

*На правах рукописи*

**Браилова Наталия Васильевна**

**Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена  
и биологии теломер**

14.01.05 – Кардиология

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

д.м.н., профессор

д.м.н., профессор, академик РАН

**Ткачева Ольга Николаевна**

**Шестакова Марина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

заместитель директора по поликлинической работе обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, доктор медицинских наук

**Орлова Яна Артуровна**

профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор

**Бирюкова Елена Валерьевна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте [www.gnicrptm.ru](http://www.gnicrptm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АСБ	– атеросклеротические бляшки
АТ	– активность теломеразы
ГПН	– глюкоза плазмы натошак
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТ	– длина теломер
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИРИ	– иммунореактивный инсулин
МДА	– малоновый диальдегид
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ППГ	– постпрандиальная гликемия
ПЩР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СД 2	– сахарный диабет 2 типа
СРБ	– С-реактивный белок
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ФБГ	– фибриноген
ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	– эндотелий-зависимая вазодилатация
CONGA	– Continuous Overlapping Net Glycemic Action (непрерывный перекрывающийся гликемический эффект)
HbA1c	– гликированный гемоглобин
НОМА-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Модель гомеостаза оценки инсулинорезистентности)
MAGE	– Mean Amplitude of Glycemic Excursions (средняя амплитуда колебаний гликемии)
MODD	– Mean of Daily Differences (показатель межсуточных различий)
MPPGE	– Mean Postprandial Glucose Excursion (средняя постпрандиальная изменчивость гликемии)
SD	– Standard Deviation (стандартное отклонение)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** СД – хроническое заболевание, достигшее масштабов эпидемии на фоне старения населения во всем мире. По данным Международной диабетической федерации от 2015 г. число людей с СД в мире составляет 415 млн., к 2040 г. распространенность СД в мире составит 643 млн. человек. СД 2 сопровождается развитием микрососудистых и макрососудистых осложнений, отягощает прогноз ССЗ и значительно повышает смертность населения (Дедов И.И. и др., 2011).

Результаты экспериментальных работ показывают, что нарушения углеводного обмена вызывают ускоренные изменения сосудов (Scuteri A, et al., 2004). Было установлено, что высокий уровень глюкозы способствует изменениям эндотелиальных клеток, дисфункции эндотелия (Ravikumar R, et al., 2002; Scuteri A, et al., 2004), повышению жесткости сосудистой стенки (Lilitkarntakul P, et al., 2012). ИР является предиктором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов риска, включая уровень липидов (Behrendt D, et al., 2002), и может приводить к повышению жесткости сосудистой стенки (Rajendran P, et al., 2013). Существенную роль в сосудистых изменениях играет не только хроническая гипергликемия, но и вариабельность гликемии. Колебания гликемии в большей степени, чем хроническая гипергликемия, вызывают активацию окислительного стресса, хронического воспаления, усиление гликирования протеинов (Monnier L, et al., 2008), что приводит к развитию ЭД, атеросклероза (Saisho Y, 2014).

Остается неизвестным, с чем в большей степени связано изменение сосудистой стенки у пациентов с СД 2: с воздействием основного заболевания или запрограммированными механизмами старения на молекулярном и клеточном уровнях. Возможно, одной из причин разной скорости сосудистых изменений у пациентов с СД 2 является изначально разная «генетическая защищенность» сосудов от воздействия внешних факторов, в т. ч. гипергликемии.

Одними из наиболее обсуждаемых в настоящее время генетических маркеров старения являются ДТ и АТ, объединенные в понятие биологии теломер. Теломеры – концевые участки линейной молекулы ДНК, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов ТTAGGG и защищающие концы хромосом от дегградации и слияния. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков и при достижении критически низкой длины вызывает старение клетки (Samani NJ, et al., 2001; Qi NW, et al., 2015). Теломераза – это фермент, синтезирующий теломерную ДНК на концах хромосом с использованием своего компонента рибонуклеиновой кислоты в качестве матрицы. В большинстве соматических клеток АТ достаточно низкая, что приводит к старению клеток. Активная теломераза помогает

даже очень коротким теломерам функционировать (Blackburn EH, 2002). В клинике определяют относительную ДТ в лейкоцитах периферической крови, которая отражает ДТ в стволовых клетках и соответствует ДТ в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать этот показатель как биомаркер старения сосудов (Sharpless NE, et al., 2007).

ДТ и АТ – генетически детерминированные параметры, но изменение их происходит и под влиянием внешних факторов: хронических заболеваний, состояния окружающей среды, образа жизни (Okuda K, et al., 2000; Aviv A, 2004). Одним из механизмов изменения биологии теломер у больных СД 2, может быть развитие окислительного стресса и хронического воспаления (Inoguchi T, et al., 2000). Высокая активность окислительных реакций при СД 2 коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений (Dröge W, 2002) и может приводить к укорочению теломер, чувствительных к воздействию активных форм кислорода (Murillo-Ortiz B, et al., 2012; Ma D, et al., 2013).

Таким образом, в настоящее время недостаточно изучен вопрос взаимосвязи структурно-функциональных изменений сосудистой стенки и процессов репликативного клеточного старения у пациентов с СД 2. Недостаточно изучена связь выраженности окислительного стресса, хронического воспаления и нарушений углеводного обмена с биологией теломер. Остается малоизученной связь вариабельности гликемии с изменениями сосудистой стенки и биологией теломер у лиц с СД 2.

**Цель исследования.** Изучить наличие и характер взаимосвязей между состоянием сосудистой стенки, показателями углеводного обмена, окислительным стрессом, хроническим воспалением и биологией теломер в зависимости от наличия СД 2.

**Задачи исследования:**

1. Изучить взаимосвязь между параметрами сосудистой стенки (СРПВ, ТКИМ, количеством АСБ, ЭЗВД) и показателями углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ППГ, НОМА-IR, С-пептидом, инсулином) у лиц с СД 2 и без СД.
2. Установить наличие и характер взаимосвязи между показателями углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ППГ, НОМА-IR, С-пептидом, инсулином), ДТ и АТ у лиц с СД 2 и без СД.
3. Оценить состояние сосудистой стенки в зависимости от ДТ, АТ у лиц с СД 2 и без СД.
4. Определить наличие и характер взаимосвязи между показателями хронического воспаления, окислительного стресса и биологией теломер у лиц с СД 2 и без СД.
5. Изучить наличие и характер взаимосвязи между вариабельностью гликемии и показателями сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер у лиц с СД 2.

**Научная новизна.** Впервые проведено комплексное исследование состояния сосудистой стенки, углеводного обмена, биологии теломер, показателей хронического воспаления и окислительного стресса у пациентов без клинических проявлений ССЗ в зависимости от наличия СД 2. Впервые показано, что сосудистые изменения, степень выраженности хронического воспаления, окислительного стресса минимальны у лиц с СД 2 и «длинными» теломерами и сравнимы с показателями у здоровых людей. Впервые установлена независимая взаимосвязь АТ с СРПВ. В числе первых работ установлена независимая связь ДТ и АТ с параметрами углеводного обмена и показателями хронического воспаления (С-реактивным белком и фибриногеном).

В числе первых работ изучена вариабельность гликемии у лиц с небольшой длительностью СД 2 и исследована взаимосвязь вариабельности гликемии с субклиническими изменениями сосудистой стенки. Впервые изучена взаимосвязь вариабельности гликемии с ДТ и АТ у лиц с СД 2 и показана независимая обратная связь с ДТ.

**Практическая значимость работы.** Результаты настоящей работы позволяют рекомендовать ДТ в качестве биомаркера состояния сосудистой стенки у лиц с СД 2. Установлена необходимость дальнейшего изучения биологии теломер для подтверждения влияния «коротких» теломер на развитие сосудистых изменений у лиц с СД 2 и без СД.

Полученные данные позволяют на основании ДТ лейкоцитов и показателей вариабельности гликемии выделять лиц, нуждающихся в более агрессивном контроле углеводного обмена для профилактики изменений сосудистой стенки. Работа вносит вклад в определение новых потенциальных мишеней для профилактики сердечно-сосудистых нарушений у лиц с СД 2.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

**Апробация диссертации.** Апробация диссертации состоялась 16 марта 2017 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 7 статей – в журналах, включенных в перечень ВАК РФ. Материалы работы представлены в виде устных докладов на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), 50th EASD Annual Meeting (Вена, 2014), ESC Congress 2015 (Лондон, 2015) и в виде стендовых докладов на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), Artery 13 (Лондон, 2013), II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2014» (Москва, 2014), ACC.14 (Вашингтон,

2014), EuroPrevent 2014 (Амстердам, 2014), 50th EASD Annual Meeting (Вена, 2014), Ageing Summit (Лондон, 2015), ECE 2015 (Дублин, 2015), АНА 2015 (Орландо, 2015), 52th EASD Annual Meeting (Мюнхен, 2016).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 150 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 9 отечественных и 329 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 6 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выполнено одномоментное исследование. Скрининг прошло 450 человек, обратившихся в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России для профилактического консультирования. По итогам скрининга включены 189 пациентов обоих полов 45 – 75 лет без клинических проявлений ССЗ. Группа исследования была разделена на группу СД 2 (n=50) и группу без СД (n=139).

*Критерии включения в исследование:*

Для всех пациентов:

- мужчины и женщины в возрасте 45 – 75 лет;
- отсутствие клинических проявлений ССЗ;
- подписание информированного согласия на исследование.

Для пациентов с СД 2:

- уровень HbA1c 6,5% – 9%;
- длительность СД < 1 года;
- отсутствие до включения в исследование сахароснижающей терапии.

*Критерии исключения из исследования:*

- СД 1 и другие специфические типы СД;
- кетоацидотические, гипогликемические, лактатацидозные события в анамнезе;
- наличие в анамнезе других эндокринных заболеваний;
- морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>);
- клинические проявления атеросклероза: ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда; цереброваскулярная болезнь, включая инсульт; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей ПА-IV стадий;
- наличие микроангиопатий: препролиферативная, пролиферативная и терминальная стадии диабетической ретинопатии, хроническая болезнь почек 3-5 стадий (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) для пациентов с СД 2;
- операции реваскуляризации на сосудах сердца и периферических артериях;

- семейная гиперхолестеринемия;
- АГ 2 и 3 степеней;
- АГ, по поводу которой проводится постоянная антигипертензивная терапия;
- вторичные формы АГ;
- клинически значимая патология сердечных клапанов;
- клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца;
- кардиомиопатии, наличие гипертрофии левого желудочка с индексом массы миокарда левого желудочка  $> 113 \text{ г/м}^2$  для женщин и  $>131 \text{ г/м}^2$  для мужчин;
- хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка (фракция выброса  $< 50\%$ );
- дыхательная недостаточность;
- печеночная недостаточность (повышение уровня печеночных трансаминаз  $> 3$  норм, билирубина  $> 2$  норм);
- системная глюкокортикостероидная терапия (за исключением местного применения глюкокортикостероидов – локально наружно, интраназально, интраокулярно, ингаляционно);
- трансплантация органов в анамнезе;
- онкологические заболевания, в т.ч. в анамнезе;
- психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество;
- инфекционные заболевания;
- алкоголизм, прием наркотических препаратов;
- диффузные болезни соединительной ткани;
- беременность, период лактации;
- регулярный прием любых препаратов;
- отказ от участия в исследовании.

Скрининг состоял из 2 этапов. На первом этапе проводилось изучение анамнеза, анализ медицинской документации, объективный осмотр с проведением антропометрических измерений, оценкой уровня АД и частоты сердечных сокращений. Измерение АД проводилось в положении сидя 3 раза через 2 мин. с помощью калиброванного сфигмоманометра с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Киото, Япония). Диагноз АГ устанавливался при повышении АД  $\geq 140/90$  мм. рт. ст. на 2 визитах через месяц. При уровне АД  $\geq 160/100$  мм. рт. ст. либо приеме антигипертензивных препаратов пациент не включался в исследование.

На втором этапе скрининга осуществлялись регистрация и оценка электрокардиограммы, проба с физической нагрузкой – тредмил-тест по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER) для исключения ишемической болезни сердца; трансторакальная эхокардиография по стандартной методике на приборе Philips iE-



33 (Нидерланды) для исключения ишемической болезни сердца, кардиомиопатий, патологии клапанов сердца; исследование клинического, биохимического анализов крови: креатинин, мочеви́на, ГПН, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, билирубин, моче́вая кислота, калий, натрий, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП; тиреотропного гормона, HbA1c, проведение перорального глюкозотолерантного теста с определением ГПН и гликемии через 2 ч. после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды для определения СД лицам, не имеющим в анамнезе СД и с уровнем ГПН < 7,0 ммоль/л.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Протокол №09-01/14 от 7 октября 2014 г. Участники, удовлетворившие критериям включения, допускались для проведения основных методов исследования.

### **Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – определение ДТ и АТ.

Уровень *ГПН* измеряли глюкозоксидазным методом на анализаторе «SAPPHIRE 400» с использованием диагностических наборов «DiaSys» (Германия), единицы измерения – ммоль/л, референсные значения – 3,9-6,0 ммоль/л.

*HbA1c* определяли методом жидкостной хроматографии на анализаторе «SAPPHIRE 400» по стандартной методике производителя, единицы измерения – проценты.

*ИРИ* и *C-пептид* оценивали натошак иммуноферментным методом. Единицы измерения ИРИ – мкЕд/мл, С-пептида – нг/мл. Референсные значения ИРИ – 2-25 мкЕд/мл, С-пептида – < 5,19 нг/мл. Оценку ИР проводили с применением математической модели на основе определения ИРИ и ГПН с подсчетом индекса НОМА-IR по формуле: ИРИ (мкЕд/мл) x ГПН (ммоль/л) / 22,5.

Уровень *ультрачувствительного СРБ* в крови определяли на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реагентов «DiaSys» (Германия) методом кинетики фиксированного времени. Единицы измерения – мг/л. Референсные значения – 0,3-5,0 мг/л.

Уровень *ФБГ* в плазме определяли на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» с помощью набора реактивов фирмы «HemosIL» с использованием метода по Клаусу. Единицы измерения – г/л. Референсные значения – 2-4 г/л.

Содержание *ИЛ6* в плазме оценивали на анализаторе «Cobas 6000 e601» (Roche Diagnostics GmbH) электрохемилюминисцентным методом. Единицы измерения – пг/мл. Референсные значения – <10 пг/мл.

Уровень *МДА* измеряли фотометрическим методом. Единицы измерения – мкмоль/л. Референсные значения – 2,2-4,8 мкмоль/л.

*ДТ* определяли на выделенной геномной ДНК из лейкоцитов методом ПЦР в реальном времени (Cawthon RM, 2002). 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 *ДТ*. Единицы измерения – усл.ед.

Анализ *АТ* проводили на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови на основании теломеразной полимеразной реакции на приборе CFX-96. Единицы измерения – усл.ед.

### **Инструментальные исследования**

*СРПВ* измеряли с помощью метода аппланационной тонометрии в сонно-бедренном сегменте на приборе SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) с одновременной регистрацией электрокардиограммы в соответствии с рекомендациями Консенсуса экспертов по артериальной жесткости (2012). *СРПВ* автоматически рассчитывалась прибором как соотношение расстояния между двумя участками регистрации и разницей во времени фиксации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях, оцениваемой по зубцу R на электрокардиограмме. Нормальным значением *СРПВ* считали < 10 м/с.

*ТКИМ* и *АСБ* определяли с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. *ТКИМ* задней стенки общей сонной артерии определяли на расстоянии 1 см от бифуркации с обеих сторон в автоматическом режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 7,5 МГц (Philips iU22, Нидерланды) с анализом амплитуд в В-режиме. Из большого количества измерений прибором автоматически определялась усредненная *ТКИМ*. Нормальным значением *ТКИМ* считали < 0,9 мм. *АСБ* рассматривали как локальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм или как локальное утолщение сосудистой стенки на 0,5 мм или более чем на 50% в сравнении с соседними участками. Измерение *ТКИМ* выполняли в автоматическом режиме и воспроизводимость этого показателя составляла 95%.

При исследовании *ЭЗВД* на ультразвуковом приборе фирмы Philips iU22 (Нидерланды) использовали пробу с реактивной гиперемией с оценкой изменения диаметра плечевой артерии до и после сдавления ее манжетой в течение 5 мин с последующим расчетом  $\Delta$  прироста диаметра плечевой артерии в %. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать  $\geq 10\%$ .

Определение *вариабельности гликемии* проводили на основании данных, полученных с помощью системы непрерывного мониторинга глюкозы (CGMS) с

использованием прибора iPro-2 (Medtronic, США). Исследование проводилось амбулаторно в течение 72 ч. Пациенты в этот период проводили самоконтроль глюкозы и регистрировали приемы пищи. Для обработки полученных данных применялось программное обеспечение CareLink iPro™ с последующей статистической обработкой в программе Excel. Вариабельность гликемии анализировалась с помощью калькулятора EasyGV (version 9.0) по следующим показателям: SD, MAGE, MODD, CONGA, MPPGE.

### **Методы статистического анализа**

Обработка и анализ полученных результатов были выполнены с использованием системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для показателей с нормальным распределением, в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медианы ( $Me$ ) и интерквартильного интервала Q25-Q75 (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) для показателей с ненормальным распределением. Качественные признаки показаны в процентах. Независимые группы сравнивали по количественным показателям, используя t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении. Сравнение независимых групп по качественным показателям осуществлялось с применением точного двустороннего критерия Фишера. Выполнялись также корреляционный анализ по методу линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, многофакторный линейный регрессионный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ с применением статистики Вальда  $\chi^2$ . Для построения 95% – ДИ и точечной оценки ОШ применялся метод бинарной логистической регрессии. Уровень статистической значимости ( $p$ ) для всех проверяемых гипотез было принято считать  $< 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика участников исследования**

В исследование было включено 189 лиц 45-75 лет, средний возраст –  $57,70 \pm 8,07$  лет. Средний возраст мужчин ( $n=64$ , 33,8%) составил  $55,73 \pm 7,47$  лет, средний возраст женщин ( $n=125$ , 66,2 %) –  $59,25 \pm 8,05$  лет. Для сравнения состояния артериальной стенки, биологии теломер общая группа была разделена на 2 группы: группа СД 2 ( $n=50$ ) и группа без СД ( $n=139$ ). Длительность СД 2 составила  $0,9 \pm 0,09$  лет. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ( $p=0,478$ ). Соотношение мужчин/женщин в группах статистически достоверно различалось: 23 мужчины и 27 женщин (46/54%) в группе СД 2, 41 мужчина и 98 женщин (29/71%) в группе без СД ( $p=0,013$ ). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

## Клиническая характеристика участников в исследуемых группах

Показатель	Общая группа n=189	СД 2 n=50	Без СД n=139	p
Возраст (годы), M±SD	57,70±8,07	58,4±7,90	57,45±8,14	0,478
Мужской пол, n (%)	64 (33,8)	23 (46)	41 (29)	0,013
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	28,36±4,95	30,28±5,42	27,68±4,60	0,001
ОТ (см), M±SD	93,14±14,63	102,7±13,82	89,74±13,39	<0,001
ОТ/ОБ (см), M±SD	0,88±0,10	0,96±0,08	0,85±0,09	<0,001
Ожирение, n (%)	56 (29,6)	21 (42)	35 (25,2)	0,034
Абдоминальное ожирение n (%)	125 (66,1)	40 (80)	85 (61,2)	0,014
САД (мм. рт.ст.), M±SD	128,82±16,12	131,76±14,73	127,78±16,51	0,134
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,74±10,07	83,02±11,35	78,6±9,35	0,015
Наличие АГ, n (%)	61 (32,3)	21 (42)	40 (29)	0,101
Курение, n (%)	40 (21,2)	16 (32)	24 (17,3)	0,034
HbA1c (%)	5,75±1,06	7,27±0,69	5,21±0,49	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	6,09±1,62	8,20±1,72	5,30±0,53	<0,001
ППГ (ммоль/л), M±SD	-	7,65±1,94	5,67±1,60	-
ИРИ (мкЕд/мл), M±m	9,90±0,52	11,87±0,96	9,21±0,61	0,024
С-пептид (нг/мл), M±m	1,98±0,07	2,61±0,15	1,76±0,07	<0,001
Индекс НОМА-IR, M±m	2,82±0,18	4,52±0,44	2,22±0,15	<0,001
ОХС (ммоль/л), M±SD	5,78±1,17	5,67±1,28	5,82±1,13	0,442
ХС ЛНП (ммоль/л), M±SD	3,92±1,08	3,68±1,14	4,01±1,05	0,061
ХС ЛВП (ммоль/л), M±SD	1,20±0,32	1,07±0,29	1,25±0,32	0,0007
ТГ (ммоль/л), M±m	1,44±0,07	2,03±0,18	1,24±0,06	0,0001

*Примечание:* p – при сравнении групп с СД 2 и без СД

Сравнение групп с СД 2 и без СД, выявило достоверное различие по всем основным изучаемым параметрам, за исключением уровня САД, наличия АГ, уровня ОХС и ХС ЛНП, по которым группы статистически достоверно не различались.

Состояние сосудистой стенки оценивали на основании показателей атеросклероза: ТКИМ, наличие и количество АСБ; артериосклероза – СРПВ; ЭЗВД. Сравнительная характеристика параметров состояния сосудистой стенки представлена в таблице 2.

Характеристика параметров сосудистой стенки в группах

Показатель	Общая группа n=189	СД 2 n=50	Без СД n=139	p
СРПВ (м/с), M±SD	11,74±2,53	12,98±3,40	11,28±1,95	0,002
ТКИМ (мм), M±SD	0,81±0,17	0,92±0,17	0,77±0,15	< 0,001
Количество АСБ (n), M±m	1,51±0,12	2,02±0,22	1,30±0,13	0,005
Наличие АСБ, n (%)	117 (62)	39 (78)	77 (55,4)	0,008
ЭЗВД (%), M±SD	10,24±3,13	9,40±3,56	10,56±2,90	0,043

Примечание: p – при сравнении групп с СД 2 и без СД

В группе СД 2 состояние сосудистой стенки существенно отличалось от такового у лиц без СД: отмечалась достоверно более высокая СРПВ (p=0,002), большая ТКИМ (p<0,001), большее количество АСБ (p=0,005), более выражена ЭД (p=0,043). Описанные результаты подтверждают данные литературы о наличии более выраженных изменений сосудов у больных СД 2 по сравнению со здоровыми людьми.

При оценке взаимосвязи показателей сосудистой стенки между собой выявлено наличие выраженной связи между СРПВ и ТКИМ и тенденция к связи средней силы между СРПВ и АСБ в группе СД 2 и ее отсутствие в группе без СД (таблица 3).

Таблица 3

Взаимосвязь показателей сосудистой стенки в группе лиц с СД 2 и без СД. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	СРПВ		ТКИМ	
	СД 2	Без СД	СД 2	Без СД
СРПВ	1,0	1,0	0,45 (p=0,0001)	0,08 (p=0,35)
ТКИМ	0,45 (p=0,0001)	0,08 (p=0,35)	1,0	1,0
АСБ	0,20 (p=0,15)	0,05 (p=0,55)	0,51 (p=0,0002)	0,55 (p=0,0001)
ЭЗВД	-0,22 (p=0,12)	0,004 (p=0,96)	-0,24 (p=0,09)	-0,25 (p=0,004)
	АСБ		ЭЗВД	
	СД 2	Без СД	СД 2	Без СД
СРПВ	0,20 (p=0,15)	0,05 (p=0,55)	-0,22 (p=0,12)	0,004 (p=0,96)
ТКИМ	0,51 (p=0,0002)	0,55 (p=0,0001)	-0,24 (p=0,09)	-0,25 (p=0,004)
АСБ	1,0	1,0	-0,24 (p=0,09)	-0,28 (p=0,002)
ЭЗВД	-0,24 (p=0,09)	-0,28 (p=0,002)	1,0	1,0

На основании полученных данных можно предполагать, что у пациентов с СД 2 нарушения углеводного обмена связаны как с развитием атеросклероза, так и артериосклероза. И напротив, отсутствие взаимосвязи СРПВ с АСБ и ТКИМ у пациентов без СД может свидетельствовать о развитии у них сосудистых изменений по двум различным путям: атеросклероза или повышения артериальной жесткости.

Для оценки роли нарушений углеводного обмена в сосудистых изменениях была изучена связь различных показателей углеводного обмена с параметрами состояния сосудистой стенки.

#### **Изучение связи состояния сосудистой стенки с показателями углеводного обмена у пациентов с СД 2 и без СД**

В результате проведенного корреляционного анализа в общей группе все показатели углеводного обмена продемонстрировали связь с состоянием сосудистой стенки, наиболее сильная связь выявлена между ТКИМ и HbA1c ( $r=0,43$ ,  $p=0,0001$ ) (таблица 4).

Таблица 4

Взаимосвязь показателей сосудистой стенки с углеводным обменом в общей группе.

Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	HbA1c	ГПН	ИРИ	С-пептид	Индекс НОМА-IR
СРПВ	0,19 ( $p=0,0095$ )	0,31 ( $p=0,0001$ )	0,21 ( $p=0,004$ )	0,16 ( $p=0,033$ )	0,27 ( $p=0,0002$ )
ТКИМ	0,43 ( $p=0,0001$ )	0,31 ( $p=0,0001$ )	0,17 ( $p=0,020$ )	0,27 ( $p=0,0003$ )	0,26 ( $p=0,0005$ )
АСБ	0,21 ( $p=0,003$ )	0,22 ( $p=0,002$ )	0,11 ( $p=0,13$ )	0,10 ( $p=0,19$ )	0,20 ( $p=0,007$ )
ЭЗВД	-0,17 ( $p=0,025$ )	-0,17 ( $p=0,023$ )	-0,23 ( $p=0,002$ )	-0,21 ( $p=0,005$ )	-0,28 ( $p=0,0001$ )

В группе СД 2 сильная корреляционная связь была обнаружена между СРПВ и ГПН ( $r=0,34$ ,  $p=0,015$ ), HbA1c ( $r=0,35$ ,  $p=0,013$ ); между ЭЗВД и ГПН ( $r=-0,35$ ,  $p=0,014$ ); связь умеренной силы установлена между ТКИМ и HbA1c ( $r=0,28$ ,  $p=0,05$ ). В группе без СД НОМА-IR, ИРИ и С-пептид были обратно связаны с ЭЗВД и прямо связаны с СРПВ (НОМА-IR, ИРИ) и ТКИМ (С-пептид). В свою очередь, находясь в пределах референсных значений у здоровых людей, ГПН была связана с изменением СРПВ ( $r=0,23$ ,  $p=0,007$ ), HbA1c связан с ТКИМ ( $r=0,24$ ,  $p=0,007$ ), а ППГ – с ТКИМ ( $r=0,18$ ,  $p=0,042$ ) и ЭЗВД ( $r=-0,20$ ,  $p=0,023$ ).

Для обнаружения независимого характера взаимосвязей, полученных при корреляционном анализе в группах, был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ. Зависимыми переменными выступали параметры состояния сосудистой стенки – ТКИМ, СРПВ, АСБ, ЭЗВД, а в качестве независимых (объясняющих) переменных выступали те показатели углеводного обмена и факторы риска ССЗ: возраст, пол, САД, ДАД, наличие АГ, антропометрические показатели, показатели липидного обмена, которые продемонстрировали статистически значимые связи с сосудистыми показателями в корреляционном анализе.

Многофакторный линейный регрессионный анализ в общей группе обнаружил независимую положительную связь СРПВ с HbA1c ( $p=0,0001$ ), ГПН ( $p=0,0001$ ), НОМА-IR ( $p=0,0001$ ); ТКИМ: с HbA1c ( $p=0,0001$ ), ГПН ( $p=0,0001$ ), НОМА-IR ( $p=0,002$ ), С-пептидом ( $p=0,022$ ); количества АСБ: с HbA1c ( $p=0,013$ ), ГПН ( $p=0,025$ ) и независимую отрицательную связь ЭЗВД с HbA1c ( $p=0,010$ ), ГПН ( $p=0,002$ ), НОМА-IR ( $p=0,006$ ) с учетом традиционных факторов риска ССЗ.

В группе СД 2 показателем, независимо связанным с изменениями сосудистой жесткости – СРПВ ( $\beta=1,577$ ,  $p=0,033$ ), ТКИМ ( $\beta=0,077$ ,  $p=0,025$ ), количеством АСБ ( $\beta=0,591$ ,  $p=0,048$ ) и ЭЗВД ( $\beta=-1,442$ ,  $p=0,037$ ) оказался HbA1c с поправкой на традиционные факторы риска ССЗ. Независимую обратную связь с ЭЗВД в многофакторном линейном анализе в группе СД 2 продемонстрировала также ГПН ( $\beta=-0,797$ ,  $p=0,006$ ). В группе без СД независимой оказалась только взаимосвязь между С-пептидом и ТКИМ ( $\beta=0,033$ ,  $p=0,008$ ).

По результатам логистического регрессионного анализа в общей группе факторами, увеличивающими шанс выявления СРПВ  $> 10$  м/с был HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $p=0,020$ ; ОШ=2,21; 95% ДИ 1,13-4,32), ТКИМ  $> 0,9$  мм – HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $p=0,0001$ ; ОШ=5,28; 95% ДИ 2,48-11,24) и ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л ( $p=0,0001$ ; ОШ=4,23; 95% ДИ 2,05-8,71), наличия АСБ – HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $p=0,017$ ; ОШ=2,80; 95% ДИ 1,20-6,52), ЭЗВД  $< 10\%$  – НОМА-IR  $> 2,5$  ( $p=0,003$ ; ОШ=2,74; 95% ДИ 1,42-5,28).

Таким образом, параметры сосудистой стенки – СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД независимо связаны в общей группе практически со всеми показателями углеводного обмена – HbA1c, ГПН, индекс НОМА-IR, С-пептид с поправкой на факторы риска ССЗ, при этом в группе СД 2 – преимущественно с HbA1c, а в группе без СД – с уровнем С-пептида. Наличие независимой связи параметров состояния сосудистой стенки: СРПВ, ТКИМ, ЭЗВД с ИРИ, С-пептидом и НОМА-IR может свидетельствовать о наличии сосудистых изменений уже на этапе ИР.

Неблагоприятное воздействие СД 2 на состояние сосудистой стенки может быть связано не только с изменениями на тканевом уровне в условиях гипергликемии, но и с процессами, происходящими на более глубоком клеточном уровне, в связи с чем была изучена связь показателей углеводного обмена с ДТ и АГ – доступными генетическими

параметрами, отражающими биологический возраст тканей и влияющими на продолжительность жизни клетки.

### Изучение связи показателей углеводного обмена с ДТ и АТ у лиц с СД 2 и без СД

Участникам исследования измерялась ДТ (n=189) и АТ (n=123). В общем ряду индивидуальных значений относительных величин ДТ медиана составила 9,75 усл. ед. Все участники исследования со значением ДТ < 9,75 усл. ед. были отнесены к группе «коротких» теломер (n=98), ≥ 9,75 усл. ед. – к группе «длинных» теломер (n=91). При ДТ < 9,50 усл. ед. (I квартиль - QI ДТ) теломеры считались «самыми короткими», при ДТ > 10,00 усл. ед. (IV квартиль - QIV ДТ) – «самыми длинными». Медиана АТ составила 0,46 усл. ед. Все пациенты со значением АТ < 0,46 усл. ед. были отнесены к группе «низкой» АТ (n=68), ≥ 0,46 усл. ед. – к группе «высокой» АТ (n=55). I квартиль - QI АТ (АТ < 0,30 усл. ед.) – «самая низкая» АТ, IV квартиль - QIV АТ (АТ > 0,80 усл. ед.) – «самая высокая» АТ. Характеристика ДТ и АТ представлена в таблице 5.

Таблица 5

Длина теломер и активность теломеразы в изучаемых группах

Показатель	Общая группа	СД 2	Без СД	p
	n=189	n=50	n=139	
ДТ (усл.ед.), M±SD	9,72±0,49	9,59±0,54	9,76±0,47	0,031
ДТ < 9,75 (%)	52,1	70,0	45,3	0,002
QI ДТ (%)	23,4	40	17,3	0,002
QIV ДТ (%)	19,2	20,0	19,4	0,797
	n=123	n=42	n=81	
АТ, Me (Q25-Q75)	0,46 (0,31-0,73)	0,33 (0,22-0,60)	0,50 (0,36-0,83)	0,039
АТ < 0,46 (%)	54,9	64,3	49,4	0,174
QI АТ (%)	23,7	42,8	13,6	<0,001
QIV АТ (%)	22,1	11,9	27,2	0,033

Примечание: p – при сравнении групп с СД 2 и без СД

Сравнительный анализ выявил, что в группе СД 2 ДТ в среднем короче (p=0,031), а АТ – ниже (p=0,039), чем в группе без СД. При этом обе группы были сопоставимы по возрасту, но среди пациентов группы СД 2 преобладал мужской пол (p=0,013), что могло быть одной из причин наличия более короткой ДТ у больных СД. В группе СД 2 пациенты с «длинными» теломерами имели более низкие показатели HbA1c – 6,93±0,42 vs 7,41±0,74 % (p=0,007), ГПН – 7,24±0,82 vs 8,63±1,87 ммоль/л (p<0,001), ППГ – 7,19±1,69



vs  $7,95 \pm 2,08$  ммоль/л ( $p=0,050$ ), НОМА-IR –  $3,06 \pm 0,46$  vs  $5,09 \pm 0,57$  ( $p=0,008$ ), чем лица с «короткими» теломерами, а лица с «высокой» АТ имели ниже уровень ППГ –  $6,60 \pm 0,27$  vs  $9,05 \pm 1,59$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ), чем лица с «низкой» АТ.

По данным многофакторного линейного регрессионного анализа у больных СД 2 ДТ была связана с ГПН ( $\beta = -0,12$ ,  $p=0,007$ ), НОМА-IR ( $\beta = -0,067$ ,  $p=0,011$ ), в общей группе также с ИРИ ( $\beta = -0,014$ ,  $p=0,011$ ), С-пептидом ( $\beta = -0,09$ ,  $p=0,020$ ) с учетом факторов риска ССЗ, показателей хронического воспаления: СРБ, ФБГ. АТ в общей группе имела независимую связь с ГПН ( $\beta = -0,062$ ,  $p=0,003$ ) и HbA1c ( $\beta = -0,069$ ,  $p=0,035$ ) с поправкой на факторы риска ССЗ, СРБ, ФБГ.

Вероятность наличия «коротких» теломер  $< 9,75$  усл. ед. в общей группе увеличивали ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л ( $p=0,004$ ; ОШ=3,92; 95% ДИ 1,55-9,94), индекс НОМА-IR  $> 2,5$  ( $p=0,02$ ; ОШ=2,84; 95% ДИ 1,18-6,86), HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $p=0,002$ ; ОШ=3,41; 95% ДИ 1,58-7,37), а вероятность наличия «низкой» АТ  $< 0,46$  усл. ед. в общей группе увеличивала ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л ( $p=0,034$ ; ОШ=2,51; 95% ДИ 1,07-5,89).

Для определения причин разной степени выраженности сосудистых изменений у пациентов с СД 2 была изучена их связь с ДТ и АТ, потенциальными маркерами сосудистых нарушений.

### Изучение взаимосвязи состояния сосудистой стенки с ДТ, АТ у лиц с СД 2 и без СД

В группе СД 2 было выявлено, что у пациентов с «короткими» теломерами в сравнении с пациентами с «длинными» теломерами больше выражены ЭД, утолщение комплекса интима-медиа ( $p < 0,05$ ), СРПВ и количество АСБ ( $p < 0,1$ ) (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика показателей сосудистой стенки в зависимости от наличия СД 2

Показатель	СД 2 (n=50)		p	Без СД (n=139)		p
	«Длинные» теломеры (n=15)	«Короткие» теломеры (n=35)		«Длинные» теломеры (n=76)	«Короткие» теломеры (n=63)	
СРПВ (м/с), M±SD	$11,54 \pm 3,57$	$13,48 \pm 3,24$	0,072	$10,98 \pm 1,83$	$11,59 \pm 2,03$	0,075
ТКИМ (мм), M±SD	$0,83 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,17$	0,019	$0,76 \pm 0,16$	$0,78 \pm 0,14$	0,592
Количество АСБ (n), M±m	$1,36 \pm 0,33$	$2,23 \pm 0,27$	0,075	$1,23 \pm 0,20$	$1,38 \pm 0,17$	0,556
ЭЗВД (%), M±SD	$11,87 \pm 3,36$	$8,51 \pm 3,20$	0,002	$10,18 \pm 2,79$	$11,04 \pm 3,01$	0,098

В группе с «длинными» теломерами у лиц с СД 2 состояние сосудов не отличалось от такового у лиц без СД. У лиц с «короткими» теломерами сосудистые показатели были хуже в группе СД 2 (таблица 7).

Таблица 7

Характеристика показателей сосудистой стенки в зависимости от ДТ

Показатель	«Длинные» теломеры		р	«Короткие» теломеры		р
	СД 2 (n=15)	Без СД (n=76)		СД 2 (n=35)	Без СД (n=63)	
СРПВ (м/с), М±SD	11,54±3,57	10,98±1,83	0,581	13,48±3,24	11,59±2,03	0,003
ТКИМ (мм), М±SD	0,83±0,13	0,76±0,16	0,132	0,95±0,17	0,78±0,14	<0,001
Количество АСБ (n), М±m	1,36±0,33	1,23±0,20	0,788	2,23±0,27	1,38±0,17	0,006
ЭЗВД (%), М±SD	11,87±3,36	10,18±2,79	0,049	8,51±3,20	11,04±3,01	<0,001

В группе «высокой» АТ достоверных различий по состоянию сосудистой стенки между лицами с СД 2 и без СД не выявлено (таблица 8).

Таблица 8

Характеристика показателей сосудистой стенки в зависимости от АТ

Показатель	«Высокая» АТ		р	«Низкая» АТ		р
	СД 2 (n=16)	Без СД (n=40)		СД 2 (n=27)	Без СД (n=40)	
СРПВ (м/с), М±SD	12,61±3,75	11,30±1,91	0,201	13,54±3,41	11,62±1,49	0,010
ТКИМ (мм), М±SD	0,90±0,18	0,82±0,17	0,108	0,95±0,17	0,76±0,14	<0,001
Количество АСБ (n), М±m	2,19±0,39	1,34±0,25	0,069	1,85±0,30	1,00±0,19	0,014
ЭЗВД (%), М±SD	9,29±3,16	10,85±3,15	0,103	9,31±3,75	10,25±2,77	0,277

В многофакторном линейном регрессионном анализе ДТ оказалась независимо связана в общей группе с ЭЗВД ( $\beta=0,911$ ,  $p=0,048$ ) и СРПВ ( $\beta=-0,780$ ,  $p=0,038$ ), в группе СД 2 – с СРПВ ( $\beta=-2,149$ ,  $p=0,020$ ), ЭЗВД ( $\beta=3,576$ ,  $p=0,0001$ ) и ТКИМ ( $\beta=-0,083$ ,  $p=0,048$ ).

«Короткие» теломеры (< 9,75 усл. ед.) увеличивали у лиц с СД 2 шанс выявления ЭЗВД < 10% в 4,2 раза ( $p=0,036$ ; ОШ=4,23; 95% ДИ 1,10-16,27), СРПВ > 10

м/с – в 7 раз ( $p=0,009$ ; ОШ=7,03; 95% ДИ 1,64-30,11), ТКИМ > 0,9 мм – в 6,7 раз ( $p=0,017$ ; ОШ=6,74; 95% ДИ 1,40-32,37), в общей группе – наличия АСБ в 2,5 раз ( $p=0,006$ ; ОШ=2,57; 95% ДИ 1,31-5,05). Напротив, «самые длинные» теломеры (QIV ДТ) при СД 2 снижали шанс выявления СРПВ > 10 м/с ( $p=0,030$ ; ОШ=0,16; 95% ДИ 0,03-0,83) и ТКИМ > 0,9 мм ( $p=0,043$ ; ОШ=0,16; 95% ДИ 0,03-0,94). В группе без СД наличие «самых коротких» теломер (< 9,50 усл. ед.) увеличивало шанс выявления СРПВ > 10 м/с в 2,7 раз ( $p=0,041$ ; ОШ=2,71; 95% ДИ 1,04-7,02).

АТ продемонстрировала в многофакторном линейном регрессионном анализе в общей группе связь с СРПВ ( $\beta=-1,158$ ,  $p=0,044$ ). В логистической регрессионной модели связи АТ с сосудистой стенкой не было установлено.

Таким образом, «длинные» теломеры ассоциированы с менее выраженными структурно-функциональными сосудистыми изменениями (СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД) и обладают, вероятно, протективным эффектом в отношении сосудистых изменений у лиц с СД 2, однако для утверждения этого необходимы проспективные исследования.

### **Изучение связи показателей хронического воспаления, окислительного стресса с ДТ, АТ у лиц с СД 2 и без СД**

В группе СД 2 в сравнении с группой без СД выявлен более высокий уровень СРБ ( $p=0,031$ ) и наличие повышенного ФБГ ( $p=0,004$ ) (таблица 9).

Таблица 9

Характеристика показателей хронического воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах

Показатель	Общая группа n=189	СД 2 n=50	Без СД n=139	p
СРБ (мг/л), Me (Q25-Q75)	2,6 (1,8-4,6)	3,6 (2,2-6,7)	2,5 (1,6-4,0)	0,031
ФБГ (г/л), M $\pm$ SD	3,45 $\pm$ 0,64	3,57 $\pm$ 0,87	3,41 $\pm$ 0,54	0,232
↑ФБГ (%)	16	30	11	0,004
ИЛ6(пг/мл), Me (Q25-Q75)	2,0 (0,5-3,51)	1,0 (0,5-2,0)	2,0 (0,5-4,1)	0,270
МДА (мкмоль/л), M $\pm$ SD	3,19 $\pm$ 0,88	3,19 $\pm$ 0,98	3,20 $\pm$ 0,82	0,989

*Примечание:* p – при сравнении групп с СД 2 и без СД, ↑ФБГ (%) – количество пациентов с ФБГ > 4 г/л

В группе СД 2 выявлено, что у пациентов с «короткими» теломерами в сравнении с пациентами с «длинными» теломерами выше уровни СРБ ( $p=0,021$ ). В группе с «длинными» теломерами у лиц с СД 2 состояние хронического воспаления и окислительного стресса не отличалось от таковых у лиц без СД (таблица 10).

Характеристика показателей хронического воспаления и окислительного стресса в зависимости от ДТ

Показатель	«Длинные» теломеры		p	«Короткие» теломеры		p
	СД 2 (n=15)	Без СД (n=76)		СД 2 (n=35)	Без СД (n=63)	
СРБ (мг/л), Me (Q25-Q75)	2,95 (1,9-5,1)	2,6 (1,6-3,9)	0,928	3,6 (2,4-7,3)	2,3 (1,7-4,5)	0,046
ФБГ (г/л), M±SD	3,39±0,55	3,38±0,53	0,947	3,70±0,91	3,44±0,55	0,135
↑ФБГ (%)	14,3	6,9	0,402	37,1	15,9	0,022
ИЛ6 (пг/мл), Me (Q25-Q75)	1,42 (0,5-2)	2 (0,5-5,06)	0,942	1 (0,5-2,53)	2 (0,5-3,65)	0,100
МДА (мкмоль/л), M±SD	2,81±0,78	3,24±0,78	0,078	3,35± 1,04	3,14±0,87	0,347

*Примечание:* ↑ФБГ (%) – количество пациентов с ФБГ > 4 г/л

Обратная связь ДТ с уровнем СРБ была получена в корреляционном анализе и подтверждена в многофакторном линейном регрессионном анализе в группе СД 2 ( $\beta=-0,021$ ,  $p=0,041$ ). АТ в многофакторном линейном регрессионном анализе продемонстрировала независимую связь с ФБГ в общей группе ( $\beta=0,126$ ,  $p=0,028$ ) и с ФБГ ( $\beta=0,171$ ,  $p=0,033$ ), СРБ ( $\beta=0,024$ ,  $p=0,027$ ) в группе без СД.

По данным многофакторного логистического регрессионного анализа показателем, положительно связанным с «короткой» ДТ (< 9,75 усл. ед.), оказался ФБГ > 4 г/л в общей группе ( $p=0,007$ ; ОШ=6,00; 95% ДИ 1,62-22,27), а с «высокой» АТ ( $\geq 0,46$  усл. ед.) – ФБГ > 4 г/л в общей группе ( $p=0,038$ ; ОШ=0,35; 95% ДИ 0,13-0,94) и СРБ  $\geq 5$  мг/л в группе без СД ( $p=0,023$ ; ОШ=0,16; 95% ДИ 0,032-0,772). В группе СД 2 в логистических моделях достоверных связей ДТ и АТ с показателями хронического воспаления не выявлено.

Таким образом, более выраженное хроническое воспаление (СРБ, ФБГ) в группе СД 2 в сравнении с группой без СД является фактором, связанным с изменениями ДТ и АТ.

**Изучение наличия и характера взаимосвязи вариабельностью гликемии с показателями состояния сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер в группе СД 2**

*Взаимосвязь вариабельности гликемии с показателями сосудистой стенки.* Существенную роль в развитии изменений сосудистой стенки в группе СД 2 играет

также вариабельность гликемии. Вариабельность гликемии была изучена у 50 пациентов с СД 2 с помощью 3-суточного непрерывного мониторинга глюкозы на приборе iPro-2 (Medtronic, США) по таким показателям внутрисуточной и межсуточной вариабельности гликемии, как SD, MAGE, CONGA, MODD, MPPGE.

Были получены следующие показатели вариабельности гликемии (M±SD): MAGE 3,67±1,57 ммоль/л, SD 1,41±0,58 ммоль/л, CONGA 1,22±0,41 ммоль/л, MODD 2,65±1,64 ммоль/л, MPPGE 1,31±0,72 ммоль/л. Необходимо отметить, что среди параметров углеводного обмена показатели вариабельности гликемии были достоверно связаны только с уровнем ГПН (p<0,05) и ППГ (p<0,001). Для оценки взаимосвязи показателей состояния сосудистой стенки с вариабельностью гликемии проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 11.

Таблица 11

Взаимосвязь показателей состояния сосудистой стенки с показателями вариабельности гликемии в группе СД 2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРПВ	0,15 (p=0,37)	0,19 (p=0,25)	0,17 (p=0,30)	0,18 (p=0,26)	0,30 (p=0,09)
ТКИМ	0,42 (p=0,007)	0,41 (p=0,009)	0,27 (p=0,093)	0,06 (p=0,71)	0,37 (p=0,036)
АСБ	0,28 (p=0,08)	0,28 (p=0,08)	0,25 (p=0,11)	-0,16 (p=0,32)	0,28 (p=0,11)
ЭЗВД	-0,03 (p=0,84)	-0,07 (p=0,96)	-0,14 (p=0,40)	0,13 (p=0,43)	-0,17 (p=0,35)

При многофакторном линейном регрессионном анализе независимая достоверная положительная связь с ТКИМ была подтверждена для показателя MAGE ( $\beta=0,039$ , p=0,047).

*Взаимосвязь вариабельности гликемии с биологией теломер.* Обнаружена корреляционная взаимосвязь ДТ с показателем CONGA (r=-0,31, p=0,054) и «короткой» ДТ (< 9,75 усл. ед.) с показателями MAGE, SD, CONGA, MPPGE (p<0,01). «Самые длинные» теломеры (> 10,00 усл. ед.) продемонстрировали сильную связь с такими показателями вариабельности гликемии, как MAGE (r=-0,39, p=0,015), SD (r=-0,43, p=0,007), CONGA (r=-0,42, p=0,008), MPPGE (r=-0,45, p=0,010). По данным многофакторного линейного регрессионного анализа ДТ имела достоверную связь с SD (p=0,015), MAGE (p=0,043) и CONGA (p=0,023). Достоверной связи показателей вариабельности гликемии с АТ не выявлено. Установленная связь ДТ с вариабельностью гликемии может свидетельствовать как об укорочении теломер в

условиях колебаний гликемии, так и о меньшей вариабельности гликемии у лиц с более «длинными» теломерами.

*Взаимосвязь вариабельности гликемии с показателями хронического воспаления, окислительного стресса.* Корреляционный анализ обнаружил достоверную положительную связь CONGA с показателем окислительного стресса МДА ( $r=0,33$ ,  $p=0,043$ ). Достоверной связи показателей вариабельности гликемии с параметрами хронического воспаления не получено.

Таким образом, одним из объяснений полученной связи вариабельности гликемии с сосудистыми изменениями (субклиническим атеросклерозом) и ДТ может быть активация окислительного стресса в условиях колебаний гликемии, вызывающая укорочение теломер и обуславливающая развитие сосудистых изменений.

## ВЫВОДЫ

1. Параметры состояния сосудистой стенки – скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек, эндотелиальная дисфункция, независимо связаны с показателями углеводного обмена: у лиц с сахарным диабетом 2 типа – преимущественно с гликированным гемоглобином, а у лиц без сахарного диабета – с уровнем С-пептида.

2. Длина теломер лейкоцитов независимо отрицательно связана с глюкозой плазмы натощак, гликированным гемоглобином, индексом инсулинорезистентности НОМА, инсулином и С-пептидом. Активность теломеразы независимо отрицательно связана с глюкозой плазмы натощак и гликированным гемоглобином.

3. а) Наличие «коротких» теломер ( $< 9,75$  усл. ед.) связано с более выраженными сосудистыми изменениями у лиц с сахарным диабетом 2 типа. «Короткие» теломеры увеличивают в 4 раза шанс выявления эндотелий-зависимой вазодилатации  $< 10\%$  ( $p=0,036$ ), в 7 раз – шанс повышения скорости распространения пульсовой волны  $> 10$  м/с ( $p=0,009$ ) и толщины комплекса интима-медиа  $> 0,9$  мм ( $p=0,017$ ).

б) У лиц с «длинными» теломерами ( $\geq 9,75$  усл. ед.) наличие сахарного диабета 2 типа не ассоциировано с изменениями сосудистой стенки: скоростью распространения пульсовой волны ( $p=0,581$ ), толщиной комплекса интима-медиа ( $p=0,132$ ), количеством атеросклеротических бляшек ( $p=0,788$ ).

в) Установлена независимая обратная взаимосвязь активности теломеразы со скоростью распространения пульсовой волны ( $p=0,044$ ).

4. В группе пациентов с «длинными» теломерами у лиц с сахарным диабетом 2 типа показатели хронического воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) и окислительного стресса (малоновый диальдегид) не отличаются от таковых у лиц без сахарного диабета. Установлена независимая отрицательная взаимосвязь длины теломер с

уровнем С-реактивного белка у лиц с сахарным диабетом 2 типа ( $p=0,041$ ) и независимая положительная взаимосвязь активности теломеразы с уровнем фибриногена ( $p=0,033$ ) и С-реактивного белка ( $p=0,027$ ) у лиц без сахарного диабета.

5. У лиц с сахарным диабетом 2 типа вариабельность гликемии независимо положительно связана с толщиной комплекса интима-медиа (показатель MAGE,  $p=0,047$ ), независимо отрицательно связана с длиной теломер лейкоцитов (показатели MAGE,  $p=0,043$ ; SD,  $p=0,015$ ; CONGA,  $p=0,023$ ) и положительно коррелирует с малоновым диальдегидом (показатель CONGA,  $p=0,043$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ДТ лейкоцитов может быть рекомендована в качестве нового фактора стратификации риска сосудистых нарушений у пациентов с СД 2, что позволит обеспечить персонализированный подход к профилактике ССЗ у лиц с СД 2.
2. Оценка вариабельности гликемии может быть рекомендована для уточнения риска ССЗ у пациентов с СД 2.
3. ДТ лейкоцитов может стать новой потенциальной мишенью для профилактики сердечно-сосудистых нарушений у лиц с СД 2.

### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // **Сахарный диабет.** – 2014. – №3. – С. 31-38.
2. Дудинская Е.Н., **Браилова Н.В.**, Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения // **Профилактическая медицина.** – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 35-41.
3. 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. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – № 6 (110). – С. 30-34.
4. Dudinskaya E., Tkacheva O., Shestakova M., **Brailova N.**, Strazhesko I., Akasheva D., Isaykina O., Sharashkina N., Kashtanova D., Boytsov S. Short telomere length is associated with arterial aging in patients with type 2 diabetes mellitus. // **Endocrine Connections.** – 2015. – Vol. 4. – P. 136-143.
5. **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. Длина теломер,

активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // **Проблемы эндокринологии.** – 2016. – Т. 62, №1. – С. 16-24.

6. 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., Озерова И.Н., Покровская М.С., Выгодин В.А., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2016. – Т. 15, № 3. – С.52-57.

7. 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. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 118-128.

8. 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. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 244-252.

9. Dudinskaya E.N., **Brailova N.V.**, Strazhesko I.D., Isaykina O.Y., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Vascular aging may contribute to telomere length in patients with T2DM // Abstract Supplement Artery 13, UK, London, October 17-19, 2013. Artery Research. – 2013. – Vol. 7, Issues 3-4. – P. 166.

10. Дудинская Е.Н., **Браилова Н.В.**, Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Бойцов С.А. Процессы клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ Инновационные технологии в эндокринологии, 25-28 мая 2014. – С. 49.

11. **Браилова Н. В.**, Дудинская Е.Н., Стражеско И. Д., Акашева Д.У., Покровская М.С., Ткачева О. Н., Бойцов С. А., Шестакова М.В. Связь клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2014», 11-13 июня 2014. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. – 2014; – 13. – С. 20-21.

12. **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. Vascular and cellular aging in patients with type 2 diabetes mellitus // Abstract Supplement 50th EASD Annual Meet-



ing, Vienna, Austria, September 15-19, 2014. *Diabetologia*. – 2014. – T. 57. – S. 47. Oral presentation.

13. **Brailova N.V.**, Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Protective effect of telomere length in patients with type 2 diabetes mellitus // Abstract Supplement 50th EASD Annual Meeting, Austria, Vienna, September 15-19, 2014. *Diabetologia*. – 2014. – T. 57. – S. 505 (P 1241).

14. Dudinskaya E.N., **Brailova N.V.**, Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. The role of telomere biology and diabetes mellitus in vascular aging // Abstract Supplement ACC.14, USA, Washington, March 29-31, 2014. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – T. 63, № 12.

15. Dudinskaya E.N., **Brailova N.V.**, Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Isaykina O.Y., Sharashkina N.V., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Telomere biology and vascular aging in patients with T2DM // Abstract book EuroPREvent, Netherlands, Amsterdam, May 8-10, 2014. *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21, № 1. – S. 114.

16. **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. Vascular aging, telomere biology, oxidative stress and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus // Abstract Supplement ESC Congress, UK, London, August 29 – September 2, 2015. *European Heart Journal*. – 2015. – T. 36. – S. 329. Oral presentation.

17. **Brailova N.V.**, Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V., Vigodin V.A. Telomere biology and vascular ageing in patients with T2DM // Abstract Supplement ECE 2015, Ireland, Dublin, May 16-20, 2015. *Endocrine Abstracts*. – 2015. – Vol. 37 (GP.12.05).

18. **Brailova N.V.**, Dudinskaya E.N., Pikhtina V.S., Plokhova E.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Telomere Length, Telomerase Activity And Vascular Aging In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // Abstract Supplement AHA 2015, Florida, Orlando, November 07-11, 2015. *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, Issue Suppl. 3 (A12022).

19. **Brailova N.V.**, Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Long telomeres protect vessels from diabetes mellitus // Abstract Supplement The Ageing Summit, 2015, UK, London, February 10-12, 2015. – 2015. – P. 24-25.

20. **Brailova N.V.**, Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Telomere length, vascular aging and glyce-mic variability in patients with type 2 diabetes mellitus // Abstract Supplement 52th EASD Annual Meeting, Germany, Munich, September 12-16, 2016. – 2016 (P1081).