Papaioannou et al. // *International Journal of Cardiology.*- 2005. -Vol.103. – P.1–6.
207. Dahlgren, C. Respiratory burst in human neutrophils / C. Dahlgren, A. Karlsson // *J Immunological Meth.*- 1999. - Vol.232. – P.3–14.
208. Daniali, L. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults / L. Daniali, A. Benetos, E. Susser et al. // *Nat. Commun.* – 2013. -Vol.4. – P.1597.
209. Daubenmier, J.Changes in stress, eating, and metabolicfactors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindful-ness intervention pilot study / J.

- Daubenmier, J. Lin, E. Blackburn et al. // *Psychoneuroendocrinology*. -2012. - Vol.37. – P.917–928.
210. Davi ,G. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis / G. Davi, A. Falco // *Lupus*. – 2005. - Vol.14. – P.760–764.
211. Dawood, T. Mediators of target organ damage in hypertension: focus on obesity associated factors and inflammation / T. Dawood, M.P. Schlaich // *Minerva Cardioangiologica*. – 2009. - Vol.57. - №6. – P.687–704.
212. De Backer, G.European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice / G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al. // *Atherosclerosis*. – 2003. -Vol.171. – P.145–55.
213. De Meyer T. No shorter telomeres in subjects with a family history of cardiovascular disease in the Asklepios study / T. De Meyer, C.M. Van Daele, M.L. De Buyzere et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2012. - Vol.32. – P.3076–81.
214. De Vito, P. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players / P. De Vito, V. Balducci, S. Leone et al. // *Steroids*. - 2012. - Vol.77. - №10. – P.988-95.
215. De Vito, P. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen et al. // *Thyroid*. - 2011. -Vol.21(8). – P. 879-90.
216. Death, A.K. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes / A.K. Death, E.J. Fisher, K.C. McGrath et al. // *Atherosclerosis*. - 2003. - Vol.168. - P. 263– 269.
217. Deckert, T. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis / T. Deckert, B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen et al. // *Diabetologia*. – 1989. - Vol.32. -P.219–226.
218. Deen, W.M. What determines glomerular permeability? / W.M. Deen // *J Clin Invest*. -2004. - Vol.114. – P.1412–1414.
219. De Fries, T. Level and change in cognitive test scores predict risk of first stroke / T. DeFries, M. Avendano, M.M. Glymour // *J Am Geriatr Soc*. – 2009. -Vol.57(3). – P. 499–505.

220. De Fronzo, R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links / R.A. De Fronzo // *Diabetologia*. – 2010. -Vol.53. – P. 1270– 1287.
221. Dekker, M.J. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries / M.J. Dekker, J.W. Koper, M.O. van Aken et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. - Vol.93. – P. 3741–3747.
222. Delitala, A.P. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque / A.P. Delitala, F. Filigheddu, M. Orrù et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2015. -Vol.25(12). – P. 1104-10.
223. Demissie, S. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study / S. Demissie, D. Levy, E. Benjamin et al. // *Aging cell*. – 2006. -Vol.5(4). – P.325–30.
224. Deng, Y. Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer / Y. Deng, S. Chang // *Lab. Invest*. – 2007. – Vol.87. –P. 1071–1076.
225. Derhasching, U. Assesment of plateles and the endothelium in patients presenting with acute coronary syndromes – is there a future? /U. Derhasching, B. Jilma // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. -Vol.102(6). – P. 1141-1148.
226. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration // *Eur Heart J*. – 2010. -Vol.31(19). –P. 2338-50.
227. Dihn, D.T. Angiotensin receptors:distribution, signaling and function / D.T. Dihn, A.G. Frauman, C.I. Jonston et al. // *Clinical Sci*. –2001. -Vol.100. – P. 481–492.
228. Dluhy, R.G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R.G. Dluhy, G.T. McHanon // *N Engl J Med*. – 2008. - Vol.358. – P. 2630– 2633.
229. Dock, J.N. Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence / J.N. Dock, R.B. Effros // *Aging Dis*. – 2011. -Vol.2. – P. 382–397.
230. Donato, A.J. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-

- kappaB / A.J. Donato, I. Eskurza, A.E. Silver et al. // *Circ Res.* – 2007. -Vol.100(11). – P.1659-66.
231. Donato, A.J. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells / A.J. Donato, R.G. Morgan, A.E. Walker et al. // *J Mol Cell Cardiol.* -2015. -Vol.89. – P.122–35.
232. Doonan, R.J. The effect of smoking on arterial stiffness / R.J.Doonan, A.Hausvater, C. Scallan et al. // *Hypertens Res.* – 2010. -Vol.33. – P. 398–410.
233. Dörr, M. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area /M.Dörr, K.Empen, D.M. Robinson et al. // *Eur J Endocrinol.* -2008. - Vol.159. – P. 145-52.
234. Dossetor, J.B. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia / J.B. Dossetor // *Ann Intern Med.* – 1966. -Vol.65. – P. 1287-1299.
235. Dratva, J. Atherogenesis in youth— early consequence of adolescent smoking /J.Dratva, N.Probst-Hensch, A. Schmidt-Trucksäss et al. // *Atherosclerosis.* – 2013. - Vol.230. – P. 304– 309.
236. Duarte, C.G. Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats /C.G.Duarte, A.E. Azzolini, A.I. Assis-Pandochi // *International immunopharmacology.* – 2003. -Vol.3(10-11). – P.1419-27.
237. Dullaart, R.P. Carotid artery intima media thickness is inversely related to serum free thyroxine in euthyroid subjects / R.P. Dullaart, R. de Vries, C.Roozendaal et al. // *Clin Endocrinol.* – 2007. -Vol.67. – P. 668-73.
238. Dzau, V.J. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report / V.J.Dzau, K.Bernstein, D.Celermajer et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2002. -Vol.16. – P.149-160.
239. Eberstein, I.W. Causes of death and mortality crossovers by race / I.W.Eberstein, C.B.Nam, K.M. Heyman // *Biodemogr.Soc. Biol.* – 2008. -Vol.54. – P. 214–228.
240. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H.Eckel, S.M.Grundy, P.Z.Zimmet // *Lancet.* – 2005. - Vol. 365. – P. 1415–28.

241. Effros, R.B. The role of CD8 T cell replicative senescence in human aging / R.B.Effros, M.D. Dagarag, C.C.Spaulding et al. // *Immunological Reviews*. – 2005. - Vol.205. – P.147–157.
242. Elbers, C.C. Comparison between Southern blots and qPCR analysis of leukocyte telomere length in the health ABC study / C.C.Elbers, M.E. Garcia, M.Kimura et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2014. - Vol.69. – P. 527–531.
243. Eller, N. Cortisol in urine and saliva: relations to the intima media thickness, IMT / N.Eller, B.Netterstrøm, Å.Marie Hansen // *Atherosclerosis*. – 2001. -Vol.159. – P. 175–185.
244. Elmariah, S. Bisphosphonate Use and Prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / S.Elmariah, J.A.C.Delaney, K.D. O'Brien et al. // *J Am Coll Cardiol* . – 2010. -Vol.56. – P.1752–1759.
245. Engelen, L. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors / L. Engelen,I. Ferreira, C.D. Stehouwer et al. // *Eur Heart J*. – 2013. - Vol.34. – P. 2368– 2380.
246. Enkhmaa, B. Lipoprotein(a): genotype-phenotype relationship and impact on atherogenic risk / B. Enkhmaa, E. Anuurad, W. Zhang et al. // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*– 2011. –Vol.9. – P. 411–418.
247. Epel, E.S. Accelerated telomere shortening in response to life stress / E.S. Epel, E.H. Blackburn, J. Lin et al. // *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* – 2004. – Vol.101 – P.17312–17315.
248. Epel, E.S. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors / E.S. Epel, J. Lin, F.H. Wilhelm et al. // *Psychoneuro-endocrinology*. – 2006. – Vol.31– P. 277–2873.
249. Epel, E.S. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men / E.S. Epel, S.S. Merkin, R. Cawthon et al. // *Aging*. – 2009. –Vol.1(1) – P. 81–8.

250. ErçİN, C.N. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcohol—ic fatty liver disease / C.N. ErçİN, T. Doğru, G. Çelebi et al. // *Turk J Med Sci.* – 2016. – Vol.46(4). – P. 985-91.
251. Erqou, S. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / S. Erqou // *JAMA.* – 2009. – Vol.302. – P. 412–423.
252. Erridge, C. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation / C. Erridge, T. Attina, C.M. Spickett et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol.86. – P.1286–1292.
253. Ezekowitz, J. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes: Insights From a Cohort of 12 065 Patients With New-Onset Heart Failure / J. Ezekowitz, F. McAlister, P. Armstrong // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P. 223-225.
254. Fadini, G.P. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes / G.P. Fadini, S. Sartore, C. Agostini et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol.30. – P.1305–1313.
255. Fan, W. mtDNA lineage analysis of mouse L-cell lines reveals the accumulation of multiple mtDNA mutants and intermolecular recombination / W. Fan, C.S. Lin, P. Potluri et al. // *Genes Dev.* – 2012. – Vol.26. – P. 384–94.
256. Fantidis, P. The role of the stress-related anti-inflammatory hormones ACTH and cortisol in atherosclerosis / P. Fantidis // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2010. – Vol.8. – P. 517–525.
257. Farhat, N. Stress-induced senescence predominates in endothelial cells isolated from atherosclerotic chronic smokers / N. Farhat, N. Thorin-Trescases, G. Voghel et al. // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2008. – Vol.86. – P. 761–9.
258. Farzaneh-Far, R. Telomere length trajectory and its determinants in persons with coronary artery disease: longitudinal findings from the Heart and Soul Study / R. Farzaneh-Far, J. Lin, E. Epel et al. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol.5(1). – e8612.
259. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // *JAMA.* 2010; 303:250–257.

260. Feng, J. The RNA component of human telomerase / J. Feng, W.D. Funk, S.S. Wang et al. // *Science*. – 1995. – Vol.269. – P. 1236–1241.
261. Ferrari, R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril / R. Ferrari // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2005. – Vol.3. – P. 15-29.
262. Ferrari, R. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium / R. Ferrari, G. Guardigli, C. Ceconi // *Cardiovasc Drug Ther*. – 2010. – Vol.24. – P. 331-339.
263. Ferreira, I. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project / I. Ferreira, C.A. Boreham, J.W. Twisk et al. // *J Hypertens*. – 2007. – Vol.25. – P. 1009–1020.
264. Ferreira, I. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / I. Ferreira, M.B. Snijder, J.W.R Twisk. et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol.89 –P. 2632– 2639.
265. Ferrier, K.E. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension / K.E. Ferrier, M.H. Muhlmann, J.P. Baguet et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. –Vol.39. – P. 1020–1025.
266. Fick, L.J. Telomere length correlates with life span of dog breeds / L.J. Fick, G.H. Fick, Z. Li et al. // *Cell Rep*. – 2012. –Vol.2(6). – P. 1530–6.
267. Fitzpatrick, A.L. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study / A.L. Fitzpatrick, R.A. Kronmal, J.P. Gardner et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2007. –Vol.165(1). – P.14–21.
268. Flamant, F. Thyroid hormones signaling is getting more complex: STORMs are coming / F. Flamant, K. Gauthier, J. Samarut // *Mol Endocrinol*. – 2017. –Vol.21(2). – P. 321-333.
269. Fleg, J.L. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women / J.L. Fleg, F.C. O'Connor, G. Gerstenblith et al. // *J Appl Physiol*. – 1995. – Vol.78.– P. 890–900.

270. Flores, I. Telomerase regulation and stem cell behavior / I. Flores, R. Benetti, M. A. Blasco // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2006. – Vol.18. – P. 254–260.
271. Flurkey, K. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production / K. Flurkey, J. Papaconstantinou, R.A. Miller et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – Vol.98. – P. 6736–6741.
272. Fogari, R. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, A. Mugellini, A. Zoppi et al. // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol.15. – P. 316-20.
273. Folli, F. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems / F. Folli, M.J. Saad, L. Velloso et al. // *Exp Clin Endocr Diab.* – 1999. – Vol.107. – P. 133-139.
274. Fox, K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // *Lancet.* – 2003. – Vol.362. – P. 782-788.
275. Franceschi, C. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafè, S. Valensin et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol.908. – P. 244–54.
276. Franchimont, D. Glucocorticoids and Inflammation Revisited: The State of the Art / D. Franchimont, T. Kino, J. Galon et al. // *Neuroimmunomodulation.* –2002.– Vol.03(10). – P. 247–260.
277. Frauwirth, K.A. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism / K.A. Frauwirth, J.L. Riley, M.H. Harris et al. // *Immunity.* – 2002. – Vol.16. – P.769–777.
278. Fumagalli, M. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation / M. Fumagalli, F. Rossiello, M. Clerici et al. // *Nat Cell Biol.* – 2012. – Vol.14(4). – P. 355–65.
279. Furukawa, S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al. // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol.114. – P. 1752–61.

280. Fuster, V. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach / V. Fuster, B.B. Kelly, R. Vedanthan // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol.58(12). – P. 1208–1210.
281. Fuster, V. Badimon, Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts / V. Fuster, P.R. Moreno, Z.A. Fayad et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – P. 937–954.
282. Fyhrquist, F. Telomere length and cardiovascular aging / F. Fyhrquist, O. Saijonmaa // *Annals of Medicine.* – 2012. – Vol.44(1). – P. 138–142.
283. Fyhrquist, F. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease / F. Fyhrquist, O. Saijonmaa, T. Strandberg // *Nat Rev Cardiol.* – 2013. – Vol.10(5). – P. 274-83.
284. Galderisi, M. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension / M. Galderisi, P. Caso, S. Cicala et al. // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol.15. – P. 766–772.
285. Gao, B.B. Label-free quantitative analysis of one-dimensional PAGE LC/MS/MS proteome: application on angiotensin II-stimulated smooth muscle cells secretome / B.B. Gao, L. Stuart, E.P. Feener // *Mol Cell Proteomics.* – 2008. – Vol.7. – P. 2399–2409
286. Gardner, J.P. Telomere dynamics in macaques and humans / J.P. Gardner, M. Kimura, W. Chai et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol.62. – P. 367–374.
287. Gardner, J.P. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition / J.P. Gardner, S. Li, S.R. Srinivasan et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P.2171–2177.
288. Gellert, C. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis / C. Gellert, B. Schöttker, H. Brenner // *Arch Intern Med.* – 2012. – Vol.172. – P.837–44.
289. Gertler, M.M. Young candidates for coronary heart disease / M.M. Gertler, S.M. Garn, P.D. White // *JAMA.* – 1951. – Vol.147. – P. 621–625.

290. Ghiadoni, L. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure / L. Ghiadoni, A. Cupisti, Y. Huang et al. // *J Nephrol.* – 2004. – Vol.17. – P. 512-519.
291. Ghiadoni, L. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension / L. Ghiadoni, Y. Huang, A. Magagna et al. // *J Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P.547-551.
292. Ghiadoni, L. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni, A. Magagna, D. Versari et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol.41. – P. 1281-1286.
293. Ghosh, A. Telomerase directly regulates NF- κ B-dependent transcription / A. Ghosh, G. Saginc, S.C. Leow et al. // *Nat. Cell Biol.* – 2012. – Vol.14(12). – P. 1270–1281.
294. Giachelli, C.M. Vascular Calcification: In Vitro Evidence for the Role of Inorganic Phosphate / C.M. Giachelli // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol.14. – P. 300-304.
295. Giannarelli, C. Effect of sulfaphenazole on tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients / C. Giannarelli, A. Viridis, F. De Negri et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol.119. – P. 1625-1633.
296. Giles, R.E. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA / R.E. Giles, H. Blanc, H.M. Cann et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1980. – Vol.77. – P. 6715–9.
297. Glaser, R. Stress-induced immune dysfunction: implications for health / R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – Vol.5. – P. 243 – 51.
298. Glassock ,R. J. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences / R. J. Glassock, C. Winearls // *Trans. Amer. Clin. Climatol. Ass.* –2009. – Vol.120. – P. 419–428.
299. Glassock, R.J. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease ?/ R.J. Glassock // *Curr Hypertens Rep.*–2010. – Vol. 12(5). – P. 364–368.
300. Go, A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et. al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.351(13). – P. 1296–305.

301. Gonzalez-Suarez, E. Antagonistic effects of telomerase on cancer and aging in K5-mTert transgenic mice / E. Gonzalez-Suarez, C. Geserick, J.M. Flores et al. // *Oncogene*. – 2005. – Vol.24. – P. 2256–2270.
302. Goode, G.K. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease / G.K. Goode, J.P. Miller, A.M. Heagerty // *Lancet*. – 1995. – Vol.354. – P.362–364.
303. Goon, P.K. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction / P.K. Goon, C.J. Boos, G.Y. Lip // *Clin Lab*. – 2005. – Vol.51. – P. 531-538.
304. Gorenne, I. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis / I. Gorenne, M. Kavurma, S. Scott et al. // *Cardiovasc. Res*. –2006. – Vol. – P. 9–17.
305. Gotto, A.M. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) / A.M. Gotto, E. Whitney, E.A. Stein et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.101(5). – P.477–84.
306. Gottsäter, M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study / M. Gottsäter, G. Östling, M. Persson et al. // *J Hypertens*. – 2015. – Vol.33(5). – P. 957-65.
307. Green, D.J. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? / D.J. Green, H. Jones, D. Thijssen et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57(3). – P. 363–369.
308. Grundy, S.M. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition / S.M. Grundy, B.H. Brewer, J.I. Cleeman et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – P. 433–8.
309. Grundy, S.M. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines/ S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P.227–39.
310. Guerin, A.P. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease / A.P. Guerin, G.M. London, S.J. Marchais et. al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – P. 1014–1021.

311. Guevara-Aguirre, J. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans / J. Guevara-Aguirre, P. Balasubramanian, M. Guevara-Aguirre et al. // *Sci Transl Med.* – 2011. – Vol.3. – P.70.
312. Guzzardi, M.A. Rate of telomere shortening and metabolic and cardiovascular risk factors: A longitudinal study in the 1934–44 Helsinki Birth Cohort Study / M.A. Guzzardi, P. Iozzo, M. Salonen et al. // *Annals of medicine.* – 2015. – Vol.47(6). – P. 499–505.
313. Gyllenberg, J. Cardiovascular risk factors in men: the role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin / J. Gyllenberg, S.L. Rasmussen, K. Borch-Johnsen et al. // *Metabolism.* – 2001. – Vol.50. – P. 882–888.
314. Hackam, D. G. What level of plasma homocyst (e) ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst (e) ine levels above and below 14 micromol L / D. G. Hackam, J.C. Peterson, J.D. Spence // *Amer.J. Hypertens.* – 2000. – Vol.13. – P. 105–110.
315. Haendeler, J. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage / J. Haendeler, S. Dröse, N. Büchner et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – Vol.29(6). – P. 929–935.
316. Haendeler, J. Antioxidants inhibits nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells / J. Haendeler, J. Hoffmann, J.F. Diehl et al. // *Circ Res.* – 2004. – Vol.94. – P. 768–75.
317. Haffner S.M. American Diabetes Association., Management of dyslipidaemia in adults with diabetes /S.M. Haffner // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol.26. – P. 83–6.
318. Haffner, S.M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema et al. // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol.229. – P. 229– 234.
319. Hajat, A. Examining the association between salivary cortisol levels and subclinical measures of atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A. Hajat, A.V. Diez-Roux, B.N. Sánchez et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol.38(7). – P. 1036-46.

320. Hamann, D. Faces and phases of human CD8 T-cell development / D. Hamann, M.T. Roos, R.A. van Lier // *Immunol. Today*. – 1999. – Vol.20(4). – P. 177–180.
321. Hamel, E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone / E. Hamel // *J Appl Physiol* . – 2006. – Vol.100. – P. 1059-1064.
322. Hamer, M. Cortisol Responses to Mental Stress and the Progression of Coronary Artery Calcification in Healthy Men and Women / M. Hamer, R. Endrighi, S.M. Venuraju et al. // *PloS One*. – 2012. – Vol.7. – 31356.
323. Hanley, A.J. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study / A.J. Hanley, K. Williams, M.P. Stern et al. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P. 1177– 1184.
324. Hansen, M.E. Shorter telomere length in Europeans than in Africans due to polygenetic adaptation / M.E. Hansen, S.C. Hunt, R.C. Stone et al. // *Hum. Mol. Genet*. – 2016. – Vol.25. – P. 2324–2330.
325. Hansson ,G.K. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword / G.K. Hansson, P. Libby // *Nat Rev Immunol*. – 2006. – Vol.6. – P. 508–19.
326. Harley, C.B. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program / C.B. Harley, W. Liu, M. Blasco et al. // *Rejuvenation Res*. – 2011. – Vol.14(1). – P. 45–56
327. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // *J Gerontol*. – 1956. – Vol.11. – P. 298–300.
328. Harrison, D. G. Inflammation, immunity, and hypertension / D. G. Harrison, T. J. Guzik, H. E. Lob et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol.57(2). – P. 132–140.
329. Hatada, E.N. NF-kB and the innate immune response / E.N. Hatada, D. Krappman, C. Scheidereit // *Curr Opin Immunol*. – 2000. – Vol.12. – P. 52–8.
330. Hatada, T. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation / T. Hatada, H. Wada, T. Nobori et al. // *Thromb Haemost*. – 2005. – Vol.94. – P. 975-979.
331. Hatakeyama, H. Testosterone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells / H.

- Hatakeyama, M. Nishizawa, A. Nakagawa et al. // FEBS Lett. – 2002. – Vol.530. – P. 129–132.
332. Haycock, P.C. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P.C. Haycock, E.E. Heydon, S. Kaptoge et al. // BMJ. – 2014. – Vol.8. – P. 349.
333. Hayward, C.S. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function / C.S. Hayward, R.P. Kelly, P. Collins // Cardiovasc Res. – 2000. –Vol.46. – P.28–49.
334. Heffetz, D. The insulinomimetic agents H₂O₂ and vanadate stimulate protein tyrosine phosphorylation in intact cells / D. Heffetz, I. Bushkin, R. Dror et al. //J Biol Chem. – 1990. – Vol.265. – P. 2896–2902.
335. Heidinger, B.J. Telomere length in early life predicts lifespan / B.J. Heidinger, J.D. Blount, Boner et W. al. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. – Vol.109(5). – P. 1743–8.
336. Heidt, T. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells / T. Heidt, H.B. Sager, G. Courties et al. // Nat. Med. – 2014. – Vol.20. – P. 754–758.
337. Heiss, G. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss, A.R. Sharret, R. Barnes et al.// Am. J. Epidemiol. – 1991. – Vol.134. – P. 250-256.
338. Helgadottir, A. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism / A. Helgadottir, S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol.60. – P. 722–729.
339. Hennekens, C.H. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease / C.H. Hennekens, J.E. Buring, J.E Manson. et al. // N Engl J Med. – 1996. – Vol.334. – P. 1145–9.
340. Herbert, K.E. Angiotensin II-mediated oxidative DNA damage accelerates cellular senescence in cultured human vascular smooth muscle cells via telomere-dependent and independent pathways / K.E. Herbert, Y. Mistry, R. Hastings et al. //Circ Res. – 2008. – Vol.102. – P. 201–208.

341. Herman, S.M. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men / S.M. Herman, J.T. Robinson, R.J. McCredie et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol.17. – P. 2004–2009.
342. Hermans, M.M. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study/ M.M. Hermans, R. Henry, J.M. Dekker et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol.18. – P. 1942–1952.
343. Hernandez Schulman, I. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / I. Hernandez Schulman, L. Rajj // *Am J Nephrol.* – 2006. – Vol.26. – P. 170–180.
344. Herrmann, J. The Endothelium - the Cardiovascular Health Barometer / J. Herrmann, A. Lerman // *Herz.* – 2008. – Vol.33. – P. 343-353.
345. Higashi, Y. Aging, Atherosclerosis, and IGF-1 / Y. Higashi, S. Sukhanov, A. Anwar et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol.67 (6). – P. 626–639.
346. Hink, U. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus / U. Hink, H. Li, H. Mollnau et al. // *Circ Res.* – 2001. – Vol.88. – P. 14–22.
347. Hjelmberg, J.B. The heritability of leucocyte telomere length dynamics / J.B. Hjelmberg, C. Dalgard, S. Moller et al. // *J. Med. Genet.* – 2015. – Vol.52. – P. 297–302.
348. Ho, H.C. Hypothyroidism and adrenal insufficiency in sepsis and hemorrhagic shock / H.C. Ho, A.D. Chapital, M. Yu // *Arch Surg.* – 2004. – Vol. 139(11). – P. 1199-203.
349. Hodkinson, C.F. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55–70 years / C.F. Hodkinson, E.E. Simpson, J.H. Beattie et al. // *J Endocrinol.* – 2009. – Vol. 202. – P. 55–63.
350. Hoffmann, J. Telomere length in cardiovascular disease: new challenges in measuring this marker of cardiovascular aging / J. Hoffmann, I. Spyridopoulos // *Future Cardiol.* – 2011. – Vol.6 – P. 789–803.
351. Holt, S.E. Lack of cell cycle regulation of telomerase activity in human cells / S.E. Holt, D.L. Aisner, J.W. Shay et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1997. – Vol.94(20). – P. 10687–10692.

352. Holt, S.E. Regulation of telomerase activity in immortal cell lines / S.E. Holt, W.E. Wright, J.W. Shay // *Mol Cell Biol.* – 1996. – Vol.16(6). – P. 2932–2939.
353. Hong, H. Atorvastatin protects against cerebral infarction via inhibition of NADPH oxidase-derived superoxide in ischemic stroke / H. Hong, J.S. Zeng, D.L. Kreulen et al. // *Am J Physiol Heart CircPhysiol.* – 2006. – Vol.291. – P. 2210-2215.
354. Honig, L.S. Heritability of telomere length in a study of longlived families / L.S. Honig, M.S. Kang, R. Cheng et al. // *Neurobiol Aging.* – 2015. – Vol.36. – P. 2785–2790.
355. Hopkins, K.D. Aortic compliance measurements: a non-invasive indicator of atherosclerosis? / K.D. Hopkins, E.D. Lehmann, R.G. Gosling // *Lancet.* – 1994. – Vol.343. – P. 1447.
356. Houben, J.M.J. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? / J.M.J. Houben, H.J.J. Moonen, F.J. van Schooten et al. // *Free Radical Bio Med.* – 2008. – Vol.44. – P. 235-246.
357. Howard, G. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts / G. Howard, T.A. Manolio, G.L. Burke et al. // *Stroke.* –1997. – Vol.28. – P. 1693–1701.
358. Hristov, M. Adult progenitor cells in vascular remodeling during atherosclerosis / M. Hristov, A. Zerneck, A. Schober et al. // *Biol Chem.* – 2008. – Vol.389. – P. 837-844.
359. Huelsmann, M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial / M. Huelsmann, S. Neuhold, M. Resl et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol.62. – P. 1365–1372.
360. Hughes, T.M. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial / T.M. Hughes, A.D. Althouse, N.A. Niemczyk et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol.11. – P. 114.
361. Hulbert, A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective / A.J. Hulbert // *Biol Rev Camb Philos Soc.* – 2000. – Vol.75(4). – P. 519-631.

362. Hunink, M.G. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment / M.G. Hunink, L. Goldman, A.N. Tosteson et al. // *JAMA*. – 1997. – Vol.277. – P. 535–542.
363. Hunt, S.C. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute family heart study and the Bogalusa heart study / S.C. Hunt, W. Chen, J.P. Gardner et al. // *Aging Cell*. – 2008. – Vol.7. – P. 451–458.
364. Hurks, R. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics / R. Hurks, M.J. Eisinger, I. Goovaerts et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2009. – Vol.37. – P. 611-615.
365. Huzen, J. Circulating leukocyte and carotid atherosclerotic plaque telomere length: interrelation, association with plaque characteristics, and restenosis after endarterectomy / J. Huzen, W. Peeters, R.A. de Boer et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2011. – Vol.31. – P. 1219–1225.
366. Ikeno, Y. Delayed occurrence of fatal neoplastic diseases in ames dwarf mice: correlation to extended longevity / Y. Ikeno, R.T. Bronson, G.B. Hubbard et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2003. – Vol.58. – P. 291–296.
367. Ilmonen, P. Telomere attrition due to infection / P. Ilmonen, A. Kotrschal, D.J. Penn // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol.3. – P. 214-320.
368. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P. 227–239.
369. Irzmanski, R. Concentration of natriuretic peptides in patients suffering from idiopathic arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction confirmed by echocardiography / R. Irzmanski, L. Pawlicki, M. Charlusz et al. // *Clin Exp Hypertens*. – 2012. – Vol.34. – P. 530–540.
370. Ishibashi, I. Microalbuminuria in NIDDM is caused by increased excretion of unmodified albumin / I. Ishibashi // *Diabetes*. – 1996/ – Vol.45. – P. 731–735.
371. Iwama, H. Telomeric length and telomerase activity vary with age in peripheral blood cells obtained from normal individuals / H. Iwama, K. Ohyashiki, J.H. Ohyashiki et al. // *Hum Genet*. – 1998. – Vol.102(4). – P. 397–402.

372. Izikki, M. Role for dysregulated endothelium- derived FGF2 signaling in progression of pulmonary hypertension / M. Izikki, E. Fadel, M. Humbert et al. // *Rev Mal Respir.* – 2008. – Vol.25. – P.1192.
373. Jackowska, M. Psychosocial factors and sleep efficiency: discrepancies between subjective and objective evaluations of sleep / M. Jackowska, S. Dockray, H. Hendrickx et al. // *Psychosom Med.* – 2011. – Vol.73. – P. 810–816.
374. Jacob, M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions / M.P. Jacob // *Biomed Pharmacother.* – 2003. – Vol.57. – P. 195-202.
375. Jacobs, M. Native and oxidized low-density lipoproteins have different inhibitory effects on endothelium-derived relaxing factor in the rabbit aorta / M. Jacobs, F. Plane, K.R. Bruckdorfer // *Br J Pharmacol.* – 1990. – Vol.100. – P. 21–26.
376. Jacobs, T. L. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators / T. L. Jacobs, E.S. Epel, J. Lin et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2011. – Vol.36. – P. 664–681.
377. Jaime-Perez, J. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia / J. Jaime-Perez, P.R. Colunga-Pedraza, C.D. Gymez-Ramirez et al. // *Ann Hematol.* – 2011. – Vol.90(5). – P. 523–7.
378. James, J. Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population / J. James, B.S. Stec, H. Silbershatz et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol.102. – P. 1634-163.
379. Janeway, C.A.Jr. The immune system in health and disease / C.A. Jr. Janeway, P. Travers, M.S.M. Walpert. – New York:Garland Science, 2001.
380. Jatoi, N.A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension / N.A. Jatoi, P. Jerrard-Dunne, J. Feely et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol.49. – P. 981–985.
381. Jeanclos, E. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial / E. Jeanclos, N.J. Schork, K.O. Kyvik et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol.36. – P. 195–200.

382. Jerschow, E. Macrophages accumulation in visceral and subcutaneous adipose tissue correlates with age / E. Jerschow, S. Anwar, N. Barzilai et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol.119(1). – P. 179.
383. Jin, X. Human telomerase catalytic subunit (hTERT) suppresses p53-mediated anti-apoptotic response via induction of basic fibroblast growth factor / X. Jin, S. Beck, Y.W. Sohn et al. // *Exp Mol Med.* – 2010. – Vol.42(8). – P. 574–582.
384. Johansen, N.B. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study / N.B. Johansen, D. Vistisen, E.J. Brunner et al. // *PLoS One.* –2012. – Vol.7. – P. 37165.
385. Johnson, K.R. Endogenous vascular synthesis of B-type and C-type natriuretic peptides in the rainbow trout / K.R. Johnson, T.M. Hoagland, K. Olson // *Exp Biol.* – 2011. – Vol.15. – P. 2709–2717.
386. Jones, H. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? / H. Jones, D. Thijssen // *Hypertension.* – 2011. – Vol.7. 57(3). – P. 363–369.
387. Jones, J.J. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions / J.J Jones, D.R. Clemmons // *Endocr Rev.* – 1995. – Vol.16.– P. 3–3417.
388. Jousilahti, P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol.99.– P. 1165–1172.
389. Jue, L. Analyses and comparisons of telomerase activity and telomere length in human T and B cells: Insights for epidemiology of telomere maintenance / L. Jue, E. Epel, J. Cheon et al. // *Journal of Immunological Methods.* – 2010. – Vol.352.– P. 71–80.
390. Juo, S.H. Heritability of carotid artery distensibility in Hispanics: the Northern Manhattan Family Study / S.H. Juo, T. Rundek, H.F. Lin et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol.36.– P. 2357–2361.
391. Juul, A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease / A. Juul // *Growth Horm IGF Res.* – 2003. – Vol.13. – P. 113–170.

392. Juul, A. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study / A. Juul, T. Scheike, M. Davidsen et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.106.– P. 939–944.
393. Kajantie, E. No association between body size at birth and leucocyte telomere length in adult life—evidence from three cohort studies / E. Kajantie, K.H. Pietiläinen, K. Wehkalampi et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol.41. – P. 1400–1408.
394. Kajstura, J. Telomere shortening is an in vivo marker of myocyte replication and aging / J. Kajstura, B. Pertoldi, A. Leri et al. // *Am J Pathol.* – 2000. – Vol.156.– P. 813–819.
395. Kannel, W.B. Coronary heart disease risk factors in the elderly / W.B. Kannel // *Am J Geriatr Cardiol.* – 2002. – Vol.11.– P. 101–107.
396. Kanvah, S. The sacrificial role of easily oxidizable sites in the protection of DNA from damage / S. Kanvah, G.B. Schuster // *Nucleic Acids Res.* – 2005. – Vol.33.– P. 5133–8.
397. Kanzaki, Y. Telomerase rescues the expression levels of keratinocyte growth factor and insulin-like growth factor-II in senescent human fibroblasts / Y. Kanzaki, F. Onoue, F. Ishikawa et al. // *Exp Cell Res.* – 2002. – Vol.279(2). – P. 321–329.
398. Kaplan, R. Insulin-like growth factors and leukocyte telomere length: the Cardiovascular Health Study / R. Kaplan, A. Fitzpatrick, M. Pollak et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2009. – Vol.64(11). – P. 1103–6
399. Kapoor, R. Unliganded thyroid hormone receptor 1 impairs adult hippocampal neurogenesis / R. Kapoor, M. van Hegerlinden, K. Wallis et al. // *FASEB J.* – 2010. – Vol.24. – P. 4793–4805.
400. Kashino, G. Relief of oxidative stress by ascorbic acid delays cellular senescence of normal human and Werner syndrome fibroblast cells / G. Kashino, S. Kodama, Y.M. Nakayama et al. // *Free Rad Biol Med.* – 2003. – Vol.35. – P. 438–443.
401. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplement.* – 2013. – Vol.3. – P. 1–150.

402. Kelley, K.W. Insulin growth factor-I inhibits apoptosis in hematopoietic progenitor cells. Implications in thymic aging / K.W. Kelley, W.A. Meier, C. Minshall et al. // *Ann N Y Acad Sci.* –1998. – Vol.840. – P. 518 – 524.
403. Kelm, M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects / M. Kelm // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol.282. – P. 1-5.
404. Khaw, K.T. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study / K.T. Khaw, M. Dowsett, E. Folkard et al. // *Circulation.*– 2007. – Vol.116. – P. 2694–2701.
405. Kiecolt-Glaser, J.K. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6 / J.K. Kiecolt-Glaser, K.J. Preacher, R.C. MacCallum et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – Vol.100. – P. 9090 – 9095.
406. Kim, M. NADPH oxidase and the cardiovascular toxicity associated with smoking / M. Kim, C. Han, M-Y. Lee // *Toxicol Res.* – 2014. – Vol.30. – P. 149–57.
407. Kim, N.W. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer / N.W. Kim, M.A. Piatyszek, K.R. Prowse et al. // *Science.* – 1994. – Vol.266. – P. 2011–2015.
408. Kim, S. Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity / S. Kim, X. Bi, M.Czarny-Ratajczak et al. // *Biogerontology.* – 2012. – Vol.13. – P. 119–131.
409. Kissel, C.K. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure / C.K. Kissel, R. Lehmann, B. Assmus et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol.49. – P. 2341–2349.
410. Klecha, A.J. Integrative study of hypothalamuspituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / A.J. Klecha, A.M. Genaro, G. Gorelik et al. // *J Endocrinol.* – 2006. – Vol.189(1). – P. 45-55.
411. Klein, I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation.* – 2007. – Vol.116. – P. 1725-1735.

412. Klibanski, A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial / A. Klibanski // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol.133. – P. 111–122.
413. Klieverik, L.P. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver / L.P. Klieverik, S.F. Janssen, A. van Riel et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* –2009. – Vol.106. – P. 5966–5971.
414. Kobayashi, K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity / K. Kobayashi, M. Akishita, W. Yu et al. // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol.173. – P. 13–8.
415. Koivistoinen, T. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health / T. Koivistoinen, M. Virtanen, N. Hutri-Kahonen et al. // *Survey. Atherosclerosis.* – 2012. – Vol.220. – P. 387– 393.
416. Konova, E. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin / E. Konova, S. Baydanoff, M. Atanasova et al. // *Exp Gerontol.* – 2004. – Vol.39(2) . – P. 249-54.
417. Kool, M. Does lowering of cholesterol levels influence functional properties of large arteries? / M. Kool, F. Lustermaans, H. Kragten et al. // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1995. – Vol.48. – P. 217–223.
418. Korbling, M. Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized and apheresis-collected endothelial progenitor cells: a novel blood cell component for therapeutic vasculogenesis / M. Korbling, J.M. Reuben, H. Gao et al. // *Transfusion.* – 2006. – Vol.46. – P. 1795-1802.
419. Kroenke, C.H. Telomerase, telomere length, and coronary artery calcium in black and white men in the CARDIA study / C.H. Kroenke, M.J. Pletcher, J. Lin et al. // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol.220(2). – P. 506–512.
420. Kuller, L. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study / L.

- Kuller, N. Borhani, C. Furberg et al. // *Am J Epidemiol.* – 1994. – Vol.139(12). – P. 1164-79.
421. Kumari, M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study / M. Kumari, M. Shipley, M. Stafford et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol.96. – P. 1478–1485.
422. Kunieda, T. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway / T. Kunieda, T. Minamino, J. Nishi et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol.114. – P. 953–960.
423. Kuro-o, M. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing / M. Kuro-o, Y. Matsumura, H. Aizawa et al. // *Nature.* – 1997. – Vol.6(6655). – P. 45-51.
424. Kurz, D.J. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells / D.J. Kurz, S. Decary, Y. Hong et al. // *J Cell Sci.* – 2004. – Vol.117. – P. 2417–2426.
425. Kurz, D.J. Degenerative aortic valve stenosis, but not coronary disease, is associated with shorter telomere length in the elderly / D.J. Kurz, B. Kloeckener-Gruissem, A. Akhmedov et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol.26. – P. 114–117.
426. Kvetny, J. Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P. E. Heldgaard, E. M. Bladbjerg et al. // *Clinical Endocrinology.* – 2004. – Vol.61. – P. 232–238.
427. Kvetny, J. 3,5-T₂ stimulates oxygen consumption, but not glucose uptake in human mononuclear blood cells / J. Kvetny // *Hormone and Metabolic Research.* – 1991. – Vol.24. – P. 322–325.
428. Kwak, B. Statins as a newly recognized type of immunomodulator / B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit et al. // *Nat Med.* – 2000. – Vol.6. – P. 1399-402.

429. Laimer, M. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: Results from a 10 year prospective study / M. Laimer, A. Melmer, C. Lamina et al. // *Int. J. Obes.* – 2016. – Vol.40. – P. 773–778.
430. Lakatta, E.G.. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels / E.G. Lakatta, M. Wang , S.S.Najjar // *The Medical clinics of North America.* – 2009. – Vol.93. – P. 583–604.
431. Lakatta, E.G. The reality of aging viewed from the arterial wall / E.G. Lakatta // *Artery Res.* – 2013. – Vol.7. – P. 73–80.
432. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a ‘set up’ for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P. 139–146.
433. Lamarche, B. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Que´bec Cardiovascular Study / B. Lamarche, S. Moorjani, P.J. Lupien et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol.94. – P. 273–8.
434. Laogun, A.A. In vivo arterial compliance in man / A.A. Laogun, R.G. Gosling // *Clin Phys Physiol Meas.* – 1982. – Vol.3. – P. 201–212.
435. Lapham, K. Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort / K. Lapham, M.N. Kvale, J. Lin et al. // *Genetics.* – 2015. – Vol.200(4). – P. 1061–72.
436. Laron, Z. Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity? / Z. Laron // *Mech Ageing Dev.* – 2005. – Vol.126. – P. 305–307.
437. Laughlin, G.A. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study / G.A. Laughlin, E. Barrett-Connor, M.H. Criqui et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol.89. – P. 114–120.
438. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol.37(5). – P. 1236-41.

439. Laurent, S. The structural factor of hypertension: Large and small artery alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circ Res.* – 2015. – Vol.116 (6). – P. 1007– 1021.
440. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension.* – 2005. – Vol.45. – P. 1050– 1055.
441. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P. 2588 –2605.
442. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27(21). – P. 2588-605.
443. Lavrentyev, E.N. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells / E.N. Lavrentyev, A.M. Estes, K.U. Malik // *Circ Res.* – 2007. – Vol.101. – P. 455– 464.
444. Lavretsky, H. A pilot study of yogic meditation for family dementiacaregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity / H. Lavretsky, E.S. Epel, P. Siddarth et al. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* –2013. – Vol.28 (1). – P. 57–65.
445. Law, M.R. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *BMJ.* – 1997. – Vol.315. – P. 973– 980.
446. Lebrun, C.E. Arterial stiffness in postmenopausal women: determinants of pulse wave velocity / C.E. Lebrun, Y.T. van der Schouw, A.A. Bak et al. // *J Hypertens.* – 2002. – Vol.20. – P. 2165–2172.
447. Lee, J. Autophagy, mitochondria, and oxidative stress: cross-talk and redox signaling / J. Lee, S. Giordano, J. Zhang // *Biochem J.* – 2012. – Vol.441. – P. 523–40.
448. Lehmann, E.D. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound:in vivo biochemical correlates / E.D. Lehmann, K.D. Hopkins, R.G. Gosling // *Ultrasound Med Biol.* – 1993. – Vol.19. – P. 683–710.

449. Lehmann, E.D. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia / E.D. Lehmann, G.F. Watts, B. Fatemi-Langroudi et al. // *Clin Sci.* – 1992. – Vol.83. – P. 717–721.
450. Lehoux, S. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels / S. Lehoux, A. Tedgui // *J Biomech.* – 2003. – Vol.36. – P. 631– 643.
451. Lemkine, G.F. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and itsreceptor / G.F. Lemkine, A. Raj, G. Alfama et al. // *FASEB J.* – 2005. – Vol.19. – P. 863–865.
452. Leonardo, F. Effect of acute administration of estradiol 17 beta on aortic blood flow in menopausal women / F. Leonardo, C. Medeiros, G.M. Rosano et al. // *Am J Cardiol.* – 1997. – Vol.80. – P. 791–793.
453. LeRoith, D. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor / D. LeRoith, H. Werner, D. Beitner-Johnson et al. // *Endocr. Rev.*– 1995. – Vol.16. – P. 143–163.
454. Levy, D. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology / D. Levy, S.L. Neuhausen, S.C. Hunt et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol.107. – P. 9293–8.
455. Li, G. Association Between AgeRelated Decline of Kidney Function and Plasma Malondialdehyde / G. Li, Y. Chen, H. Hu et al. // *Rejuvenation Res.* – 2012. – Vol.15(3). – P. 257–264.
456. Li, G. Insulin and insulin-like growth factor-I receptors differentially mediate insulin-stimulated adhesion molecule production by endothelial cells / G. Li, E.J. Barrett, S.H. Ko et al. // *Endocrinology.* – 2009. – Vol.150. – P. 3475–3482.
457. Li, S. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study / S. Li, W. Chen, S.R. Srinivasan et al. // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol.180. – P. 349–354.
458. Li, Z. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-2 in the Thickened Intima of Aged Rats / Z. Li, J. Froehlich, Z.S. Galis et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol.33. – P. 116-123.

459. Li, H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells / H. Li, A. Lewis, S. Brodsky et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.105. – P. 1037–1043.
460. Liang, Y.L. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size / Y.L. Liang, H. Teede, D. Kotsopoulos et al. // *Clin Sci*. – 1998. – Vol.95. – P. 669–79.
461. Liao, J.K. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase / J.K. Liao, Shin W.S., Lee W.Y., Clark S.L. // *J Biol Chem*. – 1995. – Vol.270. – P. 319–324.
462. Lilitkarntakul, P. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity / P. Lilitkarntakul, N. Dhaun, V. Melville et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol.216. – P. 217–225.
463. Lindqvist, D. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging / D. Lindqvist, E.S. Epel, S.H. Mellon. et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol.55. – P. 333–364.
464. Liu, L. Telomere lengthening early in development / L. Liu, S.M. Bailey, M. Okuka et al. // *Nat Cell Biol*. – 2007. – Vol.9(12). – P. 1436–1441.
465. Liu, S.C. Activation of telomerase and expression of human telomerase reverse transcriptase in coronary atherosclerosis / S.C. Liu, S.S. Wang, M.Z. Wu et al. // *Cardiovasc Pathol*. – 2005. – Vol.14(5). – P. 232–240
466. Liu, X. Blood urea nitrogen is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease / X. Liu, H. Zhang, J. Liang // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – Vol.60. – P. 343-345.
467. Liu, Y. Glucocorticoids promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes / Y. Liu, J.M. Cousin, J. Hughes et al. // *J Immunol*. – 1999. – Vol.162. – P. 3639–3646.
468. Liu, Y. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation / Y. Liu, J. Ding, T.L. Bush et al. // *Am J Epidemiol*. – 2001. – Vol.154. – P. 489–494.

469. Lobo, V. Free radicals, antioxidants, and functional foods: Impact on human health / V. Lobo, A. Patil, A. Phatak et. al. // *Pharmacogn Rev.* – 2010. – Vol.4. – P. 118–26.
470. London, G.M. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality / G.M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais et al. // *Nephrol Dial Transplant.*–2003. – Vol.18. – P. 1731–1740.
471. Longhese, M.P. The role of shelterin in maintaining telomere integrity / M.P. Longhese, S. Anbalagan, M. Martina et al. // *Front Biosci.* – 2012. – Vol.17. – P. 1715–28.
472. Luigi, E.P. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a marker of vascular remodelling and subclinical atherosclerosis in asymptomatic hypertensives / E.P. Luigi, S. Maffei, D. Della Latta et al. // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2016. – Vol.23(4) . – P. 1–11.
473. Lopez-Otin, C. The hallmarks of aging / C. Lopez-Otin, M.A. Blasco, L. Partridge et al. // *Cell.* – 2013. – Vol.153(6). – P. 1194–217.
474. Mack, M. Epidemiology, Traditional and Novel Risk Factors in Coronary Artery Disease / M. Mack, A. Gopal// *Heart Fail Clin.* – 2016. – Vol.12(1). – P. 1-10.
475. Madeira, I.R. 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 / I.R. Madeira, C.N. Carvalho, F.M. Gazolla et al. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2008. – Vol.52(9). – P. 1466-73.
476. Majesky, M.W. The Adventitia: A Dynamic Interface Containing Resident Progenitor Cells / M.W. Majesky, X.R. Dong, V. Hoglund et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – Vol.31(7). – P. 1530–1539.
477. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *European Heart Journal.* –2013. – Vol.34(28). – P. 2159–2219.

478. Mangino, M. Genome-wide metaanalysis points to CTC1 and ZNF676 as genes regulating telomere homeostasis in humans / M. Mangino, S.J. Hwang, T.D. Spector et al. // *Hum Mol Genet.* – 2012. – Vol.21. – P. 5385–94.
479. Marino, F.L. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F.L. Marino, M. Guasti, D. Cosentino et al. // *Life sciences.* – 2006. – Vol.78(10). – P. 1071-1077.
480. Mariyn, R.M. Suv4-20h abrogation enhances telomere elongation during reprogramming and confers a higher tumorigenic potential to iPS cells / R.M. Mariyn, G. Schotta, S. Ortega et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6(10). – P. 25680.
481. Martens, D.S. Prenatal air pollution and newborns' predisposition to accelerated biological aging / D.S. Martens, B. Cox, B.G. Janssen et al. // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171(12). – P. 1160-1167.
482. Martin-Ruiz, C.M. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study / C.M. Martin-Ruiz, J. Gussekloo, D. van Heemst et al. // *Aging Cell.* – 2005. – Vol.4(6). – P. 287–90.
483. Masi, S. Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort / S. Masi, F. D'Aiuto, C. Martin-Ruiz et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol.35. – P.3296–3303.
484. Masi, S. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis / S. Masi, K.D. Salpea, K. Li et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2011. – Vol.50. – P.730 – 5.
485. Masi, S. Inflammation and Not Cardiovascular Risk Factors Is Associated With Short Leukocyte Telomere Length in 13- to 16-Year-Old Adolescents /S. Masi, C.M. Nightingale, I.N. Dayet al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2012. – Vol.32. – P.2029-2034.
486. Masutomi, K. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells / K. Masutomi, E.Y. Yu, S. Khurts et al // *Cell.* – 2003. – Vol.114. – P.241–253.
487. Matsuura, E. Is atherosclerosis an autoimmune disease? / E. Matsuura, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini et al. // *BMC Med.* – 2014. – Vol.12. – P.47.

488. Matthews, K. Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study / K. Matthews, J. Schwartz, S. Cohen et al. // *Psychosom Med.* – 2006. – Vol.68. – P.657–661.
489. Maubaret, C.G. Telomeres are shorter in myocardial infarction patients compared to healthy subjects: correlation with environmental risk factors / C.G. Maubaret, K.D. Salpea, A. Jain et al. // *J Mol Med (Berl).* – 2010. – Vol.88. – P.785–94.
490. Mayer, E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // *J. Am Coll Cardiol.* – 1996. – Vol. 27(3). – P.517–527.
491. Mayer, S. Sex-specific telomere length profiles and age-dependent erosion dynamics of individual chromosome arms in humans / S. Mayer, S. Bruderlein, S. Perner et al. // *Cytogenet. Genome Res.* – 2006. – Vol.112. – P.194–201.
492. McCarron, R.M. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation / R.M. McCarron, Y. Chen, T. Tomori et al. // *J Physiol Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57(11). – P.133-144.
493. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis / K.S. McCully // *Amer.J. Pathol.* – 1969. – Vol.56. – P.111–128.
494. McDonnell, B.J. The age-dependent association between aortic pulse wave velocity and telomere length / B.J. McDonnell, Yasmin, L. Butcher et al. // *J Physiol.* – 2017. – Vol.595(5). – P.1627–1635.
495. McEniery, C.M. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study / C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery et al. // *Hypertension.* – 2010. – Vol.56 (1). – P.36-43.
496. McKee, J.A. Human arteries engineered in vitro / J.A. McKee, S.S. Banik, M.J. Boyer et al. // *EMBO Rep.* – 2003. – Vol.4. – P.633–638.
497. McQuillan, B. M. Hyperhomocysteinemia but not the C677 T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening / B. M. McQuillan, J.P. Beilby, P.L. Nidorf et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol.99. – P.2383–2388.

498. Meagher, L.C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes / L.C. Meagher, J.M. Cousin, J.R. Seckl et al. // *J Immunol.* – 1996. – Vol.156. – P.4422–4428.
499. Medici, D. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells / D. Medici, E.M. Shore, V.Y. Lounev et al. // *Nature Medicine.* – 2010. – Vol.16. – P.1400–1406.
500. Mendoza-Núñez, V.M. Aging-related oxidative stress in healthy humans / V.M. Mendoza-Núñez, M. Ruiz-Ramos, M.A. Sánchez-Rodríguez et al. // *Tohoku J Exp Med.* – 2007. – Vol.213. – P.261–8.
501. Michaud, M. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases / M. Michaud, L. Balardy, G. Moulis et al. // *J Am Med Dir Assoc.* – 2013. – Vol.14. – P.877–82.
502. Miller, G.E. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans / G.E. Miller, E. Chen, E.S. Zhou // *Psychol Bull.* – 2007. – Vol.133. – P.25–45.
503. Minamino, T. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction / T. Minamino, H. Miyauchi, T. Yoshida et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol.105. – P.1541–1544.
504. Minamino, T. Mechanisms of telomerase induction during vascular smooth muscle cell proliferation / T. Minamino, S. Kourembanas // *Circ. Res.* – 2001. – Vol.89. – P.237–243.
505. Mintz, G.S. Coronary Plaque Composition, Morphology, and Outcomes in Patients With and Without Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes / G.S. Mintz, G.W. Stone, G. Weisz et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol.5(3). – P.53–61.
506. Mitchell, G.F. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk / G. F. Mitchell // *Artery Research.* – 2009. – Vol.3(2). – P.56–64.
507. Mitchell, G.F. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, H. Parise, E.J. Benjamin et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol.43. – P.1239–1245.

508. Mogensen, C.E. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes / C.E. Mogensen, A. Chachati, C.K. Christensen et al. // *Uremia Invest.* – 1985. – Vol.9. – P.85–95.
509. Molgora, B. Functional assessment of pharmacological telomerase activators in human T cells / B. Molgora, R. Bateman, G. Sweeney et al. // *Cells.* – 2013. – Vol.2(1). – P.57–66.
510. Mooradian, A.D. Antioxidant properties of steroids / A.D. Mooradian // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 1993. – Vol.45. – P.509–511.
511. Moreno, P.R. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus / P.R. Moreno, A.M. Murcia, I.F. Palacios et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol.102. – P.2180–2184.
512. Morgan, G. Telomerase regulation and the intimate relationship with aging / G. Morgan // *Research and Reports in Biochemistry.* – 2013. – Vol.3. – P.71–78.
513. Mosca, L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update / L. Mosca, C.L. Banka, E.J. Benjamin et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol.115. – P.1481–1501.
514. Mourad, J.J. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension / J.J. Mourad, B. Pannier, J. Blacher et al. // *Kidney Int.* – 2001. – Vol.59. – P.1834–1841.
515. Moverare-Skrtic, S. Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentration Is Associated with Leukocyte Telomere Length in a Population-Based Cohort of Elderly Men / S. Moverare-Skrtic, J. Svensson, M.K. Karlsson et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol.94. – P.5078–5084.
516. Mozaffarian, D. Beyond established and novel risk factors lifestyle risk factors for cardiovascular disease / D. Mozaffarian, P.W.F. Wilson, W.B. Kannel // *Circulation.* – 2008. – Vol.117. – P.3031–8.
517. Müezziner, A. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis / A. Müezziner, A.K. Zaineddin, H. Brenner // *Obes Rev.* – 2014. – Vol.15. – P.192–201.

518. Müller, L. As we age: does slippage of quality control in the immune system lead to collateral damage? / L. Müller, G. Pawelec // *Ageing Res Rev.* – 2015. – Vol.23. – P.116–23.
519. Münzel, T. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? / T. Münzel, T. Gori, R.M. Bruno et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol.31. – P.2741 – 8.
520. Muramatsu, J. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin / J. Muramatsu, A. Kobayashi, N. Hasegawa et al. // *Atherosclerosis.* – 1997. – Vol.130. – P.179–182.
521. Murasawa, S. Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells / S. Murasawa, J. Llevadot, M. Silver et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol.106. – P. 1133–1139.
522. Musch, W. Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone / W. Musch, L. Verfaillie, G. Decaux // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol.1. – P.909–914.
523. Nagai, Y. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia / Y. Nagai, E.J. Metter, C.J. Earley et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol.98. – P.1504-1509.
524. Nagasaki, T. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Kumeda et al. // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol.59. – P.8–14.
525. Naghavi, M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol.385(9963). – P.117-71.
526. Najjar, S.S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S.S. Najjar, A. Scuteri, E.G. Lakatta // *Hypertension.* – 2005. – Vol.46. – P.454-62.
527. Najjar, S.S. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore

- Longitudinal Study of Aging / S.S. Najjar, S. Scuteri, V. Shetty et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol.51(14). – P.1377– 1383.
528. Nakamura, Y. Estrogen actions and in situ synthesis in human vascular smooth muscle cells and their correlation with atherosclerosis / Y. Nakamura, T. Suzuki, H. Sasano // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2005. – Vol.93. – P.263–268.
529. Nakanishi, N. Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in a Japanese population: the Minoh study / N. Nakanishi, T. Shiraishi, M. Wada // *Hypertens Res.* – 2005. – Vol.28. – P.125–131.
530. Nakanishi, N. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men / N. Nakanishi, K. Suzuki, K. Tatara // *Angiology.* – 2003. – Vol.54. – P.551–559.
531. Nakano-Kurimoto, R. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition / R. Nakano-Kurimoto, K. Ikeda, M. Uraoka // *Am J Physiol Heart CircPhysiol.* – 2009. – Vol.297. – P.1673-84.
532. Nannipieri, M. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients / M. Nannipieri, L. Rizzo, A. Rapuano et al. // *Diabetes Care.* – 1995. – Vol.18. – P.1–9.
533. Narkiewicz, K. Hypertension and cardiovascular disease in women: progress towards better understanding of genderspecific differences? / K. Narkiewicz, S.E. Kjeldsen, T. Hedner // *Blood Press.* – 2006. – Vol.15. – P.68–70.
534. Natoli, A.K. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression / A.K. Natoli, T.L. Medley, A.A. Ahimastos et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol.46. – P.1129–1134.
535. Nawrot, T.S. Telomere length and possible link to X chromosome / T.S. Nawrot, J.A. Staessen, J.P. Gardner et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol.363. – P.507–510.
536. Nawrot, T.S. Telomere length and its associations with oxidized-LDL, carotid artery distensibility and smoking / T.S. Nawrot, J.A. Staessen, P. Holvoet et al. // *Front Biosci.* – 2004. – Vol. (Elite Ed) 2. – P.1164–1168.

537. Neunteufl, T. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan et al. // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol.129. – P.111–8.
538. Newman, A.B. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group / A.B. Newman, D.S. Siscovick, T.A. Manolio et al. // *Circulation*. – 1993. – Vol.88. – P.837– 845.
539. Ni, W. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis / W. Ni, K. Egashira, C. Kataoka et al. // *Circ Res*. – 2001. – Vol.89. – P.415-21.
540. Nicholls, S.J. Comparison of coronary atherosclerotic volume in patients with glomerular filtration rates ≤ 60 versus > 60 ml/ min/1.73 m²: a meta-analysis of intravascular ultrasound studies / S.J. Nicholls, E.M. Tuzcu, A. Hsu et al. // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol.99(6). – P.813–6.
541. Niederhoffer, N. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity / N. Niederhoffer, I. Lartaud-Idjouadiene, P. Giummelly et al. // *Hypertension*. – 1997. – Vol.29. – P.999–1006.
542. Nieuwdorp, M. The endothelial glycocalyx: A potential barrier between health and vascular disease / M. Nieuwdorp, M.C. Meuwese, H. Vink et al. // *Curr Opin Lipidol* – 2005. – Vol.16. – P.507–511.
543. Nigam, A. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flowmediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease / A. Nigam, G.F. Mitchell, J. Lambert et al. // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol.92. – P.395–9.
544. Nigro, J. Insulin resistance and atherosclerosis / J. Nigro, N. Osman, A.M. Dart et al. // *Endocrine Rev*. – 2006. – Vol.27. – P.249– 259.
545. Niiranen, T. Home-measured blood pressure is more strongly associated with atherosclerosis than clinic blood pressure: the Finn-HOME Study / T. Niiranen, A. Jula, I. Kantola et al. // *J Hypertens*. – 2007. – Vol.25. – P.1225–31.

546. Nikolich-Zugich, J. Aging of the T cell compartment in mice and humans: from no naive expectations to foggy memories / J. Nikolich-Zugich // *J. Immunol.* – 2014. – Vol.193. – P.2622–2629.
547. Nilsson, P.M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha et al. // *J Hypertens.*– 2013. – Vol.31(8). – P.1517-26.
548. Nilsson, P.M. Vascular Aging A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension.* – 2009. – Vol.54(1). – P.3-10.
549. Nilsson, P.M. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013 / P.M. Nilsson, H. Tufvesson, M. Leosdottir et al. // *Transl Res.* – 2013. – Vol.162. – P.371–80.
550. Nilsson, P.M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha et al. // *J Hypertens.* – 2013. – Vol.8. – P.1517-26.
551. Nishikimi, T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol.57(2). – P.131-40.
552. Nishikimi, T. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension / T. Nishikimi, F. Yoshihara, A. Morimoto et al. // *Hypertension.*– 1996. – Vol.28. – P.22–30.
553. Njajou, O.T. Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly / O.T. Njajou, R.M. Cawthon, E.H. Blackburn et al. // *Int. J. Obes.* – 2012. – Vol.36. – P.1176–1179.
554. Nobrega, M.M. Bacteriuria and urinary tract infection after female urodynamic studies: risk factors and microbiological analysis / M.M. Nobrega, A.P. Auge, L.G. de Toledo et al. // *Am J Infect Control.* – 2015. – Vol.43(10). – P.1035-9.
555. Nordfjall, K. Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference / K. Nordfjall, M. Eliasson, B. Stegmayr et al. // *Obesity.* – 2008. – Vol.16. – P.2682–2689.

556. Nunnari, J. Mitochondria: in sickness and in health / J. Nunnari, A. Suomalainen // *Cell*. – 2012. – Vol.148. – P.1145–59.
557. Nzietchueng, R. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease / R. Nzietchueng, M. Elfarra, J. Nloga et al. // *J. Nutr. Health Aging*. – 2011. – Vol. 15. – P.153–156.
558. O'Donnell, C.J. Leukocyte telomere length and carotid artery intima medial thickness in the framingham heart study / C.J. O'Donnell, S. Demissie, M. Kimura et al.// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol.28. – P.1165–1171.
559. O'Leary, D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal et al. // *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med.* – 1999. – Vol.340. – P.14–22.
560. O'Rourke, M.F. Arteriosclerosis/Large Artery Disease. In: Barbari A., Mancia G. (eds) *Arterial Disorders* / M.F. O'Rourke //Springer.– 2015. – Vol.1. – P.57-68.
561. O'Rourke, M.F. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature / M.F. O'Rourke, M.E. Safar, V. Dzau // *Vasc Med.* – 2010. – Vol. 15. – P.461–468.
562. Obuobie, K. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism / K. Obuobie, J. Smith, L.M. Evans et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2002. – Vol.87. – P.4662–4666.
563. Oeseburg, H. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure / H. Oeseburg, B.D. Westenbrink, R.A. de Boer et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol.50. – P.1911–1912.
564. Oh, H. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival / H. Oh, G.E. Taffet, K.A. Youker et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – Vol.98. – P.10308–10313.
565. Oh, H. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure / H. Oh, S.C. Wang, A. Prahash et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – Vol.100. – P. 5378–5383.

566. Ohyashiki, K. Cytological detection of telomerase activity using an in situ telomeric repeat amplification protocol assay / K. Ohyashiki, J.H. Ohyashiki, J. Nishimaki et al. // *Cancer Res.* – 1997. – Vol.57(11). – P. 2100–2103.
567. Oikawa, S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening / S. Oikawa, S. Kawanishi // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol.368. – P.435-365.
568. Ok, E. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease / E. Ok, A.G. Basnakian, E.O. Apostolov et al. // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.68(1). – P. 173–178.
569. Okoduwa, S.I. Age-dependent alteration of antioxidant defense system in hypertensive and type-2 diabetes patients / S.I. Okoduwa, I.A. Umar, S. Ibrahim et al. // *J Diabetes Metab Disord.* – 2015. – Vol.14. – P. 32.
570. Okuda, K. Telomere attrition of the human abdominal aorta: Relationships with age and atherosclerosis / K. Okuda, M.Y. Khan, J. Skurnick et al. // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol.152. – P. 391–398.
571. O'Leary, D.H. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R. A. Kronmal et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P. 14-22.
572. Olivieri, F. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflammamiRNAs on the stage of inflamm-aging / F. Olivieri, M.C. Albertini, M. Orciani et al. // *Oncotarget.* – 2015. – Vol.6. – P. 35509-35521.
573. Olivieri, F. Telomere/Telomerase System: A New Target of Statins Pleiotropic Effect? / F. Olivieri, I. Mazzanti, A.M. Abbatecola et al. // *Current Vascular Pharmacology.* – 2012. – Vol.10. – P. 216-224.
574. Olivieri, F. Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment / F. Olivieri, R. Recchioni, F. Marcheselli et al. // *Curr Pharm Des.* – 2013. – Vol.19. – P. 1710 – 19.
575. Ong, P.J. Effect of fat and carbohydrate consumption on endothelial function / P.J. Ong, T.S. Dean, C.S. Hayward et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol.354. – P. 2134.

576. Orlandi, A. Aging influences development and progression of early aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits / A. Orlandi, M. Marcellini, L.G. Spagnoli // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol.20. – P. 1123–1136.
577. Ornish, D. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: A pilot study / D. Ornish, J. Lin, J. Daubenmier et al. // *Lancet. Oncol.* – 2008. – Vol.9. – P. 1048–1057.
578. O'Rourke, M.F. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature / M.F. O'Rourke, M.E. Safar, V. Dzau // *Vasc Med.* – 2010. – Vol.15(6). – P. 461-8.
579. Ota, H. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway / H. Ota, M. Eto, M.R. Kano // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. – Vol.30. – P. 2205-11.
580. Paik, D.C. The nitrite/elastin reaction: implications for in vivo degenerative effects / D.C. Paik, W.G. Ramey, J. Dillon et al. // *Connect Tissue Res.* – 1997. – Vol.36. – P. 241–251.
581. Palmer, A.K. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity / A.K. Palmer, T. Tchkonja, N.K. LeBrasseur et al. // *Diabetes.* – 2015. – Vol.64. – P. 2289-2298.
582. Palmieri, E.A. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade / E.A. Palmieri, S. Fazio, V. Palmieri et al. // *European Journal of Endocrinology.* – 2004. – Vol.150. – P. 757–762.
583. Parham, P. *The immune system* / P. Parham. – New York: Garland Sciences, 2014. – 624 p.
584. Parish, S.T. Modulation of T lymphocyte replicative senescence via TNF- α inhibition: role of caspase-3 / S.T. Parish, J.E. Wu, R.B. Effros // *J Immunol.* – 2009. – Vol.182. – P. 4237–4243.
585. Parks C.G., Miller D.B., McCanlies E.C. et al. Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women / C.G. Parks, D.B. Miller, E.C. McCanlies et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2009. – Vol.18. – P. 551–560.

586. Patel, M.L. Impact of Carotid Intima-Media Thickness on Long-term Outcome in Hemodialysis Patients / M.L. Patel, Radheyshyam, A. Verma et al. // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.7(6). – P. 281–738.
587. Pauriah, M. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man / M. Pauriah, F. Khan, T.K. Lim et al. // *Clin Sci.* – 2012. – Vol.123. – P. 307–312.
588. Peng, X.L. B-type natriuretic peptides and subclinical target organ damage in essential hypertensive patients / X.L. Peng, Z.P. Lin, R.K. Zhang et al. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol.30. – P. 2347–2350.
589. Perez-Rivero, G. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production / G. Perez-Rivero, M.P. Ruiz-Torres, J.V. Rivas-Elena et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol.114. – P. 309–317.
590. Persy, V. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox / V. Persy, P. D'Haese // *Trends Mol Med.* – 2009. – Vol.15(9). – P. 405-16.
591. Petersen, K.S. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K.S. Petersen, N. Blanch, J.B. Keogh et. al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol.35(1). – P. 243-52.
592. Petersen, S. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts / S. Petersen, G. Saretzki, T. von Zglinicki // *Exper Lung Res.* – 1998. – Vol.239. – P. 152-160.
593. Petrovsky, N. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications / N. Petrovsky, P. McNair, L.C. Harrison // *Cytokine.* – 1998. – Vol.10. – P. 307–312.
594. Poch, E. Short telomeres protect from diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice / E. Poch, P. Carbonell, S. Franco et al. // *FASEB J.* – 2004. – Vol.18. – P. 418–420.
595. Poss, K.D. Heart regeneration in zebrafish / K.D. Poss, L.G. Wilson, M.T. Keating // *Science.* – 2002. – Vol.298(5601). – P. 2188-90.

596. Poulter, N.R. Blood pressure patterns in relation to age, weight and urinary electrolytes in three Kenyan communities / N.R. Poulter, K.T. Khaw, M. Mugambi et al. // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* – 1985. – Vol.79. – P. 389–392.
597. Poulter, N.R. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N.R. Poulter, H. Wedel, B. Dahlof et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P. 907–913.
598. Prasad, K. C-reactive protein increases oxygen radical generation by neutrophils / K. Prasad // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol.9. – P. 203–209.
599. Provis, J.M. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration / J.M. Provis, P.L. Penfold, E.E. Cornish et al. // *Clin Exp Optom.* – 2005. – Vol.88. – P. 269-281.
600. Psaty, B.M. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study / B.M. Psaty, C.D. Furberg, L.H. Kuller et al. // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol.161. – P. 1183–1192.
601. Psaty, B.M. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study / B.M. Psaty, C.D. Furberg, L.H. Kuller et al. // *Arch Intern Med.* – 1999. – Vol.159. – P. 1339–1347.
602. Ragnauth, C.D. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging / C.D. Ragnauth, D.T. Warren, Y. Liu et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol.121. – P. 2200 –2210.
603. Rajpathak, S.N. Insulin-like growth factor-(IGF)-axis, inflammation, and glucose intolerance among older adults / S.N. Rajpathak, A.P. McGinn, H.D. Strickler et al. // *Growth Horm IGF Res.* – 2008. – Vol.18(2). – P. 166 – 173.
604. Rando, T. A. The immortal strand hypothesis: segregation and construction / T. A. Rando // *Cell.* – 2007. – Vol.129. – P. 1239–1243.
605. Rantanen, K.K. Clinical and laboratory characteristics of active and healthy aging (AHA) in octogenarian men / K.K. Rantanen, T.E. Strandberg, S.S. Stenholm et al // *Aging Clin Exp Res.* – 2015. – Vol.27(5). – P. 581-7.

606. Rao, T. P. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more / T. P. Rao, M. Kühl // *Circ. Res.* – 2010. – Vol.106. – P. 1798–1806.
607. Raqib, R. Low birth weight is associated with altered immune function in rural Bangladeshi children: a birth cohort study / R. Raqib, D.S. Alam, P. Sarker et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol.85. – P. 845–852.
608. Rathsman, B. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes / B. Rathsman, S. Rosfors, A. Sjöholm et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – Vol.11. – P. 145.
609. Razvi, S. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S. Razvi, J.U. Weaver, T.J. Butler et al. // *Arch Intern Med.* – 2012. – Vol.172. – P. 811–817.
610. Redheuil, A. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling / A. Redheuil, W.C. Yu, E. Mousseaux et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol.58. – P. 1262–1270.
611. Rehkopf, D.H. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults / D.H. Rehkopf, B.L. Needham, J. Lin et al. // *PLoS Med.* – 2016. – Vol.13(11). – P. 1002188.
612. Reichert, S. Experimental increase in telomere length leads to faster feather regeneration / S. Reichert, P. Bize, M. Arrive et al. // *Exp Gerontol.* – 2014. – Vol.52. – P. 36–8
613. Renehan, A.G. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis / A.G. Renehan, M. Zwahlen, C. Minder et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol.363. – P. 1346–1353.
614. Rentoukas, E. Connection between telomerase activity in PBMC and markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome / E. Rentoukas, K. Tsarouhas, I. Kaplanis et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(4). – e35739.
615. Revesz, D. Longitudinal associations between metabolic syndrome components and telomere shortening / D. Revesz, Y. Milaneschi, J.E. Verhoeven et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol.100. – P. 3050–3059.

616. Révész, D. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome / D. Révész, Y. Milaneschi, J.E. Verhoeven et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol.99(12). – P. 4607–15.
617. Révész, D. Dysregulated physiological stress systems and accelerated cellular aging / D. Révész, J.E. Verhoeven, Y. Milaneschi et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2014. – Vol.35. – P. 1422–1430.
618. Reynolds, R.M. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids / R.M. Reynolds, B.R. Walker // *Diabetes Obes Metab.* – 2003. – Vol.5. – P. 5–12.
619. Richardson, G.D. Telomerase expression in the mammalian heart / G.D. Richardson, D. Breault, G. Horrocks et al. // *FASEB J.* – 2012. – Vol.26. – P. 4832–4840.
620. Rid, P.M. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events / P.M. Rid, J. Shih, T.J. Cook et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol.105. – P. 1776–1779.
621. Ridker, P.M. Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women / P.M. Ridker, N. Rifai, N.R. Cook et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol.294. – P. 326–33.
622. Risinger, G.M. TGF- β suppresses the upregulation of MMP-2 by vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB / G.M. Risinger, L. Dawn, E.C. Bullen et al. // *Am J Physiol.* – 2010. – Vol.298. – P. 191–201.
623. Rode, L. High tobacco consumption is causally associated with increased all-cause mortality in a general population sample of 55 568 individuals, but not with short telomeres: a Mendelian randomization study / L. Rode, S.E. Bojesen, M. Weischer et al. // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol.43. – P. 1473–82.
624. Rode, L. Nordestgaard B.G., Weischer M., Bojesen S.E. Increased body mass index, elevated c-reactive protein, and short telomere length / L. Rode, B.G. Nordestgaard, M. Weischer et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol.99. – P. 1671–1675.

625. Rodier, F. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion / F. Rodier, J.P. Coppe, C.K. Patil et al. // *Nat Cell Biol.* –2009. – Vol.11. – P. 973-9.
626. Rodondi, N. Thyroid Studies C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W.P. den Elzen, D.C. Bauer et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol.304. – P. 1365-1374.
627. Roeters van Lennep, J.E. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events / J.E. Roeters van Lennep, H.T. Westerveld, H.W.O. van Roeters Lennep et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol.20. – P. 2408–13.
628. Rojas, A. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products / A. Rojas, S. Romay, D. González et al. // *Circ. Res.* – 2000. – Vol.86. – P. 50–54.
629. Romundstad ,S. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway / S. Romundstad, J. Holmen, H. Hallan et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P. 2783–2789.
630. Rosen, T. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism / T. Rosen, B.A. Bengtsson // *Lancet.* – 1990. – Vol.336(8710). – P. 285–288.
631. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol.340. – P. 115-126.
632. Rossing, P. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up stud / P. Rossing, P. Hougaard, K. Borch-Johnsen et al. // *BMJ.* –1996. – Vol.313. – P. 779–784.
633. Roth, A. Telomerase levels control the lifespan of human T lymphocytes / A. Roth, H. Yssel, J. Pene et al. // *Blood.* –2003. – Vol.102. – P. 849.
634. Rozing, M.P. Familial longevity is associated with decreased thyroid function / M.P. Rozing, J.J. Houwing-Duistermaat, P.E. Slagboom et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.95. – P. 4979–4984.

635. Rozing, M.P. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study / M.P. Rozing, R.G. Westendorp, A.J. de Craen et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2010. – Vol.65. – P. 365–368.
636. Rozing, M.P. Serum triiodothyronine levels and inflammatory cytokine production capacity / M.P. Rozing, R.G. Westendorp, A.B. Maier et al. // *Age.* – 2012. – Vol.34. – P. 195–201.
637. Russo, A. Telomere length variation in juvenile acute myocardial infarction / A. Russo, L. Palumbo, C. Fornengo et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – P. 49206.
638. Sabharwal, S. Telomere length dynamics in early life: the blood-and-muscle model / S. Sabharwal, S. Verhulst, G. Guirguis et al. // *FASEB J.* – 2017. – Vol. 32(1). – P. 529-534.
639. Saenz de Tejada, I. Pathophysiology of erectile dysfunction / I. Saenz de Tejada, J. Angulo, S. Celtek et al. // *J Sex Med.* – 2005. – Vol. 2. – P. 26-39.
640. Sahin, E. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise / E. Sahin, S. Colla, M. Liesa et al. // *Nature.* – 2011. – Vol. 470(7334). – P. 359–65.
641. Saito, H. Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis / H. Saito, E.R. Sherwood, T.K. Varma et al. // *Mech Ageing Dev.* – 2003. – Vol.124. – P. 1047–1058.
642. Sakurai, K. Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via cooperative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) / K. Sakurai, L. Cominacini, U. Garbin et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2004. – Vol.44. – P. 173–180.
643. Saliques, S. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, J.R. Teyssier, C. Vergely et al. // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol.219. – P. 753–760.
644. Salpea, K. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation / K. Salpea, P.J. Talmud, J.A. Cooper et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol.209(1). – P. 42-50.
645. Salpea, K.D. Telomere length in atherosclerosis and diabetes / K.D. Salpea, S.E. Humphries // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol.209. – P. 35-8.

646. Salpea, K.D. The association of telomere length with paternal history of premature myocardial infarction in the European Atherosclerosis Research Study II / K.D. Salpea, V. Nicaud, L. Tiret et al. // *J Mol Med.* – 2008. – Vol.86. – P. 815–824.
647. Samani, N.J. Telomere shortening in atherosclerosis / N.J. Samani, R. Boulby, R. Butler et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol.358. – P. 472–3.
648. Samper E. Restoration of telomerase activity rescues chromosomal instability and premature aging in *Terc*^{-/-} mice with short telomeres / E. Samper, J.M. Flores, M.A. Blasco // *EMBO Rep.* – 2001. – Vol.2. – P. 800–807.
649. Sampson, M.J. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes / M.J. Sampson, M.S. Winterbone, J.C. Hughes et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol.29. – P. 283–89.
650. Sano, H. Receptors for proteins modified by advanced glycation endproducts (AGE)—Their functional role in atherosclerosis / H. Sano, R. Nagai, K. Matsumoto et al. // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – Vol.107. – P. 333–346.
651. Santhanam, L. Arginase and vascular aging / L. Santhanam // *J Appl Physiol.* – 2008. – Vol.105. – P. 1632-1642.
652. Sarin, K. Y. Conditional telomerase induction causes proliferation of hair follicle cells / K. Y. Sarin, P. Cheung, D. Gilson et al. // *Nature.* – 2005. – Vol.436. – P. 1048–1052.
653. Satoh, M. Association between oxidative DNA damage and telomere shortening in circulating endothelial progenitor cells obtained from metabolic syndrome patients with coronary artery disease / M. Satoh, Y. Ishikawa, Y. Takahashi et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol.198. – P. 347–353.
654. Satoh, M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease / M. Satoh, Y. Minami, Y. Takahashi et al. // *ClinSci.* – 2009. – Vol.116. – P. 827-35.
655. Saurwein-Teissl, M. Lack of antibody production following immunization in old age:association with CD8(+)/CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines / M. Saurwein-Teissl, T.L. Lung, F. Marx et al. // *J. Immunol.* – 2002. – Vol.168. – P. 5893.

656. Savage, S. A. Genetic variation, nucleotide diversity, and linkage disequilibrium in seven telomere stability genes suggest that these genes may be under constraint / S. A. Savage, B.J. Stewart, A. Eckert et al. // *Hum. Mutat.* – 2005. – Vol.26. – P. 343–350.
657. Schulz, C. Adipocyte-brain: Crosstalk / C. Schulz, K. Paulus, H. Lehnert // *Results Probl. Cell Differ.* – 2010. – Vol.52. – P. 189–201.
658. Schutte, S. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity / S. Schutte, J.M. Malouff // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol.42. – P. 45–48.
659. Sell, D.R. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation— a mini-review / D.R. Sell, V.M. Monnier // *Gerontology.* –2012. – Vol.58. – P. 227– 237.
660. Sengstock, D. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease / D. Sengstock, R.L. Sands, B.W. Gillespie et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol.25. – P. 853–861.
661. Sengstock, D.M. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults / D.M. Sengstock, P.V. Vaitkevicius, M.A. Supiano // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2005. – Vol.90(5). – P. 2823–2827.
662. Serra, V. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures / V. Serra, T. Grune, N. Sitte et al. // *Ann NY Acad Sci.* – 2000. – Vol. 908. – P. 327-330.
663. Serra, V. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant to human fibroblasts and slows telomere shortening / V. Serra, T. Von Zglinicki, M. Lorenz et al. // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol.278. – P. 6824-6830.
664. Shargorodsky, M. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma / M. Shargorodsky, S. Serov, D. Gavish et al. // *Thyroid.* – 2006. – Vol.16. – P. 381–386.
665. Shay, J.W. Hayflick, his limit, and cellular ageing / J.W. Shay, W.E. Wright // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2000. – Vol.1(1). – P. 72-6.

666. Shen, W. The effects of simvastatin on angiogenesis: studied by an original model of atherosclerosis and acute myocardial infarction in rabbit / W. Shen, H.M. Shi, W.H. Fan et al. // *MolBiol Rep.* – 2011. – Vol.38. – P. 3821-8.
667. Shih, C.H. Thyroid hormone receptor dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C.H. Shih, S.L. Chen, C.C. Yen et al. // *Endocrinology.* – 2004. – Vol.145. – P. 2804-2814.
668. Shimada, T. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse / T. Shimada, Y. Takeshita, T. Murohara et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol.110. – P. 1148–1155.
669. Shintani, S. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction / S. Shintani, T. Murohara, H. Ikeda et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol.103. – P. 2776-2779.
670. Siddiqi, A. Serum cytokines in thyrotoxicosis / A. Siddiqi, J.P. Monson, D.F. Wood et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol.84. – P. 435–439.
671. Sidorov, I. Leukocyte telomere dynamics and human hematopoietic stem cell kinetics during somatic growth / I. Sidorov, M. Kimura, A. Yashin et al. // *Exp. Hematol.* – 2009. – Vol.37. – P. 514–524.
672. Simes, R.J. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in the Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? / R.J. Simes, I.C. Marschner, D. Hunt et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol.105. – P. 1162–9.
673. Simoncini, T. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase / T. Simoncini, A. Hafezi-Moghadam, D.P. Brazil et al. // *Nature.* – 2000. – Vol.407. – P. 538–541.
674. Singh, B.M. Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease / B.M. Singh, J.L. Mehta // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol.163. – P. 1296-1304.
675. Sirakov, M. The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer / M. Sirakov, M. Plateroti // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol.1812. – P. 938–946.

676. Skålen, K. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis / K. Skålen, M. Gustafsson, E.K. Rydberg et al. // *Nature*. – 2002. – Vol.417. – P. 70–754.
677. Smith, G.D. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study / G.D. Smith, Y. Ben-Shlomo, A. Beswick et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.112. – P. 332–3404.
678. Smith, J.C. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / J.C. Smith, L.M. Evans, I. Wilkinson et al. // *Clin Endocrinol*. – 2002. – Vol.56. – P. 493–501.
679. Smulyan, H. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree / H. Smulyan, R.G. Asmar, A. Rudnicki et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol.37. – P. 1374–1380.
680. Snijder, M.B. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: the Hoorn Study / M.B. Snijder, R.M.A. Henry, M. Visser et al. // *J Hypertens*. – 2004. – Vol.22. – P. 2339–2347.
681. Sobrino, T. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome / T. Sobrino, O. Hurtado, M.A. Moro et al. // *Stroke*. – 2007. – Vol.38. – P. 2759–2764.
682. Soltesz, P. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases / P. Soltesz, H. Der, G. Kerekes et al. // *Clin Rheumatol*. – 2009. – Vol.28. – P. 655–62.
683. Son, B.K. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells / B.K. Son, K. Kozaki, K. Iijima et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2007. – Vol.556. – P. 1–8.
684. Spallarossa, P. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease / P. Spallarossa, C. Brunelli, F. Minuto et al. // *Am J Cardiol*. – 1996. – Vol.77. – P. 200–202.

685. Spengos, K. Common carotid artery intima-media thickness is an independent predictor of long-term recurrence in stroke patients / K. Spengos, G. Tsivgoulis, E. Manios et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol.34. – P. 1623-1627.
686. Spindler, S.R. Statin treatment increases lifespan and improves cardiac health in *Drosophila* by decreasing specific protein prenylation / S.R. Spindler, R. Li, J.M. Dhahbi et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7. – P. 39581.
687. Spyridopoulos, I. Telomere gap between granulocytes and lymphocytes is a determinant for hematopoietic progenitor cell impairment in patients with previous myocardial infarction / I. Spyridopoulos, Y. Erben, T.H. Brummendorf et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2008. – Vol.28. – P. 968–974.
688. Spyridopoulos, I. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells / I. Spyridopoulos, J. Haendeler, C. Urbich et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P. 3136-42.
689. Spyridopoulos, I. Oncogenic ras induces premature senescence in endothelial cells: role of p21(Cip1/Waf1) / I. Spyridopoulos, J.M. Isner, D.W. Losordo // *Basic Res Cardiol*. – 2002. – Vol.97. – P. 117–124.
690. Staessen J. The influence of menopause on blood pressure / J. Staessen, C.J. Bulpitt, R. Fagard et al. // *J Hum Hypertens*. – 1989. – Vol.3. – P. 427–433.
691. Staessen, J.A. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J.A. Staessen, J.J. van der Heijden-Spek, M.E. Safar et al. // *J Hum Hypertens*. – 2001. – Vol.15. – P. 511–518.
692. Stahl, M. The forkhead transcription factor FoxO regulates transcription of p27Kip1 and Bim in response to IL-2 / M. Stahl, P.F. Dijkers, G.J. Kops et al. // *J Immunol*. – 2002. – Vol.168. – P. 5024–5031.
693. Stamler, J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton, D. Wentworth // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol.16. – P. 434– 444.
694. Stampfer, M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? / M. Stampfer // *Engl. J. Med*. – 1995. – Vol.328–332.

695. Steenstrup, T. The telomere lengthening conundrum—artifact or biology? / T. Steenstrup, J.V. Hjelmborg, J.D. Kark et al. // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – Vol.41. – P. 131.
696. Stehouwer, C.D.A. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—The Hoorn Study / C.D.A. Stehouwer, R.M.A. Henry, J.M. Dekker et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol.66(92). – P. 42–44.
697. Stein, J.H. 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.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2008. – Vol.48. – P. 93-111.
698. Steptoe, A. Educational attainment but not measures of current socioeconomic circumstances are associated with leukocyte telomere length in healthy older men and women / A. Steptoe, M. Hamer, L. Butcher et al. // *Brain Behav Immun.* – 2011. – Vol.25. – P. 1292–1298.
699. Stewart, S.A. Erosion of the telomeric single-strand overhang at replicative senescence / S.A. Stewart, I. Ben-Porath, V.J. Carey et al. // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol.33. – P. 492–496.
700. St-Pierre, A.C. Low-Density Lipoprotein Subfractions and the Long-Term Risk of Ischemic Heart Disease in Men: 13-Year Follow-Up Data From the Que´bec Cardiovascular Study / A.C. St-Pierre, B. Cantin, G.R. Dagenais et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol.25. – P. 553–9.
701. Strandberg, T.E. Association of telomere length in older men with mortality and midlife body mass index and smoking / T.E. Strandberg, A.Y. Strandberg, O. Saijonmaa et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2011. – Vol.66. – P. 815–20.
702. Strandberg, T.E. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study / T.E. Strandberg, A.Y. Strandberg, O. Saijonmaa et al. // *Eur J Epidemiol.* – 2012. – Vol.27. – P. 815–22.

703. Stratton, L.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / L.M. Stratton, A.J. Adler, H.A. Neil et al. // *BMJ*. – 2000. – Vol.321. – P. 405–412.
704. Stuijver, D.J. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: A systematic review and meta-analysis / D.J. Stuijver, B. van Zaane, E. Romualdi et al. // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol.108. – P. 1077-1088.
705. Stump, M.M. Endothelium Grown from Circulating Blood on Isolated Intravascular Dacron Hub / M.M. Stump, G.L. Jordan Jr., M.E. DeBakey et al. // *Am J Pathol.* – 1963. – Vol.43. – P. 361-367.
706. Succurro, E. Reciprocal association of plasma IGF-1 and interleukin-6 levels with cardiometabolic risk factors in nondiabetic subjects / E. Succurro, F. Andreozzi, A. Sciaqua et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol.31. – P. 1886–1888.
707. Suga, S. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide / S. Suga, K. Nakao, K. Hosoda // *Endocrinology.* – 1992. – Vol.130. – P. 229–239.
708. Sukhanov, S. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice / S. Sukhanov, Y. Higashi, S.Y. Shai et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol.27 (12). – P. 2684 – 2690.
709. Sun, Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol.81. – P. 482-490.
710. Taddei, S. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol.37. – P. 943-948.
711. Takamura, N. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects / N. Takamura, A. Akilzhanova, N. Hayashida et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol.204. – P. 77–81.
712. Talmud, P.J. Non-fasting apoB and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men / P.J. Talmud, E. Hawe, G.J. Miller et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol.22. – P. 1918–23.

713. Tamai, O. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans / O. Tamai, H. Matsuoka, H. Itabe et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. – P. 76–82.
714. Tan, T.L. Increased Risk of Periprosthetic Joint Infections in Patients With Hypothyroidism Undergoing Total Joint Arthroplasty / T.L. Tan, H. Rajeswaran, S. Haddad et al. // *J Arthroplasty*. – 2016. – Vol.31(4). – P. 868-71.
715. Tanaka, M. Expression telomerase activity in human endometrium is localized to epithelial glandular cells and regulated in a menstrual phase-dependent manner correlated with cell proliferation / M. Tanaka, S. Kyo, M. Takakura et al. // *Am J Pathol*. – 1998. – Vol.153. – P. 1985–1991.
716. Taquet, A. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women / A. Taquet, C. Bonithon-Kopp, A. Simon et al. // *Eur J Epidemiol*. – 1993. – Vol.9. – P. 298–306.
717. Taylor, F. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, K. Ward, T. H. Moore et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – Vol.19. – P. 4816.
718. Tchirkov, A. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia-telangiectasia / A. Tchirkov, P.M. Lansdorp // *Hum Mol Genet*. – 2003. – Vol.12. – P. 227–232.
719. Tchkonja, T. Current views of the fat cell as an endocrine cell: lipotoxicity / T. Tchkonja, B.E. Corkey, J.L. Kirkland // *Endocrine Updates*. – 2006. – Vol.26. – P. 105–118.
720. Tentolouris, N. White blood cells telomere length is shorter in males with type 2 diabetes and microalbuminuria / N. Tentolouris, R. Nzietchueng, V. Cattan et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol.30. – P. 2909–2915.
721. Ter Avest, E. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? / E. Ter Avest, A.F. Stalenhoef, J. de Graaf // *Clin Sci (Lond)*. – 2007. – Vol.112. – P. 507–16.
722. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. – 2002. – Vol.106(25). – P. 3143-421.

723. Tilg, H. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol.6. – P. 772–783.
724. Tilman, B. Drueke. Arterial Intima and Media Calcification: Distinct Entities with Different Pathogenesis or All the Same? / B. Tilman // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol.3. – P. 1583–1584.
725. Townsend, R.R. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study / R.R. Townsend, N.J. Wimmer, J.A. Chirinos et al. // *Am J hypertens.* – 2010. – Vol.23. – P. 282–289.
726. Tropeano, A.I. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / A.I. Tropeano, P. Boutouyrie, B. Pannier et al. // *Hypertension.* – 2006. – Vol.48. – P. 80-86.
727. Truong, T.H. Redox regulation of protein kinases / T.H. Truong, K.S. Carroll // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* – 2013. – Vol.48. – P. 332–56.
728. Truswell, A.S. Blood pressures of Kung bushmen in northern Botswana / A.S. Truswell, B.M. Kennelly, J.D. Hansen et al. // *Am Heart J.* – 1972. – Vol.84. – P. 5–12.
729. Tsimikas, S. Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease / S. Tsimikas, J. L. Hall // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol.60. – P. 716–721.
730. Tu, W. Effect of insulin-like growth factor 1 on PHA-stimulated cord blood mononuclear cell telomerase activity / W. Tu, D.K. Zhang, P.T. Cheung et al. // *Br. J. Haematol.* – 1999. – Vol.104. – P. 785–794.
731. Tziakas, D.N. Statin use is associated with a significant reduction in cholesterol content of erythrocyte membranes. A novel pleiotropic effect? / D.N. Tziakas, G.K. Chalikias, D. Stakos et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2009. – Vol.23. – P. 471-480.
732. Tziomalos, K. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis et al. // *Curr Opin Cardiol.* – 2010. – Vol.25(4). – P. 394.
733. Urbina, E.M. Correlates of carotid artery stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study / E.M. Urbina, S.R. Srinivasan, R.L. Kieltyka et al. // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol.176. – P. 157–164.

734. US Census Bureau. 2008 National populations projections. <http://www.census.gov/population/www/projections/tablesandcharts.html>. Accessed September 20, 2010.
735. Uzzan, B. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies / B. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas et al. // *Bone*. – 2007. – Vol.40(6). – P. 1581-1587.
736. Valcavi, R. Sinus node function in hyperthyroid patients / R. Valcavi, C. Menozzi, E. Roti et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1992. – Vol.75. – P. 239–242.
737. Valdes, A.M. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / A.M. Valdes, T. Andrew, J.P. Gardner et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol.366. – P. 662–720.
738. Vallejo, A.N. Aging-related deficiency of CD28 expression in CD4⁺ T cells is associated with the loss of gene-specific nuclear factor binding activity / A.N. Vallejo, A.R. Nestel, M. Schirmer et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – Vol.273. – P. 8119–8129.
739. Van Bortel, L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie et al. // *J Hypertens*. – 2012. – Vol.30(3). – P. 445-448.
740. van de Laar, R.J. Continuing smoking between adolescence and young adulthood is associated with higher arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project / R.J. van de Laar, C.D. Stehouwer, C.A. Boreham et al. // *J Hypertens*. – 2011. – Vol.29. – P. 2201–2209.
741. van den Beld, A.W. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men / A.W. van den Beld, M.L. Bots, J.A. Janssen et al. // *Am J Epidemiol*. – 2003. – Vol.157. – P. 25–31.
742. van den Beld, A.W. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men / A.W. van den Beld, T.J. Visser, R.A. Feelders et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol.90. – P. 6403–6409.

743. van Popele, N.M. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study / N.M. van Popele, D.E. Grobbee, M.L. Bots et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol.32. – P. 454–60.
744. Vasan, R.S. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, S. Demissie, M. Kimura et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. – P. 1138–1144.
745. Vasan, R.S. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R.B. D'Agostino et al. // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol.139. – P. 642–648.
746. Venditti, P. Thyroid hormone-induced oxidative stress / P. Venditti, S. Di Meo // *Cell Mol Life Sci*. – 2006. – Vol.63. – P. 414–434.
747. Venugopal, S.K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – P. 1439-1441.
748. Vera, E. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals / E. Vera, B. Bernardes de Jesus, M. Foronda et al. // *Cell Rep*. – 2012. – Vol.2(4). – P. 732–737.
749. Vera, E. Beyond average; potential for measurement of short telomeres / E. Vera, M. A. Blasco // *Aging*. – 2012. – Vol.4. – P. 379–392.
750. Vera, E. Epigenetic regulation of telomeres in human cancer / E. Vera, A. Canela, M.F. Fraga et al. // *Oncogene*. – 2008. – Vol.27(54). – P. 6817–6833.
751. Villacorta, L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm / L. Villacorta, L. Chang // *Horm Mol Biol Clin Investig*. – 2015. – Vol.21(2). – P. 137-147.
752. Viridis, A. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Taddei // *Curr Hypertens Rep*. – 2011. – Vol.13. – P. 276-281.
753. Virkola, K. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound / K. Virkola, E. Pesonen, H.K. Akerblom et al. // *Acta Paediatr*. – 1997. – Vol.86. – P. 1203–1207.

754. Virmani, R. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol.25. – P. 2054–2061.
755. Vitale, C. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones / C. Vitale, M.E. Mendelsohn, G.M. Rosano // *Nat Rev Cardiol*. – 2009. – Vol.6. – P. 532–542.
756. Vlachopoulos, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol.55. – P. 1318-1327.
757. Vlachopoulos, C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.241(2). – P. 507-32.
758. Vlassara, H. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging / H. Vlassara, M. Torreggiani, J.B. Post et al. // *Kidney Int. Suppl.* – 2009. – Vol.76(114). – P. 3–11.
759. Vogelzangs, N. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality / N. Vogelzangs, A.T. Beekman, Y. Milaneschi et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.95. – P. 4959–4964.
760. Völzke, H. Thyroid function and carotid wall thickness / H. Völzke, D.M. Robinson, U. Schminke et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol.89. – P. 2145-2149.
761. von Zglinicki, T. Oxidative stress shortens telomeres / T. von Zglinicki // *Trends Biochem Sci.* – 2002. – Vol.27. – P. 339 – 344.
762. Vulliamy, T. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenital / T. Vulliamy, A. Marrone, F. Goldman et al. // *Nature*. – 2001. – Vol.413. – P. 432–435.

763. Vulliamy, T. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in *terc* / T. Vulliamy, A. Marrone, R. Szydlo et al. // *Nat Genet.* – 2004. – Vol.36. – P. 447–449.
764. Wallace, D.C. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging / D.C. Wallace // *Env Mol Mutagenesis.* – 2010. – Vol.51. – P. 440–450.
765. Walldius, G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy / G. Walldius, I. Jungner // *J Intern Med.* – 2004. – Vol.255. – P. 188–205.
766. Walldius, J.I. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study / J.I. Walldius, I. Holme // *Lancet.* – 2001. – Vol.358. – P. 2026–33.
767. Wang, M. Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age associated carotid arterial remodeling in young rats / M. Wang, J. Zhang, G. Spinetti et al. // *The American journal of pathology.* – 2005. – Vol.167. – P. 1429–1442.
768. Wang, M. Central arterial aging: humans to molecules // *Handbook of Hypertension: Arterial Stiffness in Hypertension* // Elsevier. – 2006. – Vol. . – P. 137-160.
769. Wang, M. Matrix metalloproteinase 2 activation of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) and TGF-beta1-type II receptor signaling within the aged arterial wall / M. Wang, D. Zhao, G. Spinetti et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2006. – Vol.26. – P. 1503–1509.
770. Wang, M. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall / M. Wang // *Hypertension.* – 2007. – Vol.50. – P. 219–227.
771. Wang, M. Proinflammation: the key to arterial aging / M. Wang, L. Jiang, R.E. Monticone, et al. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol.25(2). – P. 72-9.
772. Wang, M. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging / M. Wang, E.G. Lakatta // *Hypertension.* – 2002. – Vol.39. – P. 865-73.
773. Wang, M. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar M, editor. *Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension* / Wang M., Lakatta E.G. // Amsterdam: Elsevier. – 2006. – P. 137–60.

774. Wang, M.C. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease / M.C. Wang, W.C. Tsai, J.Y. Chen et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – Vol.45. – P. 494–501.
775. Wang, T.J. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy et al. // *NEJM.* – 2004. – Vol.350. – P. 655–663.
776. Wang, Y.Y. Association of shorter mean telomere length with large artery stiffness in patients with coronary heart disease / Y.Y. Wang, A.F. Chen, H.Z. Wang et al. // *Aging Male.* – 2011. – Vol.14. – P. 27–32.
777. Wang, J. C. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence / J. C. Wang, M. Bennett // *Circ. Res.* – 2012. – Vol.111. – P. 245–259.
778. Wassmann, S. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo / S. Wassmann, U. Laufs, K. Müller et al. // *ArteriosclerThrombVascBiol.* – 2002. – Vol.22. – P. 300-5.
779. Wautier, J.L. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction / J.L. Wautier, A.M. Schmidt // *Circ Res.* – 2004. – Vol.95. – P. 233–238.
780. Weisbrod, R.M. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity / R.M. Weisbrod, T. Shiang, L. Al Sayah et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol.62(6). – P. 1105-10.
781. Weischer, M. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death / M. Weischer, S.E. Bojesen, R.M. Cawthon et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol.32. – P. 822–9.
782. Weitzel, J.M. Coordination of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone / J.M. Weitzel, K.A. Iwen // *Mol Cell Endocrinol.* – 2011. – Vol.342. – P. 1–7.
783. Weng, N.P. Regulation of telomerase expression in human lymphocytes / N.P. Weng // *Springer Semin. Immunopathol.* – 2002. – Vol.24. – P. 23–33.
784. Weng, N.P. Telomere and adaptive immunity / N.P. Weng // *Mech. Ageing Dev.* – 2008. – Vol.129. – P. 60.

785. Wensch, C. Circulating selectins, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in hyperthyroidism / C. Wensch, D. Myskiw, A. Gessl et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. – Vol.80. – P. 2122-2126.
786. Werner, C. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall / C. Werner, T. Fürster, T. Widmann et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol.120. – P. 2438–2447.
787. Werner, N. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury / N. Werner, S. Junk, U. Laufs et al. // *Circ Res.* – 2003. – Vol.93. – P. 17-24.
788. Westerbacka, J. Diminished wave reflection in the aorta: a novel physiological action of insulin / J. Westerbacka, I. Wilkinson, T. Utriainen et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol.33. – P. 1118–1122.
789. Whitworth, J.A. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans / J.A. Whitworth, M.A. Brown, J.J. Kelly et al. // *Steroids.* – 1995. – Vol.60. – P. 76–80.
790. Wikby, A. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study / A. Wikby, B. Johansson, J. Olsson et al. // *Exp. Gerontol.* – 2002. – Vol.37. – P. 445.
791. Wilkinson, I.B. Cholesterol, endothelial function and arterial stiffness / I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft // *Curr Opin Lipidol.* – 1998. – Vol.9. – P. 237–442.
792. Willeit, P. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk / P. Willeit, J. Willeit, A. Brandstätter et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol.30. – P. 1649–1656.
793. Wilson, W.R. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease / W.R. Wilson, K.E. Herbert, Y. Mistry et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29. – P. 2689–2694.
794. Wolach, B. Neutrophil chemotaxis, random migration, and adherence in patients with hyperthyroidism / B. Wolach, B. Lebanon, A. Jedeikin et al. // *Acta endocrinologica.* – 1989. – Vol.121(6). – P. 817-20.

795. Wolkowitz, O.M. Leukocyte telomere length in major depression: Correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress—preliminary findings / O.M. Wolkowitz, S.H. Mellon, E.S. Epel et al. // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol.6. – P. 17837.
796. Wong, J.Y. The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study / J.Y. Wong, I. De Vivo, X. Lin et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9(1). – P. 87348.
797. Wong, K.K. Telomere dysfunction and Atm deficiency compromises organ homeostasis and accelerates ageing / K.K. Wong, R.S. Maser, R.M. Bachoo et al. // *Nature*. – 2003. – Vol.421. – P. 643–648.
798. Woodard, G.E. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology / G.E. Woodard, J.A. Rosado // *Int Rev Cell Mol Biol*. – 2008. – Vol.268. – P. 59–93.
799. Woodrum, D.T. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9 / D.T. Woodrum, J.W. Ford, G. Ailawadi et al. // *J Am Coll Surg*. – 2005. – Vol.201. – P. 398–404.
800. Wright, W.E. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells / W.E. Wright, M.A. Piatyszek, W.E. Rainey et al. // *Dev. Genet*. – 1996. – Vol.18. – P. 173–179.
801. Wu, K. Telomerase activity is increased and telomere length shortened in T cells from blood of patients with atopic dermatitis and psoriasis / K. Wu, N. Higashi, E.R. Hansen et al. // *J. Immunol*. – 2000. – Vol.165. – P. 4742–4747.
802. Xin, F. Change of telomere length in angiotensin ii-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan / F. Xin, W. Lining, L. Yao // *Molecular Medicine Reports*. – 2011. – Vol.4. – P. 255-260.
803. Xu, D. Interferon alpha down-regulates telomerase reverse transcriptase and telomerase activity in human malignant and nonmalignant hematopoietic cells / D. Xu, S. Erickson, M. Szeps et al. // *Blood*. – 2000. – Vol.96. – P. 4313–4318.
804. Xu, D. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence / D. Xu, R. Neville, T. Finkel // *FEBS Lett*. – 2000. – Vol.470. – P. 20–24.
805. Xu, Q. Multivitamin use and telomere length in women / Q. Xu, C.G. Parks, L.A. De Roo et al. // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2009. – Vol.89. – P. 1857–1863.

806. Yamaguchi, H. Mutations in TERT, the gene for telomerase reversetranscriptase, in aplastic anemia / H. Yamaguchi, R.T. Calado, H. Ly et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P. 1413–1424.
807. Yamaji, M. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress / M. Yamaji, T. Tsutamoto, C. Kawahara et al. // *Circ Heart Fail.* – 2009. – Vol.2. – P. 608–615.
808. Yamashina, A. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda et al. // *Hypertens Res.* – 2002. – Vol.25(3). – P. 359-64.
809. Yasmin. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness / Yasmin, C.M. McEniery, Z. Dakham et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol.25. – P. 372.
810. Yasmin. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals / Yasmin, C.M. McEniery, S. Wallace et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol.24. – P. 969–974.
811. Yeh, J.K. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases / J.K. Yeh, C.Y. Wang // *Genes (Basel)*. – 2016. – Vol.7(9). – P. 58.
812. Yudkin, J.S. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes / J.S. Yudkin, B. Richter // *Lancet.* – 2009. – Vol.374. – P. 522– 526.
813. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol.364. – P. 937–52.
814. Zethelius, B. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease A population-based 10-yr, follow-up study in 70-year-old men using the euglycemic glucose clamp / B. Zethelius, H. Lithell, C.N. Hales et al. // *Diabetologia.* – 2005. – Vol.48. – P. 862– 867.
815. Zhang, Y. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, G. Hu, Z. Yuan et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7. – P. 42551.

816. Zhao, J. Association between Telomere Length and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis / J. Zhao, K. Miao, H. Wang et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8(11). – P. 79993.
817. Zhao, Q. Stem progenitor cells in liver injury repair and regeneration / Q. Zhao, H. Ren, D. Zhu et al. // *Biol Cell*. – 2009. – Vol.101. – P. 557-571.
818. Zhu, X.D. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres / X.D. Zhu, B. Kuster, M. Mann et al. // *Nat Genet*. – 2000. – Vol.25. – P. 347-52.
819. Ziemann, S.J. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol.25. – P. 932-943.
820. Zieske, A.W. Smoking and atherosclerosis in youth / A.W. Zieske, H. Takei, K.B. Fallon et al. // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol.14. – P. 403– 408.
821. Zipursky, R.T. Relation of Stress Hormones (Urinary Catecholamines/Cortisol) to Coronary Artery Calcium in Men Versus Women (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]) / R.T. Zipursky, M.C. Press, P. Srikanthan et al. // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol.119(12). – P. 1963-1971.
822. Zoeller, R.T. General background on the hypothalamic-pituitarythyroid (HPT) axis / R.T. Zoeller, S.W. Tan, R.W. Tyl // *Critical reviews in toxicology*. – 2007. – Vol.37(1-2). – P. 11-53.
823. Zureik, M. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness / M. Zureik, M. Temmar, C. Adamopoulos et al. // *J Hypertens*. – 2002. – Vol.20. – P. 85–93.