

На правах рукописи

Дудинская Екатерина Наильевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ
СТЕНКИ И РЕПЛИКАТИВНОЕ КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ ПРИ
РАЗЛИЧНОЙ ИНСУЛИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва

2022

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Шестакова Марина Владимировна

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

Виллевалде Светлана Вадимовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии

Доктор медицинских наук

Маркова Татьяна Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), г. Самара, Россия

Защита состоится «___» _____ года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

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

Автореферат разослан «___» _____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор



Ларина Вера Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Современная демографическая ситуация в мире и в России характеризуется стремительным увеличением популяции лиц пожилого и старческого возраста. Несмотря на рост продолжительности жизни, длительность активного долголетия не стремится к увеличению. Одной из причин и важнейшей проблемой современного мира, помимо старения населения, является увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД 2), который неизбежно рано или поздно приводит к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с этим микро- и макрососудистым осложнениям, ухудшает течение и прогноз ССЗ и занимает одно из ведущих мест в структуре смертности населения.

Изменения стенки артерий на фоне СД 2 включают в себя повышение жесткости артерий, увеличение толщины стенки артерий – в первую очередь за счет утолщения интимы, появление признаков субклинического атеросклероза, эндотелиальную дисфункцию. Важнейшими пусковыми механизмами этих патологических процессов, связанных с нарушениями углеводного обмена, являются нарастание степени окислительного стресса, хронического воспаления и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ).

Не исключено, что ключевую роль в изменениях стенки артерий играет не только хроническая гипергликемия, но и инсулинорезистентность (ИР), которая путем активации и усиления окислительного стресса и хронического воспаления индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки, формируя основу для развития ССЗ. Кроме того, в условиях ИР происходит снижение пула эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), что является одной из важнейших причин редукции репаративных процессов в эндотелии при его повреждениях и еще более усугубляет хронические дегенеративные состояния.

Вероятно, одной из причин разной скорости сосудистых изменений у лиц с ИР и СД 2 является изначально различная «генетическая защищенность» сосудистой стенки от воздействия внешних повреждающих факторов. В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяется изучению роли репликативного клеточного старения в развитии изменений сосудистой стенки. Биомаркерами клеточного старения являются длина теломер (ДТ) и активность фермента теломеразы (АТ). Оба показателя составляют понятие «биология теломер». В работе Blackburn E. (2006), лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2009 год «за открытие механизмов защиты хромосом теломерами и фермента теломеразы», теломеры были названы «молекулярными часами», определяющими продолжительность жизни клеток. Основная функция фермента теломеразы – синтез теломерной ДНК на концах хромосом с использованием своего РНК-компонента в качестве матрицы. В экспериментальных и клинических исследованиях были получены данные о том, что ДТ в лейкоцитах отражает ДТ в стволовых клетках и соответствуют ДТ в

эндотелиальных прогениторных клетках, и это позволяет рассматривать данный параметр как биомаркер старения сосудов.

Важным нерешенным вопросом можно считать вопрос, что в большей степени связано с ускоренными изменениями сосудов при нарушениях углеводного обмена – репликативное клеточное старение или воздействие гипергликемии и ИР? Вероятно, гиперинсулинемия, может сенсibilизировать гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию, развитию атеросклероза и ускоренным сосудистым изменениям. Но механизм этих взаимосвязей до конца не ясен.

Существенную роль в развитии инволютивных изменений сосудистой стенки играет не только гипергликемия, но и накопление КППГ, которые в большей степени, чем хроническая гипергликемия, способствуют активации окислительного стресса и дисфункции эндотелия. В результате накопления КППГ вследствие повышения уровня метаболитов глюкозы – гликотоксинов происходит снижение эластичности артерий и увеличение жесткости сосудистой стенки. Дальнейшее изучение роли гликотоксинов в развитии изменений стенки сосудов при СД 2 и ИР, особенно их взаимосвязи с биологией теломер, представляет несомненный научный интерес.

В поисках возможностей замедления возрастных изменений стенки артерий ученые обратились к изучению возможности воздействия на биологию теломер – в первую очередь на модуляцию АТ. В этом отношении довольно перспективным является использование лекарственных препаратов с доказанным плеiotропным действием на метаболические механизмы старения клеток и тканей при ИР и СД 2: бигуанидов и инкретинов.

Перспективным методом профилактики сосудистого старения у пациентов с СД 2 может быть коррекция углеводного обмена с помощью препаратов нового поколения – ингибиторов фермента дипептилпептидазы 4 типа (иДПП-4). Показано уникальное протективное воздействие вилдаглиптина на артериальную стенку, его роль в профилактике атеросклероза сосудов и снижении степени хронического воспаления. Можно предположить, что снижение ИР с помощью терапии метформином, с одной стороны, и коррекция хронической гипергликемии с помощью терапии вилдаглиптином, с другой стороны, приводит к увеличению АТ, тем самым предупреждая ускоренное укорочение теломер. Однако работ, посвященных этому вопросу, нами не найдено.

Степень разработанности темы исследования

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудистой стенки, но скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма.

В последние годы в мировой литературе встречаются научные работы, позволяющие судить о связи укорочения теломер с развитием ССЗ при наличии СД 2.

Однако до сих пор неизвестно, с чем первоначально связано изменение артериальной стенки у пациентов с СД 2: с воздействием диабета или с запрограммированными патологическими процессами на молекулярном и клеточном уровнях. При этом более длинные теломеры способствуют улучшенной и ускоренной репарации эндотелия, нивелируя таким путем последствия хронической гипергликемии при СД 2. Особенно важным и малоизученным представляется вопрос о взаимосвязи ИР и биологии теломер. ИР, будучи связана с выраженностью процессов хронического воспаления, может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональности. Связь ИР и изменений стенки артерий с учетом маркеров репликативного клеточного старения практически не изучалась в клинических работах и представляет научный интерес.

В последние годы в мировой научной литературе большой интерес вызывает изучение влияния дефицита витамина D на риск развития и прогноз многих хронических неинфекционных заболеваний. Новые данные демонстрируют роль витамина D не только в регуляции уровня кальция, но и в нивелировании хронического системного воспаления, улучшения инсулиночувствительности тканей к инсулину, снижению риска развития СД 2, ожирения и аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, некоторых кардиометаболических факторов риска и ССЗ. Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД 2 и ИР, и их взаимосвязи с биологией теломер, представляется довольно актуальным.

Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения была продемонстрирована в работе Vogaska I., где было установлено, что репарация митохондрий происходит в ответ не только на ограничение калорийности питания, но и в ответ на прием метформина - препарата, снижающего ИР. Последние исследования *in vitro* показывают, что отчасти этот положительный эффект может быть связан с поддержанием ДТ.

Современные данные подтверждают связь биомаркеров репликативного клеточного старения с изменениями стенки артерий и риском развития ССЗ. У лиц с короткими теломерами риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) значимо выше, чем у людей с более длинной ДТ. По некоторым данным, АТ является гораздо более чувствительным маркером риска развития ССЗ, чем ДТ. Однако механизм этих взаимосвязей при наличии ИР и СД 2 до конца не ясен и недостаточно изучен.

Таким образом, современная клиническая медицина нуждается в новых подходах, расширяющих понимание роли ИР и СД 2 в изменении параметров репликативного клеточного старения и морфофункционального состояния сосудистой стенки. Поскольку ИР является важным фактором в развитии изменений стенки артерий и биологии теломер, именно она представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств.

Цель исследования

Комплексное изучение связи состояния углеводного обмена, сосудистой стенки, маркеров репликативного клеточного старения у лиц с различной чувствительностью к инсулину, определение новых возможностей профилактики изменений артериальной стенки у лиц с СД 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить связь параметров морфофункционального состояния магистральных артерий, характеризующих артериальную жесткость и субклинический атеросклероз (СРПВ, ЭЗВД, ТКИМ, кол-во АСБ), с показателями углеводного обмена у лиц с различной инсулиночувствительностью.

2. Изучить связь параметров углеводного обмена с длиной теломер и активностью теломеразы у лиц с различной инсулиночувствительностью.

3. Изучить связь параметров морфофункционального состояния магистральных артерий, характеризующих артериальную жесткость и субклинический атеросклероз с длиной теломер и активностью теломеразы у лиц с различной инсулиночувствительностью.

4. Изучить связь между уровнем гликотоксинов, с параметрами морфофункционального состояния магистральных артерий и длиной теломер, активностью теломеразы у лиц с различной инсулиночувствительностью.

5. Изучить связь показателей хронического воспаления и окислительного стресса с параметрами морфофункционального состояния магистральных артерий и длиной теломер, активностью теломеразы у лиц с различной инсулиночувствительностью.

6. Изучить связь уровня витамина D с параметрами морфофункционального состояния магистральных артерий с длиной теломер, активностью теломеразы у лиц с различной инсулиночувствительностью.

7. Изучить влияние монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии (метформин и вилдаглиптин) в течение 12 месяцев на жесткость и атеросклеротические изменения магистральных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

8. Определить предикторы смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смертность, реваскуляризация миокарда и периферических артерий) у лиц с различной инсулиночувствительностью по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение морфофункционального состояния сосудистой стенки у пациентов с различной инсулиночувствительностью. При этом в числе первых была изучена роль биологии теломер в развитии морфофункциональных изменений сосудистой стенки у пациентов с различной инсулиночувствительностью.

Впервые доказано, что морфофункциональные изменения артериальной стенки, выраженность степени хронического воспаления и окислительного стресса минимальны у лиц с инсулинорезистентностью, «длинными» теломерами и «низкой» активностью теломеразы и сравнимы с таковыми показателями здоровых людей.

Впервые установлена независимая взаимосвязь активности теломеразы с жесткостью артериальной стенки.

Впервые изучена взаимосвязь уровня гликотоксина с морфофункциональным состоянием магистральных артерий, длиной теломер и активностью теломеразы у пациентов с различной инсулиночувствительностью.

Впервые была изучена взаимосвязь недостаточности и дефицита витамина D3 с морфофункциональным состоянием магистральных артерий, длиной теломер и активностью теломеразы у пациентов с различной инсулиночувствительностью.

Впервые было изучено влияние монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии (метформин и вилдаглиптин) на активность теломеразы и морфофункциональное состояние сосудистой стенки. Впервые в рандомизированном исследовании был доказан новый плеiotропный эффект комбинации двух сахароснижающих препаратов – вилдаглиптина и метформина – повышение активности теломеразы.

Впервые был проведен анализ выживаемости пациентов с различной инсулиночувствительностью в зависимости от биологии теломер и от морфофункционального состояния стенки артерий. Установлен независимый предиктор общей смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 0,9 мм.

Практическая значимость

- Работа является отражением новых, трансляционных подходов в профилактической эндокринологии. Дополняет и развивает концепцию ускоренного сосудистого старения при ИР и СД 2, определяет как основные факторы риска, так и факторы «анти-риска» метаболически-зависимых изменений стенки магистральных артерий.

- Расширяет представления об ИР и создает предпосылки для создания новой концепции снижения риска развития СД 2 и его осложнений, основанной на улучшении процессов репарации и защиты сосудистой стенки.

- Определяет основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики ускоренного сосудистого старения как при наличии ИР, так и при СД 2.

- Позволяет выделить среди пациентов с СД 2 группу лиц, нуждающихся в более агрессивном контроле углеводного обмена и определить новые мишени терапевтического воздействия для предупреждения ранних, ускоренных морфофункциональных изменений стенки артерий и раннего развития ССЗ у пациентов с ИР и СД 2.

- Демонстрирует новые плейотропные эффекты некоторых сахароснижающих препаратов, что может явиться основанием для расширения показаний к их применению. Помогает разработать принципы индивидуальной профилактики ССЗ у лиц с различной степенью нарушений углеводного обмена и СД 2.
- Определяет новые предикторы общей смертности и сердечно-сосудистых событий в виде степени ИР, дефицита витамина D, наличия «очень коротких» теломер и утолщения КИМ более 0,9 мм.
- Создает обоснованные предпосылки для будущих крупных исследований, посвященных изучению старения артериальной стенки при различных нарушениях углеводного обмена.

Методология и методы исследования

Методология и методы исследования основаны на комплексной оценке клинических, анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик пациентов с разной степенью выраженности ИР. Исследование проведено в 4 этапа: скрининг, одномоментное исследование, проспективное исследование, проспективное наблюдение. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Произведена корректная статистическая обработка результатов. Выполнена динамическая оценка результатов лечения и оценка предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (5-ти летнее наблюдение).

Положения, выносимые на защиту

1. Изучаемые изменения сосудистой стенки (увеличение СРПВ, утолщение КИМ, появление АСБ, увеличение ЦАД) являются метаболически-ассоциированными, зависят от степени ИР и ухудшаются по мере ее усугубления.
2. Биомаркеры репликативного клеточного старения (ДТ и АТ) являются метаболически-зависимыми и снижаются по мере усугубления ИР и выраженности нарушений углеводного обмена.
3. Процессы атеросклероза и артериосклероза при ИР и СД 2 зависят от биологии теломер (ДТ и АТ), их выраженность увеличивается по мере повышения степени ИР. Самые неблагоприятные показатели ремоделирования стенки артерий выявляются при сочетании СД 2, «короткой» ДТ и «низкой» АТ.
4. Наличие «длинных» теломер и «высокой» АТ является протективным фактором для стенки артерий как при ИР, так и при СД 2.
5. Содержание гликотоксинов увеличивается по мере нарастания инсулинорезистентности и гипергликемии и зависит от параметров углеводного обмена (индекс НОМА-IR, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина). Не выявлена связь гликотоксинов с ДТ и АТ.

6. Выраженность процессов хронического воспаления и окислительного стресса связана с процессами укорочения ДТ и снижения АТ.

7. Взаимосвязь окислительного стресса и атеросклероза ослабевает по мере роста ИР, а взаимосвязь хронического воспаления и артериосклероза возрастает по мере усиления ИР и особенно выражена при СД 2.

8. Дефицит витамина D ассоциирован с нарушениями углеводного обмена и определяет наличие артериосклероза при ИР.

9. Комбинированная терапия с применением вилдаглиптина и метформина оказывает независимое от сахароснижающего положительное влияние на жесткость артериальной стенки и привела к повышению АТ.

10. Наличие атеросклероза (утолщение КИМ более 0,9 мм) является независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет.

Степень достоверности результатов исследования

Доказательная база основана на результатах обследования, лечения и наблюдения 305 пациентов с разной степенью выраженности ИР. Проведено комплексное исследование с использованием биохимических, молекулярных, иммуноферментных, генетических методов диагностики. 50 пациентам с СД 2 проведено комплексное лечение с использованием различных схем сахароснижающей терапии. В дальнейшем проводилось 5-летнее наблюдение групп пациентов для определения предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием современных клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных методик сбора и обработки исходной информации и результатов исследования, корректными сроками динамического и проспективного наблюдения пациентов, статистическим анализом полученных данных с применением современных средств обработки.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих конференциях:

- VI Всероссийский диабетологический конгресс, 19-22 мая 2013. Москва
- ARTERY 13, Лондон, Великобритания, 17-19 октября 2013
- АНА scientific sessions 2013, Даллас, США, 16 ноября 2013 – 20 ноября 2018
- II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии», 25-28 мая 2014. Москва
- EuroPRevent, Амстердам, Нидерланды, 8-10 мая 2014

- Научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика», 11 июня 2014. Москва
- European Congress of Cardiology, Барселона, Испания, Испания, 30 августа – 3 сентября 2014
- 50th EASD Annual Meeting, 15-19 сентября 2014, Вена, Австрия
- The Ageing Summit, 10-12 февраля 2015, Лондон, Великобритания
- Научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика 2015», 11 июня 2015, Москва
- European society of cardiology congress, 28 августа – 2 сентября 2015, Лондон, Великобритания
- АНА scientific sessions, 7-11 ноября 2015, Орландо, США
- Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 11-13 мая 2016, Москва
- 52th EASD Annual Meeting, 12-16 сентября 2016, Мюнхен, Германия
- 18 Конгресс «Сердечная недостаточность», 9-10 декабря 2016, Москва
- II Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии, 27-28 апреля 2017. Москва
- Heart Failure 2017 - 4th World Congress on Acute Heart Failure, 29 апреля – 2 мая 2017. Париж, Франция
- ESC Congress 2017, 26-30 августа 2017. Барселона, Испания
- International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, 22 сентября 2017. Ницца, Франция
- XXI форум «Национальные дни лабораторной медицины России – 2017», 20-22 сентября 2017. Москва
- IV Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии, 21-22 декабря 2017. Москва
- V Всероссийский Съезд геронтологов и гериатров с международным участием, 20 апреля 2018. Москва
- Heart Failure & World Congress on Acute Heart Failure, Австрия, 26-29 мая 2018. Вена
- European Congress of Cardiology, 27 августа 2018. Мюнхен, Германия
- III Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием. 16-20 мая 2019. Москва
- European Congress of Cardiology, 28 августа 2019, Париж, Франция
- 15th EuGMS Congress, 25-27 сентября 2019. Краков, Польша
- II Всероссийский форум «Россия – территория заботы», 10-11 октября 2019. Москва

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на заседании апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической

медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 24 февраля 2019 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в определении цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Анализ литературы, предшествующий каждому этапу работы, полностью выполнен автором диссертации. Автор принимала непосредственное участие в наборе и анализе материала на всех этапах проведения научно-практического исследования: проводила отбор и обследование пациентов, определяла показания к проведению сахароснижающей терапии, провела сбор, систематизацию и статистическую обработку полученных результатов, подготовила статьи по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.31. Геронтология и гериатрия и 3.1.19. Эндокринология. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальностей 3.1.31 – Геронтология и гериатрия и 3.1.19 – Эндокринология, а именно пунктам 2, 3, 4, 6, 7, 8 специальности «Геронтология и гериатрия» и пунктам 2, 4, 5, 6 специальности «Эндокринология»

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в практическую работу врачей эндокринологов, кардиологов, терапевтов и гериатров консультативно-диагностических и стационарных отделений ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ КДП № 121 ДЗМ. Материалы диссертации используются при обучении ординаторов, курсантов на кафедре болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и на кафедре диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 45 научных работ, 25 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных научных результатов диссертации. 6 научных работ и 14 тезисов опубликованы в зарубежных журналах баз данных Web of Science и Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 283 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 14 рисунками. Список литературы содержит 460 источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 305 пациентов из числа обратившихся в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России) с июня 2012 г. по октябрь 2013 г.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК №08-08/12 от 18.09.2012 г). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

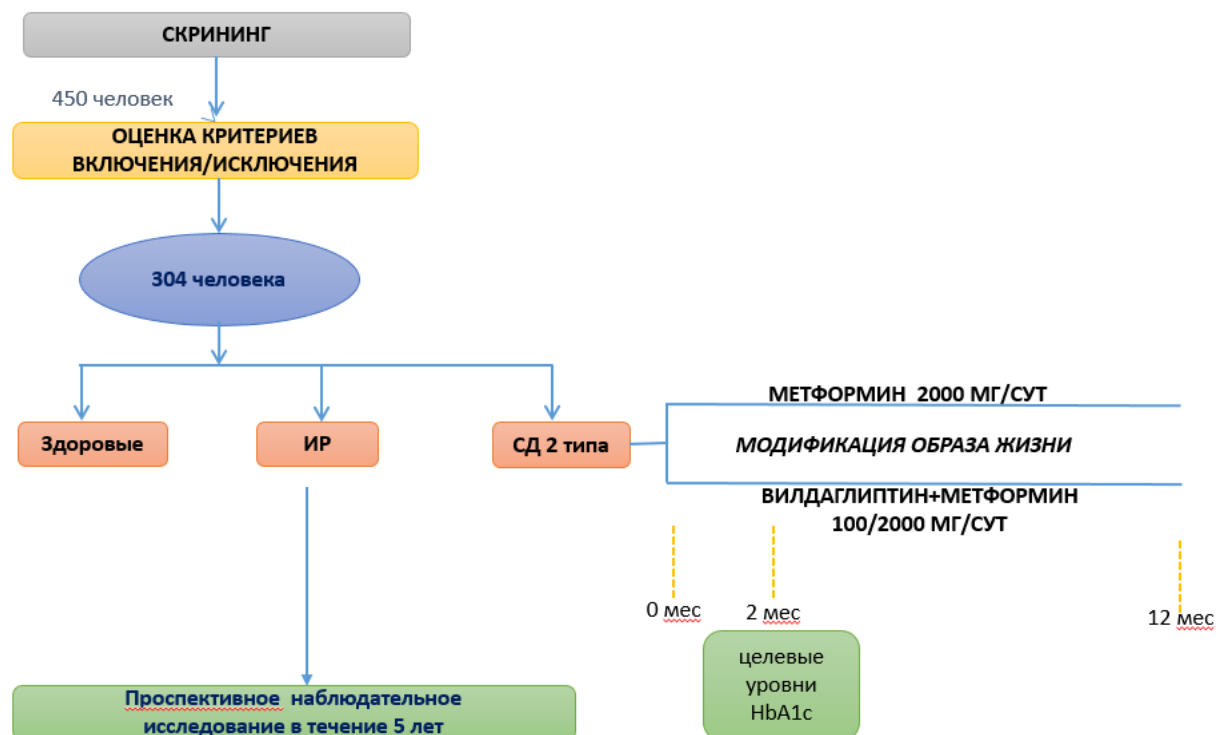


Рисунок 1. Дизайн исследования

1 этап – отбор участников в исследование.

На скрининговом визите определялось соответствие пациента критериям включения/исключения, пациентом подписывалась форма информированного согласия, после чего пациент включался в исследование. На данном этапе было обследовано 450 человек.

2 этап (одномоментное исследование) – изучение взаимосвязи возраст-ассоциированного морфофункционального состояния сосудистой стенки с ДТ, АТ при различной инсулиночувствительности.

На данном этапе проводились лабораторные и инструментальные методы исследования, изучение морфофункционального состояния сосудистой стенки. Длина теломера в лейкоцитах и активность теломеразы в мононуклеарах определялись с помощью полимеразной цепной реакции.

3 этап (проспективное исследование) – изучение влияния монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии (метформин и вилдаглиптин) в течение 12 месяцев на артериальную жесткость, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий и АТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

На данном этапе оценивалось влияние различной сахароснижающей терапии у 50 пациентов с СД 2. 25 человек были рандомизированы в группу метформина (n=25) и 25 человек были рандомизированы в группу комбинированного лечения метформином и вилдаглиптином (n=25). В первой группе метформин назначался в стартовой дозе 2000 мг в сутки. Пациенты второй группы получали комбинированный препарат метформина и вилдаглиптина в дозе 100/2000 мг в сутки. Всем пациентам были даны рекомендации по оптимизации диеты и физической активности. В конце периода наблюдения, через 12 месяцев пациентам было выполнено исследование изучаемых показателей: АТ, биохимических показателей, параметров артериальной стенки с использованием методов, описанных далее.

4 этап (проспективное наблюдение) – изучение предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

На данном этапе было проведено проспективное наблюдение в течение 5 лет (Me 5,8 лет) с учетом всех случаев смерти от любой причины и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство, хирургическое вмешательство на брахиоцефальных артериях, артериях нижних конечностей, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, артериальная гипертензия (АГ)). Исходы регистрировали посредством визита пациента или его родственников, изучения и анализа медицинской документации, подтверждающей состоявшееся неблагоприятное событие или смерть.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После проведенного скрининга в исследование были включены 305 пациентов (106 мужчин и 199 женщин) из числа обратившиеся в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России для профилактического консультирования с июня 2012 г. по октябрь 2013 г., не имевшие клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, и других хронических неинфекционных заболеваний. Средний возраст всех испытуемых составил $51,5 \pm 13,3$ года. Средний возраст мужчин ($n = 106$, 34%) составил $55,73 \pm 7,47$ года, средний возраст женщин ($n = 199$, 66%) - $59,25 \pm 8,05$ года.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: здоровые (без нарушений углеводного обмена, $n=175$), лица с ИР (индекс НОМА-IR $\geq 2,5$), $n=80$ и пациенты с СД 2 ($n=50$). Средний возраст пациентов без нарушений углеводного обмена составил $48,82 \pm 13,87$ лет, у лиц с ИР – $53,04 \pm 12,8$ лет, а в группе с СД 2 – $58,4 \pm 7,90$ лет. Длительность СД 2 у пациентов с диабетом составила $0,9 \pm 0,09$ лет.

Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования ($n = 305$)

Показатель	Здоровые ($n=175$)	ИР ($n=80$)	СД 2 ($n=50$)	p*
Возраст, годы	$48,8 \pm 13,8$	$53,04 \pm 12,8$	$58,4 \pm 7,90$	<0,001
Мужской пол, n (%)	48 (27,6)	33 (41,3)	23 (46)	0,016
Масса тела, кг	$72 \pm 14,6$	$85,12 \pm 17,5$	$88,9 \pm 16,03$	<0,001
ИМТ, кг/м ²	$25,2 \pm 4,0$	$30,01 \pm 4,89$	$30,27 \pm 5,42$	<0,001
ОТ, см	$83,3 \pm 12,5$	$94,84 \pm 14,52$	$102,7 \pm 13,82$	<0,001
ОБ, см	$101,5 \pm 8,1$	$107,85 \pm 8,49$	$106,7 \pm 13,8$	<0,001
ОТ/ОБ	$0,81 \pm 0,09$	$0,86 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,08$	<0,001
Норм.масса тела, %	94 (54)	13 (16,2)	9 (18)	<0,001
Избыт.масса тела, %	60 (34,5)	33 (41,3)	20 (40)	0,526
Ожирение, %	20 (11,5)	34 (42,5)	21 (42)	<0,001
САД, мм рт.ст.	$120,5 \pm 15,7$	$131,86 \pm 15,48$	$131,76 \pm 14,73$	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	$75,4 \pm 9,5$	$81,04 \pm 9,21$	$83,02 \pm 11,35$	<0,001
Наличие АГ, n (%)	23 (13,2)	32(40)	21 (42)	<0,001
Курение, n (%)	21 (12,1)	21 (26,3)	16 (32)	0,001
НbA1c, %	$5,09 \pm 0,43$	$5,17 \pm 0,58$	$7,27 \pm 0,69$	<0,001
ГПН, ммоль/л	$5,07 \pm 0,43$	$5,64 \pm 0,62$	$8,22 \pm 1,72$	<0,001
ППГ, ммоль/л	$5,21 \pm 1,3$	$6,63 \pm 1,61$	$11,52 \pm 3,24$	<0,001

ИРИ, мкЕд/мл	6,1 [4,4; 7,5]	42,1 [28,52; 65,07]	10,3 [6,6; 16,3]	<0,001
С-пептид, нг/мл	1,35 [1,03; 1,68]	7,06 [4,7; 9,2]	2,68 [1,98; 3,13]	<0,001
Индекс НОМА-IR	1,37 [0,96; 1,75]	3,24 [2,5; 4,4]	3,73 [2,21; 6,64]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,32±1,14	5,58±1,17	5,67±1,28	0,041
ЛПНП, ммоль/л	2,32±0,45	3,13±1,08	3,67±1,14	0,052
ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,31	1,20±0,32	1,07±0,29	0,071
ТГ, ммоль/л	1,34±0,12	1,43±0,07	2,03±0,18	0,001

**p* – критерий Краскала-Уоллиса

Анализ анамнестических данных всех участников исследования показал, что у родственников первой линии родства имелись случаи ССЗ и событий (АГ, ИМ и инсульт различного генеза), наличие СД 2, онкологических заболеваний и наличие долгожителей среди ближайших родственников (возраст более 90 лет). Прослеживается значимая достоверная тенденция к росту отягощенной наследственности по диабету ($p < 0,001$), что еще раз подтверждает значимость этого важнейшего фактора риска развития СД 2.

Состояние сосудистой стенки и углеводный обмен

Выявлено ухудшение морфофункциональных параметров сосудистой стенки по мере нарастания нарушений углеводного обмена: отмечалась достоверное увеличение СРПВ ($p < 0,001$), утолщение КИМ ($p < 0,001$), нарастание количества атеросклеротических бляшек (АСБ) ($p < 0,001$), более высокие ЦСАД и ЦДАД ($p < 0,001$) по группам. Сравнительная характеристика параметров сосудистой стенки представлена в Таблице 2.

При оценке взаимосвязи между параметрами сосудистой стенки и углеводного обмена в общей группе абсолютно все показатели углеводного обмена продемонстрировали взаимосвязь с параметрами морфофункционального состояния сосудистой стенки. Наиболее значимые взаимосвязи были выявлены между ГПН и СРПВ, ТКИМ и HbA1c, средним ЦАД и HbA1c. Показано, что сосудистая жесткость наиболее сильно ассоциирована с уровнем ГПН и индексом НОМА-IR. Количество АСБ наиболее сильно связано с ГПН, HbA1c и индексом НОМА-IR. ТКИМ наиболее сильно ассоциирована с HbA1c, ГПН, С-пептидом и индексом НОМА-IR. Максимальный процент стеноза сонных артерий наиболее значимо взаимосвязан с HbA1c, ГПН и НОМА-IR. Среднее ЦАД наиболее сильно связано с ГПН, НОМА-IR и HbA1c.

Таблица 2. Характеристика параметров сосудистой стенки в изучаемых группах

Показатель	Здоровые (n=175)	ИР (n=80)	СД 2 (n=50)	P*
СРПВ, м/с	10,2 [8,7; 11,6]	11,05 [9,52; 12,03]	12,25 [10,57; 15,1]	<0,001
СРПВ>10 м/с, n (%)	100 (57,8)	59 (73,6)	41 (82,0)	0,002
ТКИМ, мм	0,65 [0,56;0,8]	0,76 [0,67; 0,89]	0,92 [0,79; 1,04]	<0,001
ТКИМ>0,9 мм, n (%)	13,4%	24,7%	56,0%	<0,001
Наличие АСБ, n (%)	35,4%	57,5%	78,0%	<0,001
АСБ, кол-во	0 [0; 1]	1,0 [0; 2]	2,0 [1; 3]	<0,001
ЦСАД, мм рт. ст	110,9±11,7	123,48±14,1	128,66±15,6	<0,001
ЦСАД>140 %	3,7%	11,0%	20,0%	0,001
ЦДАД, мм рт. ст	77,2±10,8	85,33±8,4	83,42±10,2	<0,001
ЦДАД>90 %	10,6%	24,7%	22,0%	0,012
ЦАД среднее, мм рт. ст	92,04±12,3	102,22±10,25	117,72±11,2	<0,001

*p – критерий Краскала-Уоллиса

В группе здоровых лиц жесткость сосудистой стенки наиболее значимо связана с ГПН, иммунореактивным инсулином (ИРИ) ($p < 0,001$), С-пептидом ($p=0,006$) и НОМА-IR ($p=0,01$); ТКИМ ассоциирована с С-пептидом и HbA1c ($p=0,006$); АСБ значимо связаны с уровнем HbA1c ($p=0,02$); среднее ЦАД достоверно ассоциировано с ИРИ и индексом НОМА-IR ($p=0,002$).

В группе ИР не было выявлено достоверных взаимосвязей между параметрами сосудистой стенки и углеводного обмена. В группе СД жесткость сосудистой стенки наиболее значимо связана с HbA1c ($p=0,01$) и ГПН ($p=0,01$); ТКИМ ассоциирована с HbA1c ($p=0,05$).

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, где зависимой переменной была ранжированная степень инсулиночувствительности: 1 – нет (здоровые), 2 – ИР, 3 – СД 2. Результаты анализа представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа в исследуемых группах в зависимости от степени инсулиночувствительности

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
СРПВ>10 м/с	1,88	1,30-2,70	<0,001
ТКИМ>0,9 мм	2,8	1,96-4,02	<0,001
Наличие АСБ	2,5	1,80-3,50	<0,001

Таким образом, структурные и функциональные изменения сосудистой стенки зависят от степени нарушения углеводного обмена и ухудшаются по мере нарастания

ИР и гипергликемии. Состояние сосудистой стенки связано практически со всеми показателями углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ИРИ, индекс НОМА-IR, С-пептид). Показано, что увеличение ИР на 1 ранг увеличивает риск повышения СРПВ, ТКИМ и количества АСБ на 88%, в 2,8 раза и в 2,5 раза соответственно.

Углеводный обмен, длина теломер и активность теломеразы

ДТ лейкоцитов определена у 298 человек. В общем ряду индивидуальных значений относительных величин ДТ лейкоцитов медиана составила 9,76 усл.ед. Все участники исследования со значением ДТ ниже этого показателя были отнесены к группе «коротких» теломер (n=153), равные или выше медианы – к группе «длинных» теломер (n=145).

При ДТ $\leq 9,52$ усл.ед., что соответствовало I квартили (QI ДТ), теломеры считались «самыми короткими» (n=77), при ДТ $\geq 10,02$ усл.ед., что соответствовало IV квартили (QIV ДТ) теломеры считались «самыми длинными» (n=74).

АТ оценили у 188 человек. Медиана АТ составила 0,48 усл. ед. Все пациенты со значением АТ ниже этого показателя были отнесены к группе «низкой» АТ (n=92), равные или выше данного значения – к группе «высокой» АТ (n=96). I квартиль – QI АТ («самая низкая» АТ), n=49, соответствовала АТ $< 0,31$ усл.ед., IV квартиль – QIV АТ («самая высокая» АТ), n=45, соответствовала АТ $> 0,79$ усл.ед.

ДТ лейкоцитов достоверно уменьшалась по мере нарастания ИР, процентное превалирование лиц с «короткой» ДТ достоверно нарастало по мере увеличения ИР, доля лиц с «очень короткими» теломерами ($\leq 9,52$, усл.ед) была значимо больше в группах с ИР и СД 2.

АТ достоверно снижалась по мере нарастания нарушений углеводного обмена. Доля лиц с очень низкой АТ (QI АТ) была значимо больше в группе ИР и СД 2, доля лиц с очень высокой АТ (QIV АТ) достоверно снижалась по мере увеличения ИР.

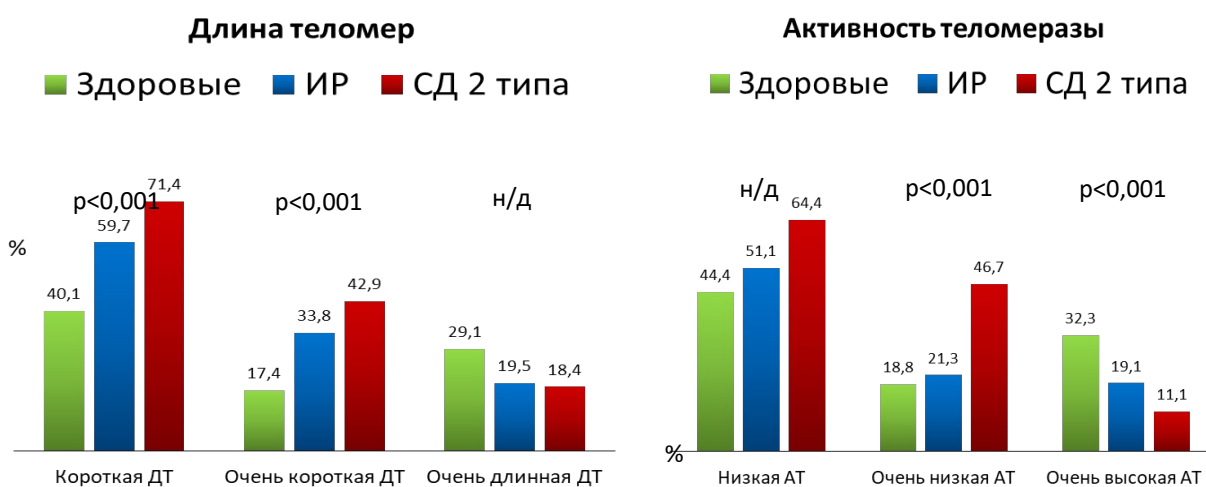


Рисунок 2. Длина теломер и активность теломеразы в изучаемых группах.

В группе ИР «короткие» теломеры увеличивали риск повышения HbA1c $> 6,0\%$ в 2,37 раза (95% ДИ 0,98-5,70; $p=0,054$). В группе СД наличие «коротких» теломер

увеличивало риск повышения HbA1c >6,5% в 4,26 раза (95% ДИ 1,07-17,02; p=0,04), риск выявления повышенной ГПН на 90% (95% ДИ 1,11-3,24; p=0,019) и риск увеличения НОМА-IR на 35% (95% ДИ 1,00-1,81; p=0,047). ДТ связана со всеми параметрами углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ИРИ, С-пептид и индекс НОМА-IR) (p<0,001), в то время как АТ связана только с HbA1c, ГПН (p<0,001).

В группе ИР ДТ отрицательно связана с HbA1c (p=0,04), ИРИ (p=0,01) и индексом НОМА-IR (p=0,01), а в группе СД 2 – отрицательно связана с HbA1c (p=0,012), ГПН (p=0,003) и индексом НОМА-IR (p=0,01). АТ не связаны с ДТ в исследуемых группах.

Однофакторный линейный регрессионный анализ, где зависимой переменной стала ДТ менее медианы ($\leq 9,76$ усл.ед), показал, что из всех параметров углеводного обмена наибольшее влияние на риск укорочения ДТ оказывает повышенный индекс НОМА-IR, то есть наличие ИР (Таблица 4).

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ в исследуемых группах
Зависимая переменная – ДТ $\leq 9,76$ усл.ед.

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
HbA1c, %	1,65	1,26-2,17	<0,001
ГПН, ммоль/л	1,56	1,26-1,94	<0,001
ППГ, ммоль/л	1,07	1,02-1,12	0,001
ИРИ, (мкЕд/мл)	1,59	1,20-2,11	0,001
С-пептид, (нг/мл)	1,16	1,03-1,34	0,046
Индекс НОМА-IR	1,35	1,16-1,57	<0,001
НОМА-IR>2,5, n (%)	3,08	1,85-5,14	<0,001

Однофакторный логистический регрессионный анализ, где зависимой переменной выступила АТ менее медианы ($\leq 0,48$ усл.ед), показал, что наибольшее влияние на риск снижения АТ оказывает HbA1c, ГПН и ДТ. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Однофакторный регрессионный анализ в исследуемых группах.
Зависимая переменная – АТ $\leq 0,48$ усл.ед.

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
HbA1c, %	1,46	1,09-1,94	0,010
ГПН, ммоль/л	1,27	1,04-1,55	0,017
ДТ, усл.ед.	0,53	0,29-0,99	0,047

Линейный регрессионный анализ, где зависимой переменной была ранжированная степень инсулиночувствительности: 1 – нет (здоровые), 2 – ИР, 3 – СД 2, объясняющими переменными – ДТ и АТ, выявил, что при увеличении степени нарушений углеводного обмена на 1 ранг вероятность снижения ДТ менее медианы возрастает на 99% (95% ДИ 1,44-2,76; p<0,001), а риск «очень коротких» теломер возрастает на 94% (95% ДИ 1,39-2,71; p<0,001). При увеличении степени нарушений углеводного обмена на 1 ранг вероятность снижения АТ менее медианы возрастает на 47% (ОШ 0,53; 95% ДИ 1,03-2,10; p=0,034), а риск «очень низкой» АТ возрастает на

92% (95% ДИ 1,29-2,85; $p=0,001$). В то же время повышение степени инсулиночувствительности на 1 ранг повышает шанс «очень высокой» АТ на 51% (95% ДИ 0,32-0,82; $p=0,005$).

Состояние сосудистой стенки, длина теломер и активность теломеразы

В зависимости от ДТ и степени инсулиночувствительности всем пациентам проводилось сравнение показателей сосудистой стенки. При наличии «коротких» теломер во всех трех группах отмечается достоверное увеличение СРПВ. В группе здоровых лиц с «короткими теломерами» факт наличия АСБ и их сумма были достоверно выше, чем у здоровых лиц с «длинными» теломерами. В группе пациентов с ИР и «короткими» теломерами СРПВ, повышенная СРПВ более 10 м/с и факт наличия АСБ были достоверно больше, чем у лиц с ИР и «длинными» теломерами. Отмечалась тенденция к большей ТКИМ и большему % стеноза у лиц с «короткими» теломерами. У пациентов с СД 2 и «короткими» теломерами СРПВ, ТКИМ и повышенная ТКИМ более 0,9 мм были достоверно выше, чем у пациентов с СД 2 и «длинными» теломерами. Отмечалась тенденция к большей сумме АСБ и максимальному % стеноза при наличии «коротких» теломер.

У пациентов с «короткими» теломерами по мере нарастания ИР выявлены более высокие показатели жесткости сосудистой стенки (СРПВ, повышенная СРПВ), и субклинического атеросклероза (ТКИМ, повышенная ТКИМ), и большее количество АСБ, их суммы и максимального % стеноза). То есть у лиц с «короткими» теломерами выражены процессы и атеросклероза, и артериосклероза. А у лиц с «длинными» теломерами процессы артериосклероза выражены минимально, даже с учетом наличия диабета (Рисунок 3).

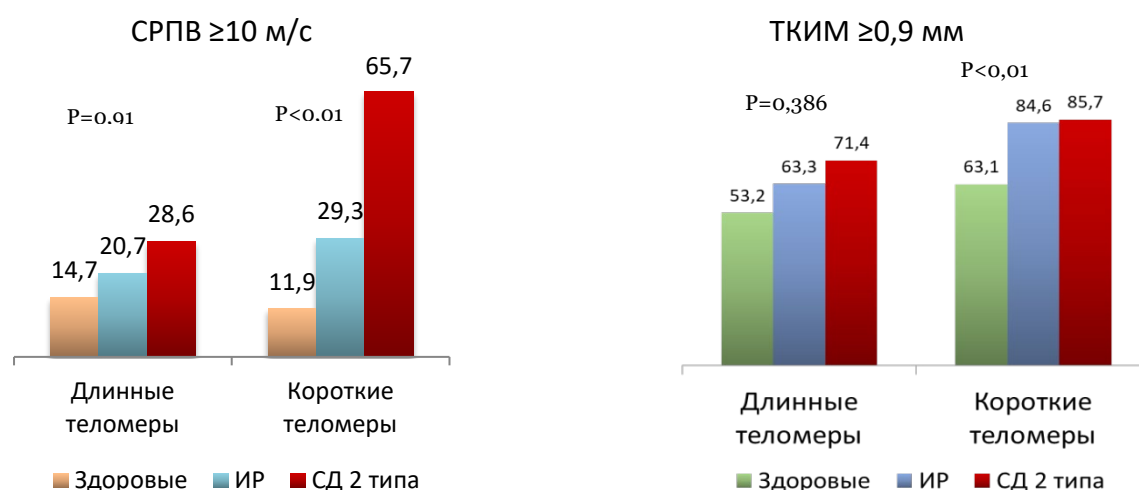


Рисунок 3. Параметры сосудистой стенки (СРПВ и ТКИМ) в зависимости от длины теломер ($n=305$).

Проводилось сравнение параметров артериальной стенки в группе «высокой» АТ и в группе «низкой» АТ: в группе «низкой» АТ по мере нарастания ИР отмечались достоверные различия практически по всем параметрам состояния артериальной

стенки: по СРПВ, ТКИМ и повышенной ТКИМ, наличию и сумме АСБ, степени максимального стеноза, ЦСАД, ЦДАД, среднему ЦАД и повышенному ИА. В группе «высокой» АТ различия по жесткости сосудистой стенки нивелировались ($p=0,073$)

Для выяснения независимости зависимости показателей сосудистой стенки от ДТ был проведен односторонний линейный регрессионный анализ. Зависимыми переменными выступала ДТ менее медианы ($ДТ \leq 9,52$ усл.ед), независимыми переменными – параметры морфофункционального состояния сосудистой стенки (ТКИМ, СРПВ, АСБ, ЦАД, ИА) (Таблица 6).

Затем пациентам в трех группах в зависимости от степени инсулиночувствительности проводился однофакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной была «короткая» ДТ ($ДТ \leq 9,52$ усл.ед.). Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 6. Однофакторный регрессионный анализ в общей группе. Зависимая переменная – ДТ $\leq 9,52$ усл.ед.

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
СРПВ, (м/с)	1,24	1,13-1,38	<0,001
СРПВ >10 м/с	2,21	1,33-3,69	0,002
ТКИМ, (мм)	14,91	4,01-55,38	<0,001
ТКИМ > 0,9 мм	2,04	1,15-3,60	0,014
Сумма АСБ, (n)	1,34	1,12-1,60	0,001
Наличие АСБ	2,90	1,79-4,71	<0,001
Макс.% стеноза	1,02	1,01-1,03	<0,001
ЦСАД, мм рт.ст.	1,02	1,01-1,03	0,005
ЦАД среднее	1,03	1,01-1,04	0,001

Таблица 7. Однофакторный регрессионный анализ в зависимости от степени инсулиночувствительности. Зависимая переменная – ДТ $\leq 9,52$ усл.ед.

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Здоровые (n=164)			
СРПВ, м/с	1,17	1,00-1,76	0,040
Сумма АСБ	2,16	1,12-4,17	0,021
ИР (n=73)			
Сумма АСБ	3,42	1,26-9,3	0,016
СРПВ >10 м/с	3,18	1,01-9,99	0,047
СД 2 (n=49)			
ТКИМ, (мм)	165,0	1,83-148,89	0,026

После пациентам в трех группах в зависимости от степени инсулиночувствительности проводился однофакторный регрессионный анализ, где зависимой переменной была «низкая» АТ ($АТ \leq 0,48$ усл.ед.). В результате выявлено, что при наличии низкой АТ вероятность повышения ИА возрастает в 3,7 раза (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,02-13,34; $p=0,045$).

Гликотоксины (глиоксаль и метилглиоксаль), состояние сосудистой стенки и биология теломер

Уровни гликотоксинов были определены у 285 участников исследования (Таблица 8).

Таблица 8. Уровни глиоксаля и метилглиоксаля у пациентов в общей группе

Показатель	Здоровые n=(153)	ИР (n=77)	СД 2 (n=49)	P*
Глиоксаль, нмоль/л	23,1 [13,1; 33,4]	24,7 [15,2; 37,3]	27,9 [14,8; 38,2]	0,203
Метилглиоксаль, нмоль/л	43,7 [23,3; 71,7]	51,1 [32,2; 80,0]	79,1 [40,3; 121,2]	<0,001

*p – критерий Краскала-Уоллиса

Группы не различались между собой по уровню глиоксаля, хотя и прослеживалась тенденция к его увеличению по мере нарастания ИР. Отмечались достоверные различия между группами по уровню метилглиоксаля по мере нарастания степени нарушения инсулиночувствительности.

Корреляционный анализ в общей группе не выявил достоверных взаимосвязей глиоксаля с показателями углеводного обмена, однако были обнаружены слабые положительные достоверные взаимосвязи между метилглиоксалем и уровнем HbA1c ($r=0,12$; $p=0,04$), ГПН ($r=0,14$; $p=0,01$) и индексом НОМА-IR ($r=0,15$; $p=0,01$).

В группе здоровых лиц метилглиоксаль достоверно положительно взаимосвязан с индексом НОМА-IR ($r=0,17$; $p=0,04$). В группе СД 2 глиоксаль достоверно отрицательно связан с уровнем HbA1c ($r=0,31$; $p=0,03$), ГПН ($r=0,3$; $p=0,03$), ИРИ ($r=0,3$; $p=0,04$) и индексом НОМА-IR ($r=0,3$; $p=0,04$).

При сравнении уровней глиоксаля и метилглиоксаля в зависимости от длины теломер в трех группах были выявлены достоверные различия по уровню метилглиоксаля и его повышенного содержания в группе «длинных» теломер ($p=0,001$).

В группе здоровых лиц метилглиоксаль достоверно положительно взаимосвязан с СРПВ ($r=-0,23$, $p=0,007$). В группе ИР глиоксаль достоверно отрицательно связан с СРПВ ($r=-0,23$, $p=0,005$), а в группе СД 2 метилглиоксаль достоверно связан с ТКИМ слева ($r=-0,3$, $p=0,004$).

Окислительный стресс, хроническое воспаление, уровни гликотоксинов, состояние сосудистой стенки и биология теломер

Для оценки хронического воспаления в исследуемых группах использовали такие параметры, как СРБ, ФБГ, ИЛ6, ФВБ; малоновый диальдегид (МДА) и гомоцистеин были оценены для оценки окислительного стресса. Сравнительная характеристика показателей хронического воспаления и окислительного стресса представлена в таблице 9.

Таблица 9. Характеристика показателей хронического воспаления и окислительного стресса в зависимости от степени инсулиночувствительности

Показатель	Здоровые (n=175)	ИР (n=80)	СД 2 (n=50)	P*
СРБ (мг/л),	1,8 [1,2; 2,6]	3,5 [2,2; 5,4]	3,6 [2,2; 6,8]	<0,001
СРБ \geq Ме, n (%)	5,4%	30,3%	36,0%	<0,001
ФБГ (г/л),	3,2 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	3,6 \pm 0,8	<0,001
ФБГ \geq Ме, n (%)	4,2%	16,9%	30,0%	<0,001
ИЛ6 (пг/мл),	2,0 [0,5; 3,1]	2,0 [0,5; 5,0]	1,0 [0,5; 2,1]	0,3
ИЛ6 \geq Ме, n (%)	13,2%	16,4%	6,0%	0,23
МДА (мкмоль/л),	3,1 [2,5; 3,8]	3,1 [2,6; 4,1]	3,0 [2,4; 3,8]	0,34
МДА \geq Ме, n (%)	51,0%	53,1%	50,0%	0,95
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,5 [9,6; 14,2]	12,8 [10,6; 15,3]	13,2 [11,5; 15,0]	0,02
Гомоцистеин \geq Ме, n(%)	15,7%	14,1%	12,0%	0,80
ФВБ, %	99,0 [76,8; 127]	109 [89,4; 127]	104 [81,4; 131]	0,41
ФВБ \geq Ме, n (%)	1,8%	6,7%	6,0%	0,12

*p – критерий Краскала-Уоллиса

В зависимости от степени инсулиночувствительности и ДТ лейкоцитов проводилось сравнение маркеров хронического воспаления и окислительного стресса. В группе здоровых лиц уровень МДА и его повышенный уровень были достоверно выше у лиц с «короткими» теломерами ($p=0,038$). В группе СД 2 уровни СРБ и гомоцистеина были достоверно выше у лиц с «короткими» теломерами ($p=0,021$ и $p=0,022$ соответственно).

При оценке взаимосвязей ДТ и АТ с показателями хронического воспаления и окислительного стресса выявлено наличие слабых отрицательных взаимосвязей между ДТ и СРБ ($r=-0,2$; $p=0,001$), ФБГ ($r=-0,14$; $p=0,01$), гомоцистеином ($r=-0,2$; $p=0,01$) и ФВБ ($r=0,17$; $p=0,004$), а также слабая отрицательная связь между АТ и гомоцистеином ($r=-0,2$; $p=0,009$).

При оценке взаимосвязей ДТ с показателями хронического воспаления и окислительного стресса в группе здоровых лиц обнаружены слабые отрицательные связи ДТ с СРБ ($r=-0,17$; $p=0,022$) и повышенным ФБГ ($r=-0,16$; $p=0,027$); в группе лиц с ИР – сильная отрицательная взаимосвязь между ДТ и СРБ ($r=-0,40$; $p=0,004$), а в группе лиц с СД не выявлено достоверных взаимосвязей.

При оценке взаимосвязей АТ с показателями хронического воспаления и окислительного стресса в группе здоровых лиц обнаружена слабая положительная связь с повышенным ФБГ ($r=0,22$; $p=0,018$); в группе СД 2 – сильные положительные взаимосвязи между АТ и уровнем ФБГ ($r=0,28$; $p=0,012$), повышенными уровнями СРБ

($r=0,35$; $p=0,002$) и ФВБ ($r=0,27$; $p=0,015$). В группе лиц с ИР не выявлено достоверных взаимосвязей.

Для выявления независимого характера взаимосвязей, полученных при корреляционном анализе в исследуемых группах, был проведен односторонний линейный регрессионный анализ. Зависимыми переменными были ДТ меньше медианы ($ДТ \leq 9,52$ условных единиц) и АТ меньше медианы ($АТ \leq 0,48$ условных единиц), а независимыми переменными были те индикаторы хронического воспаления и окислительного стресса, которые продемонстрировали значительную взаимосвязь с ДТ и АТ в корреляционном анализе.

В результате проведения однофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе независимую положительную достоверную связь с «короткими» теломерами продемонстрировали уровень СРБ (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01-1,14; $p=0,020$) и ФГ (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,03-2,28; $p=0,032$).

В группе здоровых лиц независимую положительную достоверную связь с «короткими» теломерами продемонстрировали уровень МДА (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,37-0,98; $p=0,044$) и его повышение более медианы (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,17-0,87; $p=0,023$). В группе СД 2 независимую положительную достоверную связь с «короткими» теломерами продемонстрировал уровень гомоцистеина (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,99-1,67; $p=0,053$).

В результате проведения однофакторного линейного регрессионного анализа в группе СД 2 независимую положительную достоверную связь с «низкой» АТ продемонстрировал гомоцистеин (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,04-1,78; $p=0,027$).

Следующим шагом было изучение взаимосвязи показателей биологии теломер с характеристиками артериальной стенки: как и ожидалось, наиболее надежную и прочную связь с параметрами состояния сосудистой стенки демонстрируют С-РБ, ФБГ и ФВБ ($p<0,001$). Выявлена положительная достоверная связь между уровнем гомоцистеина и СРПВ и ТКИМ ($p<0,001$). МДА и ИЛ6 не коррелируют ни с одним из показателей.

При проведении аналогичного анализа в трех исследуемых группах мы снова отмечаем определенные различия: в группе здоровых лиц СРБ связан с СРПВ и ТКИМ, с количеством АСБ и средним ЦАД значимой связи не выявлено. ФБГ и ФВБ демонстрируют достоверные значимые связи со всеми параметрами сосудистой стенки ($p<0,001$). Уровни ИЛ-6 с и МДА в нашем исследовании не демонстрируют связи с состоянием сосудистой стенки. Гомоцистеин положительно достоверно взаимосвязан практически со всеми параметрами сосудистой стенки, кроме суммы АСБ ($p<0,001$).

В группе ИР мы обнаруживаем снижение роли маркеров воспаления, где лишь СРБ связан с СРПВ ($p<0,001$), а ФВБ связан с суммой АСБ и с ТКИМ ($p=0,001$), а другие маркеры хронического воспаления не демонстрируют связь с морфофункциональными изменениями артерий.

В группе СД 2 СРБ достоверно значимо связан с СРПВ ($p=0,037$) и средним ЦАД ($p=0,037$), ФВБ связан с суммой АСБ ($p=0,003$) и с ТКИМ ($p<0,001$), а гомоцистеин – с СРПВ ($p=0,023$).

Примечательно, что сила связи СРБ с СРПВ возрастает по мере усиления ИР, также как и связь ФВБ с суммой АСБ и ТКИМ.

Витамин D3, длина теломер и активность теломеразы

Из 305 пациентов исследуемых групп у 248 было проведено исследование уровня витамина D3 (25(OH)D3) методом масс-спектрометрии. Средний возраст исследуемых пациентов составил $50,8 \pm 13,2$ лет.

Отмечается достоверное снижение уровня витамина D3 по мере нарастания нарушений углеводного обмена (Таблица 10).

Таблица 10. Уровень витамина D3 в зависимости от степени инсулиночувствительности в исследуемых группах

Показатель	Здоровые (n=138)	ИР (n=69)	СД 2 (n=41)	P*
25(OH)D3, нг/мл	19,7 [16,0; 25,1]	16,0 [13,25; 21,2]	12,3 [10,1; 18,4]	<0,001

*p – критерий Краскала-Уоллиса

Пациенты были разделены на 3 группы: нормальный уровень витамина D3 (≥ 30 нг/мл), недостаточность витамина D3 (20-30 нг/мл) и дефицит витамина D3 (0-20 нг/мл). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,478$). Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 11.

Таблица 11. Клиническая характеристика участников в исследуемых группах в зависимости от уровня витамина D3

Показатель	Норма (≥ 30 нг/мл), n=18	Недостаточность (20-30 нг/мл), n=74	Дефицит (<20 нг/мл), n=156	P*
Мужской пол	33,3%	28,4%	28,6%	0,470
Возраст, лет	41,4	49,5	52,1	0,478
ИМТ, кг/м ²	24,2	26,8	28,8	0,399
ОТ, см	83,5	87,6	91,6	0,793
ТКИМ справа, мм	0,64	0,67	0,78	0,067
ТКИМ слева, мм	0,63	0,68	0,74	0,227
Макс ТКИМ, мм	0,65	0,70	0,80	0,095
Наличие АСБ, %	25%	43,5%	60%	0,076
СРПВ, м/с	9,9	10,1	11,5	0,527
СРПВ более 10 м/с, %	47,1%	52,9%	68,4%	0,004
НbA1c, %	5,2	5,2	6,03	0,008
НbA1c $\geq 6,5\%$	0	5,6%	45%	<0,001
ГПН, ммоль/л	5,3	5,2	6,9	0,01
ИРИ исх, мЕд/л	7,7	8,1	10,3	0,517
ППГ, ммоль/л	6,3	5,3	6,3	0,352
Индекс НОМА	1,79	1,98	3,43	0,16
НОМА $>2,5$, %	16,7%	23,3%	42,9%	0,022
ДТ, усл.ед	9,98	9,83	9,81	0,575
АТ, усл.ед	0,62	0,62	0,36	0,038
ИР, %	16,7%	13,5%	4%	0,504
СД, %	5,6%	5,4%	42,9%	<0,001

*p – критерий Краскала – Уоллиса

В Таблице 12 представлены результаты корреляционного анализа связи уровня витамина D3 с другими параметрами для обеих групп. Выявлены достоверная положительные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D с ДТ и АТ, достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D и СРПВ, ТКИМ, показателями углеводного обмена, ИМТ, ОТ и ОБ, с уровнями САД и ДАД, длительностью СД 2, возрастом и СРБ. Не выявлено взаимосвязей с АСБ, показателями окислительного стресса, гликоксалем и метилглиоксалем.

Таблица 12. Взаимосвязь уровня витамина D3 с другими параметрами в исследуемой группе

Показатель	25(ОН)D3, нг/мл	P
Возраст, годы	-0,187	0,003
Длительность СД, годы	-0,312	<0,001
САД, мм рт.ст.	-0,146	0,022
ДАД, мм рт.ст.	-0,138	0,029
ИМТ, кг/м ²	-0,246	<0,001
ОТ, см	-0,197	0,002
ОБ, см	-0,129	0,042
ОТ/ОБ	-0,176	0,006
ГПН, ммоль/л	-0,371	<0,001
НbA1c, %	-0,212	0,001
Длина теломер	0,178	0,005
АТ	0,262	0,001
НОМА	-0,270	<0,001
СРПВ, м/с	-0,264	<0,001
ТКИМ справа, мм	-0,222	0,001
ТКИМ слева, мм	-0,185	0,004
ЦАД среднее, мм рт.ст.	-0,27	<0,001
СРБ, мг/л	-0,13	0,03

Значение коэффициента корреляции Спирмена

Однофакторный регрессионный анализ показал:

- увеличение длительности СД на 1 год достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,4 раза (на 40%) (95% ДИ 1,61- 1,69; p<0,001);
- повышение уровня НbA1c достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,72 раза (на 72%) (95% ДИ 1,16-2,56; p=0,007);
- повышенный уровень ГПН увеличивает риск дефицита витамина D в 1,47 раза (на 47%) (95% ДИ 1,17 - 1,85; p=0,001);
- факт наличия СД 2 увеличивает риск дефицита витамина D3 в 4,5 раза (95% ДИ 1,78 – 11,7; p=0,002);
- дефицит витамина D3 увеличивает риск повышения СРПВ в 2,7 раза (95% ДИ 1,72 – 11,3; p=0,001).
- дефицит витамина D3 увеличивает риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раз (95% ДИ 1,76 – 10,4; p=0,001).

Множественный линейный регрессионный анализ с взаимодействием факторов, где в качестве зависимой переменной использовался уровень витамина D3, а наличие СД 2, СРПВ, ГПН и HbA1c – как независимые переменные, выявил, что из всех указанных параметров независимо связаны с уровнем витамина D3 лишь наличие СД 2 ($B=1,43$; ст. ОШ. 0,106; $p=0,0001$), СРПВ ($B=0,075$; ст. ОШ. 2,11; $p=0,017$), ГПН ($B=0,169$; ст. ОШ. 1,62; $p=0,004$), уровень HbA1c ($B=0,062$; ст. ОШ. 7,4; $p=0,001$) и наличие «коротких» теломер ($B=0,09$; ст. ОШ. 1,154; $p=0,001$).

ROC анализ выявил взаимосвязи ИМТ (0,634, $p<0,001$), длительности СД 2 (0,651, $p=0,022$), ТКИМ справа (0,614, $p=0,004$), КИМ слева (0,605, $p=0,008$), СРПВ (0,605, $p<0,001$), HbA1c (0,588, $p=0,022$) и наличия дефицита витамина D3.

Влияние терапии метформином в сравнении с комбинированной терапией метформином и вилдаглиптином на морфофункциональное состояние сосудистой стенки и активности теломеразы у лиц с сахарным диабетом 2 типа

В этой части работы в открытом проспективном исследовании изучалась возможность влияния на АТ препаратов, являющихся препаратами первой линии при лечении СД 2. К таким препаратам относятся метформин и вилдаглиптин.

Пациенты с СД 2 были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу, получавшую метформин в дозе 2000 мг / сут, и в группу пациентов, получавших комбинированный гипогликемический препарат вилдаглиптин + метформин в дозе 100/2000 мг / день. Всем пациентам были даны советы по изменению образа жизни (диета и физическая активность).

Исходные характеристики пациентов с СД 2 до начала сахароснижающей терапии представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Исходная характеристика пациентов в группах исследования

Показатель	Метформин (n= 25)	Метформин+ Вилдаглиптин (n=25)	P
Возраст, лет	56,44±7,7	59,3±7,9	0,626
Длительность СД, мес	3,08±1,8	3,4±0,9	0,306
САД, мм.рт.ст.	127,8±8,1	129,2±14,1	0,193
ДАД, мм рт.ст.	81,1±8,8	83,9±11,2	0,343
ИМТ, кг/м ²	28,6±4,9	27,6±4,6	0,876
HbA1c, %	7,7±2,10	7,8±1,12	0,610
ГПН, ммоль/л	8,9±2,68	8,9±0,94	0,145
Вес, кг	76.61±13.754	75.7±12,77	0,201
АТ, усл.ед.	0,89 [0,16; 1,15]	0,87 [0,16; 1,18]	0,234
СРПВ, м/с	10,36 ± 2,47	10,35 ± 2,56	0,404
ТКИМ справа, мм	0,68 ± 0,17	0,69 ± 0,17	0,126
ТКИМ слева, мм	0,69 ± 0,17	0,68 ± 0,16	0,069

*-значение p для U-теста Манна-Уитни

Между группами не отмечалось статистически значимых различий по полу, возрасту, АД, основным параметрам углеводного обмена и по состоянию сосудистой стенки.

Все пациенты в группе комбинированной сахароснижающей терапии метформином и вилдаглиптином закончили исследование к указанному сроку. В течение всего времени наблюдения клинически значимых побочных эффектов, важных изменений в параметрах безопасности лечения не отмечалось.

Динамическое обследование через 12 месяцев показало, что как монотерапия метформином, так и комбинация его с вилдаглиптином привела к значимому улучшению гликемического контроля. Так, снижение HbA1c и ГПН в 1 группе составило 8,28% и 3,2% соответственно, а во 2 группе – 3,4% и 1,5% соответственно, достигая при этом нормальных значений.

Доля пациентов, достигших нормализации уровня HbA1c менее 7,5%, составила 87,6% в первой группе и 64,7% во 2 группе.

Результаты сравнительного исследования терапии метформином и комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов обеих групп до лечения и через 12 месяцев терапии (n=50)

Показатель	Вилдаглиптин+Метформин (n=25)			Метформин (n=25)		
	Исходно	12 мес	Δ%	Исходно	12 мес	Δ%
HbA1c, %	7,8±1.12	6,3±2,08*#	-8,28 [-8,4; -1,5]	7,7±2.10	6,8,83±2,0*	-3,4 [-8,5; -2,3]
ГПН, ммоль/л	8,9±0.94	6,3±1,52*#	-3,2 [-7,5; -2,9]	8,9±2.68	7,3±1,9*	1,5 [-3,3; -5,5]*
Масса тела, кг	75.7±12.77	74,59±11,79*	-1,88 [-3,2; 0]	76.655±13.754	77,13±13,72*	0,21 [0; 3,7]*
Активность теломеразы	0,87 [0,16; 1,18]	1,15 (0,74; 1,59)*#	45,5 (9,8; 345,4)#	0,89 (0,16; 1,15)	0,74 (0,46; 1,01)*	-14,1 (-35,3; 6,9)
СРПВ, м/с	10,35 ± 2,56	10,05 ± 2,29*#	-1,9 (-8,4; 3,8)#	10,36 ± 2,47	11,26 ± 2,60*	5,8 (0; 15,9)
ТКИМ справа, мм	0,69 ± 0,17	0,70 ± 0,14	3,5 (-18,2; 27,4)	0,68 ± 0,17	0,70 ± 0,14	5,7 (-15,5; 24,7)
ТКИМ слева, мм	0,68 ± 0,16	0,69 ± 0,14	1,4 (-14,0; 31,4)	0,69 ± 0,17	0,71 ± 0,16	4,2 (-12,9; 16,8)

* $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями, # $p < 0,05$ при сравнении с группой метформина

Через 12 месяцев на фоне комбинированной терапии вилдаглиптин+метформин отмечается достоверное снижение массы тела (дельта веса составила -1,89%), в то время как в группе терапии только метформином не наблюдалось уменьшения массы тела (дельта веса составила +0,21%), ($p=0,01$ при сравнении с дельтой веса в 1 группе).

В группе комбинированной терапии после года лечения отмечалось статистически значимое повышение АТ с 0,87 до 1,15 ($p < 0,01$) в отличие от группы терапии только метформином, где АТ значимо уменьшилась с 0,89 до 0,64 ($p = 0,01$). Дельта АТ в группе терапии вилдаглиптин+метформин составила 45,46%, в то время как дельта АТ в группе терапии только метформином составила -13,99 усл. ед.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимо от динамики параметров углеводного обмена комбинированная терапия почти в 4 раза снижает вероятность выявления повышенной СРПВ (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,91-7,93, $p < 0,001$), в 9 раз повышает вероятность снижения массы тела (ОШ 9,04; 95% ДИ 4,33-18,87, $p < 0,001$) и увеличивает вероятность активизации фермента теломеразы в 12,6 раз (ОШ 12,57; 95% ДИ 5,80-27,25, $p < 0,001$).

Предикторы смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения

На данном этапе работы было проведено наблюдательное проспективное исследование с целью определения предикторов смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах. Важнейшей задачей было установление взаимосвязи морфофункционального состояния сосудистой стенки, ДТ и АТ, и выживаемости пациентов с различной инсулиночувствительностью через 5 лет наблюдения. Исходы были прослежены у 268 пациентов, включённых в исследование.

Смертность от всех причин

В течение периода наблюдения умерло 11 пациентов (4%). Длительность наблюдения составила от 2,29 до 6,16 лет (Me 5,8 лет). Причины смерти представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Причины смерти у лиц с различной инсулиночувствительностью по данным проспективного наблюдения в течение 5 лет

Причина смерти	Всего	Здоровые	ИР	СД 2
ИМ	6	1	1	4
Инсульт	2	1	1	-
Онкологич. заболевания	3	1	2	-
Всего	11	3	4	4

ИМ – инфаркт миокарда

При сравнении кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера была выявлена тенденция к различиям по степени нарушения углеводного обмена (хи-квадрат = 5,175; $p = 0,055$), достоверные различия в зависимости от повышения уровня $HbA1c \geq 6,5\%$ (хи-квадрат = 3,672; $p = 0,045$), достоверные различия в зависимости от повышения ЦСАД > 140 мм рт.ст. (хи-квадрат = 38,073; $p = 0,004$), в зависимости от ТКИМ $\geq 0,9$ мм (хи-квадрат = 29,65; $p < 0,001$), в зависимости от «очень коротких» теломер (хи-квадрат = 13,082; $p = 0,004$) (рис. 4).

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что с повышением риска смерти у лиц с различной инсулиночувствительностью ассоциируются следующие показатели (Таблица 16).

Таблица 16. Независимые предикторы 5-летней выживаемости у лиц с различной инсулиночувствительностью (n=268)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Степень ИР (увеличение ИР на 1 ранг)	2,19	1,07-4,44	0,031
ЦСАД >140 мм рт. ст.	5,89	1,47-23,47	0,012
QI ДТ ≤ 9,52 усл. ед.	6,92	1,79-26,77	0,005
ТКИМ ≥ 0,9 мм	34,63	4,43-270,56	0,001

В результате многофакторного анализа, единственным независимым предиктором 5-летней смертности от всех причин является повышенная толщина стенки сонных артерий ТКИМ $\geq 0,9$ мм (В – 17,09; ст. ошибка – 1,19; p=0,011).

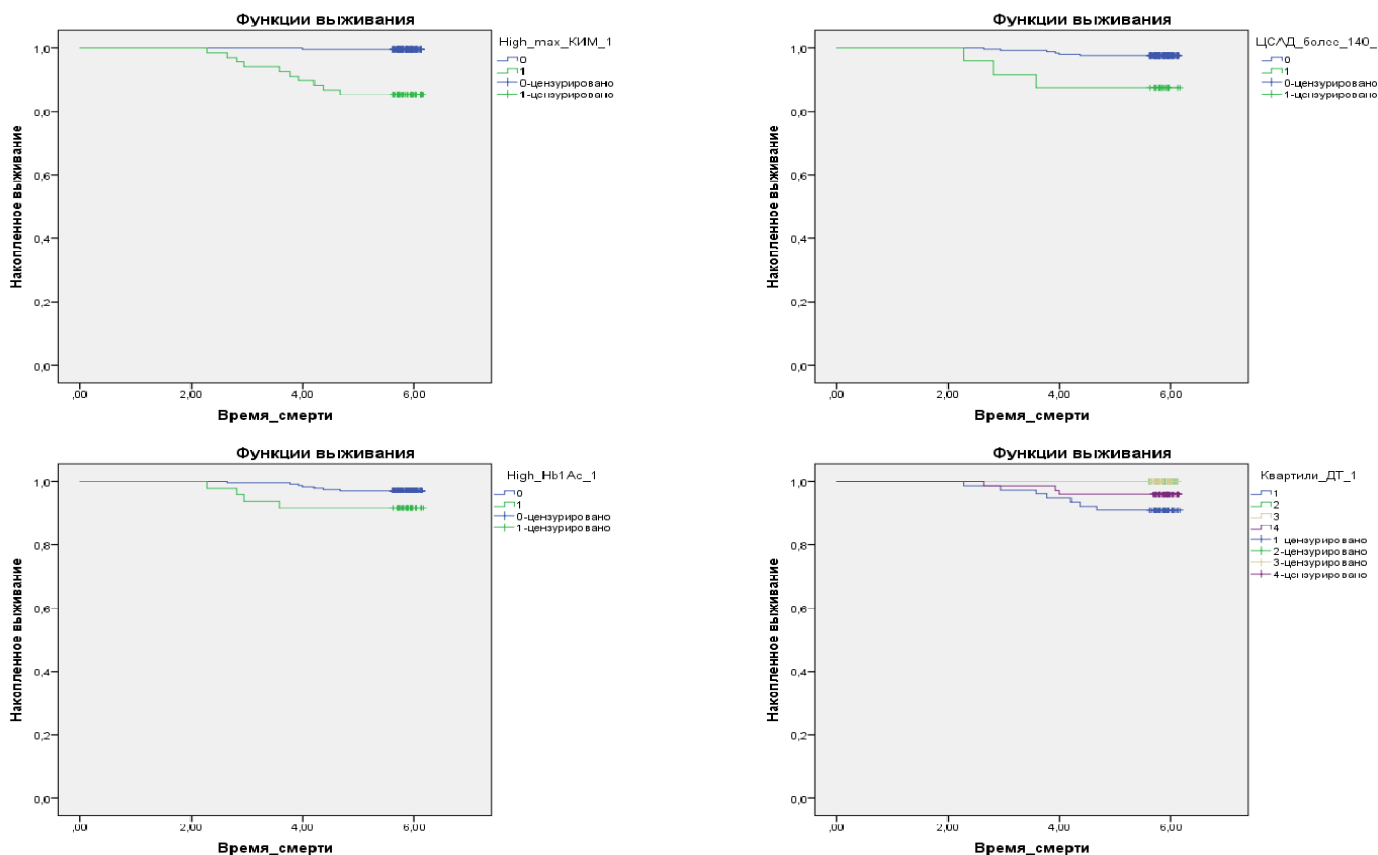


Рисунок 4. 5-летняя выживаемость у лиц с различной инсулиночувствительностью в зависимости от $HbA1c \geq 6,5\%$, (ЦСАД > 140 мм рт.ст., ТКИМ $\geq 0,9$ мм, «очень коротких» теломер (n=268).

**Неблагоприятные сердечно-сосудистые события
(ИМ, инсульт, реваскуляризация миокарда и периферических артерий)**

В течение периода наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события были выявлены у 30 пациентов (11%). Длительность наблюдения составила от 1,31 до 6,14 лет (Ме 5,8 лет). Подробно сердечно-сосудистые события представлены в Таблице 17.

Таблица 17. Сердечно-сосудистые события у лиц с различной инсулиночувствительностью по данным проспективного наблюдения в течение 5 лет

СС События	Всего	Здоровые	ИР	СД 2
ИМ	5	1	2	2
Инсульт	10	3	2	5
ЧКВ	10	1	6	3
АКШ	5	3	-	2
Всего	30	8	10	12

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМ – инфаркт миокарда

Мы видим, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события чаще выявлялись у лиц с СД 2.

При сравнении кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера были выявлены достоверные зависимости между риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с наличием абдоминального ожирения (хи-квадрат = 4,72; $p=0,031$), ОТ/ОБ $>0,9$ (хи-квадрат = 16,37; $p<0,001$), повышенным уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$ (хи-квадрат = 20,72; $p<0,001$), ГПН $>6,1$ ммоль/л (хи-квадрат = 23,80; $p<0,001$), повышенным индексом НОМА (хи-квадрат = 12,60; $p<0,001$), рангом ИР (хи-квадрат = 30,56; $p<0,001$) (рис. 14), ЦСАД >140 мм рт. ст. (хи-квадрат = 9,21; $p=0,002$), наличием АСБ (хи-квадрат = 14,85; $p<0,001$), ТКИМ $\geq 0,9$ мм (хи-квадрат = 28,15; $p<0,001$), «короткими» теломерами (хи-квадрат = 3,89; $p=0,041$), «очень короткими» теломерами (хи-квадрат = 11,13; $p=0,011$), «очень низкой» АТ (хи-квадрат = 9,06; $p=0,029$), ФВБ \geq Ме (хи-квадрат = 7,70; $p<0,006$), СРБ \geq Ме (хи-квадрат = 10,57; $p=0,001$), метилглиоксалем \geq Ме (хи-квадрат = 4,64; $p=0,031$), уровнем витамина D3 <20 нг/мл (хи-квадрат = 6,80; $p=0,011$).

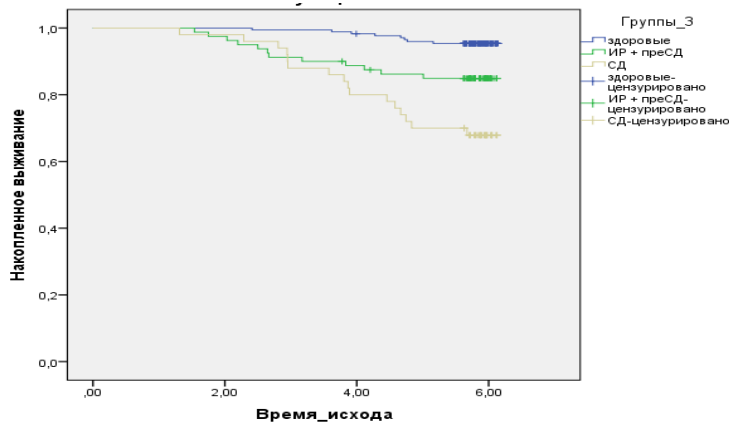


Рисунок 5. 5-летний риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с различной инсулиночувствительностью (n=268)

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с различной инсулиночувствительностью ассоциируются следующие показатели (Таблица 18).

Таблица 18. Независимые предикторы повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с различной инсулиночувствительностью (n=268)

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Степень ИР, ранг	2,76	1,85-4,13	<0,001
Абдоминальное ожирение	2,19	1,06-4,55	0,034
ТКИМ $\geq 0,9$ мм	5,23	2,64-10,37	0,001
ДТ $\leq 9,52$ усл. ед.	2,93	1,51-5,69	0,001
АТ $\leq 0,31$ усл. ед.	2,36	1,07-5,21	0,033
Наличие АСБ	4,4	1,93-10,20	<0,001
НьА1с $\geq 6,5\%$, %	4,13	2,12-8,01	<0,001
ГПН, ммоль/л	4,43	2,30-8,52	<0,001
НОМА-IR $\geq 2,5$	3,12	1,61-6,06	0,010
Метилглиоксаль \geq Ме	2,16	1,05-4,43	0,035
Витамин D3 <20 нг/мл	3,6	1,24-10,41	0,018
СРБ \geq Ме	3,06	1,50-6,21	0,020
ФВБ \geq Ме	3,92	1,38-11,15	0,010

В результате многофакторного анализа, единственным независимым предиктором 5-летнего повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является повышенная толщина стенки сонных артерий ТКИМ $\geq 0,9$ мм (В – 3,99; ст. ошибка – 1,38 p=0,005).

ВЫВОДЫ

1. Морфофункциональное состояние магистральных артерий связано с состоянием углеводного обмена и хуже у лиц с более выраженной инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность связана с повышением вероятности наличия жестких артерий (СРПВ >10 м/с) в 1,88 раз, с повышением вероятности наличия утолщенных артерий (ТКИМ $\geq 0,9$ мм) в 2,81 раза и с повышением вероятности выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях в 2,52 раза.

2. Длина теломер отрицательно связана со всеми параметрами углеводного обмена (гликированный гемоглобин, глюкоза натощак, постпрандиальная глюкоза, иммунореактивный инсулин, С-пептид, индекс НОМА-IR, НОМА-IR >2,5), в то время как активность теломеразы отрицательно связана с глюкозой плазмы натощак и гликированным гемоглобином.

3. Индекс НОМА-IR >2,5 повышает вероятность выявления «коротких» ($\leq 9,76$ усл.ед.) теломер в 3,1 раза. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (>6,0%) увеличивает вероятность выявления «коротких» теломер при инсулинорезистентности в 2,37 раза, а при сахарном диабете 2 типа – в 4,26 раз.

4. Более тяжелые нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа) ассоциированы с «низкой» ($\leq 0,48$ усл.ед.) (ОШ 1,53; $p=0,034$) и «очень низкой» ($\leq 0,31$ усл.ед.) активностью теломеразы (ОШ 1,92; $p<0,001$). Инсулиночувствительность (НОМА-IR <2,5) ассоциирована с «очень высокой» ($\geq 0,79$ усл.ед.) активностью теломеразы (ОШ 1,51; $p=0,005$).

5. В группе лиц с «короткими» теломерами ($\leq 9,76$ усл.ед.) длина теломер ассоциирована с показателями жесткости артерий и количеством атеросклеротических бляшек независимо от степени нарушения углеводного обмена. Наихудшие показатели регистрируются у лиц с сахарным диабетом 2 типа. У лиц с «длинными» теломерами состояние артериальной стенки не связано с инсулинорезистентностью и не отличается от здоровых лиц.

6. В группе лиц с «низкой» ($\leq 0,48$ усл.ед.) активностью теломеразы выявлена связь состояния артериальной стенки и показателей углеводного обмена во всем диапазоне их значений. Наиболее сильная связь регистрируется у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При наличии «высокой» (>0,48 усл.ед.) активности теломеразы состояние стенки артерий не связано с инсулинорезистентностью и не отличается от здоровых лиц.

7. Уровень метилглиоксала выше у лиц с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. Он ассоциирован с индексом НОМА-IR в группе инсулинорезистентности ($r= 0,17$; $p=0,04$), а в группе сахарного диабета 2 типа - с глюкозой натощак и гликированным гемоглобином. Глиоксаль отрицательно связан со всеми параметрами углеводного обмена (гликированный гемоглобин, глюкоза натощак, иммунореактивный инсулин, индекс НОМА-IR) и с жесткостью стенки артерий ($r= -0,23$, $p=0,005$) у лиц с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2

типа. Не выявлено связи глиоксаля и метилглиоксаля с длиной теломер, активностью теломеразы и морфофункциональным состоянием магистральных артерий.

8. Выраженность хронического воспаления и окислительного стресса выше при наличии инсулинорезистентности и максимальна у лиц с сахарным диабетом 2 типа. При наличии инсулинорезистентности вероятность «коротких» ($\leq 9,76$ усл. ед.) теломер возрастает при повышении С-реактивного белка ≥ 5 мг/л (ОШ 1,07; $p=0,020$), фибриногена ≥ 4 мг/л (ОШ 1,53; $p=0,032$), малонового диальдегида $\geq 3,1$ мкмоль/л (ОШ 1,60; $p=0,044$). При сахарном диабете 2 типа повышение гомоцистеина $\geq 13,2$ мкмоль/л увеличивает вероятность «коротких» ($\leq 9,76$ усл. ед.) теломер (ОШ 1,31; $p=0,035$) и «низкой» ($\leq 0,48$ усл. ед.) активности теломеразы (ОШ 1,36; $p=0,027$).

9. Связь параметров окислительного стресса, хронического воспаления с морфофункциональным состоянием артериальной стенки выше при инсулинорезистентности и максимально выражена при сахарном диабете 2 типа. Повышение уровней С-реактивного белка и фибриногена выше медианы увеличивало вероятность выявления «коротких» теломер в 1,1 и 1,53 раза соответственно. У лиц с сахарным диабетом 2 типа повышение уровня гомоцистеина увеличивало вероятность выявления «коротких» теломер в 1,67 раз и «низкой» активности теломеразы в 1,36 раз.

10. Выраженность инсулинорезистентности ассоциирована со степенью снижения уровня витамина D3. Дефицит витамина D3 (≤ 20 нг/мл) независимо связан с наличием сахарного диабета 2 типа (ОШ 1,43; $p<0,001$), и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (ОШ 7,41; $p=0,001$) и увеличивает риск повышения скорости распространения пульсовой волны в 2,7 раза и риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раз.

11. Комбинированная сахароснижающая терапия вилдаглиптином и метформином в течение 12 месяцев привела к независимому от динамики параметров углеводного обмена повышению активности теломеразы на 45,5% ($p=0,001$) и снижению СРПВ на 1,9% ($p<0,001$) в сравнении с монотерапией метформином. Комбинированная терапия почти в 4 раза снижает вероятность повышенной СРПВ >10 м/с и в 12,6 раз повышает вероятность выявления «высокой» активности теломеразы ($>0,48$ усл.ед.).

12. По данным 5-летнего проспективного наблюдения (медиана 5,80 лет), частота смерти от всех причин составила 3,6%. Единственным независимым предиктором 5-летней смертности от всех причин является ТКИМ $\geq 0,9$ мм (ОР 17,09; $p=0,011$).

13. По данным 5-летнего проспективного наблюдения (медиана 5,80 лет), частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность, реваскуляризация миокарда и периферических артерий) составила 11,8%. Единственным независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет является ТКИМ $\geq 0,9$ мм (ОР 3,99; $p=0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку состояния магистральных артерий следует проводить не только пациентам с сахарным диабетом 2 типа, но и лицам с инсулинорезистентностью даже при отсутствии у них клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Для эффективной профилактики изменений стенки артерий независимо от наличия инсулинорезистентности в дополнение к традиционным факторам риска необходимо оценивать уровень витамина D. Наличие дефицита витамина D требует активного проведения профилактики метаболических нарушений и сосудистых изменений.

3. Для стратификации риска ремоделирования стенки артерий пациентам с инсулинорезистентностью целесообразно определять не только традиционные факторы риска ССЗ, но и факторы антириска – длину теломер и активность теломеразы с целью определения персонализированной стратегии терапии.

4. Наличие «коротких» теломер и «низкой» активности теломеразы требует активного проведения профилактики сосудистых и метаболических изменений как у здоровых лиц, так и при наличии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

5. При назначении сахароснижающей терапии пациента с сахарным диабетом 2 типа с признаками изменений стенки артерий целесообразно назначение комбинированной сахароснижающей терапии вилдаглиптином и метформином, учитывая замедление репликативного клеточного старения и прогрессирования сосудистой жесткости на ее фоне.

6. Для снижения риска смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов целесообразно оценивать ТКИМ независимо от наличия инсулинорезистентности и проводить активную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний при ее выявлении.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выполненная диссертационная работа дает основание для дальнейшего изучения факторов, влияющих на возникновение ИР и воздействующих на процессы репликативного клеточного старения, для определения успешных целей ранней и эффективной профилактики микро- и макрососудистых осложнений предиабета и СД 2, в том числе для изучения таргетных препаратов замедления клеточного и сосудистого старения.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Дудинская Е.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4): 93-100.
2. Дудинская Е.Н. Современные теории старения / Кузьмина Т.С., Индилова Н.И., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012; 5:17-20.
3. Дудинская Е.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии / Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(3):77-81. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-3-77-81>
4. Дудинская Е.Н. Сердце и возраст (Часть I): теории старения, морфологические изменения / Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Найдено Е.В., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12(1):88-94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-88-94>
5. Дудинская Е.Н. Сердце и возраст (Часть II): клинические проявления старения / Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12(4):86-90. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-4-86-90>
6. Дудинская Е.Н. Роль инсулинорезистентности и её коррекции в процессах сосудистого старения / Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(2): 163-170.
7. Дудинская Е.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов / Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12(4): 91-97.
8. Дудинская Е.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и старение сосудов / Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н., Пыхтина В.С. // Кардиология. 2013; 7: 78-84
9. Дудинская Е.Н. Сердце и возраст (Часть III): методы воздействия на процессы старения / Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12(5):91-96. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-5-91-96>
10. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения / Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С., Дудинская Е.Н., Исайкина О.Ю., Шарашкина Н.В., Озерова И.Н., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(3): 11-17.
11. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В.,

Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В., Бойцов С.А. // Российский кардиологический журнал. 2014; 6(110): 30-34.

12. Дудинская Е.Н. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. // Остеопороз и остеопатии. 2014; 17(3):27-30. <https://doi.org/10.14341/osteo2014327-30>

13. Дудинская Е.Н. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения / Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. // Профилактическая медицина. 2014; 17(2): 35-41.

14. Дудинская Е.Н. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Исайкина О.Ю., Покровская М.С., Шарашкина Н.В., Бойцов С.А. // Сахарный диабет. 2014; 3: 31–38. <https://doi.org/10.14341/DM2014331-38>

15. Дудинская Е.Н. Теломеразная активность в мононуклеарных клетках периферической крови как универсальная шкала для количественной оценки активации теломеразы на примере заболеваний печени / Скворцов Д.А., Ежова М.А., Лурье Ю.Э., Метелин А.В., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Калинина М.А., Зверева М.Э., Донцова О.А., Ким Э.Ф. // Доклады Академии наук. 2015; 462(4): 484. DOI: 10.7868/S0869565215160264

16. Дудинская Е.Н. Длина теломер, активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2-ого типа / Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С., Выгодин В.А., Бойцов С.А. // Проблемы эндокринологии. 2016; 62: 16–24. <https://doi.org/10.14341/probl201662116-24>

17. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь функции почек с длиной теломер и маркерами воспаления у пациентов без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний / Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Кругликова А.С., Бойцов С.А. // Успехи геронтологии. 2016; 29: 79-85.

18. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.В., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Озерова И.Н., Покровская М.С., Выгодин В.А., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15: 52-57.

19. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста / Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А.. Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12: 118-128.

20. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 / Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12: 244-252.

21. Дудинская Е.Н. Роль вариабельности гликемии в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Озерова И.Н., Скворцов Д.А., Василькова Д.П., Бойцов С.А., Шестакова М.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(3): 39-45.

22. Дудинская Е.Н. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения / Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Котовская Ю.В., Леонтьева И.В., Ковалев И.А., Школьникова М.А. // Артериальная гипертензия. 2019; 25(3): 225-231.

23. Дудинская Е.Н. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения / Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(4):11-18.

24. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки / Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Шестакова М.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(6):33-39.

25. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь циркулирующих в крови предшественников конечных продуктов гликирования с составом микробиоты кишечника / Каштанова Д.А., Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Гумеров Р.И., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 6(166):50-54.

26. Dudinskaya E.N. Arterial stiffness is associated with telomere length and glucose metabolism / Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Kruglikova A.S., Akasheva D.U., Plokhova E.V., Dudinskaya E.N., Isaykina O.Yu., Pokrovskaya M.S., Vygodin V.A., Boytsov S.A. // Circulation. 2013; 128 (22 Supplement), A10102

27. Dudinskaya E.N. Association of type 2 diabetes with leukocyte telomere length and cardiovascular aging / Plokhova E.V., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Strazhesko I.D., Kruglikova A.S., Dudinskaya E.N., Boytsov S.A. // European Heart Journal. 2013; 34(1): 452.

28. Dudinskaya E.N. Arterial Stiffness is Associated with Telomere Length and Glucose Metabolism / Strazhesko I., Tkacheva O., Kruglikova A., Akasheva D., Plokhova E., Dudinskaya E., Isaykina O., Pokrovskaya M., Vygodin V., Boytsov S. // Circulation. 2013; 128 (22): 101-102

29. Dudinskaya E.N. The role of telomere biology and diabetes mellitus in vascular aging / Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(12): 2136.
30. Dudinskaya E.N. Protective effect of telomere length in patients with type 2 diabetes mellitus / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *Diabetologia*. 2014; 57:505.
31. Dudinskaya E.N. Insulin resistance is associated with cardiac aging and shorter leukocyte telomere length / Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Dudinskaya E.N., Ozerova I.N., Brailova N.V., Boytsov S.A. // *European Heart Journal*. 2014; 35(1): 277.
32. Dudinskaya E.N. Telomere biology and vascular aging in patients with T2DM / Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Isaykina O.Y., Sharashkina N.V., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. // *European journal of preventive cardiology*. 2014; 21(1): 114.
33. Dudinskaya E.N. Vascular and cellular ageing in patients with type 2 diabetes mellitus / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Shestakova M.V., Brailov Y.A., Pokrovskaya M.S. // *Diabetologia*. 2014; 57: 47.
34. Dudinskaya E.N. Age-Related Left Ventricular Changes and Their Association with Leukocyte Telomere Length in Healthy People / Akasheva D.U., Plokhova E.V., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Brailova N.V., Pokshubina I.A., Sharashkina N.V., Agaltsov M.V., Skvortsov D.A., Boytsov S.A. // *PLoS One*. 2015; 10(8):e0135883. doi: 10.1371/journal.pone.0135883.
35. Dudinskaya E.N. Telomere length, telomerase activity and vascular aging / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Pykhtina V.S., Plokhova E.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *Circulation*. 2015; 132(3):12022.
36. Dudinskaya E.N. Vascular aging, telomere biology, oxidative stress and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Pykhtina V.S., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *European Heart Journal*. 2015; 36: 329.
37. Dudinskaya E.N. Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases / Strazhesko I., Tkacheva O., Boytsov S., Akasheva D., Dudinskaya E., Vygodin V., Skvortsov D., Nilsson P. // *PLoS One*. 2015; 10(8): 0136676.
38. Dudinskaya E.N. Telomere biology and vascular ageing in patients with T2DM / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V., Vygodin V.A. // *Endocrine Abstracts*. 2015; 37: 12.05.
39. Dudinskaya E.N. Short telomere length is associated with arterial aging in patients with type 2 diabetes mellitus / Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Shestakova MV, Brailova NV, Strazhesko ID, Akasheva DU, Isaykina OY, Sharashkina NV, Kashtanova DA, Boytsov SA. // *Endocrine Connection*. 2015; 4(3):136-43. doi: 10.1530/EC-15-0041.

40. Dudinskaya E.N. Telomere length, vascular aging and glycemc variability in patients with type 2 diabetes mellitus / Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *Diabetologia*. 2016; 59(1): 1081.
41. Dudinskaya E.N. Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases / Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Plokhova E. V., Pykhtina V.S., Kruglikova A.S., Kokshagina N.V., Sharashkina N.V., Agaltsov M. V., Kashtanova D.A., Vygodin V.A., Ozerova I.N., Skvortsov D.A., Vasilkova D., Boytsov S.A. // *Front Pharmacol*. 2016; 30(7):347
42. Dudinskaya E.N., Association of subclinical atherosclerosis with telomere length and glycemc variability / Brailova N.V., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *European Heart Journal*. 2017; 38: 2092.
43. Dudinskaya E.N. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases / Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS, Kruglikova AS, Brailova NV, Sharashkina NV, Kashtanova DA, Isaykina OY, Pokrovskaya MS, Vygodin VA, Ozerova IN, Skvortsov DA, Boytsov SA. // *Front Genet*. 2017; 15;8:198. doi: 10.3389/fgene.2017.00198
44. Dudinskaya E.N. Arterial structure is associated with telomere length and glycemc variability in diabetic patients without heart failure / Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Boytsov S.A., Shestakova M.V. // *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(1): 293.
45. Dudinskaya E.N. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist are associated with accumulation of advanced glycation end-products and replicative senescence / Plokhova E.V., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Boytsov S.A. // *European Heart Journal*. 2018; 39(1): ehy563.P4760.