

Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Авериева Е. М.

Цель. Оценка связи длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) с сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов молодого и среднего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В одномоментном кросс-секционном исследовании приняли участие 450 пациентов, в возрасте 30 [21;42] лет. Наличие факторов риска и возможных критериев исключения оценивалось при анкетировании и антропометрическом обследовании. Всем испытуемым измеряли концентрацию глюкозы и показателей липидного профиля с помощью экспресс-анализатора CardioChekPA (США, 2017г) с последующим расчетом интегральных метаболических индексов: visceral adiposity index (VAI), body fat percentage, body adiposity index (BAI), lipid accumulation product (LAP) индекс. ДТЛ измеряли в образцах цельной крови методами флуориметрии (Qubit 4, Сингапур, 2020) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (QIAamp Blood Mini Kit, Германия, 2022). Статистический анализ результатов проводился программой Statistica 10.

Результат. Распространенность исследуемых факторов риска в основной группе соответствовала общепопуляционной. По результатам корреляционного анализа ДТЛ была взаимосвязана с возрастом ($r=-0,26$; $p<0,05$), курением ($r=-0,35$; $p<0,05$), ожирением ($r=-0,19$; $p>0,05$), окружностью шеи ($r=-0,53$; $p<0,05$), уровнем диастолического артериального давления ($r=-0,31$; $p<0,05$), холестерина ($r=-0,64$; $p<0,05$), липопротеинов высокой ($r=0,59$; $p<0,05$) и низкой ($r=-0,52$; $p<0,05$) плотности, триглицеридов ($r=-0,46$; $p<0,05$), глюкозы ($r=-0,33$; $p<0,05$), LAP ($r=-0,4$; $p<0,05$), VAI ($r=-0,57$; $p<0,05$) и BAI ($r=-0,32$; $p<0,05$). По результатам многофакторного регрессионного анализа ДТЛ была взаимосвязана с возрастом ($B=-0,04$, Std. Err. of $B=0,02$, $p=0,03$), курением ($B=-0,87$, Std. Err. of $B=0,26$, $p=0,001$), окружностью шеи ($B=-0,23$, Std. Err. of $B=0,07$, $p=0,001$), уровнями общего холестерина ($B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,87$, $p<0,001$), липопротеинов высокой плотности ($B=0,59$, Std. Err. of $B=0,24$, $p=0,018$), LAP ($B=-0,01$, Std. Err. of $B=0,02$, $p<0,011$), VAI ($B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,16$, $p=0,025$).

Заключение: ДТЛ взаимосвязана с сердечно-сосудистыми факторами риска, что определяет значимость их участия в формировании ССЗ и биологическом старении у лиц молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: длина теломер, сердечно-сосудистые факторы риска, интегральные метаболические индексы.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Дружинина Н. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8397-0210, Васильева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5730-7837, Шихмагомедов Р. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5296-8924, Авериева Е. М. — студент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0005-0187-8119.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

natalia_mur87@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

Рукопись получена 16.04.2024

Рецензия получена 22.05.2024

Принята к публикации 27.05.2024



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Авериева Е. М. Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5905. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5905. EDN PJMNKL

Telomere length in young and middle-aged patients: relationship with cardiovascular risk factors

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A., Vasilyeva L. V., Shikmagomedov R. A., Averyeva E. M.

Aim. To evaluate the relationship between leukocyte telomere length (LTL) and cardiovascular risk factors in young and middle-aged patients without cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. This cross-sectional study involved 450 patients aged 30 [21;42] years. Risk factors and possible exclusion criteria was assessed through questionnaires and anthropometric examination. In all subjects, glucose concentration and lipid profile were assessed using the CardioChekPA express analyzer (USA, 2017), followed by calculation of integral metabolic indices: visceral adiposity index (VAI), body fat percentage, body adiposity index (BAI), lipid accumulation product (LAP). LTL was measured in whole blood samples using fluorimetry (Qubit 4 Singapore 2020) and reverse transcription polymerase chain reaction (QIAamp Blood Mini Kit, German 2022). Statistical analysis was carried out using the Statistica 10 program.

Results. The prevalence of the studied risk factors in the main group corresponded to the general population. According to the correlation analysis, LTL was associated with age ($r=-0,26$; $p<0,05$), smoking ($r=-0,35$; $p<0,05$), obesity ($r=-0,19$; $p>0,05$), neck circumference (NC) ($r=-0,53$; $p<0,05$), diastolic blood pressure ($r=-0,31$; $p<0,05$), cholesterol ($r=-0,64$; $p<0,05$), high-density lipoproteins (HDL) ($r=0,59$; $p<0,05$) and low-density lipoproteins ($r=-0,52$; $p<0,05$), triglycerides ($r=-0,46$; $p<0,05$), glucose ($r=-0,33$; $p<0,05$), LAP ($r=-0,4$; $p<0,05$), VAI ($r=-0,57$; $p<0,05$) and BAI ($r=-0,32$; $p<0,05$). According to the multivariate regression analysis, LTL was associated with age ($B=-0,04$, Std. Err. of $B=0,02$, $p=0,03$), smoking ($B=-0,87$, Std. Err. of $B=0,26$, $p=0,001$), NC ($B=-0,23$, Std. Err. of $B=0,07$, $p=0,001$), total cholesterol levels ($B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,87$, $p<0,001$), HDL ($B=0,59$, Std. Err. of $B=0,24$, $p=0,018$), LAP ($B=-0,01$, Std. Err. of $B=0,02$, $p<0,011$), VAI ($B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,16$, $p=0,025$).

Conclusion. LTL is interconnected with cardiovascular risk factors, which determines the significance of their participation in CVD development and biological aging in young and middle-aged people.

Keywords: telomere length, cardiovascular risk factors, integral metabolic indices.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Druzhinina N.A.* ORCID: 0000-0001-8397-0210, Vasilyeva L.V. ORCID:

0000-0001-5730-7837, Shikhmagomedov R.A. ORCID: 0000-0002-5296-8924, Averyeva E.M. ORCID: 0009-0005-0187-8119.

*Corresponding author:
natalia_mur87@mail.ru

Received: 16.04.2024 **Revision Received:** 22.05.2024 **Accepted:** 27.05.2024

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Vasilyeva L.V., Shikhmagomedov R.A., Averyeva E.M. Telomere length in young and middle-aged patients: relationship with cardiovascular risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5905. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5905. EDN PJMNKL

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Показана важная роль оценки длины теломер лейкоцитов у пациентов молодого и среднего возраста.
- Исследована взаимосвязь различных сердечно-сосудистых факторов риска с длиной теломер.

Что добавляют?

- Оценка длины теломер лейкоцитов у пациентов молодого и среднего возраста позволяет выявить факторы риска, наиболее значимо ускоряющие процессы биологического старения.
- Преждевременное укорочение длины теломер ассоциировано с возрастом, курением, окружностью шеи, уровнями общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, lipid accumulation product индекса и visceral adiposity index.

Key messages

What is already known about the subject?

- The important role of leukocyte telomere length in young and middle-aged patients has been shown.
- The relationship between various cardiovascular risk factors and telomere length has been studied.

What might this study add?

- Leukocyte telomere length assessment in young and middle-aged patients makes it possible to identify risk factors that most significantly accelerate biological aging.
- Premature telomere shortening is associated with age, smoking, neck circumference, levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, lipid accumulation product and visceral adiposity index.

Значение сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) для здоровья и продолжительности жизни не вызывает сомнений. В целом для российской популяции первые четыре позиции в плане атрибутивной смертности занимают артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и гипергликемия [1]. У лиц младших возрастных групп (от 15 до 49 лет) эта ситуация отличается не намного. В рейтинге наиболее значимых ФР находятся курение на втором месте, АГ на третьем, ожирение на пятом, повышение уровня холестерина на шестом и гипергликемия на восьмом [1].

Постулируется, что борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) должна носить превентивный характер и стартовать с детства и молодости с выявления и коррекции модифицируемых ФР. При этом следует отметить, что распространенность основных сердечно-сосудистых факторов у лиц молодого и среднего возраста достаточно высока. Исходя из результатов исследования ЭССЕ-РФ-2, АГ имеет-

ся у 25,5% мужчин и 11,3% женщин в возрасте 25-34 лет и у 44,7% и 29,9% в 35-44 года [2]. Ожирение, диагностированное по индексу массы тела (ИМТ), встречается у 14,3% мужчин и у 10,7% женщин в молодом возрасте и у 28,1 и 24,8% в среднем возрасте [3], а абдоминальное ожирение, определенное по окружности талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин, соответственно, у 11,5 и 15,4% в молодом возрасте и у 22 и 31% — в среднем [3]. Дислипидемия также представляет собой частое состояние среди данной категории населения России: соответственно, 32,9 и 38,8% среди молодежи и 51,3 и 59,3% среди лиц среднего возраста [4].

Метаболические нарушения и лежащее в их основе ожирение стимулируют процессы старения посредством широкого спектра механизмов, в т.ч. синтеза адипокинов и метавоспаления [5]. Процесс старения наряду с генетической нестабильностью, истощением стволовых клеток, эпигенетическим повреждением, митохондриальной дисфункцией характеризуется укорочением теломер [6]. Теломеры являются концевыми фрагментами линейных эукариоти-

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и рандомизированной групп пациентов

	Все пациенты (n=450)	Группа с оценкой ДТЛ (n=45)	p
Пол, муж./жен., %	48,7/51,3	42/58	p=0,51
Возраст, лет	30 [21;42]	26 [21;39]	p=0,64
ИМТ, кг/м ²	24,01 [20,2;31,8]	23 [22;29,7]	p=0,91
Ожирение по ИМТ, %	19,7	24,4	p=0,21
Степени ожирения, 1/2/3, %	96,7/3,3/0	97,8/2,2/0	p=0,87
Ожирение по ОТ, %	16,7	22,2	p=0,31
АГ, %	19	24,4	p=0,28
САД мм рт.ст.	121 [111;136]	124 [114;135]	p=0,62
ДАД мм рт.ст.	71 [64;81]	78 [71;85]	p=0,43
Курение, %	44,1	42,2	p=0,61
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [4,0;5,3]	4,7 [3,9;5,83]	p=0,21
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9;1,9]	1,47 [0,8;2,1]	p=0,17
LAP	19,4 [10,9;53,6]	20,8 [12,6;52,4]	p=0,42
VAI	0,94 [0,52;1,4]	0,79 [0,5;1,3]	p=0,28
BAI	27,2 [24,6;30,0]	25,8 [22,2;29,7]	p=0,19
BFP	27,8 [20,0;30,3]	26,6 [19,7;30,5]	p=0,49

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

ческих хромосом, которые обеспечивают геномную стабильность и целостность, однако с каждым последующим делением клетки происходит их постепенное укорочение [7]. Чрезмерное уменьшение длины теломер может происходить под воздействием оксидативного стресса и системного воспаления, каждый из которых является важным фактором биологического старения. При критическом укорочении теломер активируются процессы репликативного старения, приводящего к повреждению генома и апоптозу [6, 7]. Это, в свою очередь, сопровождается формированием аномалий и приводит к истощению тканевых стволовых клеток и клеток-предшественников, нарушению их структурной целостности и функциональной активности [7].

В исследовании Demanelis K, et al. при измерении длины теломер в 24 типах тканей показаны различные темпы их укорочения в разных типах тканей [6]. Существует согласованное мнение о том, что наиболее доступным и репрезентативным методом является измерение длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) [6, 8], которая коррелирует с длинами теломер большинства изученных тканей [6] и рассматривается в качестве генетического маркера старения.

Целью работы стала оценка связи ДТЛ с сердечно-сосудистыми ФР у пациентов молодого и среднего возраста без ССЗ.

Материал и методы

Одномоментное кросс-секционное исследование проведено на базе клиники факультетской терапии № 2 УКБ 4 Сеченовского Университета в соот-

ветствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 25-22 от 08.12.2022. Все лица, включаемые в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Критерием включения в основную группу был возраст от 18 до 50 лет.

Критериями не включения были: наличие симптоматической АГ, клинические проявления заболеваний, связанных с атеросклерозом, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², протеинурия ≥300 мг/сут., сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, беременность на момент включения в исследование.

В исследование включено 450 пациентов европеоидной расы от 18 до 50 лет, медиана возраста 30 [21;42] лет. Все пациенты прошли анкетирование для оценки ФР и возможных критериев исключения, а также подробное антропометрическое исследование с оценкой маркеров ожирения: ОТ, окружность бедер, окружность шеи, ИМТ [9]. Концентрацию показателей гликемии, липидного профиля: общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности и триглицериды определяли с помощью экспресс-анализатора CardioChekPA (США, 2017г). У всех пациентов были рассчитаны интегральные метаболические индексы: VAI [10], BFP [11], BAI [12] и LAP индекс [13].

Для исследования ДТЛ из 450 испытуемых "методом случайных конвертов" рандомизировано 45 па-

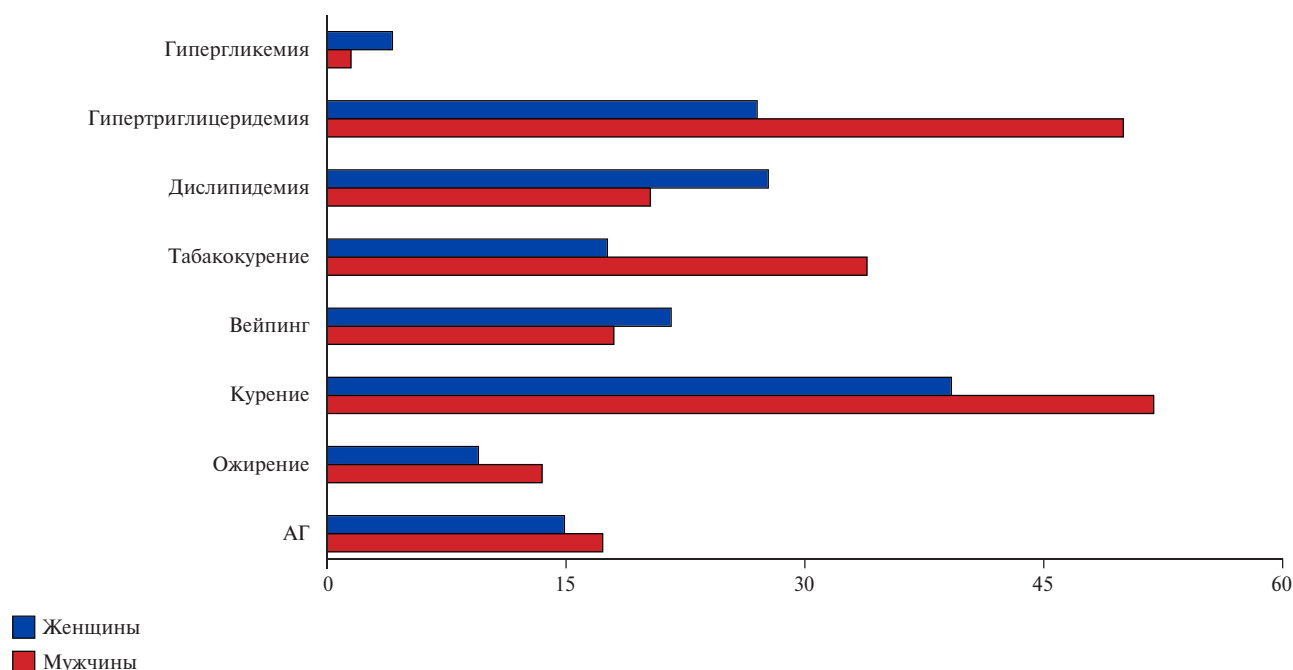


Рис. 1. Частота ФР в обследованной когорте лиц молодого и среднего возраста без ССЗ.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

циентов (19 мужчин (42%) и 26 женщин (58%)), медиана возраста которых составила 26 [21;39] лет.

ДНК лейкоцитов выделяли из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen (Германия, 2022) согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 4 (Сингапур, 2020). Для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) использовали две пары праймеров: для теломер (teloF и teloR) и однокопийного гена (36B4F и 36B4R), а также олигомеры стандартов telo и 36B4 (QIAamp Blood Mini Kit, Германия, 2022).

Результаты исследования обрабатывались программой Statistica 12.0. (StatSoft Inc., США). При статистической обработке данных для переменных с ненормальным распределением рассчитывали медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [25^{0/00}, 75^{0/00}]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (p(U)) — для переменных с ненормальным распределением. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону (p(χ^2)). Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмана (r — при ненормальном распределении признака). Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты

Общая выборка представлена 450 пациентами. Основные характеристики представлены в таблице 1, частота сердечно-сосудистых ФР — на рисунке 1. Достоверные межполовые различия маркеров сердечно-сосудистого риска касались более частой гипертриглицеридемии (p=0,01) и курения (p=0,03), в т.ч. табакокурения (p<0,001) среди мужчин.

Рандомизированные 45 пациентов были сопоставимы с общей группой пациентов (n=450) по возрасту, половому составу, антропометрическим показателям и частоте АГ, ожирения и курения (табл. 1).

Для оценки взаимосвязи ДТЛ с традиционными сердечно-сосудистыми ФР (пол, возраст, курение, уровни артериального давления (АД)), метаболическими факторами, а также интегральными метаболическими индексами был проведен корреляционный анализ. В таблице 2 приведены полученные достоверные корреляционные связи.

Для оценки независимости влияния различных факторов на ДТЛ было построено несколько моделей линейного многофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в таблице 3. Среди традиционных ФР (1 модель) наиболее значимое влияние на ДТЛ оказывали возраст и курение (табл. 3). Из антропометрических маркеров ожирения (2 модель) только окружность шеи достоверно влияла на ДТЛ. При оценке влияния лабораторных метаболических маркеров (3 модель) значимое влияние на ДТЛ оказывали уровни общего холестерина и липо-

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа
связи ДТЛ с различными параметрами
в рандомизированной группе (n=45)

Параметр	Сила и достоверность взаимосвязи
Возраст	$r=-0,26$; $p<0,05$
Курение	$r=-0,35$; $p<0,05$
Ожирение по ИМТ	$r=-0,19$; $p>0,05$
Ожирение по ОТ	$r=-0,27$; $p<0,05$
Уровень ДАД	$r=-0,31$; $p<0,05$
ОТ	$r=-0,3$; $p<0,05$
Окружность бедер	$r=-0,35$; $p<0,05$
Окружность шеи	$r=-0,53$; $p<0,05$
Уровень общего холестерина	$r=-0,64$; $p<0,05$
Уровень ЛВП	$r=0,59$; $p<0,05$
Уровень ТГ	$r=-0,46$; $p<0,05$
Уровень ЛНП	$r=-0,52$; $p<0,05$
Наличие дислипидемии	$r=-0,76$; $p<0,05$
Уровень глюкозы	$r=-0,33$; $p<0,05$
LAP	$r=-0,4$; $p<0,05$
VAI (мужчины)	$r=-0,57$; $p<0,05$
BAI	$r=-0,32$; $p<0,05$

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

протеинов высокой плотности. Среди интегральных метаболических индексов (4 модель) достоверность влияния на ДТЛ проявили LAP индекс в общей рандомизированной группе (n=45) и VAI среди мужчин (n=20) (табл. 3).

Обсуждение

Оригинальные исследования, в т.ч. отечественных авторов, и метаанализы продемонстрировали, что малая ДТЛ связана с повышенным риском общей смертности (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-1,47), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,08-1,52) [8], развития ишемической болезни сердца (ОШ 1,54, 95% ДИ: 1,30-1,83) [8, 14] и СД 2 типа [6, 8].

В наше исследование было включено 450 молодых пациентов без ССЗ, но с различными сердечно-сосудистыми ФР, частота которых в нашей выборке была сопоставимой с общепопуляционными показателями [3-5]. Для генетического исследования с помощью рандомизации была отобрана сопоставимая по демографическим, антропометрическим и основным клиническим характеристикам группа (n=45), что позволяет экстраполировать полученные результаты анализа ДТЛ на общую выборку.

В нашей работе проведена оценка связи ДТЛ с сердечно-сосудистыми ФР. Результаты корреля-

Таблица 3

Результаты многофакторного
линейного регрессионного анализа влияния
сердечно-сосудистых ФР на ДТЛ

Параметр	Результаты регрессионного анализа
Значимость модели 1	$B=12,08$, Std. Err. of $B=1,15$, $p<0,001$
Пол	$p>0,05$
Возраст	$B=-0,04$, Std. Err. of $B=0,02$, $p=0,03$
Курение	$B=-0,87$, Std. Err. of $B=0,26$, $p=0,001$
Наличие АГ	$p>0,05$
САД	$p>0,05$
ДАД	$p>0,05$
Значимость модели 2	$B=15,6$, Std. Err. of $B=1,7$, $p<0,001$
Вес	$p>0,05$
ИМТ	$p>0,05$
ОТ	$p>0,05$
ОБ	$p>0,05$
ОШ	$B=-0,23$, Std. Err. of $B=0,07$, $p=0,001$
Значимость модели 3	$B=10,7$, Std. Err. of $B=0,87$, $p<0,001$
Глюкоза	$p>0,05$
Общий холестерин	$B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,87$, $p<0,001$
ЛНП	$p>0,05$
ЛВП	$B=0,59$, Std. Err. of $B=0,24$, $p=0,018$
ТГ	$p>0,05$
Значимость модели 4	$B=9,5$, Std. Err. of $B=0,55$, $p<0,001$
LAP	$B=-0,01$, Std. Err. of $B=0,02$, $p<0,011$
VAI	$p>0,05$
VAI (мужчины)	$B=-0,37$, Std. Err. of $B=0,16$, $p=0,025$
VAI (женщины)	$p>0,05$
BAI	$p>0,05$
BFP	$p>0,05$

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОШ — окружность шеи, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

ционного и регрессионного анализа показали связь ДТЛ как с традиционными ФР, такими как возраст, курение, широкий спектр липидных параметров, концентрация глюкозы, уровень диастолического АД, так и антропометрическими маркерами ожирения и интегральными метаболическими индексами, отражающими совокупность антропометрических и биохимических показателей и тем самым метаболически неблагоприятное ожирение.

Взаимосвязь ДТЛ с возрастным фактором продемонстрирована в работе Fyhrquist F, et al. [15], что подтверждает концепцию, в рамках которой ДТЛ рассматривают в качестве маркера старения организма. Курение — еще один несомненный фактор, способствующий по данным литературы укорочению ДТЛ, что подтверждается как результатами когортных исследований [14, 15], так и метаанализа [16].

Литературные данные о связи ДТЛ с метаболическими ФР ССЗ более противоречивы. С одной стороны, имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих наличие связей ДТЛ с различными характеристиками ожирения, в т.ч. ИМТ, ОТ, окружностью бедер, массой жировой ткани [17]. В субисследовании в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) также была продемонстрирована связь с различными маркерами ожирения [18]. В существенном количестве работ имеются данные о связи ДТЛ с параметрами липидного обмена [7, 18]. В противоположность этому в работе Koriath M, et al. связь ДТЛ с липидными показателями, уровнем АД и ИМТ выявлена не была [19]. Следует подчеркнуть, что включенные в эти исследования когорты существенно отличались от нашей: более старшим возрастом (57 и 60 лет, соответственно), большей частотой ожирения и АГ [19]. Влияние возрастного показателя может быть существенным, по данным литературы связь ДТЛ с метаболическими параметрами наиболее выражена в молодом возрасте и с его увеличением угасает [18].

В России работы аналогичные нашей практически не проводились. В исследовании Стражеско И.Д. и др. 2016г в когорте пациентов со средним возрастом $51,5 \pm 13,3$ лет также оценивалась связь ДТЛ с рядом сердечно-сосудистых ФР [20]. Продemonстрированы сходные с полученными в нашей работе связи с возрастом, ОТ и уровнем глюкозы. Однако следует подчеркнуть, что в данной работе участвовала существенно более старшая выборка по сравнению с нашей, а у 16,5% пациентов имелся СД. При этом авторами продемонстрировано, что как концентрация глюкозы, так и само наличие СД являются значимыми независимыми маркерами малой ДТЛ [20].

В качестве механизма влияния метаболических нарушений на ДТЛ в литературе обсуждается активация инсулинорезистентности [17, 20], системного метавоспаления [18, 20] и окислительного стресса [20], тогда как эстрогены и эндогенные антиоксиданты способны тормозить укорочение ДТЛ [21].

Значение эстрогенов для сохранения ДТЛ позволяет высказать предположение о гендерных особенностях функционирования теломер. Действительно,

в ряде работ выявлены различия между мужчинами и женщинами. Так, в метаанализе 2014г показано, что у женщин ДТЛ больше [21], однако эти гендерные различия менее очевидны в молодом возрасте [22]. Это, по-видимому, может быть обусловлено гормональной эволюцией женского организма, тогда как особенно выраженное укорочение ДТЛ с возрастом наблюдалось у мужчин [22]. Следует подчеркнуть, что обследованная группа была представлена лицами со средним возрастом 46,1 лет. Это соответствует возрасту до наступления менопаузы у женщин с сохранной эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что, по-видимому, оказало влияние на полученные результаты. В субанализе Cheng YY, et al. результатов исследования NHANES в выборке пациентов с метаболическим синдромом со средним возрастом 56,6 лет связь укорочения ДТЛ с увеличением уровня триглицеридов и количеством компонентов метаболического синдрома выявлена только у женщин [18].

В нашем исследовании также выявлены некоторые гендерные различия взаимосвязей ДТЛ с метаболическими показателями. Наравне с достаточно невысокими, но достоверными коэффициентами корреляции ДТЛ с интегральными метаболическими индексами LAP и BAI (-0,4 и -0,32, соответственно), получен существенно более высокий коэффициент для корреляции ДТЛ с индексом VAI, но только в группе мужчин (-0,57), что требует дальнейшего исследования для уточнения полученных результатов.

Заключение

Таким образом, наличие у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ и СД связей длины теломер с ФР свидетельствует об их участии в процессах не только формирования заболеваний сердца и сосудов, но и в биологическом старении, что подчеркивает важность своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов, в т.ч. кардиометаболических нарушений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Grinstein YI, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and the relationship with sociodemographic and behavioral factors. *Preventive Medicine* 2018;21(5):63-9. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. *Профилактическая медицина* 2018;21(5):63-9. doi:10.17116/profmed20182105163.
- Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev*. 2021;67:101268. doi:10.1016/j.arr.2021.101268.
- Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):eaa26876. doi:10.1126/science.aaa26876.

7. Loh NY, Noordam R, Christodoulides C. Telomere length and metabolic syndrome traits: A Mendelian randomisation study. *Aging Cell*. 2021;20(8):e13445. doi:10.1111/ace1.13445.
8. Arbeeve KG, Verhulst S, Steenstrup T, et al. Association of Leukocyte Telomere Length With Mortality Among Adult Participants in 3 Longitudinal Studies. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200023. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0023.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
11. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-14. doi:10.1079/bjn19910073.
12. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*. 19(5):1083-9. doi:10.1038/oby.2011.38.
13. Rajendran S, Kizhakkayil Padikkal AK, Mishra S, et al. Association of Lipid Accumulation Product and Triglyceride-Glucose Index with Metabolic Syndrome in Young Adults: A Cross-sectional Study. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(2):e115428. doi:10.5812/ijem-115428.
14. Chen B, Yan Y, Wang H, Xu J. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *Aging Cell*. 2023;22(7):e13874. doi:10.1111/ace1.13874.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med*. 2012;44Suppl 1:S138-42. doi:10.3109/07853890.2012.660497.
16. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, et al. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ. Res*. 2017;158:480-9. doi:10.1016/j.envres.2017.06.038.
17. Rehkopf DH, Needham BL, Lin J, et al. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002188. doi:10.1371/journal.pmed.1002188.
18. Cheng YY, Kao TW, Chang YW, et al. Examining the gender difference in the association between metabolic syndrome and the mean leukocyte telomere length. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180687. doi:10.1371/journal.pone.0180687.
19. Koriath M, Müller C, Pfeiffer N, et al. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. *Biomolecules*. 2019;9(5):192. doi:10.3390/biom9050192.
20. Strajesco ID, Tkacheva IN, Akasheva DU, et al. Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(3):52-7. (In Russ.) Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У. и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):52-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-52-57.
21. Gardner M, Bann D, Wiley L, et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2014;51:15-27. doi:10.1016/j.exger.2013.12.004.
22. Lapham K, Kvale MN, Lin J, et al. Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort. *Genetics*. 2015;200(4):1061-72. doi:10.1534/genetics.115.178624.