Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки

Браилова Н. В.[1], Дудинская Е. Н.[1], Ткачева О. Н.[1], Шарашкина Н. В.[1], Стражеско И. Д.[2], Акашева Д. У.[3], Шестакова М. В.[4]

[1]ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; [2]ОП "Медицинский научно-образовательный центр" ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова". Москва; [3]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [4]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь активности теломеразы с параметрами углеводного обмена и состоянием сосудистой стенки в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с СД-2 и 139 пациентов без СД и без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. У всех участников оценивались углеводный обмен, хроническое воспаление: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, эндотелиальная дисфункция, дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа и количества атеросклеротических бляшек, каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, длина теломер лейкоцитов и активность теломеразы.

Результаты. У пациентов с СД-2 активность теломеразы оказалась ниже (p=0,039), длина теломер короче (p=0,031), а уровень СРБ выше (p=0,031) чем у лиц без СД. Все пациенты были разделены по медиане активности теломеразы. В группе низкой активности теломеразы у пациентов с СД 2 были выше значения СРБ (p=0,016), скорости распространения пульсовой волны (p=0,010), толщины комплекса интима-медиа (p<0,001), количество атеросклеротических бляшек (p=0,014) в сравнении с пациентами без СД. При сравнении групп с высокой активностью теломеразы указанных различий не обнаружено. В группе пациентов с СД-2 и без СД установлена независимая обратная связь активности теломеразы с гликированным гемоглобином (p=0,035), глюкозой плазмы натощак (p=0,003), артериальной жесткостью (p=0,044) и прямая связь с уровнем фибриногена (p=0,027) и СРБ (p=0,042).

Заключение. Изменения сосудистой стенки, хроническое воспаление и клеточное старение более выражены у пациентов с СД-2. Установленная взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена, хронического воспаления и сосудистой жесткостью могут свидетельствовать о важной роли активности теломеразы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД-2.

Ключевые слова: активность теломеразы, сахарный диабет, углеводный обмен, сосудистая стенка, хроническое воспаление.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарность. Коллектив авторов благодарит Кругликову А. С., Озерову И. Н., Гомыранову Н. В. (ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России) и Скворцова Д. А. (Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова") за помощь в проведении исследования.

Поступила 01/03-2019
Рецензия получена 19/03-2019
Принята к публикации 22/04-2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):33–39. doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Статья была размещена в разделе "Принято в печать": Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Шестакова М. В. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: n.kokshagina@mail.ru
Тел.: +7 (909) 690-59-57

[Браилова Н. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0002-1216-0787, Дудинская Е. Н. — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шарашкина Н. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии, ORCID: 0000-0002-6465-4842, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Акашева Д. У. — к.м.н., врач-кардиолог Центра телемедицины, старший преподаватель группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-5057-127X].

Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall

Brailova N. V.[1], Dudinskaya E. N.[1], Tkacheva O. N.[1], Sharashkina N. V.[1], Strazhesco I. D.[2], Akasheva D. U.[3], Shestakova M. V.[4]
[1]Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; [2]Medical Research and Educational Center, Moscow State University. Moscow; [3]National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow; [4]National Medical Research Center of Endocrinology. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall depending on the type 2 diabetes (T2D).
Material and methods. The study included 50 patients with T2D and 139 healthy volunteers. All subjects were assessed for carbohydrate metabolism, chronic inflammation (C-reactive protein (CRP), fibrinogen), endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness and number of atherosclerotic plaques by duplex scanning, carotid-femoral pulse wave velocity, lymphocyte telomere length and telomerase activity.
Results. In T2D patients, telomerase activity was lower (p=0,039), telomeres were shorter (p=0,031) and CRP level was higher (p=0,031) than in patients without T2D. All patients were divided by telomerase activity. T2D patients with low telomerase activity had higher values of CRP (p=0,016), pulse wave velocity (p=0,010), carotid intima-media thickness (p<0,001) and number of atherosclerotic plaques (p=0,014) than in patients without T2D. There were no significant differences in high telomerase activity group. In the group of patients with/without T2D, there were independent negative relationship between telomerase activity and glycated hemoglobin (p=0,035), fasting plasma glucose (p=0,003), arterial stiffness (p=0,044) and independent positive relationship between telomerase activity and fibrinogen (p=0,027), CRP (p=0,042).
Conclusion. Vascular changes, chronic inflammation and cell aging were weightier in patients with T2D. The established relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism, chronic inflammation and vascular stiffness may indicate the important role of telomerase activity in the development of cardiovascular diseases in T2D patients.
Key words: telomerase activity, diabetes, carbohydrate metabolism, vascular wall, chronic inflammation.

Acknowledgments. The authors are grateful to Kruglikova A. S., Ozerova I. N., Gomyranova N. V. (National Medical Research Center for Preventive Medicine) and Skvortsova D. A. (A. N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Moscow State University) for support in conducting the study.

Brailova N. V. ORCID: 0000-0002-1216-0787, Dudinskaya E. N. ORCID: 0000-0001-7891-6850, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Sharashkina N. V. ORCID: 0000-0002-6465-4842, Strazhesco I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0002-5057-127X.

Received: 01/03-2019
Revision Received: 19/03-2019
Accepted: 22/04-2019

For citation: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Sharashkina N. V., Strazhesco I. D., Akasheva D. U., Shestakova M. V. Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):33–39. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Ahead of print: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Sharashkina N. V., Strazhesco I. D., Akasheva D. U., Shestakova M. V. Interrelation of telomerase activity with indicators of carbohydrate metabolism and parameters of the vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2233

Conflicts of Interest: nothing to declare.

АСБ — атеросклеротические бляшки, АТ — активность теломеразы, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, ИРИ — иммунореактивный инсулин, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФБГ — фибриноген, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (модель гомеостаза оценки инсулинорезистентности).

Введение

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с высокой кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, что связано с поражением сосудистой стенки: старением эндотелиальных клеток, атеросклерозом, повышением сосудистой ригидности [1]. В стареющей сосудистой стенке, как и в сосудах больных СД, развивается эндотелиальная дисфункция, происходит повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), изменение структуры белков гладкомышечного слоя с преобладанием коллагена и сокращением эластина.

В основе происходящих морфофункциональных сосудистых изменений лежат: резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, гипергликемия, накопление гликотоксинов. Окисление молекул и хроническое воспаление, вызываемые вышеперечисленными состояниями [2], сопровождаются увеличением образования реактивных форм кислород, малонового диальдегида, отражающего интенсивность перекисного окисления липидов, накоплением воспалительных белков.

Ускоренное поражение сосудистой стенки у пациентов с СД ассоциировано не только с изменениями на тканевом уровне под влиянием гипергликемии, но и на более глубоком клеточном уровне. Отражением таких изменений могут быть такие генетические параметры, как длина теломер, являющаяся генетическим биомаркером старения, и активность теломеразы, отражающая пролифе-

ративный клеточный потенциал. Теломерные концевые участки линейной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сокращаются при каждом делении клетки и определяют время наступления репликативного клеточного старения [3]. Теломераза, состоящая из теломеразной обратной транскриптазы — TERT (Telomerase reverse transcriptase) и теломеразной рибонуклеиновой кислоты — TERC (Telomerase RNA Component) [4], достраивает теломерные повторы ДНК, замедляя процесс старения клетки. Теломераза также выполняет функции контроля клеточного размножения и функционирования митохондрий, защиты клеток от окислительного стресса и уменьшения апоптоза [5].

Накапливаются сведения, свидетельствующие об уменьшении длины теломер у пациентов с СД 2 типа (СД-2) [6] и о существовании связи этого процесса с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7]. Результаты исследований о взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и изменениями сосудистой стенки получены в основном с участием лабораторных животных, немногочисленны и неоднозначны.

Длина теломер и активность теломеразы, являющиеся показателями репликативного старения клетки, могут быть факторами, связанными с сердечно-сосудистыми изменениями у пациентов с СД-2, однако работ, посвященных изучению этого вопроса, недостаточно, а результаты противоречивы.

Цель — изучить взаимосвязь активности теломеразы с параметрами углеводного обмена и состоянием сосудистой стенки в зависимости от наличия СД-2.

Материал и методы

Проведено поперечное исследование с участием 189 пациентов обоего пола, не имевших проявлений ССЗ и подписавших информированное согласие. Возраст пациентов составил 57,70±8,07 лет. На заседании локального независимого этического комитета был утвержден протокол исследования (протокол № 09-01/14 от 7.10.14). Все участники исследования были разделены на группы пациентов, имеющих СД-2 (n=50), и пациентов без СД (n=139). Больные СД-2 имели показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,5-9,0%, длительность заболевания <1 года, не получали сахароснижающей терапии.

В протокол не включали пациентов с СД 1 типа, артериальной гипертонией 2, 3 степеней, постоянным приемом препаратов, наличием диабетической ретинопатии, снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2, печеночной, дыхательной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий и артерий нижних конечностей, церебрального атеросклероза, сердечной недостаточностью, клинически значимыми пороками клапанов сердца, аритмиями, нарушениями сердечной проводимости, беременностью.

Скринингу подвергались все участники. На скрининге проводили объективный осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ), оценкой артериального давления (прибор HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Скрининг включал инструментальные исследования: электрокардиографию, тредмил-тест по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER). Участникам проводились лабораторные исследования крови: оценка общего, биохимического анализов: креатинин, мочевина, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, калий, натрий. Наличие отклонений в лабораторно-инструментальных исследованиях являлись причиной исключения из протокола.

После скрининга лицам, удовлетворившим критериям включения, оценивали углеводные показатели, параметры воспаления, сосудистые показатели, измеряли активность теломеразы (АТ) и лейкоцитарную длину теломер.

Концентрацию глюкозы плазмы натощак (ГПН) измеряли с помощью глюкозооксидазной реакции, HbA_{1c} с применением жидкостной хроматографии (анализатор “SAPPHIRE-400”, наборы реагентов фирмы “DiaSys”). Иммунореактивный инсулин (ИРИ) оценивали натощак иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) определяли по формуле: ИРИ (мкЕд/мл) × ГПН (ммоль/л)/22,5. Концентрацию фибриногена (ФБГ) определяли методом по Клаусу на коагулометре ACL-9000, ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ) с помощью кинетического анализа, способом фиксированного времени на приборе “SAPPHIRE 400”.

С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на геномной ДНК лейкоцитов крови определяли длину теломер [8]. Методом теломеразной полимеразной реакции на чисто выделенной из крови фракции моноцитов измеряли АТ (10 тыс. клеток в анализе) (прибор CFX-96, амплификатор Mastercycler (“Eppendorf”, Германия)) [9].

Для оценки артериальной жесткости рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в сонно-бедренном участке методом аппланационной тонометрии (прибор SphygmoCor, AtCor Medical, Австралия) согласно рекомендациям по артериальной жесткости (2012г). Нормальное значение СРПВ <10 м/с. Атеросклеротические изменения в сосудах определяли с помощью ультразвукового исследования сонных артерий в режиме импульсно-волнового допплера линейным датчиком 7,5 МГц (Philips iU22, Нидерланды). Оценивалась ТКИМ, норма которой составляла <0,9 мм. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) определялась при наличии локального утолщения сосудистой стенки на >50% относительно соседних участков или при наличии локального утолщения на >1,5 мм. В результате пробы с реактивной гиперемией определялась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Значения прироста диаметра плечевой артерии ⩽10% расценивались как наличие эндотелиальной дисфункции.

Для статистического анализа применялась программа SAS 9.1 (SAS Institute Inc., USA). Для описания количественных показателей при нормальном распределении применялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном распределении — медиана (Мед) и верхняя (Вкв) и нижняя квартили (Нкв), или среднее

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Общая группа n=189	СД-2+ n=50	СД-2– n=139	p
Возраст (годы), M±SD	57,70±8,07	58,4±7,90	57,45±8,14	0,478
Мужской пол, n (%)	64 (33,9)	23 (46)	41 (29,5)	0,013
ИМТ (кг/м^2), M±SD	28,36±4,95	30,28±5,42	27,68±4,60	0,001
САД (мм рт.ст.), M±SD	128,82±16,12	131,76±14,73	127,78±16,51	0,134
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	79,74±10,07	83,02±11,35	78,6±9,35	0,015
HbA_{1c} (%), M±SD	5,75±1,06	7,27±0,69	5,21±0,49	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	6,09±1,62	8,20±1,72	5,30±0,53	<0,001
ИРИ (мкЕд/мл), M±m	9,90±0,52	11,87±0,96	9,21±0,61	0,024
Индекс HOMA-IR, M±m	2,82±0,18	4,52±0,44	2,22±0,15	<0,001
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	2,6 (1,8-4,6)	3,6 (2,2-6,7)	2,5 (1,6-4,0)	0,031
ФБГ (г/л), M±SD	3,45±0,64	3,57± 0,87	3,41±0,54	0,232
СРПВ (м/с), M±SD	11,74±2,53	12,98±3,40	11,28±1,95	0,002
ТКИМ (мм), M±SD	0,81±0,17	0,92±0,17	0,77±0,15	<0,001
Количество АСБ (n), M±m	1,51±0,12	2,02±0,22	1,30±0,13	0,005
ЭЗВД (%), M±SD	10,24±3,13	9,40±3,56	10,56±2,90	0,043
Длина теломер (усл. ед.), M±SD	9,72±0,49	9,59±0,54	9,76±0,47	0,031
АТ (усл. ед.), Мед. (Нкв-Вкв)	0,46 (0,31-0,73)	0,33 (0,22-0,60)	0,50 (0,36-0,83)	0,039

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДТ — длина теломер.

Таблица 2

Характеристика показателей углеводного обмена, хронического воспаления, сосудистой стенки в зависимости от наличия СД-2

Параметр	СД-2+		p	СД-2–		p
	Высокая АТ (n=16)	Низкая АТ (n=27)		Высокая АТ (n=40)	Низкая АТ (n=40)	
HbA_{1c} (%), M±SD	7,19±0,60	7,36±0,80	0,454	5,19±0,58	5,35±0,41	0,164
ГПН (ммоль/л), M±SD	7,55±1,40	8,47±1,79	0,089	5,17±0,51	5,33±0,44	0,142
Индекс HOMA-IR, M±m	3,79±0,56	4,84±0,68	0,244	2,25±0,42	2,16±0,21	0,847
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,3 (2,2-7,5)	4 (2,4-6,2)	0,43	2,65 (1,75-4,75)	2,2 (1,5-3,2)	0,06
СРПВ (м/с), M±SD	12,61±3,75	13,54±3,.41	0,409	11,30±1,91	11,62±1,49	0,419
ТКИМ (мм), M±SD	0,90±0,18	0,95±0,17	0,407	0,82±0,17	0,76±0,14	0,106
Количество АСБ (n), M±m	2,19±0,39	1,85±0,30	0,499	1,34±0,25	1,00±0,19	0,270
ЭЗВД (%), M±SD	9,29±3,16	9,31±3,75	0,981	10,85±3,15	10,25±2,77	0,382

значение (M) и ошибка среднего (m). Качественные признаки отражены в процентах. Сравнительный анализ независимых групп по количественным показателям проводили с помощью парного критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям — с применением точного двустороннего критерия Фишера. Анализ взаимосвязей проводили по методу Спирмена. Независимые взаимосвязи между показателями оценивали при анализе многофакторных линейных регрессионных и логистических регрессионных моделей с применением статистики Вальда Хи-квадрат и модели бинарной логистической регрессии. Уровнем статистической значимости был принят p<0,05.

Результаты

В исследование включили 189 пациентов (64 мужчины и 125 женщин). Средний возраст пациентов составил 57,70±8,07 лет. Общая группа была разделена на группу СД-2 (n=50) с длительностью заболевания 0,9±0,09 лет и группу без СД (n=139). Пациенты обеих групп достоверно не различались по возрасту (p=0,478). В группе СД-2 было 23 мужчины и 27 женщин (46/54%), в группе без СД — 41 мужчина и 98 женщин (29,5/70,5%). Характеристика групп представлена в таблице 1.

У пациентов с СД-2 показатели углеводного обмена — ГПН, HbA_{1c}, HOMA-IR (p<0,001), и хронического воспаления — СРБ, были достоверно выше, чем в группе без СД (p=0,031). Отмечены более выраженные изменения в состоянии сосудистой стенки у пациентов с СД-2 в сравнении с пациентами без СД: выше СРПВ (p=0,002), больше ТКИМ (p<0,001), большее количество АСБ (p=0,005), более выраженное нарушение эндотелиальной функции (p=0,043). У пациентов с СД-2 длина теломер оказалась короче (p=0,031), а АТ ниже (p=0,039), чем у лиц без СД.

Медиана АТ составила 0,46 усл. ед. Пациенты со значением АТ менее медианы составили группу

Таблица 3

Характеристика показателей углеводного обмена, хронического воспаления, сосудистой стенки в зависимости от активности теломеразы

Параметр	Высокая АТ		p	Низкая АТ		p
	СД-2+ (n=16)	СД-2– (n=40)		СД-2+ (n=27)	СД-2– (n=40)	
HbA_{1c} (%), M±SD	7,19±0,60	5,19±0,58	<0,001	7,36±0,80	5,35±0,41	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	7,55±1,40	5,17±0,51	<0,001	8,47±1,79	5,33±0,44	<0,001
Индекс HOMA-IR, M±m	3,79±0,56	2,25±0,42	0,008	4,84±0,68	2,16±0,21	<0,001
СРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,3 (2,2-7,5)	2,65 (1,75-4,75)	0,436	4 (2,4-6,2)	2,2 (1,5-3,2)	0,016
СРПВ (м/с), M±SD	12,61±3,75	11,30±1,91	0,201	13,54±3,41	11,62±1,49	0,010
ТКИМ (мм), M±SD	0,90±0,18	0,82±0,17	0,108	0,95±0,17	0,76±0,14	<0,001
Количество АСБ (n), M±m	2,19±0,39	1,34±0,25	0,069	1,85±0,30	1,00±0,19	0,014
ЭЗВД (%), M±SD	9,29±3,16	10,85±3,15	0,103	9,31±3,75	10,25±2,77	0,277

Таблица 4

Многофакторный линейный регрессионный анализ взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и воспаления в общей группе

Зависимая переменная: АТ. Модель 1. Объясняющие переменные: возраст, пол, ХС ЛНП, HbA_{1c}, ФБГ				
Предиктор	β±SE	F	p	R^2
intercept	0,830±0,352	5,56	0,020	
ФБГ	0,127±0,056	5,05	0,027	
ДАД	-0,007±0,003	4,20	0,043	
HbA_{1c}	-0,068±0,032	4,52	0,035	0,125
Зависимая переменная: АТ. Модель 2. Объясняющие переменные: возраст, пол, ДАД, ГПН, ФБГ				
Предиктор	β±SE	F	p	R^2
intercept	0,857±0,398	4,65	0,033	
ФБГ	0,121±0,055	4,80	0,030	
ГПН	-0,061±0,020	8,99	0,003	0,133

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

низкой АТ (n=67), равной и более медианы — группу высокой АТ (n=56). В группах с СД-2 и без СД в зависимости от АТ пациентам проведено сравнение параметров углеводного обмена, хронического воспаления и сосудистой стенки. Установлено, что в обеих группах углеводные показатели, параметры хронического воспаления и артериальной стенки были сопоставимы между пациентами с высокой и низкой АТ (p>0,05) (таблица 2).

Сравнивали лиц с СД-2 и без СД в группе низкой АТ и высокой АТ по состоянию углеводного обмена, сосудистой стенки и хронического воспаления. Было обнаружено, что в группе низкой АТ у пациентов с СД-2 выше уровни СРБ (p=0,016), СРПВ (p=0,010), ТКИМ (p<0,001), больше количество АСБ (p=0,014) в сравнении с пациентами без СД. В группе высокой АТ пациенты с СД-2 и без СД по сосудистым показателям, выраженности хронического воспаления достоверно не различались (таблица 3).

При корреляционном анализе в общей группе установлена обратная взаимосвязь АТ с углеводными параметрами: HbA_{1c} (r=-0,28, p=0,002), ГПН (r=-0,33, p=0,0001), индексом HOMA-IR (r=-0,17, p=0,06). У пациентов с СД-2 и без СД достоверных взаимосвязей АТ с изучаемыми показателями не было выявлено.

По данным многофакторного линейного регрессионного анализа в общей группе была выявлена независимая обратная связь АТ с HbA_{1c}, ГПН и независимая прямая связь с ФБГ (таблица 4).

В результате многофакторного логистического регрессионного анализа в общей группе установлено, что гипергликемия натощак ⩾6,1 ммоль/л увеличивает шанс выявления низкой АТ в 2,5 раз (таблица 5).

В группе без СД АТ продемонстрировала в многофакторном линейном регрессионном анализе независимую связь с ФБГ (β=0,171, p=0,033), СРБ (β=0,024, p=0,027) и в логистическом регрессионном анализе — с СРБ ⩾5 мг/л (p=0,023; отношение шансов (ОШ) =0,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,032-0,772) при учете возраста, пола, артериального давления, антропометрических данных, показателей липидного и углеводного обменов. В группе СД-2 связей АТ с изучаемыми маркерами хронического воспаления выявлено не было.

Таблица 5

Многофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи активности теломеразы с показателями углеводного обмена и воспаления в общей группе

Зависимая переменная: АТ <0,46. Объясняющие переменные: ↑ДАД, ↑ГПН, ↑ФБГ					
Предиктор	β±SE	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
↑ФБГ	-1,061±0,510	4,329	0,038	0,35	0,13-0,94
↑ГПН	0,922±0,434	4,512	0,034	2,51	1,07-5,89

Примечание: ↑ГПН — ГПН >6,1 ммоль/л, ДАД — диастолическое артериальное давление, ↑ДАД — ДАД >90 мм рт.ст., ↑ФБГ — ФБГ >4 г/л.

Таблица 6

Многофакторный линейный регрессионный анализ взаимосвязи СРПВ с активностью теломеразы в общей группе

Зависимая переменная: СРПВ. Объясняющие переменные: возраст, пол, САД, ИРИ, АТ, СРБ				
Предиктор	β±SE	F	p	R^2
intercept	8,323±2,382	12,21	0,0007	
Возраст	0,064±0,028	5,39	0,022	
Пол	0,420±0,460	0,84	0,362	
САД	-0,004±0,015	0,08	0,775	
ИРИ	0,069±0,029	6,68	0,019	
АТ	-1,158±0,583	4,14	0,044	
СРБ	0,078±0,038	4,23	0,042	0,147

При множественном линейном анализе в общей группе, где в качестве зависимой переменной использовались показатели сосудистой стенки, а АТ, возраст, пол, систолическое артериальное давление (САД), углеводные параметры, СРБ, ФБГ, как независимые переменные, была получена независимая обратная связь АТ со СРПВ (p=0,044) (таблица 6). В логистической регрессионной модели связь АТ с сосудистой стенкой не была установлена.

Обсуждение

Пациенты с СД-2, согласно результатам настоящего исследования, имеют ниже показатели АТ в сравнении с популяцией без СД, что подтверждается в исследованиях на животных [10], но не всегда очевидно в человеческой популяции [11], что может быть связано с активацией теломеразы на этапе ранних метаболических изменений [12, 13]. Установленная в общей группе независимая обратная взаимосвязь АТ с ГПН, HbA_{1c} и увеличение шанса определения низкой АТ в 2,5 раз в условиях гипергликемии (ГПН ⩾6,1 ммоль/л) может свидетельствовать о повреждающем влиянии гипергликемии на теломеразу. Отсутствие достоверной связи АТ с углеводным обменом в группе СД-2 может быть связано с недостаточным количеством пациентов.

Теломераза является маркером пролиферативной активности клеток на молекулярном уровне, и снижение ее активности в условиях гипергликемии может быть одной из причин сравнительно быстрого развития сосудистых изменений у пациентов с СД-2 [12]. Подтверждением этого предположения является установление в общей группе независимой обратной связи между СРПВ и АТ. Снижение АТ связано с укорочением теломер и более быстрым старением клеток, приводящими к развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и повышению сосудистой жесткости [14]. Высокая АТ, напротив, может играть протективную роль в отношении сосудистых повреждений, как за счет замедления укорочения теломер в эндотелиальных клетках, так и независимо от длины теломер теломераза может устранять патологическую гиперэкспрессию различных белков (циклин D/E, P16, P21), связанных со старением гладкомышечных клеток [15].

Снижение АТ в условиях гипергликемии происходит в результате воздействия продуктов окислительного стресса и воспалительных цитокинов [12, 15]. Тем не менее, связь хронического воспаления с АТ неоднозначна. В условиях длительного вялотекущего воспаления АТ снижается [12], что было определено в работе в группе СД-2 в сравнении с группой без СД. В случае острого и недолгого воспаления АТ может увеличиваться в сравнении со здоровыми лицами [13], что, вероятно, компенсаторно замедляет укорочение теломер. Данные литературы подтверждаются установленными в исследовании в общей группе и группе без СД положительной связью между АТ и маркерами хронического воспаления (СРБ, ФБГ), как в многофакторном линейном регрессионном, так и логистическом регрессионном анализах.

При проведении сравнительного анализа между пациентами с СД-2 и без СД в группе

с высокой АТ достоверных различий по состоянию сосудистой стенки — СРПВ, ТКИМ, количество АСБ, и уровню СРБ не было установлено. У пациентов с СД-2 и низкой АТ, напротив, выраженность артериальной жесткости, субклинического атеросклероза и хронического воспаления были выше, чем у пациентов без СД. Полученные результаты могут свидетельствовать как о более высокой АТ у пациентов с менее выраженным хроническим воспалением и сосудистыми изменениями, так и о возможном протективном эффекте более высокой АТ в отношении патологических сосудистых изменений у пациентов с СД-2 и небольшой длительностью заболевания, однако для утверждения этого необходимы проспективные исследования.

Заключение

Активное изучение проблемы биологии теломер и накапливающиеся данные свидетельствует о важной роли низкой АТ в уменьшении пролиферативного и функционального потенциала стволовых клеток и развитии возраст-ассоциированных заболеваний.

Взаимосвязь СД-2 с АТ может быть одной из причин наряду с гипергликемией и активацией хронического воспаления выраженных изменений сосудистой стенки и высокой частоты развития ССЗ у пациентов с СД-2.

Благодарность. Коллектив авторов благодарит Кругликову А. С., Озерову И. Н., Гомыранову Н. В. (ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России) и Скворцова Д. А. (Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”) за помощь в проведении исследования.

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

Литература/References

1. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with Early Vascular Aging (EVA). Aging Dis. 2014;5:109-13. doi:10.14336/AD.2014.0500109.
2. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
3. Tzanetakou IP, Nzietchueng R, Perrea DN, et al. Telomeres and their role in aging and longevity. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(5):726-34.
4. Zvereva ME, Shcherbakova DM, Dontsova OA. Telomerase: structure, functions and pathways of regulating activity. Uspekhi biologicheskoi khimii. 2010;50:155-202. (In Russ). Зверева М. Э., Щербакова Д. М., Донцова О. А. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности. Успехи биологической химии. 2010;50:155-202.
5. Morgan G. Telomerase regulation and the intimate relationship with aging. Research and Reports in Biochemistry. 2013;3:71-8. doi:10.2147/RRBC.S28603.
6. Murillo-Ortiz B, Albarrán-Tamayo F, Arenas-Aranda D, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males: a premature aging syndrome. Aging Male. 2012;15(1):54-8. doi:10.3109/13685538.2011.593658.
7. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3740-5. doi:10.1210/jc.2008-2039.
8. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. Nucleic Acids Res. 2009;37(3):e21. doi:10.1093/nar/gkn1027.
9. Gardano L. Using PCR coupled to PAGE for detection and semiquantitative evaluation of telomerase activity. Methods Mol Biol. 2013;1054:283-93. doi:10.1007/978-1-62703-565-1_19.
10. Kuhlow D, Florian S, von Figura G. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. Aging (Albany NY). 2010;2(10):650-8. doi:10.18632/aging.100200.
11. Ma D, Yu Y, Yu X, et al. The changes of leukocyte telomere length and telomerase activity after sitagliptin intervention in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(3):256-61. doi:10.1002/dmrr.2578.
12. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(6):849-64. doi:10.1517/14728222.2015.1016500.
13. Rentoukas E, Tsarouhas K, Kaplanis I. Connection between telomerase activity in PBMC and markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Plos One. 2012;7(4):e35739. doi:10.1371/journal.pone.0035739.
14. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. Experimental gerontology. 2011;46(2-3):135-40. doi:10.1016/j.exger.2010.08.027.
15. Duong MT, Sahin E. RAP1: protector of telomeres, defender against obesity. Cell Rep. 2013;3(6):1757-8. doi:10.1016/j.celrep.2013.06.011.