

*На правах рукописи*

СТРЕЛЬЦОВА ЛИАНА ИЛЬДУСОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА  
СЕРДЦА И ИХ СВЯЗИ С ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР ЛЕЙКОЦИТОВ И  
АКТИВНОСТЬЮ ТЕЛОМЕРАЗЫ**

14.01.05 – Кардиология

**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» Минздрава России

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор

**Ткачева Ольга Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий первичным сосудистым  
отделением ГБУ здравоохранения  
«Городская клиническая больница №51  
департамента здравоохранения г. Москвы»,  
г. Москва

**Затейщиков Дмитрий Александрович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой факультетской  
терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ  
ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет) Минздрава  
России, г. Москва

**Подзолков Валерий Иванович**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский 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 «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте: [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

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

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
АТ	– активность теломеразы
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТ	– длина теломер
ВАК РФ	– высшая аттестационная комиссия Российской Федерации
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ВНС	– вегетативная нервная система
ВНОК	– всероссийское научное общество кардиологов
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОХС	– общий холестерин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ФГБУ «ГНИЦПМ ПМ»	– федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ОШ	– отношение шансов
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	– электрокардиограмма
Gutt's ISI	– Gutt's insulin sensitivity index (индекс инсулиночувствительности Gutt's)
HF	– high frequency (мощность колебаний частоты сердечных сокращений в диапазоне высоких частот)
НОМА-IR	– homeostasis model assessment of insulin resistance (модель гомеостаза оценки инсулинорезистентности)
LF	– low frequency (мощность колебаний частоты сердечных сокращений в диапазоне низких частот)
L/H	– low frequency/high frequency (отношение мощности колебаний частоты сердечных сокращений в диапазоне низких частот к мощности колебаний частоты сердечных сокращений в диапазоне высоких частот)
RMSSD	– square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (среднеквадратичное различие

	между продолжительностью соседних синусовых NN-интервалов )
SDNN	– standard deviation of all NN intervals (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных NN-интервалов)
SDANN	– standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных NN-интервалов за каждые 5 минут)
TP	– total power (общая мощность колебаний частоты сердечных сокращений)
VLF	– very low frequency (мощность колебаний частоты сердечных сокращений в диапазоне очень низких частот)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Изучение старения сердца, систем его регуляции и механизмов, лежащих в основе возрастных изменений, является актуальным в настоящее время. Основная роль в регуляции ритма сердца принадлежит ВНС, разработаны количественные маркеры диагностики состояния вегетативной регуляции – показатели ВРС (Баевский Р.М., 1997; Verne RM, 2001). По мере старения у здоровых людей отмечается снижение ВРС, что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции сердечной деятельности и ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском у пожилых людей (Мартынов И.Д., 2014; Tsuji H, 1994; Varantke M, 2008).

Возможным механизмом снижения ВРС с возрастом может быть репликативное старение нейронов ВНС и кардиомиоцитов. Признанным маркером клеточного старения является ДТ (Beckaert S, 2005; Mikhelson VM, 2013). У лиц пожилого возраста отмечается более короткая ДТ, которая также связана с наличием факторов сердечно-сосудистого риска, рядом ССЗ и с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин (Daniali L, 2013). Поддержание ДТ путем достраивания повторов ДНК обеспечивается ферментом теломеразой, активность которой в нормальных условиях в соматических клетках довольно низкая, что приводит к сокращению ДТ при каждом делении клетки (Sussman MA, 2004). Установлено, что ДТ в лейкоцитах коррелирует с ДТ в других тканях независимо от степени их пролиферации (Takubo K, 2010). Хотя миокард и нервная система относятся к тканям с низкой митотической активностью, в настоящее время были получены доказательства наличия популяции обновляющихся кардиомиоцитов и нейронов, в которых с течением времени наблюдается уменьшение ДТ и появление признаков клеточного старения (Викторов И.В., 2001; Scharff L, 2000; Capogrossi MC, 2004).

Длина и скорость укорочения теломер генетически детерминированы (Jeanclous E, 2000), однако, их изменение происходит также и под влиянием внешних и внутренних факторов (Okuda K, 2002). Вероятной причиной укорочения теломер и снижения АТ является окислительный стресс и все связанные с ним состояния – хроническое воспаление, курение (Burke A, 2003), ожирение и ИР (Gardner JP, 2005). Была выдвинута гипотеза, что теломеры отражают общий сердечно-сосудистый риск, бремя окислительного стресса, хронического воспаления и

инсулинорезистентности. По результатам исследования «Cardiovascular Health Study» ДТ имеет менее тесную связь с отдельными заболеваниями и более тесную с физиологическим индексом бремени возраст-ассоциированных болезней (Sanders JL, 2012). Таким образом, ДТ может стать ценным показателем для определения биологического возраста ВНС, миокарда и оценки сердечно-сосудистого риска. Связь окислительного стресса, хронического воспаления и инсулиночувствительности с возраст-ассоциированными изменениями ВРС изучена недостаточно. Не известно, как эти факторы влияют на вегетативную регуляцию сердечной деятельности в зависимости от ДТ и АТ. Исследование таких взаимосвязей, вероятно, позволит определить новые мишени для воздействия и персонализировать подход с целью нормализации симпатопарасимпатического баланса у пожилых людей и снижения риска ССЗ.

**Цель исследования** - изучить наличие и характер связи параметров ВРС и их возраст-ассоциированных изменений с ДТ лейкоцитов, АТ, маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить параметры ВРС с учетом ДТ лейкоцитов у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.
2. Исследовать показатели ВРС с учетом АТ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.
3. Оценить наличие и характер связи показателей ВРС с маркерами воспаления (фибриноген, ИЛ-6 и СРБ), окислительного стресса (малоновым диальдегидом) и инсулиночувствительности (индекс НОМА-IR, индекс чувствительности к инсулину Gutt's) у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.
4. Изучить связь параметров ВРС с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с учетом ДТ лейкоцитов и АТ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

**Научная новизна.** Впервые изучена взаимосвязь параметров ВРС с ДТ лейкоцитов и АТ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ, а также

изучена взаимосвязь параметров ВРС с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительностью с учетом ДТ лейкоцитов и АТ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ. Впервые показано, что короткая ДТ лейкоцитов вносит независимый вклад в наличие возраст-ассоциированного снижения ВРС, а также увеличивает риск нарушения симпатопарасимпатического баланса и снижения парасимпатической активности. Отмечено, что при наличии длинных теломер наблюдаются более высокие значения параметров ВРС, чем при наличии коротких теломер, несмотря на повышение уровней маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и снижение инсулиночувствительности.

**Практическая значимость.** Результаты работы позволили оценить ДТ лейкоцитов, АТ, показатели хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности в качестве маркеров возраст-ассоциированных изменений вегетативной регуляции ритма сердца. Показатели ВРС исследованы при повышении уровней маркеров хронического воспаления, окислительного стресса, снижении инсулиночувствительности с учетом ДТ и АТ. Полученные результаты позволяют использовать ДТ лейкоцитов в качестве маркера биологического возраста вегетативной регуляции ритма сердца, в основе которой лежат ВНС и миокард с системой внутриклеточных посредников, и использовать ее в качестве инструмента для разработки индивидуальной первичной профилактики ССЗ. Выявлена независимая обратная связь уровня фибриногена с параметрами ВРС, отражающими парасимпатическую активность, что позволяет использовать уровень фибриногена в качестве маркера состояния парасимпатической активности.

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

**Апробация диссертации** состоялась 2 марта 2017 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПП» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в т.ч. 3 статьи — в журналах, включенных в перечень ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 124 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор

литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 38 отечественных и 176 зарубежных источников. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено одномоментное исследование. После скрининга включены 229 человек обоих полов в возрасте 23-91 года без клинических проявлений ССЗ. Скрининг состоял из двух этапов. Первый этап включал в себя сбор анамнеза, анализ медицинской документации, объективный осмотр. Лиц, имевших симптомы или анамнез ССЗ, СД и тяжелых соматических заболеваний, не включали в исследование. В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ и ВНОК от 2010 г. диагноз АГ выставлен при повышении АД – САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. на 2-х визитах с интервалом 1 месяц. Наличие АГ 2 и 3 степеней, прием антигипертензивной терапии были критериями исключения. При соответствии уровня АД требованиям исследования проводился второй этап скрининга. На втором этапе скрининга оценивали клинический, биохимический анализы крови, ЭКГ, результаты перорального глюкозотолерантного теста, проводили тредмил-тест по протоколу BRUCE. Лиц со значимыми отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца, признаками преходящей ишемии миокарда по данным тредмил-теста исключали из исследования. Оценивали факторы сердечно-сосудистого риска. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/исключения по итогам скрининга, проводили основные методы исследования.

**Лабораторные исследования.** Определение ДТ. ДТ определяли в лейкоцитах на геномной ДНК, выделенной из 300 мкл периферической крови с ЭДТА стандартным методом при помощи набора реагентов «ДНК-Экстран». В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени определяли количество теломерных ДНК-повторов. В то же время проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК – участку неповторяющейся последовательности ДНК, который кодирует 1 белок. В результате оценивалось отношение количеств теломерной и однокопийной матриц, которое соответствует относительному значению ДТ, выраженному в условных единицах (Cawthon R.M, 2002).

Теломеразную активность анализировали на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови методом ПЦР на приборе CFX-96.

Уровень СРБ в крови определяли фотометрическим методом. Референсные значения – менее 5 мг/л.

Уровень ИЛ-6 оценивали иммуноферментным методом. Референсные значения 1-10



пг/л.

Уровень фибриногена в плазме анализировали на автоматическом коагулометре с использованием метода по Клаусу. Референсные значения – 2-4 г/л.

Уровень малонового диальдегида определяли фотометрическим методом. Референсные значения – 2,2-4,8 мкмоль/л.

НОМА-IR рассчитывали по формуле: концентрация глюкозы в крови натощак (ммоль/л)·концентрация инсулина в крови натощак (мкЕД/л)/22,5. При индексе НОМА-IR  $\geq 2,5$  диагностирована ИР.

Индекс чувствительности к инсулину (*Gutt's insulin sensitivity index (Gutt's ISI)*) рассчитывали по формуле:  $(75000 + (\text{концентрация глюкозы натощак} - \text{концентрация глюкозы через 2 часа}) \cdot 0,19 \cdot \text{масса тела}) / (120 \cdot \log((\text{концентрация инсулина натощак} + \text{концентрация инсулина через 2 часа}) / 2) \cdot (\text{концентрация глюкозы натощак} + \text{концентрация глюкозы через 2 часа}) / 2)$ . Снижение Gutt's ISI  $< 92,7$  расценено как снижение инсулиночувствительности.

**Инструментальные методы исследования.** Методика регистрации ЭКГ и анализа параметров ВРС соответствовала стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования, выработанным Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. Исследование проводили амбулаторно в условиях обычной повседневной активности пациентов в течение 24 часов. Рассчитывали ряд временных и спектральных параметров ВРС с применением алгоритма быстрого преобразования Фурье. Использовались следующие показатели ВРС: SDNN, SDANN, RMSSD, TP, VLF, HF, LF, L/H.

**Методы статистического анализа.** При статистической обработке данных использовали компьютерную программу IBM SPSS Statistics V. 22.0 (USA). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону проводили по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении значения определяли среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При распределении, отличном от нормального – медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрический метод (критерий Манна-Уитни) применяли в тех случаях, когда закон распределения

исследуемых величин отличался от нормального. Оценка различий для качественных показателей выполнена с использованием метода статистического анализа:  $\chi^2$ -критерия Пирсона – анализ таблиц сопряженности. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона, линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей. В ходе анализа различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для поиска факторов риска и статистического моделирования использовали многомерную пошаговую регрессию. Оценка величины относительного риска определялась вычислением ОШ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика участников исследования**

Обследованы 229 человек; средний возраст участников составил  $50,3 \pm 11,3$  лет. Доля мужчин составила 31% ( $n=72$ ), женщин – 69% ( $n=157$ ). Средний возраст женщин равен  $52,5 \pm 14,0$  лет, мужчин –  $45,3 \pm 12,1$  лет. АГ 1 степени диагностирована у 88 (39%) лиц. Средний ИМТ участников –  $26,9 \pm 5,0$  кг. Избыточная масса тела отмечалась у 86 (38%) человек, ожирение – у 52 (23%) человек. Абдоминальное ожирение выявлено у 119 (86%) участников, среднее значение окружности талии –  $87,3 \pm 14,4$  см. Курение отмечено у 39 (17%) участников. У обследованных средний уровень ОХС –  $5,6 \pm 1,1$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $3,9 \pm 1,0$  ммоль/л, ХС ЛПВП –  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л, ТГ –  $1,1 \pm 0,3$  ммоль/л. При этом повышенный уровень ОХС зафиксирован у 154 (68%) пациентов, ХС ЛПНП – у 156 (68%) пациентов, ТГ – у 30 (13%) пациентов, а сниженный уровень ХС ЛПВП – у 73 (32%) пациентов. В результате 68% ( $n=156$ ) всех включенных лиц имели дислипидемию. Средний уровень глюкозы натощак составил  $5,2 \pm 0,6$  ммоль/л, постпрандиальный уровень глюкозы –  $5,6 \pm 1,6$  ммоль/л. Гипергликемия натощак выявлена у 18 (8%) человек, НТГ – у 15 (7%) человек.

### **Изучение параметров ВРС в зависимости от возраста**

Известно, что наиболее выраженные инволютивные изменения отделов ВНС и рецепторного аппарата сердца отмечаются у лиц старше 60 лет, также в этом возрасте отсутствуют гендерные различия в параметрах ВРС. Поэтому возраст 60 лет выбран в качестве критерия для разделения на две группы: группа 1 – <60 лет

(n=149) и группа 2 –  $\geq 60$  лет (n=80). Средний возраст в группе 1 составил  $42,4 \pm 9,0$  лет, в группе 2 –  $65,7 \pm 6,7$  лет. Группы отличались по частоте АГ 1 степени – 59%, n=47 в группе 2 vs 28%, n=41 в группе 1 (p=0,001). Группа лиц пожилого возраста включала достоверно большее число лиц с нарушением липидного и углеводного обменов. По наличию ожирения – 18%, n=14, в группе 2 vs 24%, n=36, в группе 1, p=0,33, и абдоминального ожирения – 59%, n=47, в группе 2 vs 48%, n=72, в группе 1, p=0,17 группы были сопоставимы. Число курильщиков сопоставимо в двух группах (p=0,06) (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика всех участников исследования в двух возрастных группах

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=80	p
Возраст (лет)	42,4±9,0	65,7±6,7	0,003
Мужской пол, % (n)	37,6 (59)	18,8 (15)	0,001
ЧСС (мин.)	73,5±9,1	70,0±7,2	0,004
САД (мм рт.ст.)	121,9±15,1	129,7±18,2	0,005
ДАД (мм рт.ст.)	78,0±10,3	76,3±9,4	0,23
АГ, % (n)	27,5 (41)	58,8 (47)	0,0001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,9±5,4	26,8±4,1	0,96
Окружность талии (см)	87,1±15,0	87,8±13,5	0,71
Объем бедер (см)	103,4±8,8	104,6±8,3	0,30
Ожирение, % (n)	24,2 (36)	17,5 (14)	0,33
АО, % (n)	48,3 (72)	58,8 (47)	0,17
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,2±0,5	5,3±0,6	0,25
Глюкоза после нагрузки (ммоль/л)	5,3±1,5	6,0±1,6	0,003
Гипергликемия натощак, % (n)	6,0 (9)	11,3 (9)	0,19
НТГ, % (n)	4,7 (7)	10,0 (8)	0,16
ОХС (ммоль/л)	5,5±1,0	5,9±1,3	0,002
ХС ЛПВП (ммоль/л)	3,8±1,0	4,1±1,2	0,013
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,2±0,3	1,3±0,3	0,34
ТГ (ммоль/л)	1,1±0,8	1,2±0,5	0,25
Дислипидемия, % (n)	65,1 (97)	72,5 (58)	0,30

Курение, % (n)	20,8 (31)	10,0 (8)	0,06
----------------	-----------	----------	------

Примечание: группа 1 – мужчины и женщины <60 лет; группа 2 – мужчины и женщины ≥60 лет.

Результаты исследования показали, что в группе 2 в сравнении с группой 1 по данным 24-часового мониторинга ЭКГ ниже как временные параметры ВРС, так и мощность колебаний сердечного ритма во всех областях спектра. Также достоверно выше отношение L/H: 3,2 (1,5; 5,0) в группе лиц <60 лет и 3,9 (2,6; 5,5) в группе лиц ≥60 лет, что свидетельствует о смещении симпатопарасимпатического баланса в пользу преобладания первого. В большей степени снижено парасимпатическое влияние на сердечный ритм, что, в свою очередь, на этом фоне объясняет повышение симпатического тонуса. В меньшей степени снижены гуморальные влияния и активность центральных отделов на ритм сердца. Мощность колебаний в диапазоне VLF меньше в группе 2 в 1,3 раза, LF – в 1,8 раза, HF – в 2,4 раза, чем в группе 1. Изучаемые параметры ВРС представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение параметров ВРС у всех участников исследования в двух возрастных группах

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=80	p
SDNN, мс	137,5 (111,5; 159,5)	117,0 (101,0; 130,0)	<0,001
SDANN, мс	127,0 (104,0; 156,0)	117,0 (97,0; 138,0)	0,02
RMSSD, мс	25,0 (20,0; 32,0)	18,5 (13,0; 23,5)	<0,001
TP, мс <sup>2</sup>	18516,0 (14015,0; 25635,0)	16619,0 (11968,5; 24923,0)	0,37
VLF, мс <sup>2</sup>	1454,0 (1045,0; 1995,0)	1253,5 (787,0; 1654,0)	<0,001
LF, мс <sup>2</sup>	956,0 (701,0; 1293,0)	514,5 (345,0; 636,0)	0,001
HF, мс <sup>2</sup>	309,0 (147,0; 673,0)	119,5 (67,0; 209,5)	0,001
L/H	3,2 (1,5; 5,0)	3,9 (2,6; 5,5)	0,01

Примечание: группа 1 – мужчины и женщины <60 лет; группа 2 – мужчины и женщины ≥60 лет.

Достоверным изменениям подверглись практически все временные и спектральные показатели ВРС. Наличие указанных изменений достоверно связано с увеличением возраста: получены корреляционные связи временных параметров SDNN, SDANN, RMSSD с возрастом ( $r=-0,34$ ,  $r=-0,22$ ,  $r=-0,35$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и спектральных параметров TP, VLF, LF, HF, L/H с возрастом ( $r=-0,14$ ,  $r=-$

0,34,  $r=-0,48$ ,  $r=-0,39$ ,  $r=0,16$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

По результатам многомерного регрессионного анализа возраст – достоверный предиктор снижения симпатопарасимпатического баланса – SDNN ( $\beta=-0,59$ ,  $p < 0,001$ ), гуморальных влияний и активности центральных отделов – VLF ( $\beta=-14,43$ ,  $p < 0,001$ ), парасимпатической активности – RMSSD ( $\beta=-0,30$ ,  $p < 0,001$ ) и HF ( $\beta=-6,51$ ,  $p < 0,001$ ) Таким образом, снижение параметров ВРС у лиц без ССЗ следует считать возрастными изменениями вегетативной регуляции ритма сердца. Причиной возрастного снижения ВРС, по-видимому, является дегенерация нейронов и замещение их глией, дегенерация периферических отростков этих нейронов, а также гибель кардиомиоцитов.

### Взаимосвязь возраста с ДТ лейкоцитов и АТ

Медиана значений относительной ДТ лейкоцитов у всех участников исследования составила 9,8 (9,6; 10,0) усл.ед. В группе 1 длина теломер была достоверно больше, чем в группе 2 (9,9 (9,6; 10,2) усл.ед. vs 9,7 (9,5; 9,9) усл.ед.,  $p < 0,001$ ). Получена корреляционная связь ДТ с возрастом ( $r=-0,31$ ,  $p < 0,001$ ). На линейной регрессионной модели отображена связь ДТ с возрастом (рис. 1). В многомерной регрессионной модели ДТ связана с возрастом ( $\beta=-0,012$ ,  $p=0,0001$ ) при учете пола.

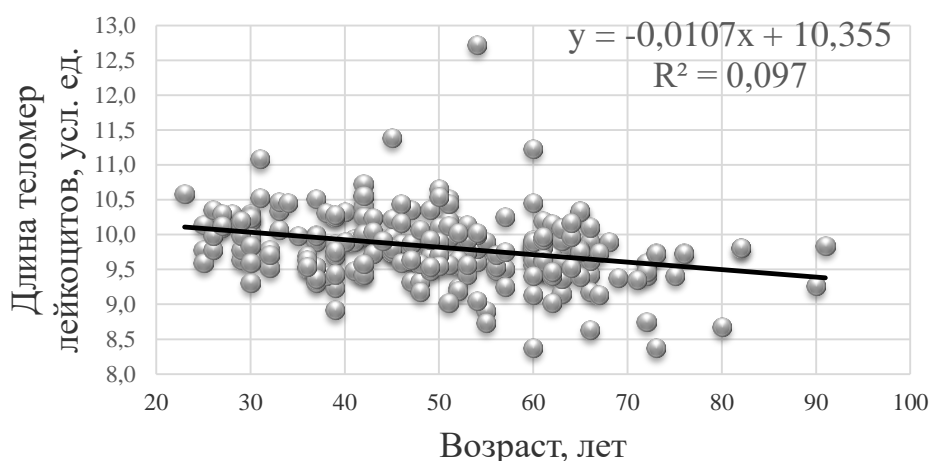


Рис. 1. Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и ДТ лейкоцитов.

Медиана АТ у всех участников исследования составила 0,6. В группах  $< 60$  и  $\geq 60$  лет уровень АТ был сопоставим и составил  $0,8 \pm 0,8$  vs  $0,6 \pm 0,5$  соответственно,  $p=0,07$ . Получена корреляционная связь АТ с возрастом ( $r=-0,19$ ,  $p=0,04$ ). На

линейной регрессионной модели отображена связь АТ с возрастом (рис.2).

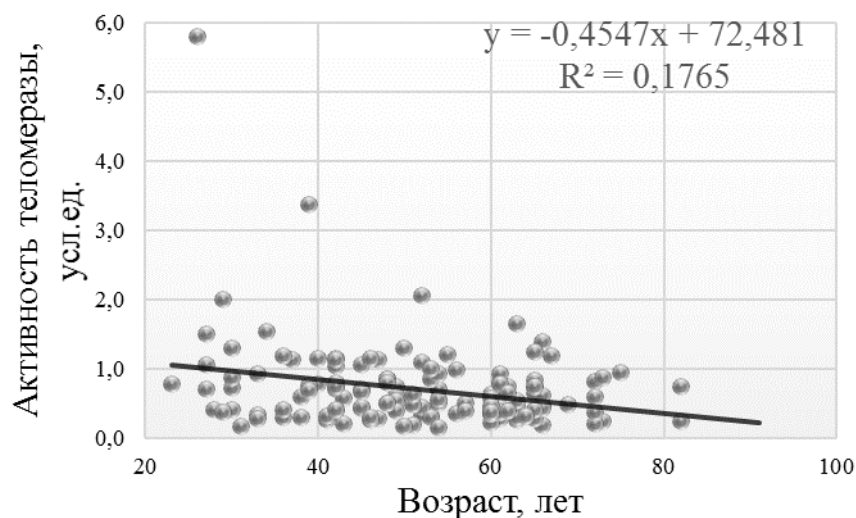


Рисунок 2. Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и АТ.

Результаты множественного регрессионного анализа подтвердили наличие независимой обратной связи АТ с возрастом ( $\beta=-0,01$ ,  $p=0,025$ ) при учете пола.

Следует отметить, что значимая корреляционная связь ДТ с АТ отсутствовала. Это может быть связано с тем, что нарушение функционирования теломеразы достаточно для развития тяжелых повреждений теломер, не сопровождающихся их укорочением, но приводящих к преждевременной дегенерации тканей, формированию очагов неоплазии и гибели клеток.

### **Взаимосвязь параметров ВРС с ДТ лейкоцитов и АТ**

Для изучения связи ДТ с показателями ВРС все участники были разделены на лиц с короткими и лиц с длинными теломерами с учетом медианного значения. Теломеры считались короткими при значении ДТ  $<9,8$  усл.ед. и длинными при значении  $\geq 9,8$  усл.ед. Следует отметить, что лица в группе  $\geq 60$  лет с длинными и короткими теломерами были сопоставимы по полу, возрасту, наличию АГ 1 степени, дислипидемии, ожирению, при этом среди лиц с длинными теломерами было больше курильщиков – 17,2% vs 5,9%, ( $p < 0,01$ ) и меньше лиц с гипергликемией натощак – 3,4% vs 15,7%, ( $p < 0,01$ ). В группе  $< 60$  лет среди лиц с короткими теломерами было больше курильщиков – 29,5% vs 14,8%, ( $p < 0,01$ ) и лиц мужского пола – 49,2% vs 33,0%, ( $p < 0,01$ ). Показатели ВРС этих групп представлены в таблице 3.

## Сравнение параметров ВРС в группах коротких длинных теломер у лиц разного возраста

Показатель	Короткие теломеры		Длинные теломеры	
	Группа 1 n=61	Группа 2 n=51	Группа 1 n=88	Группа 2 n=29
SDNN, мс	127,0 (108,5; 161,5)	111,0 (94,0; 126,0)*	143,0 (118,0; 159,0)	122(112,0; 122,0) †
SDANN, мс	124,0 (103,5; 158,0)	113,0 (93,0; 132,0)*	133,0 (104,3; 156,8)	122,0(107,0; 147,0)
RMSSD, мс	24,0 (17,0; 31,0)	16,0 (11,0; 22,0)**	26,0 (22,0;34,8)†	22,0 (17,0; 25,0)†
TP, мс <sup>2</sup>	18155,0 (13388,0; 27771,0)	15359,0 (11198,0; 24474,0)*	19399,5 (14157,5; 25604,3)	19405,0 (13595,0; 17695,0)†
VLF, мс <sup>2</sup>	1311,0 (1028,0; 1772,0)	1176,0 (718,0; 1453,0)*	1506,5 (1166,5; 2222,0)	1476,0 (850,0; 1763,0)†
LF, мс <sup>2</sup>	879,0 (632,5; 1262,5)	493,0 (366,0; 589,0)**	1006,5 (761,5; 1325,0)	545,0 (338,0; 673,0)**
HF, мс <sup>2</sup>	255,0 (104,5; 557,5)	103,0 (67,0; 167,0)**	385,5 (169,8; 698,8)†	193,0 (73,0; 287,0)*
L/H	3,8 (2,2; 5,8)	4,3 (3,0; 6,7)	2,9 (1,4; 4,5)†	3,5 (1,9; 5,0)

*Примечание:* \* достоверность различий между группами 1 и 2 с вероятностью ошибки с  $p < 0,05$ ; \*\* - с вероятностью ошибки с  $p < 0,001$ ; † достоверность между группами коротких и длинных теломер в пределах одной возрастной группы с вероятностью ошибки с  $p < 0,05$ ; ‡ - с вероятностью ошибки с  $p < 0,001$ ).

В группе  $\geq 60$  лет у лиц с короткими теломерами оказались достоверно более низкие показатели SDNN, RMSSD, TP, VLF, чем у лиц с длинными теломерами ( $p < 0,05$ ). В группе лиц  $< 60$  лет с короткими теломерами были получены достоверно более низкие значения RMSSD, HF, L/H по сравнению с лицами с длинными теломерами ( $p < 0,05$ ).

По данным корреляционного анализа получены слабые, но статистически значимые связи ДТ с параметрами ВРС: SDNN ( $r=0,24$ ,  $p < 0,01$ ), SDANN ( $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ), RMSSD ( $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ), VLF ( $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ), HF ( $r=0,24$ ,  $p < 0,01$ ), LF ( $r=0,16$ ,  $p=0,02$ ), L/H ( $r=-0,23$ ,  $p < 0,01$ ). На линейной регрессионной модели отображена связь ДТ с параметрами ВРС (рисунок 3).

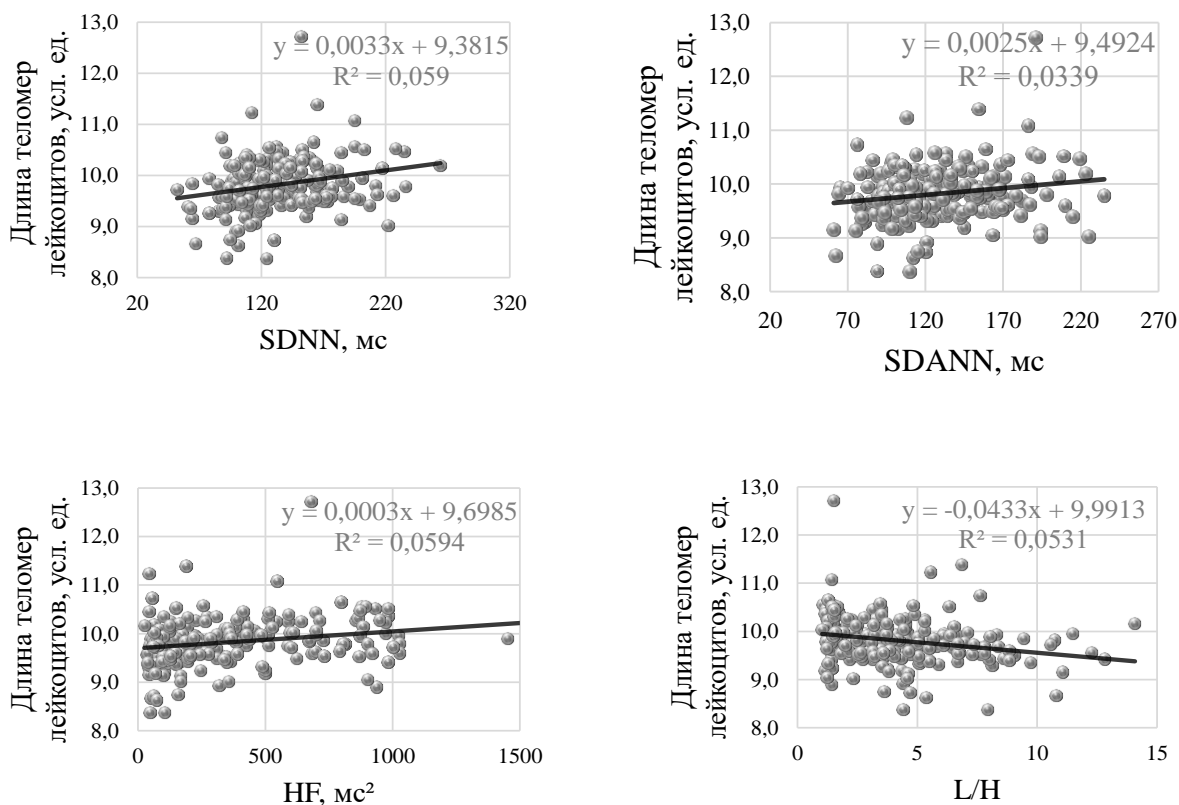


Рис. 3. Линейная регрессионная модель, отражающая связь ДТ лейкоцитов с параметрами ВРС.

По результатам логистической регрессионной модели короткая ДТ (<9,8 усл.ед) связана с увеличением риска снижения параметров ВРС (таблица 4).

Таблица 4

Логистический регрессионный анализ показателей ВРС в зависимости от наличия короткой длины теломер

Зависимая переменная	ОШ	95% ДИ	p
SDNN <Q25	2,0	1,07-3,8	0,03
SDANN <Q25	1,5	0,8-2,8	0,17
VLF <Q25	1,8	1,0-3,3	0,06
HF <Q25	2,9	1,6-5,6	0,001
L/H >Q25	0,3	0,2-0,6	0,07

Для изучения связи АТ с показателями ВРС все участники были разделены на лиц с низкой и высокой АТ с учетом значения медианы. АТ считалась низкой при значении <0,6 и высокой при значении ≥0,6. В группе ≥60 лет лица с низкой и



высокой АТ были сопоставимы по полу, наличию АГ, ожирения, курению, нарушению липидного и углеводного обменов. В группе лиц <60 лет у лиц с низкой АТ было выше ДАД, чем у лиц с высокой АТ –  $82,5 \pm 9,8$  мм рт.ст. vs  $74,8 \pm 10,5$  мм рт.ст., ( $p < 0,05$ ) и меньше курильщиков –  $5,7\%$  vs  $22,0\%$ , ( $p < 0,01$ ).

В группе 2 у лиц с низкой АТ значение SDANN оказалось достоверно более высоким, чем у лиц с высокой АТ:  $121,0$  ( $108,0; 151,0$ ) мс vs  $102,0$  ( $89,0; 123,0$ ) мс, ( $p < 0,05$ ). Вероятной причиной может быть активация центральных отделов регуляции сердечной деятельности в ответ на снижение АТ, что может косвенно указывать на неблагополучие на клеточном уровне. В группе лиц <60 лет по АТ было также получено лишь одно значимое различие по показателю симпатической активности LF –  $801,5$  ( $501,0; 1121,0$ ) мс<sup>2</sup> у лиц с низкой АТ vs  $1026,0$  ( $786,0; 1329,0$ ) мс<sup>2</sup>, ( $p < 0,05$ ) у лиц с высокой АТ. Данные корреляционного анализа не выявили связи АТ ни с одним параметром ВРС. Таким образом, АТ не является показателем состояния ВНС и имеет неоднозначное значение в плане оценки ее состояния. С одной стороны, высокая АТ имеет благоприятный прогноз, а с другой может быть показателем клеточного стресса и, повышение ее активности, вероятно, происходит в ответ на ускоренное разрушение теломеры.

### **Изучение связи маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с возрастом**

Хроническое воспаление оценивалось по уровням СРБ, ИЛ-6 и фибриногена. Обнаружено наличие прямой статистически значимой связи фибриногена с возрастом ( $r=0,24$ ,  $p < 0,01$ ). При сравнении двух возрастных групп медиана значения СРБ у лиц пожилого возраста была значимо выше –  $2,6$  ( $1,6; 4,0$ ) мг/л vs  $2,1$  ( $1,4; 3,8$ ) мг/л, ( $p < 0,05$ ). Медиана уровня фибриногена в группе 2 также была выше по сравнению с группой 1 –  $3,3$  ( $3,0; 3,7$ ) г/л vs  $3,2$  ( $2,8; 3,5$ ) г/л, ( $p < 0,05$ ). Медиана уровня ИЛ-6 достоверно не отличалась между двумя группами –  $2,0$  ( $1,0; 6,7$ ) пг/мл в группе пожилых vs  $2,0$  ( $0,5; 3,8$ ) пг/мл в группе лиц <60 лет, ( $p > 0,05$ ).

С целью оценки наличия окислительного стресса определялся фоновый уровень малонового диальдегида. Уровень малонового диальдегида  $>4,8$  мкмоль/л был показателем наличия окислительного стресса. Статистически значимая корреляционная связь уровня малонового диальдегида с возрастом не выявлена.

Инсулиночувствительность оценивалась по индексам HOMA-IR и Gutt's ISI.

При значении индекса HOMA-IR  $\geq 2,5$  диагностировалась ИР. При оценке чувствительности к инсулину оценивали медиану значения Gutt's ISI, которая составила 92,7. Выявлена связь возраста с уровнем глюкозы ( $r=0,35$ ;  $p=0,008$ ), в то время как с индексами HOMA-IR и Gutt's ISI корреляционная связь отсутствовала ( $r=0,05$ ,  $r=-0,12$ ;  $p=0,52$ ,  $p=0,10$ , соответственно).

### **Взаимосвязь параметров ВРС с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности**

Практически все параметры ВРС за исключением SDANN ( $p=0,20$ ) и L/H ( $p=0,05$ ) в группе 2 с уровнем СРБ  $\geq 5,0$  мг/л были значимо ниже, чем в группе 2 с нормальным уровнем СРБ. В группе <60 лет при повышенном уровне СРБ ( $\geq 5,0$  мг/л) была ниже парасимпатическая активность (HF): 219,0 (122,0;358,0)  $\text{мс}^2$  vs 355,5 (147,0; 700,5)  $\text{мс}^2$  при нормальном уровне СРБ ( $p=0,04$ ). В связи с малым размером выборок при разделении на лиц по нормам ИЛ-6 и фибриногена, а также ввиду отсутствия в настоящее время нормы для пожилых лиц выполнен сравнительный анализ параметров ВРС в группе 2 по медиане значений ИЛ-6 (2,0 пг/мл) и фибриногена (3,3 г/л), однако, статистически значимые различия получены не были.

В результате корреляционного анализа получена связь уровня СРБ с VLF ( $r=-0,15$ ,  $p=0,02$ ), а также слабая связь фибриногена с SDNN ( $r=-0,14$ ,  $p=0,03$ ), VLF ( $r=-0,19$ ,  $p=0,04$ ) и HF ( $r=-0,26$ ,  $p=0,03$ ).

При сравнении параметров ВРС у пожилых лиц с повышенным и нормальным относительно медианы уровнем малонового диальдегида –  $\geq 3,1$  мкмоль/л и  $< 3,1$  мкмоль/л, а также с HOMA-IR  $\geq 2,5$  и HOMA-IR  $< 2,5$  и Gutt's ISI  $< 92,73$  и  $\geq 92,73$  статистически значимые различия отсутствовали. В группе <60 лет при сравнении параметров ВРС при наличии ИР, выявленной по значению индекса HOMA-IR, получены статистически значимые результаты по двум параметрам ВРС: RMSSD – 20,5 (15,8; 31,3) мс в группе с ИР vs 27,0 (21,0; 34,0) мс в группе с HOMA-IR  $< 2,5$  ( $p < 0,05$ ) и VLF (1212,5 (895,3; 1413,5)  $\text{мс}^2$  у лиц с ИР vs 1559,0 (1036,0; 2230,0)  $\text{мс}^2$  у лиц с HOMA-IR  $< 2,5$ , ( $p < 0,05$ ).

Обнаружена корреляционная связь HOMA-IR с VLF ( $r=-0,14$ ,  $p=0,04$ ), в то время как индекс Gutt's ISI не имел корреляционных связей с параметрами ВРС.

По данным многомерного регрессионного анализа парасимпатическая активность (RMSSD, HF) имеет обратную независимую связь с уровнем фибриногена

( $\beta=-3,72$ ,  $p=0,03$  для RMSSD и  $\beta=-96,63$ ,  $p=0,02$  для HF) у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

### **Взаимосвязь ДТ лейкоцитов и АТ с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности**

По результатам корреляционного анализа обнаружена связь ДТ с Gutt's ISI ( $r=0,22$ ,  $p=0,002$ ) и слабая связь с уровнем СРБ ( $r=-0,14$ ,  $p=0,03$ ). Достоверность связи ДТ с Gutt's ISI и с СРБ была оценена в многомерном регрессионном анализе с учетом возраста и пола. В результате отмечено, что возраст ( $\beta=-0,009$ ,  $SE=0,002$ ,  $p < 0,001$ ), мужской пол ( $\beta=-0,16$ ,  $SE=0,07$ ,  $p=0,02$ ) и Gutt's ISI ( $\beta=0,001$ ,  $SE=0,00$ ,  $p=0,01$ ,  $R^2=0,13$ ) являются независимыми маркерами снижения ДТ. Статистически значимые связи АТ с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности отсутствовали.

### **Взаимосвязь параметров ВРС с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с учетом ДТ лейкоцитов**

При уровне СРБ выше медианного значения ( $\geq 2,6$  мг/л) в группе  $\geq 60$  лет были ниже значения SDNN: 110,0 (90,0; 128,5) мс у лиц с короткими теломерами vs 123,0 (115,3; 139,0) мс у лиц с длинными теломерами ( $p=0,03$ ) и RMSSD: 14,0 (11,5; 21,0) мс vs 21,5 (15,5; 23,5) мс, соответственно, ( $p=0,02$ ). У лиц  $< 60$  лет при уровне СРБ  $\geq 5,0$  мг/л и наличии коротких теломер были ниже параметры RMSSD ( $p=0,03$ ): 20,0 (16,0; 26,0) мс vs 23,5 (20,8; 31,5) мс у лиц с длинными теломерами и уровне СРБ  $\geq 5,0$  мг/л и VLF ( $p=0,02$ ): 1081,0 (981,0; 1391,0) мс<sup>2</sup> vs 1391,5 (1274,3; 1623,8) мс<sup>2</sup>, соответственно.

При уровне фибриногена выше медианы - 3,3 г/л в группе 2 с различной ДТ отмечались статистически значимые различия значений SDNN: (125,0 (119,5; 149,0) мс у лиц с длинными теломерами vs 111,5 (101,8; 122,3) мс у лиц с короткими теломерами, RMSSD: 22,0 (17,5; 24,5) мс vs 14,0 (11,8; 21,3) мс, TP: 24164,0 (15106,5; 30590,0) мс<sup>2</sup> vs 15374,0 (12004,3; 18390,5) мс<sup>2</sup>.

Статистически значимые различия получены при сравнении параметров ВРС в группе пожилых у лиц с короткими теломерами и уровнем фибриногена  $< 3,3$  г/л с лицами с длинными теломерами и уровнем фибриногена  $\geq 3,3$  г/л (таблица 5).

## Сравнение параметров ВРС у пожилых лиц при нормальном и повышенном относительно медианы уровне фибриногена и различной ДТ

Показатель	Короткие теломеры фибриноген <3,3 г/л (n=27)	Длинные теломеры фибриноген ≥3,3 г/л (n=15)	p
SDNN, мс	110,5 (91,0; 128,5)	125,0 (119,50 149,0)	0,01
SDANN, мс	106,5(87,0; 132,5)	133,0 (107,0; 167,0)	0,04
RMSSD, мс	17,5 (11,0; 22,0)	22,0 (17,50 24,5)	0,06
TP, мс <sup>2</sup>	13965,5 (10342,8; 24849,5)	24164,0 (15106,5; 30590,0)	0,04
VLF, мс <sup>2</sup>	1122,5 (715,0; 1468,8)	1544,0 (1134,0; 1769,0)	0,02
LF, мс <sup>2</sup>	493,0 (359,0; 678,5)	545,0 (330,5; 651,5)	0,79
HF, мс <sup>2</sup>	105,0 (78,8; 191,8)	194,0 (77,5; 319,0)	0,29
L/H	3,7 (2,7; 5,1)	3,7 (1,7; 4,8)	0,52

В группе 1 параметры ВРС были сопоставимы при нормальном и повышенном относительно медианы уровне фибриногена несмотря на различную длину теломер.

Параметры ВРС в 2 группе с уровнем малонового диальдегида ≥3,2 мкмоль/л достоверно различались при различной ДТ. Значение RMSSD у лиц с короткими теломерами составило 16,5 (11,0; 21,3) мс vs 22,0 (13,0; 27,0) мс у лиц с длинными теломерами (p=0,04), значение VLF у лиц с короткими теломерами составило 1067,7±426,7 мс<sup>2</sup> vs 1536,5±602,5 мс<sup>2</sup> в группе с длинными теломерами (p=0,006).

Сравнительному анализу подверглись также значения показателей ВРС в группе 2 при значении индекса НОМА-IR ≥2,5 при различной ДТ. В группе 2 с ИП (индексом НОМА-IR ≥2,5) при наличии коротких теломер отмечены более низкие значения временных и спектральных показателей ВРС, чем при ДТ ≥9,8 усл.ед., однако, эти различия не были статистически значимыми.

В группе 1 с ИП отмечались значимые различия по параметрам SDNN и VLF при различной ДТ. Значение SDNN (p=0,04) у лиц с короткими теломерами составило 122,5 (103,5; 133,0) мс vs 142,5 (117,3; 163,3) мс у лиц с длинными теломерами, значение VLF (p=0,02) составило 1074,0 (871,3; 1287,0) мс<sup>2</sup> vs 1391,5 (1203,3; 1592,0) мс<sup>2</sup> у лиц с длинными теломерами.

Параметры ВРС достоверно отличались между лицами с короткими и длинными теломерами в группе ≥60 лет с индексом Gutt's ISI <92,7 (таблица 6).

Сравнение параметров ВРС у пожилых лиц со значением индекса Gutt's ISI <92,7 с учетом ДТ

Показатель	Короткие теломеры n=21	Длинные теломеры n=14	p
SDNN, мс	104,0 (89,0; 121,5)	128,5 (118,8; 160,8)	0,004
SDANN, мс	110,0 (89,0; 121,5)	139,5 (113,3; 167,0)	0,03
RMSSD, мс	16,0 (13,0; 22,0)	22,0 (17,5; 24,3)	0,15
TP, мс <sup>2</sup>	14178,0 (9585,5; 22445,0)	24375,0 (15862,3; 32867,0)	0,03
VLF, мс <sup>2</sup>	1056,0 (634,0; 1283,5)	1532,5 (1045,8; 1777,8)	0,01
LF, мс <sup>2</sup>	457,0 (355,5; 567,5)	568,5 (291,3; 673,3)	0,75
HF, мс <sup>2</sup>	104,0 (66,5; 204,5)	160,0 (64,8; 238,8)	0,50
L/H	4,0 (2,7; 6,1)	3,8 (2,7; 5,0)	0,61

В 1 группе также имелись значимые различия при снижении инсулиночувствительности и различной ДТ. Значение VLF (p=0,04) у лиц с короткими теломерами и Gutt's ISI <92,7 составило 1142,5 (885,8; 1523,0) мс<sup>2</sup> vs 1486,5 (1207,0; 2053,5) мс<sup>2</sup> у лиц с длинными теломерами, HF (p=0,04) 205,0 (83,8; 526,3) мс<sup>2</sup> у лиц с короткими теломерами vs 483,5 (189,3; 862,8) мс<sup>2</sup> у участников с длинными теломерами, L/H (p=0,04) 4,2 (2,1; 6,1) у лиц с короткими теломерами vs 2,6 (1,3; 4,4) у лиц с длинными теломерами, что свидетельствует о более высокой парасимпатической активности при наличии длинных теломер несмотря на снижение инсулиночувствительности и смещение вегетативного тонуса в сторону преобладания симпатической активности при наличии коротких теломер.

**Определение роли ДТ, маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности в развитии возраст-ассоциированного снижения ВРС**

Для оценки характера связи между параметрами ВРС, ДТ и маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности был выполнен многомерный регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных были изучены параметры ВРС, имевшие статистически значимые корреляционные связи с длиной теломер: SDNN, SDANN, VLF, HF, L/H. В множественном регрессионном анализе длина теломер является независимым маркером снижения

SDNN, SDANN, HF и L/H. Снижение HF – показателя парасимпатической активности – связано с повышением уровня фибриногена у лиц без ССЗ (таблица 7).

Таблица 7

Многомерный регрессионный анализ зависимости параметров ВРС (SDNN, SDANN, VLF, HF, L/H) от пола, возраста, ДТ, маркеров хронического воспаления, инсулиночувствительности и некоторых факторов сердечно-сосудистого риска

Модель 1. <i>SDNN</i> – зависимая переменная			
Предиктор	$\beta \pm SE$	p	R <sup>2</sup>
Мужской пол	12,03±4,95	0,016	0,162
Возраст	-0,59±0,18	0,001	
ДТ	13,92±4,90	0,005	
Фибриноген	-3,68±4,13	0,374	
Модель 2. <i>SDANN</i> – зависимая переменная			
Мужской пол	12,02±5,03	0,018	0,087
Возраст	-0,34±0,18	0,061	
ДТ	11,70±5,45	0,020	
Модель 3. <i>RMSSD</i> – зависимая переменная			
Мужской пол	-0,23±1,99	0,908	0,147
Возраст	-0,30±0,07	0,000	
ДТ	2,24±1,98	0,257	
Фибриноген	-3,72±1,65	0,025	
Модель 4. <i>VLF</i> – зависимая переменная			
Мужской пол	488,56±124,68	0,00	0,239
Возраст	-14,43±4,85	0,00	
ДТ	174,73±125,88	0,167	
Фибриноген	-62,82±109,10	0,565	
СРБ	-10,36±12,03	0,390	
Курение	-262,29±147,35	0,077	
Дислипидемия	-150,33±118,00	0,204	
НОМА-IR	-53,77±37,21	0,150	
АГ	-85,56±121,97	0,484	
АО	60,23±125,92	0,633	

Модель 5. HF – зависимая переменная			
Мужской пол	57,81±46,76	0,218	0,206
Возраст	-6,51±1,72	0,000	
ДТ	102,61±45,90	0,026	
Фибриноген	-96,63±37,74	0,016	
АГ	-59,16±45,57	0,196	
АО	11,11±45,16	0,806	
Модель 6. L/H – зависимая переменная			
Фибриноген	0,44±0,31	0,146	0,071
Возраст	-0,01±0,01	0,268	
ДТ	-1,04±0,36	0,004	

Примечание: SE- стандартная ошибка регрессии;  $\beta$  – коэффициент регрессии;  $R^2$  – коэффициент множественной детерминации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДТ наряду с возрастом вносит независимый вклад в снижение вегетативной регуляции сердечной деятельности. Укорочение теломер является одним из возможных патогенетических механизмов возрастного снижения ВРС. Однако, нельзя утверждать, что возрастные изменения ВНС и миокарда напрямую связаны с репликативным старением. Причинно-следственная связь остается не до конца ясной. Возможно, укорочение теломер связано с изменением функций ВНС и миокарда посредством апоптоза. Дисфункция митохондрий может быть еще одним потенциальным механизмом, опосредующим связь ДТ, ВНС и миокарда.

Наличие длинных теломер при повышении СРБ, фибриногена, малонового диальдегида, повышении НОМА-IR  $\geq 2,5$  и снижении Gutt's ISI предполагает более высокие значения параметров ВРС, что может быть связано с протективной ролью теломер в отношении хромосом. Вероятно, длинные теломеры обеспечивают больший регенераторный потенциал ВНС и миокарда, меньшую гибель нейронов ВНС и кардиомиоцитов вследствие апоптоза и меньшую выраженность дисфункции митохондрий.

Полученные результаты свидетельствуют о независимой роли сниженной инсулиночувствительности по индексу Gutt's ISI в укорочении ДТ, что, скорее всего, связано с влиянием инсулина на генетический аппарат клетки, в результате чего

происходит накопление молекулярных повреждений и старение ВНС и миокарда. Таким образом, по наличию сниженной инсулиночувствительности можно предполагать наличие более коротких теломер.

Хроническое воспаление, окислительный стресс и нарушения углеводного обмена являются признанными патогенетическими механизмами развития ССЗ, тем не менее, результаты представленного исследования свидетельствуют о независимой роли ДТ в снижении ВРС. По-видимому, ДТ является более информативным маркером биологического возраста ВНС и может отражать истинное старение ВНС несмотря на повышение маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и снижение инсулиночувствительности. Это позволяет ДТ претендовать на роль независимого маркера состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности.

## **ВЫВОДЫ**

1. Короткая длина теломер (<9,8 усл.ед.) вносит независимый вклад в наличие возраст-ассоциированного снижения вариабельности ритма сердца; увеличивает риск нарушения симпатопарасимпатического баланса (SDNN в пределах первого квартиля) в 2 раза (отношение шансов=2,01;  $p=0,03$ ), а риск снижения парасимпатической активности (HF в пределах первого квартиля) в 3 раза (отношение шансов=2,94;  $p=0,01$ ) у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Параметры вариабельности ритма сердца, а также их возраст-ассоциированные изменения не связаны с активностью теломеразы у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Показатели парасимпатической активности (RMSSD, HF) имеют независимую обратную связь с уровнем фибриногена у лиц разного возраста без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. С другими маркерами хронического воспаления (интерлейкином-6 и С-реактивным белком), маркером окислительного стресса (малоновым диальдегидом), индексами инсулиночувствительности (НОМА-IR, Gutt's insulin sensitivity index) параметры вариабельности ритма сердца у лиц разного возраста без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний не связаны.



4. Показатели SDNN, TP, SDANN, VLF при повышении уровня фибриногена и наличии длинных теломер выше, чем при наличии коротких теломер и нормальном уровне фибриногена у пожилых людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

5. У лиц  $\geq 60$  лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний при повышении уровней С-реактивного белка, фибриногена и снижении инсулиночувствительности (Gutt's insulin sensitivity index) показатель SDNN выше при наличии длинных теломер, чем при наличии коротких теломер. В группе лиц  $< 60$  лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний при снижении инсулиночувствительности (HOMA-IR, Gutt's insulin sensitivity index) и повышении уровня С-реактивного белка показатель VLF при наличии длинных теломер выше, чем при наличии коротких теломер.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. ДТ лейкоцитов может быть использована в качестве раннего маркера снижения вегетативной регуляции сердечной деятельности у лиц без клинических проявлений ССЗ.
2. Анализ ВРС может быть рекомендован для комплексной оценки возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц без клинических проявлений ССЗ.
3. У лиц без клинических проявлений ССЗ целесообразно уделять внимание повышению уровня фибриногена, который обратно связан с ВРС.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Стрельцова Л.И., Плохова Е.В., Кругликова А.В., Пыхтина В.С., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. // Возрастные изменения параметров variability ритма сердца: роль воспаления, окислительного стресса и биологии теломер. / Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 3. С. 495–501.
2. Стрельцова Л.И., Ткачева О.Н., Плохова Е.В., Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Бойцов С.А. // Возрастные изменения variability ритма сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов. / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т.16. №1. С.31-36.

3. Стрельцова Л.И., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., Бойцов С.А. // Возрастные изменения variability ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломер. / Кардиология. 2017. Том 57. № 7. С. 52-60.
4. Streltsova L., Plokhova E., Akasheva D., Tkacheva O., Strazhesko I., Dudinskaya E., Kruglikova A., Pykhtina V., Brailova N., Boytsov S. // Molecular mechanisms of aging of the autonomic nervous system: the role of telomeres and inflammation. Abstract Supplement ESC congress, Rome, Italy. August 30, 2016. European Heart Journal. 2016. Vol. 37. Suppl\_1: 1102.
5. Стрельцова Л.И., Плохова Е.В., Ткачева О.Н., Бойцов С.А., Кругликова А.С., Пыхтина В.С. // Механизмы старения вегетативной нервной системы: роль длины теломер лейкоцитов и хронического воспаления. / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2016: итоги и перспективы» (56 ежегодная сессия РКНПК), 2-3 июня 2016 г., г. Москва. С.27-28.
6. Стрельцова Л.И., Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Стражеско И. Д., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Пыхтина В. С., Бойцов С.А. // Возраст-ассоциированные изменения параметров деформации миокарда левого желудочка в зависимости от длины теломер лейкоцитов. / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2016: итоги и перспективы» (56 ежегодная сессия РКНПК), 2-3 июня 2016 г., г. Москва, С.12.