

Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением?

Плохова Е. В.¹, Акашева Д. У.¹, Ткачева О. Н.¹, Стражеско И. Д.¹, Дудинская Е. Н.¹, Кругликова А. С.¹, Пыхтина В. С.¹, Агальцов М. В.¹, Шарашкина Н. В.¹, Браилова Н. В.¹, Скворцов Д. А.², Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия; ²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

Цель. Изучить возрастные изменения структуры миокарда и наличие их связи с длиной теломер. С возрастом даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) происходит изменение структуры миокарда левого желудочка (ЛЖ). Вероятным механизмом возрастного ремоделирования ЛЖ может быть клеточное старение. Одним из маркеров клеточного старения является длина теломер лейкоцитов (ДТЛ), которая также признана маркером биологического возраста.

Материал и методы. После скрининга в исследование были включены 303 человека в возрасте 23-91 года без клинических проявлений ССЗ. Всем участникам выполняли трансторакальную эхокардиографию по стандартной методике. Длина теломер определялась в лейкоцитах на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Проводилось измерение относительной длины теломер. Для оценки взаимосвязи показателей применяли корреляционный, логистический регрессионный анализ, а также построение многомерных регрессионных моделей.

Результаты. В старшей возрастной группе (женщин >55 лет и мужчин >45 лет) у лиц без явных ССЗ и факторов ССР в сравнении с группой младшего возраста наблюдалась большая толщина мио-

карда ЛЖ, его концентрическое ремоделирование. ДТЛ достоверно связана с возрастом ($\beta = -0,012$, $p = 0,0001$). Получена взаимосвязь ДТЛ с параметрами структуры ЛЖ: толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($\beta = -0,028$, $p = 0,01$), относительной толщиной стенки (ОТС) ($\beta = -0,012$, $p = 0,02$) при учете возраста и факторов ССР. Однако короткие теломеры (<9,75 усл.ед.) оказались не связаны с повышением ТМЖП (ОШ=1,44; 95% ДИ 0,84-2,47; $p = 0,18$), толщины задней стенки ЛЖ (ОШ=1,56; 95% ДИ 0,37-6,59; $p = 0,55$) и ОТС (ОШ=1,40; 95% ДИ 0,74-2,65; $p = 0,31$).

Заключение. Гипертрофию миокарда ЛЖ, а также его концентрическое ремоделирование у лиц старшего возраста в отсутствие ССЗ и факторов ССР следует считать возрастными изменениями. ДТЛ, маркер клеточного старения, не связан с возраст-ассоциированными изменениями структуры ЛЖ.

Ключевые слова: длина теломер, ремоделирование миокарда, возрастные изменения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 52–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57>

Поступила 25/03-2015

Принята к публикации 26/03-2015

Age-related left ventricle myocardial remodeling: is there a link with normal ageing?

Plokhova E. V.¹, Akasheva D. U.¹, Tkacheva O. N.¹, Strazhesko I. D.¹, Dudinskaya E. N.¹, Kruglikova A. S.¹, Pykhtina V. S.¹, Agaltsov M. V.¹, Sharashkina N. V.¹, Brailova N. V.¹, Skvortsov D. A.², Boytsov S. A.¹

¹FSBI "State Scientific-Research Center for Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia; ²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia

Aim. To study the age-related changes in structure of myocardium of the left ventricle and their relation with telomere length. With the age even in absence of cardiovascular diseases (CVD) and risk factors (CRF) there is a changing of the left ventricle (LV) myocardium structure. Probable mechanism of the age-related changes is cell ageing. One of the markers of cell ageing is telomere length (TL) that is also a marker of biological age.

Material and methods. After screening we included 303 persons at the age 23-91 y.o. without clinical signs of CVD. All participants underwent transthoracic echocardiography by the standard method. Telomere length was measured in leucocytes on the genomic desoxyribonucleic acid (DNA) by real-time polymerase chain reaction method (PCR). We

measured the relative length of telomeres. For the assessment of parameters relations we used correlational logistic regression analysis and build-up of multidimensional regression models.

Results. Older age group (women >55 years and men >45 years) of those without significant signs of CVD and CRF comparing to the group of younger persons we found thicker LV myocardium and its concentric remodeling. TL was significantly linked with the age ($\beta = -0,012$, $p = 0,0001$). Also we found the relation of TL with LV structure parameters: interventricular septum thickness (IVST) ($\beta = -0,028$, $p = 0,01$), relative wall thickness (RVT) ($\beta = -0,012$, $p = 0,02$) using the age and CRF. However shorter telomeres (<9,75 units) were not related to the increase of IVST (OR=1,44; 95% CI 0,84-2,47; $p = 0,18$), posterior wall thickness

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 7 (925) 865 74 14

e-mail: ekaterina.naydenko@gmail.com

[Плохова Е. В. — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела, Дудинская Е. Н. — к.м.н., н.с. отдела, Кругликова А. С. — м.н.с. отдела, Пыхтина В. С. — лаборант отдела, Агальцов М. В. — с.н.с. отдела, Шарашкина Н. В. — с.н.с. отдела, Браилова Н. В. — м.н.с. отдела, Скворцов Д. А. — с.н.с. кафедры химии природных соединений, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

(PWT) (OR=1,56; 95% CI 0,37-6,59; p=0,55) and RVT (HR=1,40; 95% CI 0,74-2,65; p=0,31).

Conclusion. Left ventricle hypertrophy and its concentric remodeling in older age group without CVD and CRF shall be regarded as age-related. LT, cell ageing marker, is not related to the age-specific changes of LV structure.

Key words: telomere length, myocardial remodeling, ageing changes.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(2): 52–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

Динамические изменения в структуре и функции сердца, наблюдаемые с течением времени в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска, считают следствием влияния возраста. В литературе такие изменения рассматривают как субклинические состояния, которые отражают процесс старения. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие выделить ряд возрастных изменений в сердце. Их определение является важным, поскольку такие изменения снижают компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы и повышают вероятность развития ССЗ. При этом паспортный возраст не всегда адекватен биологическому, и не отражает истинно связанный с ним риск ССЗ; не у всех лиц старше определенного возраста развиваются ССЗ, а тяжесть заболевания и клинические проявления различны. Наличие только факторов риска и наследственной предрасположенности к ССЗ не способно полностью объяснить такую изменчивость [1].

Наибольший интерес представляет возрастная перестройка миокарда левого желудочка (ЛЖ). Несмотря на изученность проблемы, остается нерешенным вопрос об изменении массы миокарда ЛЖ с возрастом, его размеров. В отношении этих параметров накоплены противоречивые данные, не позволяющие сделать однозначные выводы. Во многом это связано со сложностью определения истинных возрастных изменений в виду высокой распространенности ССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) в популяции.

Ремоделирование миокарда в процессе старения обусловлено изменениями, происходящими на клеточном уровне. Гибель кардиомиоцитов, увеличение в размере оставшихся клеток, отложение липофусцина — неразлагающегося “пигмента старения”, в кардиомиоцитах и накопление коллагена в миокарде являются основными признаками клеточного старения [2]. Механизм таких изменений не до конца понятен. В поисках причин старения клетки предложена гипотеза, основанная на укорочении концевых участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клетки при каждом ее делении [3]. Такие участки линейных хромосом получили название теломер. Когда длина теломер достигает крити-

ческого размера, происходит остановка клеточного цикла, старение и гибель клетки. Укорочение теломер с возрастом обнаружено во многих соматических клетках, включая кардиомиоциты [4].

Наиболее часто длину теломер определяют в клетках периферической крови — лейкоцитах, как наиболее доступного суррогатного параметра. Было показано, что длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) отражает изменение длины теломер в других тканях. Причиной такой биоэквивалентности считают одинаковую скорость деления стволовых клеток для всех соматических тканей, независимо от их пролиферативного статуса [5]. Получена обратная связь ДТЛ с возрастом, и в настоящее время ДТЛ является маркером биологического возраста [6].

Более короткие теломеры обнаружены у лиц с ССЗ, факторами ССР [7], а также связаны с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин [8]. При этом остается не ясным, связаны ли параметры структуры миокарда ЛЖ и их возрастные изменения с маркером клеточного старения — длиной теломер. Клинических работ, проверяющих данную гипотезу мало.

Было высказано предположение, что возрастные изменения миокарда ЛЖ могут быть связаны с клеточным старением, опосредованным укорочением теломер. Для этого исследовали структурные характеристики миокарда ЛЖ, а также ДТЛ у практически здоровых людей в разных возрастных категориях.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование. После скрининга были включены 303 человека обоих полов в возрасте 23–91 года без клинических проявлений ССЗ. Скрининг включал сбор анамнеза, изучение медицинской документации, объективный осмотр. Лица, имеющие симптомы и/или анамнез тяжелых соматических заболеваний и ССЗ, в т.ч. артериальную гипертонию (АГ) 2 и 3 степеней, прием антигипертензивной терапии, инсульт, ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность, пороки сердца, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, не включались в исследование. На этапе скрининга регистрировались и оценивались электрокардиограмма (ЭКГ), клинический и биохимический анализы крови, проба с физической нагрузкой (тред-

Таблица 1

Клиническая характеристика, показатели эхокардиографии в двух возрастных группах

Показатель	Младшая гр. n=82	Старшая гр. n=52	p
Возраст, лет	38,43±8,74	62,70±9,41	<0,001
Мужской пол, % (n)	23 (19)	37 (19)	0,099
Индекс массы тела, кг/м ²	23,89±4,06	25,30±2,99	0,021
Ожирение, % (n)	3,7 (3)	3,9 (2)	0,955
Систолическое АД, мм рт.ст.	113,31±10,07	119,67±12,20	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	72,84±8,41	73,79±7,11	0,502
АГ, % (n)	1,2 (1)	3,9 (2)	0,330
Параметры ЭхоКГ			
ТМЖП (см)	0,97±0,08	1,12±0,07	<0,001
ТЗСЛЖ (см)	0,87±0,07	0,97±0,08	<0,001
ИММ ЛЖ (г/м ²)	79,46±9,36	81,69±12,82	0,282
КДР ЛЖ (см)	4,81±0,29	4,44±0,28	<0,001
КСР ЛЖ (см)	2,69±0,18	2,34±0,21	<0,001
КДО ЛЖ (мл)	90,44±10,33	72,88±10,57	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	35,0±4,68	24,83±5,08	<0,01
ОТС	0,38±0,03	0,47±0,04	<0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, % (n)	4,9 (4)	88,5 (46)	<0,001
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, % (n)	1,2 (1)	3,9 (2)	0,333
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, % (n)	1,2 (1)	0 (0)	0,213

мил-тест по протоколу BRUCE). Лица, имеющие значимые отклонения в анализах крови, нарушения ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ, положительную пробу с физической нагрузкой, в исследование не включались. Также оценивали факторы ССР. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/исключения по итогам проведенного скрининга, были выполнены эхокардиография и измерение ДТЛ.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, и все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение длины теломер. Длина теломер определялась в лейкоцитах на геномной ДНК. Проводилось измерение относительной длины теломер, которое выражалось в условных единицах. ДНК выделялась из 300 мкл периферической крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) стандартным методом при помощи набора реагентов “ДНК-Экстрэн”. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме (Т). Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК (S). Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц (Т/S) пропорционально длине теломер. Для получения относительной длины теломер все экспериментальные образцы ДНК сравниваются с одним и тем же контрольным образцом ДНК. Для каждого образца делалось три повторения теломерной реакции и три повторения контрольной реакции. Такой анализ является простым, быстрым и обладает большой пропускной способностью [9].

Эхокардиография. Трансторакальная 2D эхокардиография проводилась по стандартной методике на приборе Philips IE-33 (Нидерланды). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический (КДР) и конечно-

систолический (КСР) размеры, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), объемы ЛЖ (КДО, КСО), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ. ИММ ЛЖ рассчитывался в двумерном режиме по формуле “площадь-длина”. Проводилось также определение относительной толщины стенки (ОТС) по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР \text{ ЛЖ}$. Тип ремоделирования миокарда оценивали по соотношению ИММ ЛЖ и ОТС [10].

Статистический анализ. Данные обрабатывали и анализировали с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в $M \pm SD$ для количественных. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения). Сравнение частоты распространения признаков по группам проводили при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Выполнен корреляционный анализ (линейные корреляции Пирсона, ранговые корреляции Спирмена), линейный регрессионный анализ. Был применен также множественный регрессионный и логистический регрессионный анализ. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин был взят в качестве критерия для формирования двух возрастных групп: младшей (n=144) и старшей (n=159). Средний возраст в младшей группе составил $40,88 \pm 8,74$ лет, в старшей группе — $61,07 \pm 8,53$ лет. В старшей возрастной группе чаще наблюдались АГ — 32,1%, $n=51$ vs 17,4%, $n=25$ ($p=0,003$), нарушения липидного

Таблица 2

Многомерный регрессионный анализ показателей структуры
в зависимости от длины теломер и факторов ССР

Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²
Модель 1. ТМЖП — зависимая переменная				
Сахарный диабет	0,0002±0,014	0,00	0,98	
ДТЛ	-0,028±0,010	6,38	0,012	
АГ	0,070±0,012	31,42	0,0001	
Мужской пол	0,080±0,011	51,23	0,0001	
Возраст	0,005±0,0004	122,14	0,0001	
Ожирение	0,049±0,012	15,94	0,0001	0,5255
Модель 2. ОТС — зависимая переменная				
Сахарный диабет	-0,0010±0,007	0,02	0,89	
ДТЛ	-0,012±0,005	5,72	0,017	
Возраст	0,057±0,005	123,14	0,0001	
АГ	0,012±0,005	5,43	0,02	
Ожирение	0,012±0,005	5,28	0,02	0,4015

Примечание: β — коэффициент регрессии, R² — коэффициент детерминации, SE — стандартная ошибка.

и углеводного обмена, в т.ч. сахарного диабета — 26%, n=42 vs 5%, n=8 ($p<0,001$), абдоминальное ожирение — 63%, n=91 vs 47%, n=67 ($p=0,005$). Такие факторы ССР способны влиять на структурно-функциональные параметры миокарда ЛЖ, поэтому из анализа были исключены лица с сочетанием ≥ 2 факторов риска. Допускалось наличие только 1 фактора риска. В 60% случаев таким фактором риска была дислипидемия. Случаи сахарного диабета среди лиц двух групп отсутствовали (таблица 1).

В результате в старшей возрастной группе в сравнении с младшей отмечаются большие значения толщины миокарда (ТМЖП, ТЗСЛЖ) при сопоставимых значениях ИММ ЛЖ, меньшие размеры и объемы ЛЖ, а также большая частота концентрического ремоделирования миокарда. Получены тесные корреляционные связи ТМЖП, ТЗСЛЖ и ОТС с возрастом — $r=0,53$, $r=0,52$, $r=0,73$, соответственно, ($p<0,001$). ИММ ЛЖ имел слабую связь с возрастом ($r=0,18$; $p<0,01$). Корреляционная связь выявлена также для КДР и КСР — $r=-0,38$, $r=-0,45$, соответственно, ($p<0,001$).

В группе старшего возраста ДТЛ была меньше, чем в младшей возрастной группе — $9,63 \pm 0,46$ усл. ед. vs $9,93 \pm 0,48$ усл. ед. ($p<0,001$). Получена корреляционная связь ДТЛ с возрастом ($r=-0,30$, $p<0,001$). В многомерной регрессионной модели ДТЛ достоверно связана с возрастом ($\beta=-0,012$, $p=0,0001$) при учете пола и факторов ССР. Для изучения связи ДТЛ с параметрами структуры все участники разделены на группы коротких и длинных теломер с учетом медианного значения. Теломеры считались короткими при значении $<9,75$ усл. ед. и длинными при $\geq 9,75$ усл. ед. У лиц старшего возраста в группе коротких теломер оказалась больше ТЗСЛЖ, чем в группе длинных теломер — $1,00 \pm 0,09$ см vs $0,96 \pm 0,09$ см, соответственно, ($p<0,05$). Однако раз-

личие в ТМЖП — $1,16 \pm 0,10$ см vs $1,14 \pm 0,09$ см, соответственно, ($p>0,05$), ОТС — $0,47 \pm 0,05$ vs $0,45 \pm 0,04$, соответственно, ($p>0,05$) было недостоверно. Не получено разницы в ИММ, размерах и типах ремоделирования миокарда ЛЖ. При этом группы были сопоставимы по полу, наличию АГ, ожирения, курения, нарушению липидного и углеводного обмена.

В корреляционном анализе выявлена связь ДТЛ с ТМЖП ($r=-0,32$, $p<0,001$), ТЗСЛЖ ($r=-0,31$, $p<0,001$) и ОТС ($r=-0,27$, $p<0,001$). Для оценки характера связи между структурой ЛЖ и ДТЛ был выполнен многомерный регрессионный анализ, по данным которого ДТЛ связана с ТМЖП и ОТС. Независимыми переменными были возраст, ДТЛ и факторы ССР. Было показано, что ДТЛ является независимым предиктором изменения ТМЖП ($\beta=-0,028$, $p=0,01$) и ОТС ($\beta=-0,012$, $p=0,02$) (таблица 2). Однако в результате логистического регрессионного анализа риск повышения ТМЖП был связан только с возрастом, в то время как с короткими теломерами (ДТЛ $<9,75$ усл. ед.) не имел достоверной связи ($\chi^2=1,77$, $p=0,18$; ОШ=1,44; 95% ДИ 0,84-2,47). Повышение ТЗСЛЖ также оказалось не связанным с короткими теломерами ($\chi^2=0,37$, $p=0,55$; ОШ=1,56; 95% ДИ 0,37-6,59) при фиксированном возрасте и поле, как и повышение ОТС ($\chi^2=1,05$, $p=0,31$; ОШ=1,40; 95% ДИ 0,74-2,65).

Обсуждение

Эксперты Национальной образовательной программы по холестерину NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) определили возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин фактором риска ССЗ [11]. Этот возраст был взят в качестве критерия для формирования двух возрастных групп — младшего и старшего воз-

растов. В результате было показано, что в старшей возрастной группе у лиц без клинических проявлений ССЗ и факторов ССР отмечается большая толщина миокарда ЛЖ. При этом масса миокарда ЛЖ была в пределах нормальных значений и оказалась сопоставима между группами. Увеличение толщины миокарда наблюдалось преимущественно в базальном отделе МЖП, нежели в свободной стенке ЛЖ. Часто встречался S-образный изгиб МЖП, уменьшение угла между аортой и МЖП. Кроме того, в этой группе значения размеров ЛЖ и его объемов были меньше, чем в группе лиц младшего возраста. Получена прямая корреляционная связь возраста с ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС и обратная — с КДР, КСР, КДО и КСО. Колебания всех этих показателей были в пределах референсных значений. Такие изменения в старшей возрастной группе, объясняют большую распространенность концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ, т.е. увеличения ОТС при нормальных значениях массы миокарда, — в ~89% случаев.

В ряде работ было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ у пожилых людей без ССЗ [12]. Вероятнее всего, представленное повышение ИММ ЛЖ у пожилых лиц обусловлено не собственно старением сердца, а экстракардиальным влиянием. Повышение ИММ в этих исследованиях сопровождалось увеличением уровней систолического артериального давления (АД). С возрастом наряду с ремоделированием миокарда происходит увеличение жесткости сосудистого русла, что способствует повышению постнагрузки на миокард, формированию гипертрофии с увеличением интерстициального фиброза и ИММ.

Было показано, что с возрастом на клеточном уровне в миокарде происходит гибель кардиомиоцитов с последующим замещением их соединительной тканью и компенсаторной гипертрофией оставшихся жизнеспособных клеток. Такие изменения позволяют сохранить и даже увеличивать толщину стенок ЛЖ, но недостаточны для увеличения ММ. Кроме того, снижение с возрастом способности оставшихся клеток к компенсаторной гипертрофии также препятствует увеличению ММ у пожилых людей. Было даже отмечено уменьшение ММ с возрастом. По результатам аутопсии вес ЛЖ и правого желудочка уменьшался в год на 0,7 и 0,21 г, соответственно [13].

Следует отметить, что ММ ЛЖ является составной переменной, которая отражает изменение не только толщины миокарда ЛЖ, но и его внутренний диаметр. Отмечено, что у лиц старшего возраста размеры ЛЖ были меньше, чем в младшей возрастной группе. По-видимому, гипертрофия миокарда компенсирует уменьшение размеров ЛЖ, и ММ остается без изменений. Выявление таких изменений представляется важным среди лиц старшего

возраста. Показано, что концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Причиной возрастного ремоделирования миокарда ЛЖ может быть клеточное старение. В 1961 г. Л. Хейфлик экспериментально на культуре фибробластов установил, что способность соматических клеток человека к пролиферации ограничена. После прекращения деления в клетках происходят необратимые изменения, ведущие к ее гибели. Последняя фаза жизни клеток в культуре и есть клеточное старение. Старение клетки, основанное на лимите Хейфлика, получило название репликативного. Укорочение теломер стало одной из теорий, объясняющих процесс репликативного старения. Теломеры образуют концевой сегмент некодирующей цепи ДНК и представляют собой повторяющиеся последовательности (до 1000–2000 раз) из шести нуклеотидов 5'–TTAGGG–3'. При укорочении теломер, хромосома становится восприимчива к разным воздействиям, приводя к повреждению ДНК, хромосомной нестабильности. В результате с помощью ингибиторов клеточной пролиферации ($p^{16INK4A}$, p^{53} , p^{21}) происходит остановка клеточного цикла, и клетка переходит в терминальное неделящееся состояние — клеточное старение [14].

Результаты настоящего исследования показали связь ДТЛ с возрастом, что согласуется с данными других авторов [6]. Мы предположили, что длина теломер как маркер биологического возраста будет связана с возрастными изменениями миокарда ЛЖ, а степень их укорочения — с выраженностью этих изменений. Экспериментальные исследования определили укорочение длины теломер в кардиомиоцитах с 30 до 15 тыс. нуклеотидных пар. При аутопсии 530 человек разного возраста было выявлено, что ежегодно происходит потеря 20 пар оснований, получена отрицательная корреляция длины теломер миокарда с возрастом [4]. При этом сокращение теломер в миокарде мышцей сопровождалось появлением признаков старения сердца — снижение массы ЛЖ, нарушение сократительной способности ЛЖ и развитие сердечной недостаточности [15].

Однако в результате одномоментного исследования не было получено связи ДТЛ с возраст-ассоциированными изменениями миокарда ЛЖ — увеличением ОТС, ТМЖП и ТЗСЛЖ, КДР и КСР. Не выявлены различия этих параметров между группами коротких и длинных теломер у лиц старшего возраста. По наличию концентрического ремоделирования миокарда группы были также сопоставимы.

Клинических работ, изучающих данную взаимосвязь мало. В исследовании “Newcastle 85+” с участием людей в возрасте ≥ 85 лет также не было выявлено достоверной связи ДТЛ с наличием гипер-

трофии миокарда и увеличением ИММ ЛЖ, в то время как показана значимая связь с фракцией выброса ЛЖ [16]. Хотя следует отметить, что в данном исследовании были лица с ССЗ.

В недавнем популяционном исследовании Asclepios у здоровых людей без явных ССЗ (>2500 человек в возрасте 35–55 лет) после поправки на пол, возраст и факторы ССР связь ДТЛ с параметрами структуры, такими как ИММ ЛЖ и КДР, не обнаружена [17]. Иные результаты получены во Фремингемском исследовании с участием 850 человек, в котором ДТЛ оказалась прямо связана с ММ и толщиной стенок ЛЖ [18]. Следует отметить, что такая взаимосвязь получена только для лиц с АГ, в то время как в группе нормотоников она была недостоверна. Авторы объясняют это тем, что большая длина теломер при гипертрофии ЛЖ отражает более высокий репликативный потенциал гемопоэтических стволовых клеток/кардиальных клеток-предшественников, направленный на ангиогенез гипертрофированного миокарда. В настоящем исследовании увеличение толщины миокарда ЛЖ у лиц старшего возраста без ССЗ и факторов ССР, в т.ч. без АГ, вероятно, происходит не за счет пролиферации мышечных клеток, а скорее в результате фиброза и увеличения размеров миоцитов без ангиогенеза. Сопутствующие этому процессу репликативное старение и гибель клеток связаны, наоборот, с укорочением длины теломер. Тем более что значения ИММ находились в этой группе людей

в пределах нормальных значений. Поэтому корреляционная связь ДТЛ с толщиной миокарда в представленном исследовании имела обратный характер. Кроме того, при увеличении возраста участников Фремингемского исследования (>61,5 лет) связь ДТЛ с ММ ослабевала.

Возможно, старение миокарда имеет другие патогенетические механизмы, как например, нарушение функций митохондрий, накопление окислительных повреждений, мутация митохондриальной ДНК или другие процессы, индуцирующие клеточное старение и апоптоз. Отсутствие связи ДТЛ с возрастными изменениями миокарда ЛЖ может быть обусловлено также одномоментным характером исследования, что требует проведения проспективного наблюдения для уточнения наличия этой взаимосвязи.

Заключение

Результаты этой работы показали, что наличие гипертрофии миокарда ЛЖ и его концентрическое ремоделирование у лиц без ССЗ и факторов ССР ассоциировано с увеличением возраста. Также получена взаимосвязь ДТЛ с возрастом. При этом ДТЛ — маркер клеточного старения — не связана с возрастными изменениями миокарда ЛЖ. По-видимому, ремоделирование миокарда в процессе старения не ассоциировано с укорочением теломер, а обусловлено другими механизмами, что требует дальнейшего изучения.

Литература

- Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, et al. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev* 2010; 15 (5): 479-86.
- Bernhard D, Laufer G. The aging cardiomyocyte: a mini-review. *Gerontology* 2008; 54(1): 24-31.
- Olovnikov AM. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Report of the Academy of Sciences* 1971; v. 201: 1496-9. Russian (Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Докл Акад наук 1971; т. 201: 1496-9).
- Terai M, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, et al. Association of telomere shortening in myocardium with heart weight gain and cause of death. *Scientific Reports* 2013; 3: 2401. p. 1-8.
- Daniali L, Benetos A, Susser E, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *NatCommun* 2013; 4: 1597.
- Müezzini A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2): 509-19.
- Fuhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Annals of medicine*. 2012; 44 (Suppl 1): S138-42.
- Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)* 2008; 1(1): 81-8.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30(10): e47.
- Vasyuk YA, Hadzegova AB, Krikunov PV, et al. The possibilities and limitations of echocardiography in determining cardiac remodeling. Moscow.: Anacharsis 2007; 55 p. Russian (Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б., Крикунов П. В. и др. Возможности и ограничения эхокардиографии в определении ремоделирования сердца. Москва: Анахарсис 2007; 55 с).
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
- Chahal NS, Lim TK, Piyush Jain. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *European J Echocardiography* 2010; 11: 51-6.
- Olivetti G, Melissari M, Capasso J, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560-8.
- Anisimov VN. Molecular and Physiological Mechanisms of Aging. 2 vol., 2nd ed., SPb: Publishing house. Nauka 2008; Vol. 1: 481 p. Russian (Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т., 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука 2008; Т.1: 481 п).
- Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 2003; 22: 131-9.
- Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J* 2007; 28: 172-6.
- Denil SL, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. On cross-sectional associations of leukocyte telomere length with cardiac systolic, diastolic and vascular function: the Asklepios study. *PLoS One* 2014; 9(12): e115071.
- Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with echocardiographic left ventricular mass: the Framingham heart study. *Circulation* 2009; 120(13): 1195-202.