

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

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва-2019

Работа выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Научный консультант:

д.м.н., профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Беленков Юрий Никитич**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Балахонова Татьяна Валентиновна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научно - исследовательский институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, отдел ультразвуковых методов исследования, главный научный сотрудник

доктор медицинских наук, профессор **Гиляревский Сергей Руджерович**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтический факультет, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ года на заседании Диссертационного совета Д.208.072.16 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, и на сайте <http://www.rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Ларина Вера Николаевна

Актуальность исследования

Известно, что ССЗ, связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах. В ближайшие 30 лет прогнозируется рост их распространенности на 26%, среди людей старше 75 лет – в 2 раза. (ВОЗ, 2012). Уже сейчас очевидно, что улучшение контроля уровня АД и ХСЛНП будет недостаточно для предотвращения увеличивающегося бремени ССЗ. Важную роль в действенной профилактике ССЗ будут играть меры, направленные на выявление и предупреждение прогрессирования тех возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, которые создают метаболически и ферментативно активную среду, способствующую началу или прогрессированию заболевания сосудов (Kovacic, J.C., 2011). Возраст-ассоциированные изменения крупных артерий представлены, в первую очередь, повышением жесткости и утолщением стенок артерий. СРПВ, важнейший показатель жесткости артерий, ТКИМ, наличие АСБ в сонных артериях имеют независимое прогностическое значение, дополняющее традиционные системы оценки риска ССЗ.

Очевидно, что скорость и выраженность возраст-ассоциированных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетическими особенностями (Nilsson, P.M., 2013). Однако, суть этих взаимодействий на сегодняшний день изучена слабо. В некоторых работах показано влияние как гемодинамических (уровня и вариабельности АД), так и метаболических параметров: состояния углеводного и липидного обмена (Scuteri, A., 2016, Gottsäter, M., 2015, Goldin, A., 2006). Особое внимание уделяется ИР и гиперинсулинемии как ключевым звеньям повышения жесткости артериальной стенки (De Fronzo, R.A., 2010, Bonfeld, K.E., 2011). Вместе с тем, вклад других ФР в развитие возраст-ассоциированных изменений артерий остается до конца неизвестным, не выделены фенотипы старения артерий. До сих пор нет единодушного мнения, является ли развитие ЭД и появление АСБ результатом старения или воздействия ФР (O'Rourke, M.F., 2015).

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 РКС, в качестве биомаркеров которого используются ДТЛ и АТ. Оба показателя составляют понятие «биология теломер». ДТЛ отражает ДТ в стволовых клетках и соответствуют ДТ в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать данный параметр как биомаркер старения сосудов (Sharpless, N.E., 2007). Существующие данные подтверждают связь ДТЛ и АТ с риском развития и прогнозом ССЗ (Brouillette, S.W., 2008, Salpea, K.D., 2010). 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 ХВВ и ОС (Müller, L., 2015, Münzel, T., 2010). Наряду с этим, не решен 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 (Guzzardi, M.A., 2015, Sabharwal, S., 2017), внешние факторы, в

основе действия которых лежит ОС - курение (Strandberg, T.E., 2011), ожирение, ИР (Rode, L., 2014), хронический стресс (Erel, E.S., 2004), могут способствовать их укорочению.

Учитывая ключевую роль активации РААС в развитии ОС и ХВБ, невозможно рассматривать процессы развития возраст-ассоциированных изменений артерий вне их связи с РААС. Исследователи считают, что эта связь в значительной степени опосредована взаимосвязью РААС с процессами РКС (Vasan, R.S., 2008). Однако, количество таких работ невелико, и наличие вышеуказанных взаимосвязей еще предстоит уточнить.

В последнее время все больше говорят о роли других метаболических путей в развитии возраст-ассоциированных изменений артерий. Так, снижение уровней СТГ и ИПФР-1 было связано с повышенным риском СД2, ССЗ, саркопении, остеопороза (Rincon, M., 2004). Неоднозначна роль субклинического гипотиреоза в развитии процессов старения (Flamant, F., 2017). Дальнейшее изучение роли гормонов, отвечающих за метаболизм, в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки у здоровых людей, в том числе в их взаимосвязи с биологией теломер, представляет несомненный интерес.

В поисках путей замедления возраст-ассоциированных изменений артерий ученые обратились к изучению возможности влияния на биологию теломер, в первую очередь, АТ. Многочисленные усилия прилагаются к поиску модуляторов АТ. В экспериментальных работах исследовались возможности генной терапии (Voccardi, V., 2012), специфических стимуляторов теломеразы (Bernardes de Jesus, B., 2012, Schutte, S., 2014). Перспективным в этом отношении представляется использование препаратов с доказанным плейотропным действием: и-АПФ и статинов.

Как известно, статины удлиняют продолжительность жизни у низших организмов (Spindler, S.R., 2009) и снижают общую смертность у людей даже при наличии у них нормального уровня липидов (Taylor, F., 2012), являются препаратами первой линии в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Немногочисленные исследования последних лет подтверждают положительное влияние статинов на ДТЛ (Saliques, S., 2012, Brouillette, S.W., 2007). Одна из основных гипотез заключается в том, что статины повышают АТ, однако клинических работ, посвященных решению этого вопроса, практически нет. В исследовании Voccardi, V., 2013, показано, что терапия статинами была связана с более высокой АТ и более длинными теломерами.

Учитывая первостепенную роль сигнального пути, связанного с АТ II, в развитии ОС и процессов старения, вполне обоснованным можно считать использование блокаторов РААС для профилактики старения артериальной стенки. Можно предположить, что одним из механизмов протективной функции периндоприла в отношении артериальной стенки, в том числе на клеточном уровне, является его способность повышать АТ и тем самым предупреждать ускоренное укорочение теломер. Однако клинических работ, посвященных этому вопросу, нами не найдено.

Современная медицина нуждается в новых концепциях, расширяющих понимание сердечно-сосудистого риска. Поскольку возраст-ассоциированные изменения стенки артерий – важный фактор риска развития ССЗ, именно они представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. 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 взаимосвязь состояния сосудистой 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 сосудистой 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, 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 работы

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 возрастной группе: повышение уровня мочевины, ФВБ, NT-proBNP, развитие 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 работы

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, повышенный уровень 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 плеiotропного действия аторвастатина – его способности активировать теломеразу.

Практическая значимость работы

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.

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 возрастной 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 влияния 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.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

В соответствии с формулами специальностей:

«14.01.30 – Геронтология и гериатрия (медицинские науки)», которая охватывает «процессы старения, основные механизмы физиологического, преждевременного, патологического старения, процессы антистарения, разработку методов определения биологического возраста, изучение морфологических и функциональных возрастных особенностей органов и систем, разработку принципов профилактической геронтологии и гериатрии, методов и средств в профилактике преждевременного старения и продления жизни».

«14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)», которая изучает «возрастные, половые особенности патологии сердечно-сосудистой системы, генетику (генодиагностику и генотерапию) сердечно-сосудистых заболеваний, заболевания (патологию) артериального русла, профилактику сердечно-сосудистых заболеваний»

Внедрение

Результаты исследования внедрены в практическую работу консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, в работу консультативно - диагностического отделения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, используются в процессе лекционного и практического обучения студентов на курсе поликлинической терапии на кафедре многопрофильной клинической подготовки на факультете фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Апробация работы

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 Съезд 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

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте старше 25 лет с отсутствием клинических проявлений ССЗ, подписавшие информированное согласие.

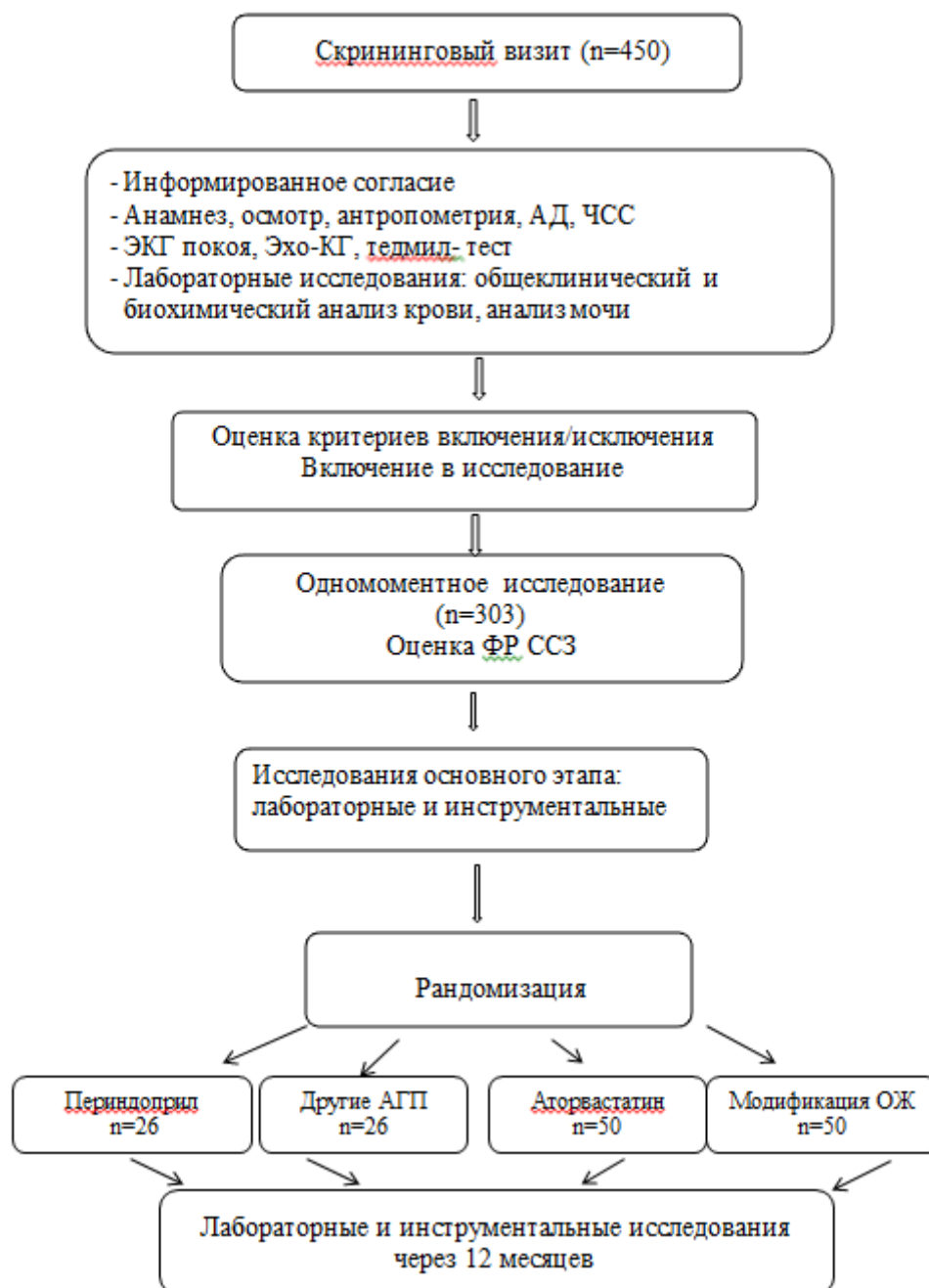


Рис. 1. Общая схема исследования

Критерии исключения: В исследование не включались пациенты с: клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС, включая инфаркт миокарда; церебро-вазкулярная болезнь,

включая инсульт; перемежающаяся хромота), семейной ГХС, морбидным ОЖ (ИМТ > 40 кг/м²); АГ 3 степени; вторичными формами АГ; клинически значимой патологией клапанов сердца; клинически значимыми нарушениями ритма сердца и проводимости; кардиомиопатиями, хронической сердечной недостаточностью (II-IVФК по NYHA), дыхательной недостаточностью; повышением уровня печеночных трансаминаз выше 3N, билирубина выше 2N; ХБП 3-5 стадии, онкологическими заболеваниями, в том числе в анамнезе; психическими заболеваниями; диффузными болезнями соединительной ткани; эндокринными заболеваниями, в т.ч. СД 1 и 2 типа (если продолжительность СД2 более 1 года, пациент получает лечение по поводу СД или имеются микроваскулярные осложнения средней и тяжелой степени и/или макроваскулярные осложнения); инфекционными заболеваниями; при беременности; в период лактации, в случае регулярного приема любых препаратов, в том числе гипотензивных и липидснижающих; при отказе от участия в исследовании.

1 этап – отбор участников исследования.

Было обследовано 450 человек, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России для профилактического консультирования. Обследование включало: сбор анамнеза, изучение медицинской документации, физикальный осмотр с антропометрией, оценку ЧСС и АД, ЭКГ покоя, Эхо-КГ и тредмил-тест, проведение общеклинического и биохимического анализов крови. Участникам с повышенными цифрами АД проводилась повторная оценка АД через 1 мес. АГ устанавливалась при САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. на 2-х визитах. После установления соответствия критериям включения, исключения, подписания информированного согласия пациент включался в исследование. На основании результатов скрининга в исследование были включены 303 человека.

Пациенты набирались в две возрастные группы. В младшую возрастную группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, люди старше этого возраста составили старшую возрастную группу. Такое деление было связано с тем, что возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин считается ФР ССЗ (АТР III Final Report, 2002). При выявлении критериев исключения обследуемый исключался из исследования на любом этапе. Включенным в исследование пациентам проводились основные методы исследования.

2 этап – одномоментное исследование связи возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с гормонально-метаболическим статусом, ДТЛ, АГ.

Инструментальные методы исследования

СРПВ (норма ≤ 10 м/с) определяли методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия).

Дуплексное сканирование сонных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 7,5 МГц на приборе Philips ie33 (Нидерланды). **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. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, 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. Среднее значение ТКИМ рассчитывали как полусумму ТКИМ справа и ТКИМ слева. Воспроизводимость данного показателя составила 95%. Нормальным значением ТКИМ считалось <0,9 мм.

ЭЗВД (норма $\geq 10\%$) исследовали на ультразвуковом приборе iE-33, PHILIPS Medical Systems, используя пробу с реактивной гиперемией.

Лабораторные методы исследования

Определение ДТЛ: Анализ ДТЛ проводился на геномной ДНК методом 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. В качестве реперной точки использовалась геномная ДНК из клеточной линии НЕК. АТ измеряли в чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови с помощью теломеразной ПЦР в реальном времени на приборе CFX-96.

Проводились: 1) ОАК; 2) Определение ОХС, ТГ и ХСЛВП ферментативным фотометрическим методом, вычисление ХСЛНП по формуле Фридвальда: $\text{ХСЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХСЛВП})$. Повышенным считался уровень ОХС $> 5,0$ ммоль/л, сниженным уровень ХСЛВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин, $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, ГТГ диагностировалась при $\text{ТГ} > 1,7$ ммоль/л; 3) Определение Лп(а), апоА1, апоВ 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; 4) Определение ГН глюкозооксидазным методом. ГН считалась $\geq 6,1$ ммоль/л; 5) Определение ИРИ (норма 2-25 мкЕд/мл) методом хемилюминесценции. Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: $\text{ГН (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕд/л)} / 22,5$. ИР диагностировали при НОМА $\geq 2,5$; 6) НbА1с (норма $< 6,5\%$) определялся методом жидкостной хроматографии. Лицам с ФР развития СД2, с ГН проводился ОГТТ. Об НТГ говорили при $\text{Г2Ч} \geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л, о СД2 при: $\text{ГН} \geq 7$ ммоль/л, $\text{Г2Ч} \geq 11,1$ ммоль/л, $\text{НbА1с} \geq 6,5$ ммоль/л; 7) Определение креатинина в сыворотке кинетическим методом (модификация Яффе). Норма: 80-115 мкмоль/л для мужчин, 53-97 мкмоль/л для женщин. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-ЕРІ; 8) Определение мочевины (норма: 2,4-8,3 ммоль/л) в сыворотке УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом; 9) ХВВ оценивалось на основании определения: С-РБ (норма 0,3-5,0 мг/л) иммунотурбодиметрическим методом, ФБГ (норма 2-4 г/л) методом детекции бокового светорассеивания, ИЛ-6 (норма < 10 пг/мл) электрохемилюминесцентным методом; 10) Определение МДА (норма 2,2-4,8 мкмоль/л) фотометрическим методом; 11) Оценка уровня ФВБ (норма $\leq 150\%$) коагулометрическим методом; 12) Определение уровня гомоцистеина (норма для женщин 5 - 12 мкмоль/л, для мужчин 5 - 15 мкмоль/л) иммунохемилюминесцентным методом; 13) Оценка активности РААС: альдостерона иммуноферментным методом, АРП иммунохемилюминесцентным методом, повышенными считались: АРП $> 1,9$ нг/мл/час, альдостерон > 355 пг/мл, соотношение Альдостерон/АРП $> 30,0$; 14) Определение СТГ и ТТГ иммунохемилюминесцентным методом, ИПФР-1 и кортизола с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Повышенными считались уровни: СТГ > 10 нг/мл, ИПФР-1 > 307 нг/мл, ТТГ $> 4,2$ МкЕ/мл, кортизола > 535 нмоль/л; 15) АМ определяли иммунотурбодиметрическим методом. АУ диагностировали при АМ ≥ 30 мг/л. Уровень NT-proBNP определяли методом

двухступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на парамагнитных микрочастицах с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Референсные значения 0-125 пг/мл.

ИМТ рассчитывался по формуле Кеттле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Об ОЖ говорили при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, об АО при $\text{ОТ} \geq 88 \text{ см}$ у женщин и $\geq 102 \text{ см}$ у мужчин. Уровень АД измерялся после 10-минутного отдыха на правой руке в положении сидя 3 раза через 2 мин. на колеброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan), в анализ включали среднее трех измерений. Он считали случаи ССЗ у родственников первой линии - женщин моложе 65 лет, мужчин моложе 55 лет. Курящими считались лица, выкурившие за свою жизнь более 100 сигарет и курящие на момент исследования каждый день или иногда. Возрастом, являющимся ФР ССЗ, считался возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин. При оценке бремени традиционных ФР учитывали: возраст, пол, курение, АГ, ГХС, ОЖ, СД2, ОН. При наличии 0-1 ФР (помимо старшего возраста) говорили о «низком» бремени ФР, при ≥ 2 ФР – «высоком бремени».

На 3 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 56 пациентов с АГ 1-2 степени нуждались в проведении антигипертензивной терапии. 4 человека ввиду отсутствия интереса отказались от дальнейшего участия в исследовании. 52 человека были рандомизированы в 2 равные группы с использованием электронной таблицы случайных чисел. Пациентам первой группы (n=26) был рекомендован периндоприл в стартовой дозе 5 мг, второй группы (n=26) – антигипертензивное лечение с использованием любых классов препаратов за исключением блокаторов РААС (бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, диуретики). При недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) проводилось титрование доз препаратов. В группе терапии периндоприлом допускалось добавление диуретика (индапамид в дозе 1,5 или 2,5 мг). Всем пациентам были даны рекомендации по модификации диеты и физической активности. Проводимая антигипертензивная терапия контролировалась ежемесячно. При необходимости проводилась коррекция лечения на приеме врача-кардиолога. Исследованием были предусмотрены обязательные очные визиты в клинический центр через 2 нед., 1 мес., 12 мес., на которых проводился физикальный осмотр, измерение уровней АД, ЧСС, контроль приверженности к терапии.

Из 197 человек, не имевших СД2 и АГ на момент включения в исследование, 118 человек соответствовали критериям наличия ГХС: (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, 2004). Из их числа в исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет. С помощью электронной таблицы случайных чисел 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 препаратов минимум 8 месяцев в течение всего времени наблюдения и постоянно в течение 3 месяцев до завершения второго этапа.

Исходно и в конце периода наблюдения, через 12 месяцев, пациентам были выполнены: оценка АТ, биохимических показателей, маркеров воспаления, показателей

состояния артериальной стенки.

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 (CO), в случае ненормального распределения – медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя квартили (НКв) 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.

Для выявления независимой связи изучаемых показателей с СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД, ДТЛ, АТ были составлены линейные регрессионные модели. Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика 303 пациентов, включенных в исследование, а также результаты сравнения основных показателей между группами старшего и младшего возраста представлены в таблице № 1. Жирным шрифтом выделены значения показателей, показавших статистически достоверные различия между группами старшего и младшего возрастов.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=303)	Младшие (n=144)	Старшие (n=159)	p
Возраст (лет), M±CO	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
ГГН (%)	22,4	10,4	33,3	<0,001
СД2 (%)	16,5	5,6	26,4	<0,001
НТГ(%)	10,4	4,6	17,1	0,001
Ожирение (%)	24,4	23,6	25,2	0,754
ОН (%)	21,0	24,3	18,0	0,182

Количество ФР (n), M±CO	1,80 ± 0,07	1,5±0,10	2,09±0,09	<0,001
САД (мм.рт.ст.), M±CO	125,4 ± 16,4	120,6±15,3	129,7±16,2	<0,001
ДАД (мм.рт.ст.), M±CO	78,2 ± 10,2	77,5 ± 10,4	78,9±10,1	0,250
ОТ (см), M±CO	89,6±15,3	85,8 ± 15,3	93 ± 14,5	<0,001
ИМТ (кг/м ²), M±CO	27,4 ±5,1	26,7± 5,6	27,9 ± 4,6	0,041
ОХС (ммоль/л), M±CO	5,7 ± 1,2	5,4 ± 1,0	5,9 ± 1,2	<0,001
ХСЛНП(ммоль/л), M±CO	3,9 ± 1,1	3,7 ± 0,9	4,0 ± 1,4	0,008
ХСЛВП (ммоль/л), M±CO	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
АпоА1 (мг/дл), M±CO	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±CO	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
ГН (ммоль/л), M±CO	5,8 ±1,4	5,3 ± 1,0	6,1± 1,6	<0,001
Г2Ч (ммоль/л), M±CO	5,7±1,8	5,3±1,4	6,1±2,1	0,001
НВА1с (%), M±CO	5,48±0,96	5,17±0,71	5,77±1,06	<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
ИР (%)	32,5	26,1	38,6	0,028
Креатинин (мкмоль/л), M±CO	84,8±10,8	81,1±9,9	88,2±10,9	<0,001
СКФ (мл/мин/1,73м2), M±CO	75,3±7,3	85,9±10,5	68,7±4,32	<0,001
Мочевина (ммоль/л), M±CO	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±CO	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±CO	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 возрастной группе у пациентов было выше бремя ФР, хуже практически все изучаемые показатели, за исключением уровней ДАД, ХСЛВП, апоА1, ЛП(а), гомоцистеина.

Важнейшими механизмами возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки

считаются ХВВ и ОС (Cargi, M., 2006, Beckaert, 2007). Характеристика маркеров воспаления и ОС в исследуемой группе представлена в таблице № 2.

Таблица 2.

Характеристика маркеров ХВВ 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), М±СО	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), М±СО	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: р-при сравнении младших и старших.

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

Усиление ХВВ в старшем возрасте, в первую очередь, связано с ответом организма на внутриклеточное повреждение, обусловленное действием АФК (Cargi, M., 2006), количество которых увеличивается вследствие нарушений антиоксидантной защиты под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, генетической предрасположенности.

Показатели гормонального статуса представлены в таблицах №№ 3 и 4.

Таблица 3.

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: р-при сравнении младших и старших.

Поскольку пациентов с повышенным уровнем альдостерона не было, оценивалось количество человек, у которых альдостерон превышал медианное значение (≥ 75 пг/мл). В старшей возрастной группе по сравнению с младшей мы наблюдаем более низкий уровень альдостерона, что согласуется с представлениями о динамике уровня гормонов с возрастом.

Таблица 4.

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±СО	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±СО	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

Более низкие уровни СТГ и ИПФР-1 в старшей группе соответствуют существующим представлениям о соматопаузе - снижении активности оси СТГ/ИПФР-1 с возрастом (Higashi, Y., 2019).

ДТЛ была измерена у 297 человек. В общем ряду индивидуальных значений ДТЛ медиана составила 9,75. Теломеры считались короткими (n=141), если их длина была меньше этого значения и длинными (n=156), если ДТЛ \geq 9,75. При ДТЛ < 9,25, что соответствовало I квартили распределения (Q1), теломеры считались «самыми короткими» (n=35), при ДТЛ > 10,25 (IVквартиль, QIV) теломеры считались «самыми длинными» (n=42). АТ удалось оценить у 184 человек. Медиана АТ составила 0,5. Соответственно, имевшие АТ менее 0,5 составили группу низкой АТ (n=97), \geq 0,5, вошли в группу высокой АТ (n=87). I квартиль АТ (Q1) («самая низкая» АТ), n=42, соответствовала АТ < 0,3, IV квартиль, QIV) («самая высокая» АТ), n=43, соответствовала АТ > 0,8. Характеристика ДТЛ и АТ в двух возрастных группах представлена в таблице № 5.

Таблица 5.

ДТЛ и АТ в различных возрастных группах

Показатель	Общая группа	Младшие	Старшие	p
ДТЛ, М±СО	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

Примечание: p-при сравнении младших и старших

В старшей группе по сравнению с группой младшего возраста теломеры короче,

достоверно чаще встречаются «самые короткие» теломеры и достоверно реже «самые длинные». Наши данные подтвердили представление о ДТЛ как о возраст-ассоциированном показателе. Подобные результаты были получены в таких исследованиях, как Heart and Soul Study (Farzaneh-Far, R., 2010), Asklepios study (Beckaert, S., 2007).

Сравнительная характеристика параметров артериальной стенки в двух возрастных группах представлена в таблице № 6.

Таблица 6.

Характеристика параметров артериальной стенки в исследуемых группах

	Общая группа (n = 303)	Младшие (n = 144)	Старшие (n = 159)	p
СРПВ (м/с), M±CO	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±CO	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±CO	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

Полученные нами данные о выраженных субклинических изменениях артериальной стенки в группе относительно здоровых людей старшего возраста согласуются с работами других авторов (Kuller, L., 1994, Newman, A.B., 2000), где было показано, что среди участников Cardiovascular Heart Study (здоровые пожилые люди) субклинические изменения артерий встречались у 49% женщин и 62% мужчин. Важно, что в нашей работе и у относительно здоровых молодых людей изменения артериальной стенки регистрируются достаточно часто. Аналогично, в исследовании Guimaraes/Vizela Study (Cunha, P.G., 2015), проводившемся в северной Португалии в 2010-2015 гг., было показано, что признаки раннего сосудистого старения (повышение СРПВ) отмечались у 12,5% в возрасте моложе 40 лет и 26,1% у людей до 30 лет.

Особый интерес вызывало сравнение роли возраста и других ФР в развитии изменений артериальной стенки, изучение особенностей ФР в разных возрастных группах. Согласно нашим данным, старший возраст играет самостоятельное, независимое от других традиционных ФР, значение. Более выраженные изменения артериальной стенки в старшей группе регистрировались и у тех, чье бремя традиционных ФР было низким (рис. 2). Наряду с этим наличие высокого бремени традиционных ФР в этой группе было связано с увеличением частоты развития признаков субклинического атеросклероза, но не повышения жесткости артерий (таблица 7). Таким образом, атеросклероз в большей степени связан с воздействием ФР, а повышение жесткости артерий в большей степени - возраст-ассоциированный показатель.

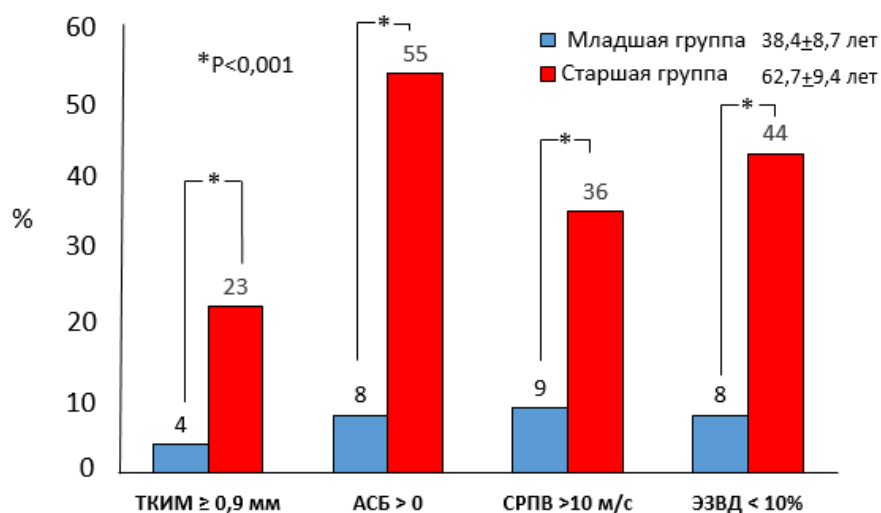


Рис. 2. Состояние артериальной стенки у пациентов с 0-1 традиционным ФР в разных возрастных группах

Таблица 7.

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 $\geq 0,9$ мм, %	23,4	43,7	0,015
АСБ >0, %	55,3	79,6	0,003
ЭЗВД <10%, %	44,4	49,5	0,572

Связь состояния артериальной стенки с факторами риска ССЗ, гормональным статусом, маркерами ХВВ и ОС, ДТЛ и АТ в двух возрастных группах

Для выявления тех факторов, которые независимо связаны с характеристиками стенки артерий, были составлены линейные регрессионные модели, где параметры артериальной стенки выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую связь с соответствующими показателями артериальной стенки по данным корреляционного анализа и межгруппового сравнения. Регрессионные модели были составлены отдельно для общей, старшей и младшей групп. Наилучшие из них с указанием лишь тех показателей, которые были статистически значимо ($p < 0,05$) связаны с состоянием артерий, представлены в таблицах №№ 8-11.

Таблица 8.

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где СРПВ - зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Общая группа				
Объясняющие переменные: возраст, САД, ИМТ, НbA1c, НОМА, СТГ, ИПФР-1, ДТЛ				
Intercept	12,569 \pm 3,852	48,853	0,001	

Возраст	0,076±0,013	146,890	0,0001	
НbA1c	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
Младшая группа				
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
Старшая группа				
Объясняющие переменные: САД, ИМТ, НbA1c, НОМА, ИПФР-1, СТГ, ДТЛ				
Intercept	12,395±5,528	31,101	0,027	
САД	0,034±0,014	38,240	0,014	
НbA1c	0,668±0,210	65,582	0,002	
ДТЛ	-0,994±0,493	25,136	0,046	0,1809

Таблица 9.

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ТКИМ - зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R ²
Общая группа				
Объясняющие переменные: возраст, САД, НbA1c, ОХС, АпоА1, 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	
НbA1c	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
Младшая группа				
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

Старшая группа				
Объясняющие переменные: пол, САД, НвА1с, ОХС, мочевина, 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

Таблица 10.

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где количество АСБ - зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	СК II типа	p	R²
Общая группа				
Объясняющие переменные: возраст, САД, курение, НвА1с, 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	
НвА1с	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
Младшая группа				
Объясняющие переменные: пол, ИПФР-1, СТГ, ТТГ, НОМА, мочевина, 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
Старшая группа				
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	
ОТ	-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

Результаты многомерного линейного регрессионного анализа, где ЭЗВД - зависимая переменная

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

На основании анализа полученных данных можно сделать следующие выводы:

1) Выраженность субклинического атеросклероза (ТКИМ, количество АСБ) по сравнению с повышенной жесткостью артериальной стенки (СРПВ) в большей степени связана с традиционными ФР ССЗ, СРПВ связана с показателями углеводного обмена, активностью СТГ/ИПФР-1, ДТЛ; 2) Для всех характеристик артериальной стенки имеются отличия в наборе связанных с ними факторов в младшей и старшей возрастных группах; 3) В младшей группе удалось более точно прогнозировать состояние артериальной стенки (выше коэффициент множественной детерминации R²). Можно предположить, что в старшей группе состояние артериальной стенки в большей степени определяется другими, не изучавшимися в данной работе факторами; 4) Среди всех характеристик артериальной стенки ТКИМ сильнее других связана с изучаемыми ФР.

На основании результатов многофакторного линейного регрессионного анализа проводился отбор показателей, которые изучались в качестве предикторов при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа. При анализе логистических уравнений отдельно в группах 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 ($p < 0,05$). 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.

Принадлежность к старшей возрастной группе независимо от других факторов риска

была связана с повышением вероятности увеличения СРПВ (ОШ=4,58, 95% ДИ 2,40-8,73, $p=0,0001$), увеличения ТКИМ (ОШ=7,41, 95% ДИ 2,90-18,93, $p=0,0001$), наличия АСБ (ОШ=6,48, 95% ДИ 3,43-12,23, $p=0,0001$), снижения ЭЗВД (ОШ=2,09, 95% ДИ 1,22-3,58, $p=0,007$).

Результаты логистического регрессионного анализа показали значимые отличия в наборе и силе влияния отдельных предикторов в младшей и старшей группах (таблицы 12-15).

Таблица 12.

**Результаты логистического регрессионного анализа в младшей и старшей группах.
СРПВ>10 м/с - зависимая переменная**

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Младшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ИР, ↑HbA1c, ДТЛ < 9,75, СТГ≥Мед, ↑Мочевина, ГХС					
↑HbA1c	2,367±0,828	8,173	0,004	10,67	2,11-54,06
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ГГН, ↑ОХС, Q1 ДТЛ, ↑ФБГ, СТГ≥Мед, ↑Мочевина, ГХС					
Q1 ДТЛ	2,372±0,700	11,485	0,001	10,72	2,72-42,27
↑ОХС	1,928±0,846	5,189	0,022	6,88	1,31-36,11
Модель 3. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ↑ФВБ, ГГН, ОЖ, ↑Мочевина, ИР, ↑ФБГ, АТ<0,5					
ГГН	1,749±0,804	4,731	0,03	5,75	1,19-27,81
Старшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ИР, ↑HbA1c, ↑Мочевина, ↑ОХС, ДТЛ< 9,75					
ДТЛ< 9,75	0,827±0,374	4,874	0,027	2,29	1,1-4,76
Модель 2. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ГГН, Q1 ДТЛ, ↑ФБГ, СТГ≥Мед, ↑Мочевина, ↑ОХС					
Q1 ДТЛ	0,965±0,391	6,104	0,014	2,63	1,22-5,64
Модель 3. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ГГН, QIV ДТЛ, ↑ФБГ, СТГ≥Мед, ↑Мочевина, ↑ОХС					
↑Мочевина	1,447±0,684	4,468	0,035	4,25	1,11-16,25

Таблица 13.

Результаты логистического регрессионного анализа в младшей и старшей группах, где
ТКИМ $\geq 0,9$ мм – зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Младшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ИР, \uparrowОХС, СТГ>Мед, ИПФР > Мед, ИЛ-6 > Мед, \uparrowС-РБ, \uparrowМочевины, \uparrow NT-proBNP, \uparrowФВБ					
\uparrow С-РБ	2,021 \pm 0,877	5,307	0,021	7,55	1,35-42,11
Модель 2. Предикторы: \uparrowСАД, \uparrowМочевины, \uparrowНвА1с, ГГН, \uparrowИЛ-6, АУ, \uparrow NT-proBNP					
\uparrow САД	2,235 \pm 1,025	4,756	0,029	9,34	1,26-69,59
\uparrow НвА1с	3,325 \pm 1,071	9,646	0,002	27,79	3,41-226,49
Старшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, \uparrowСАД, ГГН, \uparrowОХС, СТГ>Мед, ИПФР>Мед, ИЛ-6>Мед, \uparrowС-РБ, \uparrowМочевины, \uparrow NT-proBNP, \uparrowФВБ					
\uparrow САД	0,869 \pm 0,412	4,050	0,044	2,39	1,02-5,56
ГГН	1,117 \pm 0,415	7,266	0,007	3,06	1,36-6,89
\uparrow ФВБ	2,207 \pm 0,864	6,533	0,011	9,09	1,67-49,39
Модель 2. Предикторы: \uparrowСАД, \uparrowМочевины, \uparrowНвА1с, ГГН, \uparrowИЛ-6, АУ, \uparrow NT-proBNP					
\uparrow НвА1с	1,006 \pm 0,461	4,770	0,029	2,74	1,11-6,75
АУ	2,181 \pm 0,722	9,129	0,003	8,86	2,15-36,44
\uparrow NT-proBNP	1,418 \pm 0,582	5,952	0,015	4,13	1,32-12,90

Таблица 14.

Результаты логистического регрессионного анализа в младшей и старшей группах, где
наличие АСБ - зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Младшая группа					
Модель 1. Предикторы: курение, \uparrowСАД, \uparrowНвА1с, 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 2. Предикторы: пол, курение, \uparrowСАД, \uparrowНвА1с, \uparrowАпоВ, \uparrowИМТ, \uparrow NT-proBNP, \uparrowФВБ, \uparrowС-РБ, ИПФР-1\geqМед, Q1 ДТЛ					
\uparrow С-РБ	2,737 \pm 0,897	9,304	0,002	15,44	2,66-89,63
Q1 ДТЛ	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

Старшая группа					
Модель 1. Предикторы: курение, ↑САД, ↑ХСЛВП, ↑НбА1с, ↑АпоВ, ГГН, ↑ИМТ, ↑ NT-proBNP, ↑ФВБ, АУ					
↑САД	1,662±0,576	8,329	0,004	5,27	1,71-16,29

Таблица 15.

Результаты логистического регрессионного анализа в младшей и старшей группах, где ЭЗВД <10% - зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Младшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑САД, ИР, ДТЛ<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. Предикторы: курение, САГ, ↑НбА1с, ИР, ↑ИМТ, ДТЛ<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
Старшая группа					
Модель 1. Предикторы: мужской пол, ↑ИМТ, САГ, ИР, ↑НбА1с, ДТ<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

Связь изменений артериальной стенки с ФР имеет особенности в разных возрастных группах. В старшем возрасте ассоциация с частью ФР исчезает (ожирение, нарушения липидного обмена) или существенно ослабевает (АГ и нарушения углеводного обмена), но появляется связь с повышенными уровнями мочевины, ФВБ, NT-proBNP, АУ. В работах Psaty, В.М., 1999, Lakka, Н.М., 2002, ожирение и гиперлипидемия также были признаны малозначимыми ФР в старшей возрастной группе. Ослабление связи между ФР и субклиническими изменениями артерий в старшем возрасте было показано и в исследованиях CHS и ARIC (Howard, 1997). Возможно, пожилые люди, не имеющие клинических проявлений ССЗ, обладают устойчивостью к действию ФР. Аналогично нашим результатам, в работах Psaty, В.М., 2002, Jackson, S.A., 2001, АГ и нарушения углеводного обмена являлись непрерывно действующими ФР во всем диапазоне своих значений, в том числе и подпороговых. Обнаруженная нами связь повышенного уровня мочевины с СРПВ > 10 м/с может объясняться ролью мочевины как маркера ОС. За счет индукции образования АФК в митохондриях мочевина вызывает провоспалительное состояние эндотелиоцитов, усиливает образование конечных продуктов гликирования, активирует механизмы клеточного повреждения, вызывают стресс эндоплазматического ретикулума, ее действие в целом схоже с эффектом гипергликемии (DApolito, М, А., 2015). В нашей работе налицо участие NT-proBNP в сосудистом ремоделировании. 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 (Woodard, G.E., 2008). АУ может рассматриваться как маркер ХВВ и ЭД (Stehouwer, C.D.A., 2006). В нашей работе ни один из изучаемых показателей РААС не был связан с параметрами артериальной стенки. Можно предположить, что у относительно здоровых людей ключевую роль играет не плазменная, а тканевая РААС, судить об активности которой не было возможно. Важными представляются результаты, свидетельствующие об атеропротективном действии ИПФР-1, что согласуется с данными экспериментальных работ, где на клеточных культурах и модельных животных были показаны противовоспалительное, антиоксидантное действие ИПФР-1, его способность уменьшать деградацию ЭЦМ, повышать биодоступность оксида азота, снижать бремя АСБ и повышать стабильность бляшек (Higashi, Y., 2019). С другой стороны, мы отметили положительную связь уровня ИПФР-1 и отрицательную связь СТГ со значением СРПВ. Разнонаправленная связь может объясняться разным механизмом действия этих гормонов на повышение жесткости артериальной стенки. ИПФР-1 усиливает синтез коллагена, пролиферацию, миграцию ГМК, СТГ обладает антиоксидантным эффектом, нормализует липидный обмен, уменьшая количество окисленных ЛПНП (Titterington, J.S., 2009; Sirbu, 2016).

Согласно нашим данным, важную роль в развитии атеросклероза и повышения жесткости артерий играет ДТЛ, причем связь с повышенной жесткостью более устойчивая. В младшей возрастной группе ДТЛ <9,25 увеличивает вероятность повышения СРПВ > 10м/с в 10,7 раз (p=0,001), наличия АСБ в 17 раз (p=0,008). В старшей группе ДТЛ <9,25 увеличивает вероятность повышения СРПВ в 2,6 раза (p=0,014), с наличием АСБ связь не выявлена. Наши данные согласуются с работами других авторов (Nilsson, P., 2013, Jeanclos, E., 2000), которые доказали наличие связи ДТЛ с жесткостью артериальной стенки, эндотелиальной дисфункцией. Мнения по поводу связи ДТЛ и субклинического атеросклероза менее однозначны. Согласно теломерной теории атеросклероза (Brouillette, 2008) у людей с более короткими теломерами имеется врожденная предрасположенность к раннему старению сосудов с последующим развитием атеросклероза. С другой стороны, De Meyer, 2009 показал, что субклинический атеросклероз лишь в минимальной степени связан с короткими теломерами.

Для проверки гипотезы о протективной роли длинных теломер нами был проведен регрессионный логистический анализ, где в качестве одной из независимых переменных была использована QIV ДТЛ (>10,25), а в качестве других независимых переменных - те, которые доказали свою значимость в логистических уравнениях, приведенных ранее. При ДТЛ >10,25 вероятность иметь жесткие артерии под влиянием НТГ и ↑ХСЛНП снижается до статистически незначимого (таблица 16).

Таблица 16.

Результаты логистического регрессионного анализа связи повышенной СРПВ>10 м/с и «самых длинных» теломер

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Предикторы: Старший возраст, мужской пол, ↑САД, НТГ, ИР, ДТЛ< 9,75, ↑ХСЛНП, ↑ТГ, ↑Мочевина, ↑NT-proBNP					
Старший возраст	1,475±0,394	14,042	<0,001	4,37	2,02-9,46

ДТЛ< 9,75	0,752±0,366	4,223	0,040	2,12	1,04-4,36
↑ХСЛНП	1,158±0,529	4,805	0,028	3,19	1,13-8,99
НТГ	1,079±0,533	4,103	0,043	2,94	1,04-8,36
↑ NT-proBNP	1,878±0,751	6,257	0,012	6,54	1,5-28,50
Модель 2.Предикторы: Старший возраст, НТГ, ↑ NT-proBNP, ↑ХСЛНП, Q IV ДТЛ					
Старший возраст	1,375±0,393	12,275	<0,001	3,96	1,83-8,54
↑ NT-proBNP	1,581±0,606	6,821	0,009	4,86	1,48-15,98
QIV ДТЛ	-1,003±0,511	3,858	0,049	0,37	0,14-1,00

Фенотипы изменений артериальной стенки

Для выделения фенотипов возраст-ассоциированных изменений был проведен корреляционный анализ взаимосвязи отдельных параметров артериальной стенки (табл. № 17).

Таблица 17.

Взаимосвязь параметров состояния артериальной стенки в двух возрастных группах. Значения коэффициентов 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

Наиболее сильную связь 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. У 112 человек из 269, которым были выполнены измерения всех параметров артериальной стенки, отклонений от нормы не выявлено. Из оставшихся 157 человек изолированное повышение СРПВ > 10м/с отмечалось у 30 (19,1%), изолированное наличие АСБ у 72 человек (45,9%), а их сочетание у 55 человек (35%). Сочетанные изменения достоверно чаще встречались в старшей группе по сравнению с младшей (у 40,9% и 19%, соответственно, p=0,008). Изолированное повышение жесткости артерий было связано с такими ФР как АО (p=0,066), ИР (p<0,001), ↑ФБГ (p=0,049), QI ДТЛ (p=0,026), изолированный

атеросклероз - с более широким набором ФР, включающим АГ ($p < 0,001$), ГХС ($p = 0,009$), ГТГ ($p = 0,024$), \downarrow ХСЛВП ($p = 0,006$), \uparrow АпоВ ($p < 0,001$), ГГН ($p = 0,05$), НТГ ($p = 0,046$), \uparrow НвА1с ($0,017$), ИР ($p = 0,008$), \uparrow ФВБ ($p = 0,002$), \uparrow ФБГ ($p = 0,007$), \uparrow С-РБ ($p = 0,023$), QИДТЛ ($p = 0,026$). Пациенты с изолированными АСБ отличались более низкими показателями ИПФР-1 ($p = 0,002$), а пациенты с повышенной жесткостью артерий – более низкими значениями СТГ ($p = 0,018$). Только с сочетанным вариантом изменений были ассоциированы курение ($p = 0,033$), \uparrow мочевины ($p < 0,001$), АУ ($p = 0,008$). Вероятно, они отражают наибольшую степень ОС. Таким образом, можно выделить различные фенотипы возраст-ассоциированных изменений стенки артерий: изолированное повышение жесткости артериальной стенки, изолированный субклинический атеросклероз, их сочетание. До настоящего времени взаимоотношение между атеросклерозом и артериосклерозом определенно не установлено. Некоторые (Hopkins, K.D., 1994) считают, что жесткость артерий возрастает в результате атеросклеротического поражения сосудов, другие (Zureih, M., 2002, Juo, S.H., 2005) показывают, что на начальных этапах развития атеросклероз не связан с повышением СРПВ, артериосклероз и атеросклероз могут развиваться независимо друг от друга. Можно предположить, что развитие процессов по одному или другому сценарию определяется генетическими особенностями и набором ФР.

Определение основных детерминант ДТЛ и АТ

С учетом результатов межгруппового сравнения и корреляционного анализа были составлены модели многомерной линейной регрессии. В них ДТЛ была обратно пропорционально связана с возрастом ($p = 0,016$), с мужским полом ($p = 0,026$), С-РБ ($p = 0,004$), ГН ($p = 0,017$), НОМА ($p = 0,0001$), на грани статистической значимости была обратная связь с мочевиной ($p = 0,057$), ОТ ($p = 0,062$). Созданные модели объясняли лишь 25% вариабельности ДТЛ. Это понятно, если вспомнить, что ДТЛ в основном – генетически детерминированный показатель (Nilsson, P., 2013).

Результаты многофакторного логистического анализа представлены в таблице №18

Таблица 18.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи коротких теломер (ДТ < 9,75) с изучаемыми показателями

Младшая группа					
Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: мужской пол, ИР, \uparrowИМТ, \uparrowС-РБ, ГТГ, СТГ \geq Мед, кортизол \geq Мед					
ИР	0,427 \pm 0,456	9,758	0,002	4,17	1,70-10,20
Модель 2. Объясняющие переменные: мужской пол, ИР, АО, \uparrowС-РБ, ГТГ, СТГ \geq Мед, кортизол \geq Мед					
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. Объясняющие переменные: мужской пол, ГГН, \uparrowИМТ, \uparrowС-РБ, ГТГ, \uparrowМочевина, СТГ \geq Мед, кортизол \geq Мед					
СТГ \geq Мед	-0,826 \pm 0,411	4,040	0,044	0,44	0,20-0,98
ГТГ	1,792 \pm 0,628	8,150	0,004	6,01	1,75-20,54

<i>Старшая группа</i>					
Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: мужской пол, ИР, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ, СТГ>Мед, кортизол>Мед					
ИР	0,795±0,380	4,375	0,037	2,22	1,05-4,67
Модель 2. Объясняющие переменные: мужской пол, ГН, ↑ИМТ, ↑С-РБ, ГТГ ↑Мочевина, СТГ>Мед, кортизол>Мед					
↑Мочевина	2,398±1,062	5,101	0,024	11.00	1,37-88,13

Независимыми ФР коротких теломер в младшей группе являются ГТГ, АО, ИР, в старшей - повышение уровня мочевины и ИР, т.е те факторы, которые связаны с ХВВ. Воспаление приводит к усиленной пролиферацией клеток и быстрому укорочению теломер, а ОС вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. В ряде исследований продемонстрирована четкая обратная связь между выраженностью ХВВ, ОС и ДТЛ у пациентов с субклиническими изменениями артерий и клиническими проявлениями ССЗ (Fitzpatrick, A.L., 2007). Наши данные согласуются и с результатами исследований Masi, S., 2012, Beckaert, S., 2007 которые продемонстрировали отрицательную связь ДТЛ только с уровнем С-РБ и ФБГ, но не с традиционными ФР. «Протективная» роль более высоких (в пределах нормальных) значений СТГ в отношении ДТЛ, вероятно, связана с его противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

По данным многофакторного линейного регрессионного анализа АТ была отрицательно связана с возрастом ($p=0,023$), ГН ($p=-0,0001$), НвА1с ($p=0,005$), уровнем ТТГ ($p=0,026$), положительно с СОЭ ($p=0,003$), АМ ($p=0,034$), мочевиной ($p=0,006$), уровнем ФБГ ($p=0,002$). В логистических уравнениях АТ была достоверно связана лишь с уровнем С-РБ.

Учитывая исключительно важную роль ДТЛ в развитии изменений сосудистой стенки, одним из важнейших путей предупреждения и замедления этих изменений является поддержание ДТЛ с помощью активации теломеразы. В нашей работе в открытых проспективных исследованиях изучалась возможность модулировать активность теломеразы лекарственными средствами, которые являются препаратами первой линии в первичной и вторичной профилактике ССЗ и доказали свою эффективность в удлинении продолжительности жизни. К числу таких препаратов относится аторвастатин и периндоприл.

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

За период наблюдения из группы терапии периндоприлом выбыло 2 человека в связи с назначением блокаторов Са-каналов из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, а из группы контроля – 9 человек: 2 пациента отказались от участия в исследовании, 7 пациентам были назначены блокаторы РААС. В группе терапии периндоприлом 14 пациентов принимали периндоприл в виде монотерапии, 10 пациентов - в комбинации с индапамидом. Средняя доза периндоприла составила 7,7 мг. В группе других АГП 3 человека получали бета-блокаторы, 14 человек – блокаторы Са-каналов, из них 5 человек – в сочетании с диуретиком. В группе

периндоприла 10 человек (42,3%), в группе других АГП 5 человек (29,4%), $p=0,425$, получали статины по общепринятым показаниям.

Исходно между группами периндоприла и других АГП не отмечалось статистически значимых различий по полу, возрасту, статусу курения, АД, уровню ГН, ОХС, маркерам ХВВ, ОС. В группе периндоприла наблюдались более высокие средние показатели ИМТ ($30,3 \pm 4,4$ vs $27,7 \pm 4,1$, $p=0,032$) и СРПВ ($9,9 \pm 2,5$ vs $8,7 \pm 1,4$ м/с, $p=0,038$). АД была более высокой $0,8$ ($0,3-1,1$) vs $0,4$ ($0,2-0,7$, $p=0,014$) в группе других АГП. В течение всего времени наблюдения клинически значимых побочных эффектов, важных изменений в параметрах безопасности лечения не отмечалось.

Динамика показателей к концу года наблюдения представлена в таблице 19.

Таблица 19.

Влияние терапии периндоприлом на основные клинические показатели

Дельта (до-после)	Периндоприл	p^*	Другие АГП	p^{**}
САД, мм.рт.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, $M \pm m$	$-0,6 \pm 0,3$	$0,047$	$-0,5 \pm 0,2$	$0,02$
НОМА, $M \pm m$	$-0,6 \pm 0,3$	$0,06$	$-0,4 \pm 0,2$	$0,022$
Мочевина, ммоль/л, $M \pm m$	$-0,4 \pm 0,4$	$0,288$	$-0,5 \pm 0,4$	$0,188$
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 до-после лечения периндоприлом, p^{**} при сравнении показателей до-после лечения другими АГП.

Лишь в группе периндоприла отмечалось улучшение эластических свойств крупных артерий (СРПВ снизилась на 9,5 %, $p=0,035$), ТКИМ на 7,9%, $p=0,034$), что подтверждает данные о вазопротективных свойствах препарата, причем эти изменения происходили независимо от динамики других показателей. В обеих группах отмечалось улучшение показателей углеводного обмена. О специфическом органопротективном действии периндоприла свидетельствуют и результаты исследования DAPHNET, где терапия периндоприлом обеспечивала уменьшение жесткости сонных артерий, и этот эффект был не зависим от гипотензивного воздействия (Toreano, A.I., 2006). Лечение периндоприлом и другими АГП в течение года не привело к статистически значимому изменению АД (таблица 20). В обеих группах не обнаружено и статистически значимой динамики С-РБ и ФБГ.

Таблица 20.

Влияние терапии периндоприлом на маркеры хронического воспаления, окислительного стресса, теломеразную активность

Дельта (до-после)	Периндоприл	p*	Другие АГП	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
МДА, мкмоль/л, M±m	0,03±0,3	0,923	0,3±0,3	0,327
АТ, M±m	-0,01±0,07	0,883	-0,09±0,07	0,233

Примечание: p* при сравнении показателей до-после лечения периндоприлом, p** при сравнении показателей до-после лечения другими АГП.

Явные положительные результаты воздействия терапии периндоприлом на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки еще раз свидетельствуют о возможности его приоритетного использования у лиц с повышенной жесткостью артерий или ФР ее развития.

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

Приверженность лечению atorвастатином к концу года сохранили 45 человек. Полное повторное обследование прошли 44 в группе atorвастатина и 38 человек в группе, не получавшей atorвастатин. Исходно группы не отличались по возрасту, полу, статусу курения, уровню АД, биохимическим показателям, за исключением более высоких показателей ОТ (p=0,002), ТГ (p=0,042) и НОМА (p=0,002) в группе atorвастатина. Исходные параметры хронического воспаления, окислительного стресса, АТ также не отличались. Динамика изучаемых показателей представлена в таблицах 21 и 22.

Таблица 21.

Влияние терапии atorвастатином на основные клинические показатели, параметры состояния сосудистой стенки

Дельта (до-после)	Аторва	p*	Контроль	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, М±m	-0,6±0,2	0,012	0,04±0,1	0,744
ХСЛВП, ммоль/л, М±m	0,10±0,06	0,087	0,09±0,05	0,063
ТГ, ммоль/л, М±m	-0,42±0,19	0,03	0,03±0,09	0,743
АпоА1, мг/дл, М±m	24,0±7,7	0,004	6,9±5,7	0,236
АпоВ, мг/дл, М±m	-35,9±7,1	<0,001	-10,7±3,4	0,003
НОМА, М±m	-0,9±0,5	0,049	-0,3±0,1	0,047
Мочевина, ммоль/л, М±m	-0,7±0,3	0,016	-0,4±0,2	0,066
СРПВ, м/с, М±m	-0,5±0,4	0,207	-0,7±0,2	0,002
ТКИМ, мм, М±m	-0,01±0,03	0,646	-0,03±0,02	0,101
АСБ, (n), М±m	0,22±0,13	0,108	0,06±0,09	0,481
ЭЗВД, %, М±m	0,8±0,9	0,341	0,8±0,7	0,291

Примечание: р* при сравнении показателей до-после лечения аторвастатином, р** при сравнении показателей до-после в группе контроля.

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 свидетельствует, вероятно, об эффекте модификации образа жизни. 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. Как мы видим (таблица 22), 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.

Таблица 22.

Влияние терапии аторвастатином на маркеры хронического воспаления, окислительного стресса, теломеразную активность

Дельта (до-после)	Аторвастатин	р*	Контрольная группа	р**
СРБ, мг/л, М±m	-1,2±1,4	0,38	-0,5±0,7	0,478
ФБГ, г/л, М±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, М±m	0,30±0,05	<0,001	-0,1±0,5	0,160

Примечание: р* при сравнении показателей до-после лечения аторвастатином, р** при

сравнении показателей до-после в группе контроля.

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 ($r = -0,18$, $p = 0,031$). Как и на фоне терапии периндоприлом мы констатируем неожиданный эффект-повышение ИЛ-6. Известно, что повышение экспрессии ИЛ-6 у здоровых лиц может быть направлено на защиту организма от вредных внешних воздействий, восстановление гомеостаза, нормализацию метаболизма. Подтверждением тому могут служить результаты работы (Pal, V., 2014), когда под влиянием такого физиологического стимула как физическая нагрузка наблюдалось повышение уровня ИЛ-6, следствием чего было улучшение инсулинчувствительности тканей. Следует еще раз подчеркнуть, что в нашем исследовании речь идет о повышении ИЛ-6 в рамках референсных значений. 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 АД мы провели корреляционный анализ связи динамики АД и динамики некоторых изучаемых показателей (таблица 23).

Таблица 23.

Связь теломеразной активности 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 СРБ, 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

Динамика АД не была связана с динамикой других показателей. Независимое влияние терапии аторвастатином на динамику АД было подтверждено и результатами многофакторного регрессионного анализа (таблица 24).

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа с АТ как зависимой переменной

Предиктор	$\beta \pm S.E.$	P	Model R²
Интерсерт	0,609±0,405	0,139	0,1269
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	0,559	
Δ ФБГ	-0,091±0,127	0,410	
Δ Мочевины	-0,052±0,063	0,407	

Можно говорить об обнаружении нового независимого плеiotропного эффекта аторвастатина – модуляции АТ. Надо отметить, что работ, посвященных изучению влияния статинов на биологию теломер, крайне мало, и в них показана способность терапии статинами предупреждать укорочение теломер как непосредственно, так и поддерживая стабильность шелтеринового комплекса и повышая АТ (Saliques, S., 2012, Voccardi, V., 2013). Впервые подобный результат получен в результате проведения рандомизированного исследования.

ВЫВОДЫ

1. У людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний принадлежность к старшей возрастной группе (средний возраст 61,1±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 (в 19,5% и 46,5% случаев, соответственно), так и совместно (в 34% случаев). 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 гипертензия 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 таких факторов, как нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на скорость распространения пульсовой волны.
в) В младшей возрастной 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Стражеско, И. Д.** Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – N 11(4). – С. 93-100.
2. Акашева, Д. У. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения / Д. У. Акашева, **И. Д. Стражеско**, Е. Н. Дудинская, Е. В. Найденко, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – N 12(1). – С. 88-94.
3. Акашева, Д. У. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, **И. Д. Стражеско**, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – N 12(4). – С. 86-90.
4. Дудинская, Е. Н. Роль инсулинорезистентности и её коррекции в процессах сосудистого старения / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева, **И. Д. Стражеско**, Д. У. Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – N 9(2). – С. 163-170.
5. Бойцов, С. А. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов / С. А. Бойцов, **И. Д. Стражеско**, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, А. С. Кругликова, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – N 12(4). – С. 91-97.
6. **Стражеско, И. Д.** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и старение сосудов / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, А. С. Кругликова, О. Н. Ткачева, В. С. Пыхтина // Кардиология. – 2013. – N 7. – С. 78-84.
7. Кругликова, А. С. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения / А. С. Кругликова, **И. Д. Стражеско**, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, В. С. Пыхтина, Е. Н. Дудинская, О. Ю. Исайкина, Н. В. Шарашкина, И. Н. Озерова, В. А. Выгодин, Н. В. Гомыранова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – N 13(3). – С. 11-17.
8. **Стражеско, И. Д.** Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, Н. В. Гомыранова, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N 6(110). – С. 30-34.
9. Акашева, Д. У. Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, **И. Д. Стражеско**, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – N 12(5). – С. 91-96.
10. Дудинская, Е. Н. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения / Е. Н. Дудинская, Н. В. Браилова, **И. Д. Стражеско**, Д. У. Акашева, О. Н. Ткачева, М. В. Шестакова // Профилактическая медицина. – 2014. – N 17(2). – С. 35-41.
11. Браилова, Н. В. Связь клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Н. В. Браилова, Е. Н. Дудинская, **И. Д. Стражеско** и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – N 13. – С. 20–21.
12. 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, О. Н. Ткачева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – N 10(3). – С. 312-316.

13. Дудинская, Е. Н. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева, М. В. Шестакова, Н. В. Браилова, **И. Д. Стражеско**, Д. У. Акашева, О. Ю. Исайкина, М. С. Покровская, Н. В. Шарашкина, С. А. Бойцов // Сахарный диабет. – 2014. - N 3. – С. 31–38.
14. Гомыранова, Н. В. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов / Н. В. Гомыранова, В. А. Метельская, О. Н. Ткачева, И. Н. Озерова, Н. В. Перова, **И. Д. Стражеско** // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. - N 4(17). – С. 14-19.
15. Плохова, Е. В. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? / Е. В. Плохова, Д. У. Акашева, О. Н. Ткачева, **И. Д. Стражеско**, Е. Н. Дудинская, А. С. Кругликова, В. С. Пыхтина, М. В. Агальцов, Н. В. Шарашкина, Н. В. Браилова, Д. А. Скворцов, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – N 2. – С. 52-57.
16. Акашева, Д. У. Возрастные изменения диастолической функции миокарда левого желудочка, уровня Nt-proBNP и изучение их связи с длиной теломер лейкоцитов / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, О. Н. Ткачева, **И. Д. Стражеско**, А. С. Кругликова, В. С. Пыхтина, Е. Н. Дудинская, Д. А. Скворцов, Л. В. Егшатын, Н. В. Браилова, М. В. Агальцов, И. Н. Озерова, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Кардиология. – N 201555(5). – С. 59-65.
17. **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. - N 7. – С. 89-96.
18. Браилова, Н. В. Длина теломер, активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Н. В. Браилова, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева, М. В. Шестакова, **И. Д. Стражеско**, Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, В. С. Пыхтина, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Проблемы эндокринологии. – 2016. - N 62. – С. 16–24.
19. Пыхтина, В. С. Взаимосвязь функции почек с длиной теломер и маркерами воспаления у пациентов без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний / В. С. Пыхтина, **И. Д. Стражеско**, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, В. А. Выгодин, Е. В. Плохова, А. С. Кругликова, С. А. Бойцов // Успехи геронтологии. – 2016. – N 29. – С. 79-85.
20. **Стражеско, И. Д.** Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, И. Н. Озерова, М. С. Покровская, В. А. Выгодин, Д. А. Скворцов, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – N 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 1 / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, Н. В. Шарашкина, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – N 12. – С. 118-128.

22. **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, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, Н. В. Шарашкина, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - N 12. – С. 244-252.
23. Дудинская, Е. Н. Роль вариабельности гликемии в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Н. Дудинская, Н. В. Браилова, О. Н. Ткачева, **И. Д. Стражеско**, Н. В. Шарашкина, О. Ю. Исайкина, И. Н. Озерова, Д. А. Скворцов, Д. П. Василькова, С. А. Бойцов, М. В. Шестакова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - N 16(3). – С. 39-45.
24. 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, Н. В. Шарашкина, В. А. Выгодин, Е. В. Плохова, С. А. Бойцов // Клиническая практика. – 2017. - N 2. – С. 11-20.
25. Скворцов, Д. А. Теломеразная активность в мононуклеарных клетках периферической крови как универсальная шкала для количественной оценки активации теломеразы на примере заболеваний печени / Д. А. Скворцов, М. А. Ежова, Ю. Э. Лурье, А. В. Метелин, **И. Д. Стражеско**, Е. Н. Дудинская, М. А. Калинина, М. Э. Зверева, О. А. Донцова, Э. Ф. Ким // Доклады Академии наук. – 2015. - N 462(4). – С. 484-487.
26. **Strazhesko, I.** Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases / I. Strazhesko, O. Tkacheva, S. Boytsov et al. // PLoS One. – 2015. - Vol. 10(8). – P. 0136676.
27. Dudinskaya, E. N. Short telomere length is associated with arterial aging in patients with type 2 diabetes mellitus / E. N. Dudinskaya, O. N. Tkacheva, M. V. Shestakova, N. V. Brailova, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, O. Y. Isaykina, N. V. Sharashkina, D. A. Kashtanova, S. A. Boytsov // Endocrine Connections. – 2015. – Vol. 6(1) P. 15-0041.
28. Akasheva, D. U. Age-Related Left Ventricular Changes and Their Association with Leukocyte Telomere Length in Healthy People / D. U. Akasheva, E. V. Plokhova, O. N. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, E. N. Dudinskaya, A. S. Kruglikova, V. S. Pykhtina, N. V. Brailova, I. A. Pokshubina, N. V. Sharashkina, M. V. Agaltsov, D. A. Skvortsov, S. A. Boytsov // PLoS ONE. - 2015. - Vol. 10(825).
29. **Strazhesko, I. D.** Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases / I. D. Strazhesko, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, E. N. Dudinskaya, E. V. Plokhova, V. S. Pykhtina, A. S. Kruglikova, N. V. Kokshagina, N. V. Sharashkina, M. V. Agaltsov, D. A. Kashtanova, V. A. Vygodin, I. N. Ozerova, D. A. Skvortsov, D. Vasilkova, S. A. Boytsov // Frontiers in pharmacology. – 2016. - Vol. 7. – P. 347.
30. Scuteri, A. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: a mosaic still to be interpreted / A. Scuteri, O. H. Franco, H. Völzke, M. H. Shin, S. S. Kweon, E. Rietzschel, L. Ryliškytė, **I. Strazhesko**, C. H. Chen, E. G. Lakatta, P. M. Nilsson // Atherosclerosis. - 2016. – Vol. 255. – P. 11-16.
31. Fedintsev, A. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age / A. Fedintsev, D. Kashtanova, O. Tkacheva, **I.**

- Strazhesko**, A. Kudryavtseva, A. Baranova, A. Moskalev // AGING-US. - 2017. – Vol. 9. – P. 1280-1292.
32. **Strazhesko, I. D.** Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases / I. D. Strazhesko, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, E. N. Dudinskaya, E. V. Plokhova, V. S. Pykhtina, A. S. Kruglikova, N. V. Brailova, N. V. Sharashkina, D. A. Kashtanova, O. Y. Isaykina, M. S. Pokrovskaya, V. A. Vygodin, I. N. Ozerova, D. A. Skvortsov, S. A. Boytsov // *Frontiers in genetics*. - 2017. - Vol. 15;8. – P. 198.
 33. Nilsson, P. M. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies / P. M. Nilsson, S. Laurent, P. G. Cunha, M. H. Olsen, E. Rietzschel, O. H. Franco, L. Ryliškytė, **I. Strazhesko**, C. Vlachopoulos, C. H. Chen, P. Boutouyrie, F. Cucca, E. G. Lakatta, A. Scuteri // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36(12). – P. 2340-2349.
 34. Dudinskaya, E. N. Vascular aging may contribute to telomere length in patients with t2dm / E. N. Dudinskaya, N. V. Brailova, **I. D. Strazhesko** et al. // *Artery Research*. - 2013. – Vol. 7(3-4). – P. 166–166.
 35. Plokhova, E.V. Association of type 2 diabetes with leukocyte telomere length and cardiovascular aging / E. V. Plokhova, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, **I. D. Strazhesko**, A. S. Kruglikova, E. N. Dudinskaya, S. A. Boytsov // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 452.
 36. Akasheva, D.U. Age-related changes in the heart in association with Leukocyte Telomere Length / D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, E. V. Plokhova, A. S. Kruglikova, E. N. Dudinskaya, S. A. Boytsov // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 452.
 37. Akasheva, D.U. Association of leukocyte telomere length with left ventricular diastolic dysfunction in the aging heart / D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, E. V. Plokhova, **I. D. Strazhesko**, A. S. Kruglikova, E. N. Dudinskaya, N. V. Kokshagina, N. V. Gomyranova, S. A. Boytsov // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2013. – Vol. 20(1). – P. 76.
 38. **Strazhesko, I.** Arterial Stiffness is Associated With Telomere Length and Glucose Metabolism / I. Strazhesko, O. Tkacheva, A. Kruglikova, D. Akasheva, E. Plokhova, E. Dudinskaya, O. Isaykina, M. Pokrovskaya, V. Vygodin, S. Boytsov // *Circulation*. - 2013. – Vol. 128 (22). – P. 101-102.
 39. Kruglikova, A.S. Genetic factors vs cardiovascular risk factors. What is more significant in vascular aging? / A. S. Kruglikova, **I. D. Strazhesko**, E. V. Plokhova, V. S. Pyhtina, D. U. Akasheva, O. U. Isaykina, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov // *Artery Research*. – 2013. - Vol.7 (3). – P. 129.
 40. Pykhtina, V. Serum urea is a new biomarker of cellular and vascular aging / V. Pykhtina, **I. Strazhesko**, D. Akasheva, A. Kruglikova, E. Plokhova, O. Isaykina, O. Tkacheva, S. Boytsov // *Artery Research*. – 2013. – Vol. 3(7). – P. 138.
 41. Brailova, N. V. Vascular and cellular ageing in patients with type 2 diabetes mellitus / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, M. V. Shestakova, Y. A. Brailov, M. S. Pokrovskaya // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 47.
 42. Dudinskaya, E. N. The role of telomere biology and diabetes mellitus in vascular aging / E. N. Dudinskaya, N. V. Brailova, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63(12). – P. 2136.

43. Plokhova, E. Age-related changes in left ventricular structure and function and their relationship to the cellular senescence / E. Plokhova, D. Akasheva, O. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, A. Kruglikova, V. Pikhtina, E. Dudinskaya, N. Brailova, I. Ozerova, S. Boytsov // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 334.
44. Plokhova, E. V. Insulin resistance is associated with cardiac aging and shorter leukocyte telomere length / E. V. Plokhova, D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, A. S. Kruglikova, V. S. Pikhtina, E. N. Dudinskaya, I. N. Ozerova, N. V. Brailova, S. A. Boytsov // *European Heart Journal*. – 2014. – N 35(1). – P. 277.
45. Brailova, N. V. Protective effect of telomere length in patients with type 2 diabetes mellitus / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, **I. D. Strazhesko**, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 505.
46. Dudinskaya, E. N. Telomere biology and vascular aging in patients with T2DM / E. N. Dudinskaya, N. V. Brailova, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, O. Y. Isaykina, N. V. Sharashkina, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov // *European journal of preventive cardiology*. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 114.
47. Brailova, N. V. Vascular aging, telomere biology, oxidative stress and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, M. S. Pokrovskaya, O. N. Tkacheva, V. S. Pykhtina, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 329.
48. Brailova, N. V. Telomere biology and vascular ageing in patients with T2DM / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, M. S. Pokrovskaya, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova, V. A. Vigodin // *Endocrine Abstracts*. – 2015. – Vol. 37. – P. 12.05.
49. Brailova, N. V. Telomere Length, Telomerase Activity And Vascular Aging / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, V. S. Pikhtina, E. V. Plokhova, **I. D. Strazhesko**, D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132(3). – P. 12022.
50. Brailova, N. V. Telomere length, vascular aging and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus / N. V. Brailova, E. N. Dudinskaya, **I. D. Strazhesko**, E. V. Plokhova, D. U. Akasheva, O. N. Tkacheva, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59(1). – P. 1081.
51. Dudinskaya, E. N. Association of subclinical atherosclerosis with telomere length and glycemic variability / E. N. Dudinskaya, M. V. Shestakova, N. V. Brailova, O. N. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, S. A. Boytsov // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – P. 2092.
52. Plokhova, E. V. Advanced glycation end-products and telomere shortening contribute to cardiac aging: the relationship with myocardial strain / E. V. Plokhova, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, **I. D. Strazhesko**, E. N. Dudinskaya, S. A. Boytsov // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38(1). – P. 3995.
53. Dudinskaya, E. N. Arterial structure is associated with telomere length and glycemic variability in diabetic patients without heart failure / E. N. Dudinskaya, N. V. Brailova, O. N. Tkacheva, **I. D. Strazhesko**, S. A. Boytsov, M. V. Shestakova // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19(1). – P. 293.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония	МДА - малоновый диальдегид
АГП - антигипертензивные препараты	Мед - медиана
АД – артериальное давление	НКв - нижняя квартиль
АО - абдоминальное ожирение	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АМ – альбумин в моче	ОАК –общеклинический анализ крови
апоА1 - аполипротеин А1	ОБ - окружность бедер
апоВ - аполипротеин В	ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест
АРП – активность ренина плазмы	ОЖ - ожирение
АСБ – атеросклеротическая бляшка	ОС - окислительный стресс
АТ - активность теломеразы	ОСА – общая сонная артерия
АТII - ангиотензин II	ОТ - окружность талии
АУ - альбуминурия	ОХС - общий холестерин
АФК - активные формы кислорода	ОШ - отношение шансов
ВКв - верхняя квартиль	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ГГН - гипергликемия натощак	РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ГМК - гладкомышечные клетки	РКС - репликативное клеточное старение
ГН - глюкозы плазмы натощак	САД – систолическое артериальное давление
ГТГ – гипертриглицеридемия	СД - сахарный диабет
ГХС - гиперхолестеринемия	СД2 - сахарный диабет 2 типа
Г2Ч – уровень постпрандиальной глюкозы при проведении ОГТТ	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ДАД – диастолическое артериальное давление	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ДИ - доверительный интервал	СРПВ - скорость распространения пульсовой волны
ДТ - длина теломер	С-РБ - С-реактивный белок
ДТЛ - ДТ лейкоцитов	СО – стандартное отклонение
и-АПФ- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ИБС - ишемическая болезнь сердца	СТГ - соматотропный гормон
ИЛ - интерлейкин	ТГ - триглицериды
ИМТ - индекс массы тела	ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа
ИПФР-1 - инсулиноподобный фактор роста	ТТГ - тиреотропный гормон
ИР – инсулинорезистентность	ФБГ - фибриноген
ИРИ – иммунореактивный инсулин	ФВБ - фактор фон Виллебранда
Лп(а) - липопротеин(а)	ЭЗВД-эндотелий-зависимая вазодилатация
ФР - фактор риска	ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс
ХБП - хроническая болезнь почек	ЭХО-КГ - эхо-кардиография
ХВВ - хроническое вялотекущее воспаление	НbА1с - гликированный гемоглобин
ХСЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности	m - ошибка среднего
ХСЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности	M – среднее значение
ЭД - эндотелиальная дисфункция	NT-proBNP - N-концевой фрагмент proBNP
	NYHA - Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов