

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ПАРАМЕТРАМИ КЛЕТОЧНОГО И СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

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., Исайкина О. Ю., Выгодин В. А., Гомыранова Н. В., Бойцов С. А.

Цель. Изучение взаимосвязи отдельных компонентов МС с показателями сосудистого и клеточного старения.

Материал и методы. Было обследовано 136 человек в возрасте от 25 до 75 лет без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. У всех пациентов измерялись антропометрические показатели, артериальное давление (АД), уровень глюкозы плазмы натощак, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Измерение СРПВ проводилось с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). ДТ оценивалась с помощью ПЦР.

Результаты. Многомерный регрессионный анализ выявил, что из всех изучаемых факторов риска МС лишь возраст ($p=0,0003$), окружность талии ($p=0,0434$), систолическое АД ($p=0,0001$), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($p=0,0033$), гликемия натощак ($p=0,0001$) и ДТ ($p=0,0001$) являются независимыми детерминантами СРПВ, причем с ДТ эта связь обратная, с другими параметрами — прямая. С ДТ независимо обратно-пропорционально связаны лишь возраст ($p=0,0033$) и НОМА-IR ($p=0,0027$).

Заключение. Артериальную гипертензию можно считать важнейшим гемодинамическим компонентом, а нарушение углеводного обмена, ИР и ожирение — важнейшими негемодинамическими компонентами повышения артериальной жесткости и главной мишенью терапевтических вмешательств.

Российский кардиологический журнал 2014, 6 (110): 30–34

Ключевые слова: артериальная жесткость, длина теломер, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Стражеско И. Д. — ведущий научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Ткачева О. Н. — руководитель отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Акашева Д. У. —

старший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Дудинская Е. В. — старший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Агальцов М. В. — старший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Кругликова А. С. — младший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Браилова Н. В. — младший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Пыхтина В. С. — лаборант отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Плохова Е. В. — аспирант отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Исайкина О. Ю. — старший научный сотрудник отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Выгодин В. А. — старший научный сотрудник лаборатории биостатистики, Гомыранова Н. В. — руководитель клинко-диагностической лаборатории, Бойцов С. А. — профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
istrazhesko@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, Глю — уровень глюкозы в плазме натощак, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — длина теломер, ИР — инсулинорезистентность, КПГ — конечные продукты гликирования, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, EVA — синдром раннего сосудистого старения (early vascular aging).

Рукопись получена 30.04.2014

Рецензия получена 12.05.2014

Принята к публикации 19.05.2014

INTERRELATION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS WITH CELL AND VESSEL AGING PARAMETERS

Strajesko I. D., Tkacheva O. N., Akasheva D. U., Dudinskaya E. V., Agaltsov M. V., Kruglikova A. S., Brailova N. V., Pykhtina V. S., Plokhova E. V., Isaykina O. Yu., Vygodin V. A., Gomyranova N. V., Boytsov S. A.

Aim. To study the interrelation of different MS components and parameters of cell and vessel aging.

Material and methods. Totally 136 patients studied with the age 25–75 y. without any signs of CVD or other chronic diseases, not receiving any continuous drug therapy. In all patients the anthropometric parameters, BP levels, fasting plasma glucose, HDL cholesterol and triglycerides levels were measured. The PWV measurement was performed by the device SphygmoCor (AtCorMedical, Australia). Telomere length (TL) was measured by PCR.

Results. Multidimensional regression analysis revealed that among all MS risk factors studied only the age ($p=0,0003$), waist circumference ($p=0,0434$), systolic BP ($p=0,0001$), HOMA-IR ($p=0,0033$), fasting glycemia ($p=0,0001$) and TL ($p=0,0001$) are the independent determinants of PWV, and this relation is reversed for TL, but direct — with the other parameters. Independent reversed relation is with TL only for age ($p=0,0033$) and HOMA-IR ($p=0,0027$).

Conclusion. Arterial hypertension can be named as the main hemodynamic component and impaired carbohydrate metabolism, insulin resistance and obesity as the main non-hemodynamic components of vessel wall rigidity increase and as the main target for therapeutic intervention.

Russ J Cardiol 2014, 6 (110): 30–34

Key words: arterial stiffness, telomere length, metabolic syndrome, insulin resistance.

FSBI State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах и, согласно оценкам ВОЗ, в ближайшее десятилетие они угрожают стать основной причиной смертности и в развивающихся странах [1]. Одной из причин значительного роста числа инфарктов, инсультов, случаев сердечной недостаточности считается неуклонное старение населения. К настоящему времени получено еще больше подтверждений тому, что связанные со старением эндотелиальная дисфункция, утолщение и повышение жесткости сосудистой стенки создают метаболически- и ферментативно-активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболевания сосудов.

Жесткость артериальной стенки по праву считается одной из важнейших характеристик состояния сосудов и маркером биологического возраста [2]. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) — ключевой показатель жесткости крупных артерий — признана независимым предиктором ССЗ, сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Целый ряд параметров оказывают влияние на СРПВ. Среди них: возраст, уровень АД, антропометрические параметры и другие факторы риска (ФР), в частности, метаболические [3]. Достаточно часто у одного человека наблюдается сочетание различных факторов риска, что позволяет объединять их в кластеры. На сегодняшний день наиболее известным из таких кластеров является метаболический синдром (МС). Согласно классическому определению Reaven [4] компонентами МС считаются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). О наличии МС можно говорить, если имеются три и более критерия (абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), АГ или прием гипотензивных препаратов, гипергликемия натощак или прием сахароснижающих препаратов). При этом ключевую роль в патогенезе МС играет ИР. Было показано, что МС связан с повышением артериальной жесткости как у здоровых лиц, так и у людей с признаками ССЗ [5]. Вместе с тем, неизвестно, равнозначно ли влияние отдельных компонентов МС на жесткость артериальной стенки, достойны ли внимания врача пограничные значения показателей, составляющих МС.

На сегодняшний день еще одним важным направлением научного поиска можно считать определение других маркеров биологического возраста сосудов. В последние годы все большее значение приобретает изучение роли репликативного клеточного старения в развитии сосудистого старения. Ряд исследователей показали, что длина теломер (ДТ) может считаться биомаркером сосудистого старения [6]. Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие

из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Теломеры, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности). По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток, функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения. Существующие данные позволяют говорить о связи укорочения теломер с процессами сосудистого старения и развитии ССЗ [7]. Короткие теломеры связаны с повышенной жесткостью артерий, ускоренным сосудистым старением, риском развития ИБС [6]. Укорочение теломер ускоряется под влиянием хронического воспаления и окислительного стресса [8]. В связи с этим становится понятно, почему, по результатам некоторых работ, у лиц с ИР теломеры короче [9].

Следует отметить, что количество работ, посвященных взаимосвязи МС, его отдельных компонентов и ФР с процессами сосудистого и репликативного клеточного старения, крайне малочисленно. Эти вопросы практически не изучены относительно российской популяции высокого риска ССЗ, тогда как предупреждение изменений сосудистой стенки на раннем этапе формирования МС, когда значение составляющих его параметров еще не достигло патологических значений, представляется наиболее важным в предупреждении синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging — EVA в англоязычной литературе), в проведении ранней и персонализированной профилактики ССЗ.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи отдельных факторов риска МС — артериального давления (АД), окружности талии (ОТ), глюкозы крови натощак (Глю), уровня триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПВП — с показателями сосудистого (СРПВ) и клеточного (ДТ) старения.

Материал и методы

В исследование было включено 136 человек в возрасте от 25 до 75 лет, прошедших амбулаторное обследование в ГНИЦ ПМ в 2012–2013 гг. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, в том числе ССЗ, АГ 3 степени, СД 2 типа, онкологические заболевания, регулярный прием гипотензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

В ходе одномоментного исследования были проведены антропометрические измерения с вычислением

ИМТ, кг/м². Об абдоминальном ожирении говорили, когда ОТ ≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

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

Содержание в сыворотке ТГ и ХС-ЛПВП определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы “Human” (Германия) на анализаторе “KONELAB 20i”. Сниженным считался уровень ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин, < 1,0 ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ > 1,7 ммоль/л.

Уровень глюкозы определялся глюкозооксидазным методом на анализаторе “SAPPHIRE-400” с использованием диагностических наборов “DiaSys”. Гипергликемия натощак диагностировалась, когда глюкоза плазмы была ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л. Уровень инсулина был измерен методом хемилюминесценции на анализаторе “Architect 2000SR” (Abbot, Canada). Расчет HOMA-IR проводился по формуле: (Концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)) × (Концентрация инсулина в крови натощак (мкЕД/л)) / 22,5.

При индексе HOMA-IR > 2,5 диагностировалась инсулинорезистентность (ИР) [10]. Методика определения ДТ основана на работе Sawthorn R. M. с некоторыми модификациями [11]. В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально длине теломер.

Измерение жесткости артериальной стенки проведено с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Пульсовые волны регистрировали последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась

ЭКГ. СРПВ вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяли время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считалось значение ≥ 12 м/с [12].

Для статистического анализа была использована статистическая программа SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). В связи с ненормальностью распределения количественных значений ДТ ее измеряли по четырехбалльной ранговой шкале, причем конкретный балл точно соответствовал номеру квартили распределения данного показателя в общей группе обследованных. Средние значения клинических параметров сравнивались в двух группах с использованием одномоментного анализа для непрерывных переменных и критерий хи-квадрат (χ^2) для категориальных переменных. Данные представлены в таблицах в виде средних значений ± стандартное отклонение. Коэффициенты корреляции Пирсона были рассчитаны для оценки корреляционных отношений между СРПВ и другими показателями. Для выявления независимых взаимосвязей между параметрами использовались многомерные регрессионные уравнения. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Нами было обследовано 136 человек (55 мужчин, 81 женщина), средний возраст которых составил 51,34 ± 12,32 год. В общей группе было 32 пациента (24%) с АГ, 64 человека (47%) с абдоминальным ожирением, 21 пациент (15%) с гипергликемией натощак, с ИР — 40 человек (29%), гипертриглицеридемия наблюдалась у 34 чел (26%), низкий уровень ХС-ЛПВП — у 49 человек (36%), МС диагностировали у 35 человек (27%). Повышенная СРПВ отмечалась у 47 человек (34%). Медиана ДТ была равна 9,75. К первому рангу относилась ДТ < 9,25; ко второму — 9,25 ≤ ДТ < 9,75; к третьему — 9,75 ≤ ДТ < 10,25, к четвертому ДТ ≥ 10,25.

Для оценки взаимосвязей жесткости сосудов с другими изучаемыми параметрами мы выделили группу

Таблица 1

Межгрупповые сравнения в зависимости от уровня СРПВ

Показатель, ед.измерения	СРПВ < 12 м/с, n=89	СРПВ ≥ 12 м/с, n=47	p
Возраст, годы	48,42 ± 11,58	57,31 ± 10,36	0,0002
САД, мм.рт.ст.	122,42 ± 16,36	127,85 ± 18,09	0,07
ДАД, мм.рт.ст.	77,31 ± 10,06	77,68 ± 10,79	0,84
ИМТ, кг/м ²	26,70 ± 5,19	28,84 ± 5,39	0,03
ОТ, см	86,02 ± 15,61	94,05 ± 14,50	0,0053
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,27 ± 0,30	1,22 ± 0,29	0,27
ТГ, ммоль/л	1,40 ± 1,09	1,55 ± 0,83	0,35
Глю, ммоль/л	4,71 ± 1,74	5,81 ± 1,68	0,012
НОМА-IR	2,26 ± 1,89	2,91 ± 2,02	0,13
ДТ (ранги)	2,71 ± 1,00	2,2 ± 1,12	0,029

с нормальной (СРПВ < 12 м/с) и повышенной СРПВ (≥ 12 м/с). Обобщенные результаты межгруппового сравнения в зависимости от уровня СРПВ представлены в таблице 1. Группы достоверно отличались по возрасту. В группе с СРПВ ≥ 12 м/с ИМТ, ОТ, Глю, были достоверно выше, а ДТ достоверно ниже по сравнению с группой с нормальной СРПВ. В этой группе также отмечалась тенденция к повышению уровня систолического артериального давления (САД), диастолическое АД (ДАД) не отличалось.

В таблице 2 представлены результаты корреляционного анализа связи СРПВ, ДТ с другими параметрами. Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь СРПВ с возрастом, уровнем САД, ОТ, ИМТ, Глю, НОМА-IR. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь СРПВ и ДТ. Не выявлено связи СРПВ с ДАД, ХС-ЛПВП, ТГ.

Обнаружена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь ДТ с возрастом, ОТ, Глю, НОМА-IR. Не выявлено достоверной связи ДТ с АД, ХС-ЛПВП, ТГ, ИМТ.

Многомерный регрессионный анализ (табл. 3) выявил, что из всех изучаемых факторов риска МС лишь возраст, ОТ, САД, НОМА-IR, Глю и ДТ являются независимыми детерминантами СРПВ, причем с ДТ эта связь обратная, с другими параметрами — прямая.

Многомерный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной была взята ДТ, а в качестве независимых — возраст, ОТ, ГЛЮ, НОМА-IR, выявил, что из всех указанных параметров независимо связаны с ДТ лишь возраст и НОМА-IR, причем эта связь обратная.

Результаты анализа представлены в таблице 4.

Обсуждение

Наше исследование подтвердило предположение о том, что не все компоненты МС в равной степени связаны с процессами сосудистого и клеточного старения.

Первым важным результатом является то, что жесткость сосудистой стенки независимо связана с возрастом, САД, абдоминальным ожирением, гликемией натощак, ИР. Полученные результаты вполне согласуются с данными других авторов и находят патофизиологическое обоснование. Известно, что повышение артериальной жесткости связано с утолщением комплекса интима-медиа, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением содержания коллагена, дегградацией эластина, при этом ключевую роль играет дисфункция эндотелия.

Согласно современным представлениям артериальная гипертензия является важнейшей переменной, связанной с артериальной жесткостью. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер. Повышение АД служит значимой гемодинамической нагрузкой на стенку сосуда, приводя к его повреждению и ремоделированию, с другой стороны повышение артериальной жесткости может развиваться на фоне нор-

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа связи СРПВ, ДТ с параметрами МС

Показатель, ед. измерения	СРПВ, м/с	ДТ
Возраст, годы	$r=0,5223$ $p=0,0001$	$r=-0,3516$ $p=0,0002$
САД, мм рт.ст.	$r=0,2768$ $p=0,0011$	$r=-0,1149$ $p=0,2527$
ДАД, мм рт.ст.	$r=0,0972$ $p=0,2603$	$r=-0,1002$ $p=0,3165$
ИМТ, кг/м ²	$r=0,2748$ $p=0,0014$	$r=-0,1701$ $p=0,1032$
ОТ, см	$r=0,3197$ $p=0,0002$	$r=-0,2301$ $p=0,0241$
ХС-ЛПВП, моль/л	$r=-0,1126$ $p=0,1919$	$r=0,1272$ $p=0,1981$
ТГ, ммоль/л	$r=0,0952$ $p=0,2703$	$r=-0,0594$ $p=0,5489$
Глю, ммоль/л	$r=0,3529$ $p=0,0001$	$r=-0,2013$ $p=0,0432$
НОМА-IR	$r=0,239$ $p=0,0197$	$r=-0,3403$ $p=0,0037$
ДТ	$r=-0,2657$ $p=0,0096$	
СРПВ, м/с		$r=-0,2732$ $p=0,0096$

Таблица 3
Параметры, независимо связанные с СРПВ

Показатель, ед. измерения	β	Стандартная ошибка	p
ДТ (ранги)	-0,8256	0,194	0,0001
Глю, ммоль/л	0,5973	0,093	0,0001
САД	0,0381	0,084	0,0001
Возраст, годы	0,1112	0,0291	0,0003
НОМА-IR	0,2547	0,0858	0,0033
ОТ	0,0251	0,0123	0,0434

Таблица 4
Параметры, независимо связанные с ДТ

Показатель, ед. измерения	β	Стандартная ошибка	p
НОМА-IR	-0,1761	0,0564	0,0027
Возраст	-0,0304	0,0099	0,0033

мальных цифр АД и быть предиктором дальнейшего развития АГ [2].

Предикторами артериальной жесткости в нашей работе служат ОТ (показатель абдоминального ожирения) и НОМА-IR (показатель чувствительности к инсулину). Они являются лучшими суррогатными маркерами, чем показатели липидного обмена, такие как уровень ТГ и ХС-ЛПВП. Связующим звеном между ожирением, ИР и артериальной жесткостью можно считать хроническое вялотекущее воспаление. Провоспалительные цитокины, выработка которых повышена при ожирении и ИР, синтезируются преимущественно

в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах. Они стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка в гладкомышечных клетках сосудов, который играет непосредственную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция сопровождается усилением секреции вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана) и снижением секреции вазодилататоров (оксида азота и простациклина). Стимуляция инсулином локальной ренин-ангиотензиновой системы сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение биодоступности NO и усиление продукции активных форм кислорода. Ангиотензин II, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы, которые вызывают фрагментацию молекул эластина и повышение жесткости коллагена. Активированные матриксные металлопротеиназы способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы [13]. Кроме того, в условиях ИР за счет активации сигнального пути MAPK усиливается митогенное действие инсулина, также способствующее пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликемия натошак также является независимым предиктором повышенной жесткости артерий. Самой вероятной причиной этой взаимосвязи является гликирование белков, в результате которого образуются конечные продукты гликирования (КПГ), создающие поперечные сшивки коллагена, а КПГ-связанный коллаген является более жесткой структурой по сравнению с нормальным белком. Гликированию подвергаются и молекулы эластина. [13].

Вторым важным результатом нашей работы можно считать обнаружение независимой обратной связи СРПВ и ДТ. Иными словами, более короткие теломеры связаны с более жесткими сосудами. Объяснение этому может быть следующее. В клинической практике длина теломер определяется в лейкоцитах, и по существу она отражает длину теломер в стволовых и прогениторных клетках. Эти клетки, участвуя в репарации повреждения

и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе в стенке сосуда, обеспечивая сохранную эндотелиальную функцию. Все больше доказательств тому, что низкая теломеразная активность и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и ассоциированной с возрастом дегенерации тканей, в частности, повышения сосудистой жесткости [14].

Третьим важным результатом нашей работы является тот факт, что длина теломер независимо связана с возрастом и ИР. Основной причиной укорочения теломер в течение жизни является окислительный стресс и все состояния, с ним связанные (курение, ожирение, инсулинорезистентность, хронический стресс). Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а окислительный стресс вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. ИР, будучи связана с хроническим воспалением, может способствовать укорочению теломер. Об этом свидетельствуют некоторые клинические работы, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер и инсулинорезистентности [9]. Возможно, именно укорочение теломер на фоне ИР является важным механизмом старения сосудов и развития связанных с МС ССЗ.

Заключение

Создается впечатление, что повышение артериальной жесткости является универсальным ответом тканей на хроническое повышение уровня стресса, как механического (на фоне артериальной гипертензии), так и химического (при гипергликемии) и воспалительного (ИР). Артериальную гипертензию можно считать важнейшим гемодинамическим компонентом, а нарушение углеводного обмена, ИР и ожирение — важнейшими негемодинамическими компонентами синдрома раннего сосудистого старения — EVA и главной мишенью основных терапевтических вмешательств.

Литература

1. Information Bulletin of the WHO, No. 317 March 2013. Russian (Информационный бюллетень ВОЗ, N°317 Март 2013 г.).
2. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2013; 8: 1517–26.
3. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1388–95.
4. Reaven GM. Banting Lecture 1988. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
5. Liitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, et al. Risk factors for metabolic syndrome independently predict arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity. *Diabetes Care*. 2012 Aug; 35 (8): 1774–80.
6. Fyhrquist F, Sajonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:274–83.
7. Rotar OP, Moguchaya YeV, Kostareva AA, et al. Telomeres: real association with cardiovascular diseases or inflated expectations? Russian medical lead 2012; 34: 4–12. Russian (Ротарь О.П., Могучая Е.В., Костарева А.А. и др. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? РМЖ 2012; 34: 4–12).
8. Serra V, von Zglinicki T, Lorenz M, et al. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening. *J Biol Chem* 2001; 278: 6824–30.
9. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171–7.
10. Negami M, Takahashi E, Otsuka H, et al. Prediction of Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Japanese Subjects. *Tokai J Exp Clin Med* 2012; 37: 102–6.
11. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e47.
12. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes&Metabolism*.2008; 34: 21–6.
13. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, et al. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11 (4): 93–100. Russian (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. и др. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 4: 93–100).
14. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 703–13.