

Старение сосудов: основные признаки и механизмы

Стражеско И. Д.*, Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Обсуждаются основные морфологические и функциональные изменения сосудов в процессе старения, механизмы развития, возможности их коррекции.

Ключевые слова: сосудистое старение, жесткость артерий,

эндотелиальная дисфункция.

Поступила 18/05-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 93-100

Vascular ageing: main symptoms and mechanisms

Strazhesko I. D.*, Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The authors discuss major structural and functional vascular changes accompanying ageing, the mechanisms of their development, and potential methods of their correction.

Key words: vascular ageing, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 93-100

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах. Согласно оценкам ВОЗ, в ближайшее десятилетие они угрожают стать основной причиной смертности в развивающихся странах. При этом эпидемия ССЗ разворачивается на фоне больших успехов в их диагностике и лечении.

Одной из причин значительного роста числа инфарктов (ИМ), инсультов (МИ), случаев сердечной недостаточности (СН) считается неуклонное старение населения. В США в 2030г каждый пятый житель будет > 65 лет, а к 2050г численность этой возрастной группы (гр.) составит 88,5 млн. человек (чел.) при 38,7 млн. чел. в 2008г [1].

Эпидемиологические исследования солидарно показали, что преклонный возраст является одним из основных факторов риска (ФР) ССЗ. Частота развития атеротромботических состояний постоянно увеличивается с возрастом. К примеру, в США в настоящее время 80-летние хотя и составляют 5% населения, среди госпитализированных с ИМ их уже 20%, а среди умерших от ИМ 30% [2].

Основные усилия исследователей направлены на «модифицируемые» ФР, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение и др., в то время как возраст рассматривается как немодифицируемый, а значит не поддающийся предупреждению и лечению риск-фактор. До последнего времени было принято считать, что его роль в развитии ССЗ связана в первую очередь с более длительным воздействием других известных кардиоваскулярных ФР, а специфическое влияние старения как такового понимали недостаточно глубоко. В последние годы некоторые успехи в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть в молекулярные механизмы старения и на этом основании попытаться

предупредить и замедлить процессы ускоренного старения артерий. Успехи и проблемы этих исследований будут изложены в последующих публикациях. В этой работе обобщаются сведения о связанных с возрастом структурных и функциональных изменениях сосудистой системы.

По мере продвижения в познании возрастных изменений в сосудах, ученые пришли к нескольким ключевым открытиям. Возраст-ассоциированные изменения на органном уровне — это расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы, и повышение жесткости артерий [3]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция (ЭД). У некоторых людей эти изменения развиваются ускоренно, у других же медленнее, чем в среднем. Это подтверждает тот факт, что скорость и выраженность возрастных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетикой. В любом случае, эпидемиологические исследования показали, что пациенты с жесткими и утолщенными артериями имеют наибольший риск развития МИ, сердечного приступа и других сердечно-сосудистых событий (ССС).

Сосудистая стенка состоит из трех сложно устроенных слоев: интимы, меди и адвентиции. Внутренняя часть интимы представлена монослоем специализированных эндотелиальных клеток (ЭК), за которым следует субэндотелиальное пространство и базальная мембрана. Гладкомышечные клетки (ГМК) меди окружены соединительнотканым матриксом, состоящим в основном из эластина и коллагена. Наружную оболочку сосудов — адвентицию, составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов, питающих

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: istrzhesko@gmail.com

Тел.: (985) 210-73-27

[Стражеско И. Д. (* контактное лицо) — в.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Акашева Д. У. — с.н.с. отдела, Дудинская Е. Н. — с.н.с. отдела, Ткачева О. Н. — руководитель отдела].

саму сосудистую стенку, и нервные волокна. С возрастом каждый из этих слоев претерпевает сложные изменения, приводящие к двум основным последствиям: утолщению стенки и повышению ее жесткости. Основными пусковыми механизмами патологических процессов, связанных со старением, считаются окислительный стресс (ОС) и хроническое воспаление. Старение не случайно считается хроническим воспалительным состоянием. Ведь даже при «здоровом» старении определяется общее для всех хронических воспалительных состояний повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) [4].

Старение эндотелия. Благополучие артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия. Он контролирует практически все процессы, протекающие в артериях, и он в наибольшей степени страдает с возрастом. Эндотелий выполняет следующие важнейшие функции: (1) является антикоагулянтным барьером между кровотоком и сосудистой стенкой, (2) регулирует избирательную миграцию клеток из кровотока и обратно, (3) регулирует кровоток путем влияния на процессы сокращения/расслабления ГМК, (4) участвует в ангиогенезе и тканевом ремоделировании [5]. ЭК, благодаря множеству рецепторов, воспринимают механические сигналы, такие как давление крови и скорость кровотока, химические сигналы, например, напряжение кислорода, уровни гормонов, медиаторов, метаболитов, изменения внутренней среды организма, например, температуры. В ответ на эти сигналы ЭК секретируют цитокины и хемокины, факторы роста и другие вещества, которые регулируют структуру и функцию артерий. Основными признаками старения эндотелия следует считать развитие его дисфункции и повышение проницаемости. Отмечается появление большого количества клеток с полиплоидными ядрами, нарушение в организации и единстве цитоскелета, выработка биомаркера старения β -галактозидазы, экспрессия ингибиторов клеточного цикла. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует тромбообразованию. Увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как ангиотензин II (АТ-II) и эндотелин (ЭТ) при падении секреции сосудорасширяющих – оксида азота (NO), простациклина (ПЦ) [6]. Утрата эндотелием способности отвечать на физиологические стимулы может вызвать расстройство когнитивной [7], сексуальной [8], зрительной [9], дыхательной [10] функций. Даже незначительные нарушения способности эндотелия образовывать NO в ответ на нейротрансмиттерные сигналы приводит к глубокому угнетению даже простых мыслительных процессов [11].

Следует признать, что ключевую роль в поддержании здоровья эндотелия играет NO, обеспечивая поддержание эластичности артерий, стимулируя процессы расширения и расслабления сосудов, препятствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Эта молекула сдерживает также разрастание ГМК и тем самым препятствует утолщению стенки артерии. Без должного количества биодоступного NO ЭК не могут функционировать нормально. Большинство исследователей считают, что именно уменьшение NO в эндотелии является одним из ранних признаков старения сосудов и лежит в основе развития атеросклероза и АГ. Основными причинами уменьшения биодоступности NO следует считать действие активных форм

кислорода (АФК) и накопление в эндотелии конечных продуктов гликирования (КПГ). Для синтеза NO необходима аминокислота L-аргинин и фермент NO синтаза (NOS). В норме в ЭК имеется достаточное количество L-аргинина и NOS. Но с возрастом количество NOS уменьшается. К тому же образуется модифицированная аминокислота – асимметричный диметиларгинин (ADMA), которая блокирует продукцию NO из L-аргинина [12]. Но даже в случае образования достаточного количества NO он может быть инактивирован АФК [12,13], образующимися при активном участии АТ-II. С возрастом в утолщенной интиме под влиянием повышенной симпатической активности и ряда гемодинамических факторов, таких как напряжение сдвига, отмечается усиление экспрессии АТ-II [14]. АТ II уменьшает продукцию NO, увеличивает продукцию свободных радикалов и стимулирует воспаление сосудов, вызывает их спазм и повышение АД. В основном повреждающее действие АТ II проявляется в его тесном сотрудничестве с ферментом NADPH-оксидазой, основным источником свободных радикалов в сосудах. После активации АТ II NADPH-оксидаза вызывает продукцию свободного радикала супероксида. Супероксид, соединяясь с NO, образует еще более разрушительный свободный радикал пероксинитрит. Пероксинитрит, связываясь с нитритами и белками, разрушает их. Эта цепь событий крадет биодоступный NO из ЭК, делая их более уязвимыми к повреждению.

Значимую роль в нарушении функции эндотелия играют КПГ, накопление которых происходит с возрастом. Гликирование или присоединение глюкозы к белку – основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем. На фоне сахарного диабета (СД) гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Ne-фруктозил-лизин, при медленной деградации которого образуются различные КПГ. ЭК экспрессируют рецепторы, к которым присоединяются КПГ и запускается процесс экспрессии молекул адгезии и трансмиграции воспалительных клеток, агрегации тромбоцитов, повышения проницаемости эндотелия, и что наиболее важно, уменьшения биодоступности NO [15].

В норме повреждение эндотелия в результате хронического воспаления и ОС должно сопровождаться его восстановлением. Эта функция лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК). Именно они обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. ЭК происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и ЭК [16]. Раньше предполагалось, что эндотелий обладает невысоким потенциалом самообновления, но в последние два десятилетия эта концепция существенно пошатнулась. Сейчас считают, что эндотелий постоянно самообновляется, особенно активно в ответ на стресс. Впервые о ЭПК заговорили в 1963г, когда в ходе экспериментов на свиньях обнаружили, что имплантированный в грудную артерию протез был покрыт клетками, морфологически напоминавшими ЭК, но лишенными тромбогенных свойств [17]. В серии последующих работ было показано, что ЭПК представлены несколькими

фенотипически различными субпопуляциями, у которых был единый источник — костный мозг и общие свойства — способность дифференцироваться в эндотелиоциты и участвовать в ангиогенезе [18]. Если в первых работах мобилизация ЭПК наблюдалась в условиях моделирования острой ишемии [19], то в последующем было показано, что ЭПК участвуют в репарации и обновлении эндотелия и при механическом повреждении сосудистой стенки и при развитии экспериментального атеросклероза [20]. Мобилизация ЭПК происходит в ответ на гипоксию и повреждение тканей в результате выработки цитокинов и хемоаттрактантов, стимулирующих ангиогенез и репарацию эндотелия [21]. Но если в условиях острого повреждения количество ЭПГ растет, то при хронических дегенеративных состояниях, каковым и является старение, количество этих клеток снижается. Рост числа ЭПК был продемонстрирован при МИ [22], сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме [23], при этом большее количество ЭПК было связано с благоприятным прогнозом заболевания. Нехватка ЭПК при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Примерами могут служить: неинтимальная гиперплазия и образование атеросклеротической бляшки (АБ) в ответ на повреждение сосуда [24], фиброз печени [25], ремоделирование миокарда после ИМ [26]. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли при старении количество ЭПК [27], или же страдает их функция [28]. В любом случае при старении страдает неангиогенез и репарация эндотелия.

Состояние эндотелия оценивается на основании определения физических и механических свойств сосудистой стенки, биомаркеров, выделяющихся из эндотелиоцитов, способности сосудов расширяться в ответ на увеличение кровотока [49]. Одним из наиболее широко используемых методов оценки функции эндотелия считается определение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Этот метод основан на оценке изменения диаметра (D) поверхностной бедренной (БА) или плечевой артерии (ПА) в ответ на вызванную пережатием манжетой реактивную гиперемию. Степень расширения сосуда после восстановления кровотока сравнивается с расширением, вызванным приемом сублингвально нитроглицерина. Поскольку дилатация, вызванная реактивной гиперемией, зависит от функции эндотелия, а дилатация после нитроглицерина связана с расслаблением ГМК, различия в степени расширения в этих двух случаях характеризуют функцию эндотелия [30]. Метод ПЗВД используется для выявления ЭД при старении [31], а также при различных заболеваниях — хронической болезни почек [32], ревматоидном артрите [33], СД [34] и др.

Старение меди. Старение меди характеризуется структурными и функциональными нарушениями матричных белков — эластина и коллагена, отложением кальция, миграцией ГМК из меди в интиму. С возрастом под влиянием механической «усталости» и ферментативных процессов, ведущую роль в которых играют матричные металлопротеиназы (ММР) [35] и высокая активность трансформирующего

фактора роста-бета (TGF- β) [36], происходит истончение и фрагментация эластина [35]. С другой стороны в ГМК усиливается продукция коллагена. Этот процесс стимулируется АТ-II, разрушительное действие которого не ограничивается интимой, но играет большую роль в возраст-ассоциированных изменениях меди. Свободные радикалы, образование которых обеспечивается NADPH-оксидазой под влиянием АТ-II, вызывают повреждение клеточных мембран и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) не только в ЭК, но и ГМК, приводя в итоге к нарушению функционирования клеток и в конечном счете к их смерти. Гибель части ГМК меди приводит к гипертрофии и нарушению функции оставшихся. С возрастом ГМК начинают производить избыточное количество белков и других матричных веществ, приводящих к нарушению баланса эластина и коллагена в меди. По мере увеличения количества молекул коллагена происходит их соединение с молекулами глюкозы с образованием поперечных связей, представленных КПП, что существенно повышает его ригидность и нарушает нормальные процессы его превращения [37]. В результате коллаген становится жестче. Процессу гликирования может подвергнуться и эластин [38]. ММР-2, активируемая АТ-II, участвует не только в разрушении эластина, но и ключевых составляющих базальной мембраны, приводя к повышению ее проницаемости. Взаимодействие АТ-II с ММР-2 активирует другой фактор роста PDGF-B, который привлекает ГМК к миграции из меди в интиму. Перемещаясь в интиму, ГМК размножаются, вырабатывают коллаген и другие вещества. В ответ на это ЭК сигнализируют клеткам крови о повреждении, и те начинают приклеиваться к стенке сосуда. Результатом этого становится утолщение интимы-меди, что способствует повышению жесткости и создает благоприятные условия для развития атеросклероза.

Важнейшим аспектом возрастных изменений сосудистой стенки является ее кальцинирование. Кальцинирование сосудов впервые было обнаружено ~ 100 лет тому назад [39], а кальцинирование коронарных артерий (КА) ~ 50 лет тому назад [40]. Следует отметить, что кальцификация может независимо затрагивать как интиму, так и медию сосуда. При этом современные методы неинвазивной диагностики, в частности компьютерная томография (КТ), не позволяют точно определить расположение кальцинатов [41]. Поэтому, говоря о кальцинировании сосуда в целом, допускается упрощение проблемы. Ведь и молекулярные механизмы, и последствия, и осложнения кальцинирования интимы и меди сосуда разнятся между собой (таблица 1).

Несмотря на то, что взаимосвязь между выраженностью кальциноза и степенью стеноза КА невелика, содержание кальция в КА является независимым предиктором ССС [42] и смертности [43].

Более подробно рассмотрим возраст-ассоциированные механизмы кальцинирования сосудов. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса [41]. И хотя до настоящего времени понимание этого вопроса остается неполным, некоторые факты уже известны. Обнаружены белки, влияющие как на процессы резорбции кости, так и на состояние сосудов. Одним из ключевых участников парадокса кальцификации считается остеопротегерин. В экспериментах на грызунах было показано, что генетически обусловленный его дефицит

Таблица 1

Основные различия между кальцинозом интимы и меди

	Кальцинирование интимы	Кальцинирование меди
Модель кальцинирования	Атеросклеротическая	Артериосклеротическая
ФР	ДЛП, ГХС, возраст, АГ, СД, курение	Возраст, СД, остеопороз, АГ, почечная недостаточность
Механизмы	Накопление липидов, образование пенистых клеток, воспалительная инфильтрация, ОС, апоптоз	Трансформация ГМК и ЭК в клетки, напоминающие остеобласты, остеокласты, хондроциты, нарушения метаболизма кальция, фосфора, витамина D
Последствия	Формирование АБ	Повышение ПАД, повышение жесткости сосудов, увеличение СРПВ
Осложнения	Ишемия, инфаркт	САГ, ГЛЖ

сопровождается снижением плотности костной ткани и выраженной кальцификацией меди [44]. Бисфосфонаты, наоборот, увеличивают массу кости и замедляют кальцинирование сосудов. Это было продемонстрировано у пожилых и находящихся на гемодиализе пациентов [45]. Умеренное положительное влияние на минеральную плотность кости оказывают и статины [46]. Роль кальцификационного парадокса в развитии старения сосудов была подчеркнута в исследовании, посвященном изучению гена Klotho. Наблюдения за мышами с мутациями этого гена показали, что у животных развивается синдром, напоминающий синдром старения у людей: уменьшение продолжительности жизни, бесплодие, атрофия кожи, эмфизема, артериосклероз с выраженной кальцификацией меди и сопутствующим этому остеопорозом [47]. Считается, что вариант гена Klotho, названный KL-VS, является независимым ФР развития субклинического коронарного атеросклероза [48] и связан с уменьшением продолжительности жизни у гомозиготных носителей [49].

Основным механизмом медиакальциноза считается фенотипическая трансформация ГМК и ЭК. ГМК в условиях гиперфосфатемии могут превращаться в остеобластоподобные клетки, экспрессирующие маркеры остеогенеза [50]. Свой вклад в кальцинирование вносят и расположенные субэндотелиально стволовые прогениторные клетки — перициты. В 1980-х гг. было показано, что перициты могут дифференцироваться в остеопрогениторные клетки и участвовать в формировании костей черепа [51]. Несколько лет спустя была отмечена способность перицитов претерпевать остеобластную трансформацию и способствовать кальцификации в ходе развития атеросклероза [52]. У пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией была отмечена способность ЭК за счет молекулярной и фенотипической перестройки становиться мезенхимальными клетками, остеобластами и хондроцитами, результатом чего становилась кальцификация сосудов [53]. Насколько этот механизм реализуется при «здоровом» старении, предстоит изучать в ходе будущих исследований.

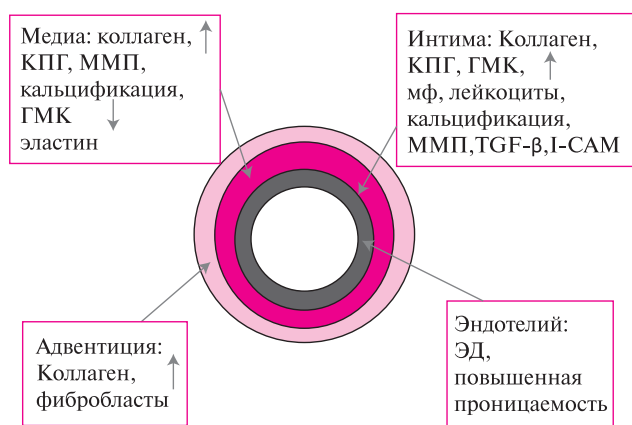
Жесткость сосудов. Самым главным признаком старения сосудов считается повышение их жесткости. Происходит превращение молодых и здоровых похожих на латексный воздушный шар сосудов в старые и потенциально больные, напоминающие жесткую велосипедную шину. Свой вклад в эти изменения вносят все описанные ранее патологические процессы: отложение кальция в стенке сосуда, увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина, ЭД (рисунок 1). Таким образом, повышение жесткости

артерий является кульминацией сложных взаимодействий и нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим последствиям.

Результатом уплотнения крупных артерий эластического типа является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и соответственно более раннее (в поздней систоле, а не в ранней диастоле) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате САД в аорте растет, ДАД падает, пульсирующий, а не однородный кровоток сдвигается дальше к мелким артериям. Это приводит к повышению постнагрузки для ЛЖ с последующей ГЛЖ, ухудшению условий коронарной перфузии, дегенерации мелких артерий особенно в почках и мозге. Мелкие артерии этих органов в наибольшей степени расширены по сравнению с другими органами и поэтому неравномерные пульсации передаются к их капиллярам сильнее. Результатом этого становится наряду с ухудшением работы сердца развитие интеллектуальных нарушений и почечной недостаточности.

Помимо рутинного измерения АД и ПД существует большое разнообразие методов оценки возрастных изменений сосудов. Наиболее признанным в настоящее время является определение каротидно-фemorальной (кф) СПВ, которая является независимым предиктором неблагоприятных ССС и общей смертности [54].

Утолщение интимы. Как сказано ранее, вторым главным признаком старения сосудов считается диффузное утолщение интимы, которое происходит за счет накопления в ней белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликизаминогликанов, ГМК, мигрировавших из меди, усиления экспрессии молекул адгезии и, как следствие этого, усиления адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности [55]. Между 20 и 90 годами жизни толщина комплекса интима-медиа возрастает в 2-3 раза [56]. Важно отметить, что утолщение интимы не должно трактоваться как субклинический атеросклероз, а как возрастное изменение. При этом нельзя не отметить, что оба процесса тесно взаимосвязаны: ферментативные, метаболические, воспалительные и клеточные изменения внутри диффузно утолщенной интимы подобны тем, которые наблюдаются при атеросклерозе. В утолщенной интимае у старых животных (крыс и обезьян) повышены уровень моноцитарно-хемоаттрактивного протеина MCP-1 [57] и его рецептора, что наблюдается при атеросклерозе. В стареющей интимае повышены экспрессия и активность TGF-β1, который регулирует клеточную репликацию, синтез экстрацеллюлярного матрикса, реакцию на повреждение [58]. Вместе с тем у старых животных не отмечается инфильтрации стенки аорты традиционными воспалительными клетками (лейкоцитами) [57]. У мышей, кроликов, приматов экспериментальный



Примечание: ММП – матриксные металлопротеиназы, МФ – макрофаги, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β1, I-CAM – внутриклеточные молекулы адгезии.

Рис. 1 Причины повышения артериальной жесткости.

атеросклероз представлен значительно сильнее у старых особей по сравнению с молодыми, даже в тех случаях, когда степень выраженности и продолжительность воздействия ФР (повышенный уровень липидов плазмы) одинаковы [55]. Толщина сосудистой стенки оценивается при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахицефальных артерий (БЦА) путем измерения толщины комплекса интима-медия (ТКИМ). Измерение ТКИМ проводится по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1 см от бифуркации.

Старение сосудов и риск развития ССЗ. Известно, что утолщение интимы при старении аналогично гиперплазии интимы в аортокоронарных венозных шунтах и служит благоприятной основой для дальнейшего развития атеросклероза. В крупном исследовании на здоровых добровольцах было показано, что у тех, кто имел наиболее утолщенные сосуды, ССЗ в течение последующих 7 лет развивались в 4 раза чаще, чем у обладателей наименьшей ТКИМ [56]. Аналогично, в ряде исследований было показано, что здоровые пациенты с наиболее жесткими артериями были в 3 раза более склонны к развитию АГ в течение 5 лет по сравнению с пациентами, у которых сосуды имели нормальную жесткость [59]. В свою очередь, традиционные ФР ускоряют процессы старения сосудов. Поражения органов-мишеней (ПОМ), к числу которых наряду с ГЛЖ, микроальбуминурией (МАУ) и др. относятся повышение жесткости и утолщение сосудов, можно рассматривать как промежуточную ступень между ФР и развитием ССЗ. Накопленные данные свидетельствуют о том, что артериальная жесткость, СПВ, центральное аортальное давление являются важными независимыми предикторами ССС [60]. Поэтому параметры, полученные при их неинвазивной оценке, могут считаться тканевыми маркерами риска развития ССЗ. Их использование совместно с традиционными ФР, особенно у людей с пограничными значениями этих традиционных ФР или с отягощенным семейным анамнезом развития ССЗ, может повысить прогностическую значимость классических систем оценки риска развития ССЗ. Для повышения прогностической ценности существующих систем оценки ССР, таких как Фремингемская шкала или шкала SCORE (Systematic coronary risk evaluation), предпринимались

попытки расширения перечня оцениваемых показателей за счет некоторых новых – СРБ, гомоцистеина (ГЦ). Однако дополнительная польза от них оказалась ничтожной, и впоследствии даже такой популярный маркер как высокочувствительный СРБ был исключен из современных Европейских рекомендаций по лечению АГ [61].

Напротив, ПОМ и, в частности, сосудов, может оказаться более надежным маркером ССР. Ведь оно интегрирует влияние традиционных факторов ССР и изменений, ассоциированных с возрастом. Артериальная жесткость отражает уже реально существующее повреждение артериальной стенки, в то время как АД, содержание глюкозы и липидов подвержены временным колебаниям и их значения в данный момент могут не соответствовать таковым на протяжении более или менее длительного времени. В последнем, европейском, экспертном документе, посвященном жесткости артерий, сообщалось, что простое измерение СПВ несет большую прогностическую ценность, чем традиционные ФР [60]. При этом, как было показано в одном из исследований, прогностическая ценность кфСПВ в отношении развития ИБС была наивысшей у пациентов из группы низкого риска по Фремингемской шкале [62]. Можно считать, что у пациентов низкого риска (по современным системам оценки), определение жесткости аорты может иметь особое значение, является надежным независимым предиктором ССС и избавляет пациента от вероятности неправильной оценки его ССР. Это в первую очередь относится к пациентам с высоким нормальным АД, отягощенным семейным анамнезом, НТГ, МС, ЭД.

Раннее сосудистое старение. Повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, ЭД у разных людей происходят с разной скоростью, определяя индивидуальный для каждого человека профиль старения, который может оцениваться как благоприятный или неблагоприятный. Традиционные кардиоваскулярные ФР: АГ, ДЛП, СД, курение, взаимодействуя с возрастными изменениями, модулируют их и активируют образование АБ. Таким образом, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть результатом не только воздействия традиционных ФР, но и раннего сосудистого старения. Концепция раннего сосудистого старения, т.н. Early Vascular Aging -EVA синдрома, была разработана совсем недавно [63]. Ее авторы считают, что ССР зависит не только от влияния известных ФР, но и от программы, заложенной во внутриутробном периоде [64]. Структура и функция сосудов программируются определенным образом во время ранних периодов жизни. Замедленное развитие плода связано с уменьшением плотности капиллярной сети, развитием ЭД, меньшим диаметром артерий по сравнению с детьми с нормальным фетальным развитием. Связанные с возрастом повышение ригидности и утолщение артерий усиливаются и ускоряются при МС. У потомков больных СД уже в молодом возрасте на фоне нормального углеводного обмена и АД наблюдалась ЭД и повышение жесткости артерий [65]. Одна из гипотез связывает раннее сосудистое старение с ранним биологическим старением в целом под влиянием неблагоприятных психосоциальных условий [63].

Замедление сосудистого старения. Учитывая важность проблемы сосудистого старения, усилия многих исследователей направлены на поиск путей предупреждения и замедления этих процессов. В первую очередь внимание специалистов обращено на коррекцию модифицируемых

ФР – АГ, ДЛП, СД. Существует большое количество публикаций, где описано уменьшение артериальной ригидности под влиянием фармакологических и нефармакологических воздействий. К последним относятся: физическая активность (ФА) и изменения в диете – низкокалорийная диета [66], низкосолевого диета [67], умеренное потребление алкоголя, употребление чеснока, черного шоколада, рыбьего жира. Фармакологические препараты, способные уменьшить артериальную жесткость, относятся к следующим группам:

- АГП – β -адреноблокаторы, мочегонные, ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты кальция (АК), антагонисты альдостерона [68],
- гиполипидемические – статины,
- сахароснижающие – тиазолидиндионы.

Кумулятивный эффект фармакологических и нефармакологических воздействий в едином исследовании, к сожалению, не изучался. Можно предположить, что сочетание положительных изменений образа жизни у молодых людей и медикаментозного лечения в более зрелом возрасте окажет превентивное влияние на раннее сосудистое старение.

До сих пор обсуждается вопрос, оказывает ли АГТ положительное влияние на артериальную жесткость только за счет нормализации АД или существуют и другие АД-независимые механизмы. В первую очередь это касается препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Прямое АД-независимое положительное влияние на артериальную жесткость было показано для периндоприла [69] и валсартана [70].

В поисках путей снижения артериальной жесткости создаются и новые терапевтические подходы. Несколько лет назад было показано, что сосудистое старение ускоряется на фоне снижения уровня половых гормонов. У женщин в постменопаузе при сниженном уровне эстрогена отмечался непропорциональный рост ПАД – суррогатного маркера артериальной жесткости [71]. Проводились исследования, ставившие своей задачей ответ на вопрос, может ли заместительная гормональная терапия (ЗГТ) затормозить развитие артериальной жесткости. В некоторых из них был получен положительный ответ на этот вопрос. У женщин, использовавших ЗГТ в постменопаузе, отмечался меньший рост АД и меньшая жесткость артерий по сравнению с теми, кто ЗГТ не получал [72]. Вместе с тем, был опубликован целый ряд работ с противоречивыми результатами относительно положительного клинического эффекта ЗГТ в отношении артериальной жесткости [73], коронарного атеросклероза [74], эндотелиальной функции [75]. Учитывая все сомнения, этот терапевтический подход еще ждет своего изучения.

Как указывалось ранее, нарушение кальциево-фосфорного обмена играет ведущую роль в развитии медиакальциноза. Специфическое лечение остеопороза может также привести к уменьшению жесткости артерий [76].

Ключевая роль КПП в повышении ригидности артерий определила поиск препаратов, которые могут разрушать образованные ими патологические связи между белками, и тем самым снижать жесткость артерий. В настоящее время только препарат ALT 711 (Алагебриум) прошел клинические испытания с положительными результатами. Алагебриум снижал артериальную жесткость у пожилых пациентов, не влияя на АД, и улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с АГ [77]. Однако подтверждение благотворного влияния Алагебриума требует дальнейшего изучения.

Заключение

С возрастом в сосудах происходят изменения, и эти изменения являются важными ФР развития ССЗ. К настоящему времени получено все больше подтверждений тому, что связанные со старением ЭД, утолщение и повышение ригидности сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболевания сосудов. Чем сильнее выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развивается атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения. Некоторые исследователи предполагают, что старение является движущей силой в процессе развития изменений в артериях. Возрастные изменения сосудов образуют альянс с кардиоваскулярными ФР, тем самым существенно повышая риск развития ССЗ.

Некоторые специалисты рассматривают неблагоприятное сосудистое старение как синоним субклинического течения заболевания. Однако, это не совсем так. Сосудистое старение и сосудистая болезнь – партнеры, каждый из которых вносит свой вклад в развитие патологического процесса. Поскольку изменения сосудов, ассоциированные с возрастом, – ФР развития заболевания, именно они представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств. К сожалению, при бессимптомном течении эти изменения находятся чаще всего вне зоны пристального внимания врачей. Остается надеяться, что в ближайшие годы проблема предупреждения сосудистого старения привлечет внимание ученых, и в результате создания новых патофизиологических моделей, основанных на новых научных концепциях, будут разработаны меры своевременной и эффективной профилактики ССЗ.

Литература

1. Lim MA, Townsend RR. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. Clin Geriatr Med 2009; 25: 191-205.
2. US Census Bureau. 2008 National populations projections. <http://www.census.gov/population/www/projections/tablesandcharts.html>. Accessed September 20, 2010.
3. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities. Am J Pathol 1991; 139: 1119-29.
4. Miles EA, Rees D, Banerjee T, et al. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations. Atherosclerosis 2008; 196: 298-305.
5. Herrmann J, Lerman A. The Endothelium – the Cardiovascular Health Barometer. Herz 2008; 33: 343-53.
6. Wang M, Lakatta EG. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar M, editor. Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension. Amsterdam: Elsevier 2006; 137-60.
7. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J Appl Physiol 2006; 100: 1059-64.

8. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cellek S, et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 26-39.
9. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, et al. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom* 2005; 88: 269-81.
10. Izikki M, Fadel E, Humbert M, et al. Role for dysregulated endothelium-derived FGF2 signaling in progression of pulmonary hypertension. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 1192.
11. McCarron RM, Chen Y, Tomori T, et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 11): 133-44.
12. Santhanam L. Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1632-42.
13. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res* 2007; 100(11): 1659-66.
14. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes: Insights From a Cohort of 12 065 Patients With New-Onset Heart Failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
15. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res* 2004; 95: 233-8.
16. Basak GW, Yasukawa S, Alfaro A, et al. Human embryonic stem cells hemangioblast express HLA-antigens. *J Transl Med* 2009; 7: 27.
17. Stump MM, Jordan GL Jr, Debaeky ME, et al. Endothelium Grown from Circulating Blood on Isolated Intravascular Dacron Hub. *Am J Pathol* 1963; 43: 361-7.
18. Korbling M, Reuben JM, Gao H, et al. Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized and apheresis-collected endothelial progenitor cells: a novel blood cell component for therapeutic vasculogenesis. *Transfusion* 2006; 46: 1795-802.
19. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776-9.
20. Werner N, Junk S, Laufs U, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res* 2003; 93: e17-24.
21. Andrassy M, Volz HC, Igwe JC, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation* 2008; 117: 3216-26.
22. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke* 2007; 38: 2759-64.
23. Hatada T, Wada H, Nobori T, et al. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 975-9.
24. Hristov M, Zernecke A, Schober A, et al. Adult progenitor cells in vascular remodeling during atherosclerosis. *Biol Chem* 2008; 389: 837-44.
25. Zhao Q, Ren H, Zhu D, et al. Stem/progenitor cells in liver injury repair and regeneration. *Biol Cell* 2009; 101: 557-71.
26. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 482-90.
27. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation* 2004; 110: 1148-55.
28. Spyridopoulos I, Isner JM, Losordo DW. Oncogenic ras induces premature senescence in endothelial cells: role of p21(Cip1/Waf1). *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 117-24.
29. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1-5.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
31. Andrawis N, Jones DS, Abernethy DR. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 193-8.
32. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004; 17: 512-9.
33. Bilsborough W, Keen H, Taylor A, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1125-31.
34. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, et al. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 611-5.
35. Li Z, Froehlich J, Galis ZS, et al. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-2 in the Thickened Intima of Aged Rats. *Hypertension* 1999; 33: 116-23.
36. Risinger GM, Dawn L, Updike, Bullen EC, et al. TGF- suppresses the upregulation of MMP-2 by vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB. *Am J Physiol* 2010; 298: C191-201.
37. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43.
38. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, et al. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004; 39(2): 249-54.
39. Tilman B, Drueke. Arterial Intima and Media Calcification: Distinct Entities with Different Pathogenesis or All the Same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1583-4.
40. Blankenhorn DH, Stern D. Calcification of the coronary arteies. *Am J Roentgenol Radium the Nucl Med*. 1959; 81: 772-7.
41. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med* 2009; 15(9): 405-16.
42. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *JACC* 2005; 46(1): 158-65.
43. Budoff MJ, Shaw LJ, Sandy T, et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. Observations From a Registry of 25,253 Patients. *JACC* 2007; 49: 1860-70.
44. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Badimon, Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *JACC* 2005; 937-54.
45. Elmariah S, Delaney JAC, O'Brien KD, et al. Bisphosphonate Use and Prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC* 2010; 56: 1752-9.
46. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40(6): 1581-7.
47. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 6: 390(6655): 45-51.
48. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1154-61.
49. Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(2): 856-61.
50. Giachelli CM. Vascular Calcification: In Vitro Evidence for the Role of Inorganic Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-4.
51. Sato K, Urist MR. Induced regeneration of calvaria by bone morphogenetic protein (BMP) in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 197: 301-11.
52. Demer LL. A Skeleton in the Atherosclerosis Closet. *Circulation* 1995; 92: 2029-32.
53. Medici D, Shore EM, Lounev VY, et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nature Medicine* 2010; 16: 1400-6.
54. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2010; 55: 1318-27.
55. Orlandi A, Marcellini M, Spagnoli LG. Aging influences development and progression of early aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1123-36.
56. Fleg JL, O'Connor FC, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; 78: 890-900.

57. Spinetti G, Wang M, Monticone R, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 1397-402.
58. Wang M, Lakatta EG. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension* 2002; 39: 865-73.
59. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
60. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al, for the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
61. Mancia G, de Backer G, Cifkova R, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
62. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
63. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell* 2006; 5: 61-5.
64. Adams JM, White M. Biological ageing. A fundamental, biological link between socio-economic status and health? *Eur J Pub Health* 2004; 14: 331-4.
65. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *JACC* 2004; 43: 1388-95.
66. Balkestein EJ, Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, et al. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999; 17: 1831-5.
67. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 166-9.
68. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-10.
69. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.
70. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617-23.
71. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-33.
72. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30: 350-6.
73. Angerer P, Kothny W, Stork S, et al. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *JACC* 2000; 36: 1789-96.
74. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al., for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-45.
75. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, et al. Placebo-controlled trial of transdermal estrogen therapy alone in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Climacteric* 2002; 5: 160-9.
76. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al, for the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
77. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104: 1464-70.