

Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Акопян А. А.¹, Стражеско И. Д.^{1,2}, Кляшторный В. Г.², Орлова Я. А.¹

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия

Цель. Изучение связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с биологическим возрастом сосудов.

Материал и методы. Биологический возраст сосудов оценивался с помощью моделей, основанных на параметрах артериальной стенки. С помощью множественного логистического и линейного регрессионного анализа изучали связь биологического возраста сосудов с факторами кардиоваскулярного риска у 143 человек без ССЗ. Лица с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом были отнесены в группу со “старыми” сосудами, а лица с отсутствием или отрицательной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом — в группу с “молодыми” сосудами.

Результаты. По данным линейного регрессионного анализа в группе лиц с “молодыми” сосудами выявлена обратная связь разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,67 \pm 0,47$), триглицеридов ($p=0,017$; $\beta \pm SE = -1,66 \pm 0,68$), мочевины ($p=0,025$; $\beta \pm SE = -0,89 \pm 0,39$) и индекса инсулинорезистентности ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,22 \pm 0,36$). В группе лиц со “старыми” сосудами выявлена прямая связь разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом со значением центрального систолического артериального давления ($p=0,015$; $\beta \pm SE = 0,10 \pm 0,04$). По данным логистического регрессионного анализа вероятность иметь “старые” сосуды повышалась в 1,23 раза при увеличении значений гликемии на 0,5 ммоль/л

($p=0,044$; отношение шансов (ОШ)=1,23; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,51), наличии артериальной гипертензии ($p=0,034$; ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,09-8,86) и сахарного диабета 2 типа ($p=0,025$; ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,17-11,09) и уменьшалась в 2 раза при увеличении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,3 ммоль/л ($p=0,003$; ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,32-0,79).

Заключение. Разница между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом ассоциирована с традиционными факторами риска ССЗ.

Ключевые слова: биологический возраст, сосудистый возраст, старение, биомаркеры старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М. В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по программе развития МГУ.

Поступила 16/04-2021

Рецензия получена 29/04-2021

Принята к публикации 24/08-2021



Для цитирования: Акопян А. А., Стражеско И. Д., Кляшторный В. Г., Орлова Я. А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2877. doi:10.15829/1728-8800-2022-2877

Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors

Akopyan A. A.¹, Strazhesko I. D.^{1,2}, Klyashorny V. G.², Orlova Ya. A.¹

¹Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow, Russia

Aim. To study of the relationship between cardiovascular risk factors and biological vascular age.

Material and methods. The biological vascular age was estimated using models based on the arterial wall parameters. Using multiple logistic and linear regression, we studied the relationship between the biological vascular age and cardiovascular risk factors in 143 people without cardiovascular disease (CVD). Persons with a positive difference between the vascular and chronological age were assigned to the “old” vascular group, and persons with no or negative difference between the vascular and chronological age were assigned to the “young” vascular group.

Results. Linear regression in the “young” vascular group showed an inverse relationship between the difference between the vascular and chronological age with the levels of low-density lipoprotein cholesterol ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,67 \pm 0,47$), triglycerides ($p=0,017$; $\beta \pm SE = -1,66 \pm 0,68$), urea ($p=0,025$; $\beta \pm SE = -0,89 \pm 0,39$) and insulin resistance index ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,22 \pm 0,36$). In the “old” vascular group, a direct relationship was found between the difference between the vascular and chronological age and central systolic blood pressure ($p=0,015$; $\beta \pm SE = 0,10 \pm 0,04$). According to logistic regression, the likelihood of having “old” vessels increased by 1,23 times with an increase in blood glucose levels by 0,5 mmol/l

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.alexandrova18@gmail.com

Тел.: +7 (903) 745-57-88

[Акопян А. А.* — стажер-исследователь отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2362-9798, Стражеско И. Д. — д.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, зам. директора по трансляционной медицине, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Кляшторный В. Г. — к.б.н., биостатистик, ORCID: 0000-0001-7385-5032, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612].

($p=0,044$; odds ratio (OR)=1,23; 95% confidence interval (CI): 1,01-1,51), the presence of hypertension ($p=0,034$; OR=3,11; 95% CI: 1,09-8,86) and type 2 diabetes ($p=0,025$; OR=3,61; 95% CI: 1,17-11,09), as well as decreased by 2 times with an increase in high-density lipoprotein cholesterol by 0,3 mmol/l ($p=0,003$; OR=0,5; 95% CI: 0,32-0,79).

Conclusion. The difference between the biological vascular age and chronological age is associated with traditional CVD risk factors.

Keywords: biological age, vascular age, aging, aging biomarkers.

Relationships and Activities. The work was performed within the state assignment of the Lomonosov Moscow State University with the use of equipment purchased under the development program of Moscow State University.

Akopyan A. A. * ORCID: 0000-0002-2362-9798, Strazhesko I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0001-7385-5032, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: a.alexandrova18@gmail.com

Received: 16/04-2021

Revision Received: 29/04-2021

Accepted: 24/08-2021

For citation: Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Klyashtorny V. G., Orlova Ya. A. Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2887. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2887

АГ — артериальная гипертензия, БСА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, доля пожилого населения прогрессивно увеличивается. К 2019г количество лиц >60 лет составляло 1 млрд с прогнозируемым увеличением до 1,4 млрд к 2030г и 2,1 млрд к 2050г [1]. Изучение процессов старения является важной биологической и социальной задачей. Старение характеризуется снижением репаративного потенциала с накоплением повреждений в клетках и тканях, что приводит к постепенному угасанию биологических функций [2]. К ключевым механизмам, связанным со старением и приводящим к развитию возраст-ассоциированных заболеваний, относятся хроническое вялотекущее воспаление и окислительный стресс, липидный, углеводный и гормональный дисбаланс [3, 4].

Паспортный возраст является известным фактором риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, однако известно, что состояние здоровья у людей одного возраста может сильно различаться. Для более точного измерения индивидуальной скорости старения можно использовать показатель биологического возраста [5]. Оценка биологического возраста позволяет изучать не только ФР, но и эффективность вмешательств, влияющих на старение.

В отличие от паспортного возраста, данных о связи биологического возраста и разницы между биологическим и паспортным возрастом с ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточно. Имеется множество калькуляторов биологического возраста, основанных на исследовании различных биомаркеров [6-9]. Но большинство из этих методик еще не вошли в клиническую практику. Основными причинами отсутствия трансляции в практику является большое количество параметров, требующих оценки, и лабораторный, а не

клинический характер проводимых тестов. С клинической точки зрения наиболее удобной оценкой биологического возраста была бы оценка, основанная на сочетании биохимических и физиологических параметров. Fedintsev A, et al. [10] изучили 89 клинических и биохимических параметров у 303 здоровых человек разного возраста. Используя методы машинного обучения, выбрали параметры, имевшие наибольшую корреляцию Пирсона с хронологическим возрастом. Ими оказались показатели состояния артериальной стенки. Именно они и вошли в окончательную формулу определения биологического возраста. Эпсилон-точность моделей прогнозирования возраста составила 86,5 и 80% для женщин и мужчин, соответственно [10]. После определения биологического возраста сосудов рассчитывали разницу между ним и паспортным возрастом. Для удобства описания результатов нами были введены условные понятия “молодых” и “старых” сосудов: лица с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом были отнесены в группу со “старыми” сосудами, а лица с отсутствием или отрицательной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом — в группу с “молодыми” сосудами. Цель настоящего исследования — изучение связи ФР ССЗ с биологическим возрастом сосудов.

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное исследование связи ФР ССЗ с биологическим возрастом сосудов у 143 человек (50 мужчин и 93 женщин) в возрасте 25-82 лет, обратившихся в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018-2019гг.

Критерии включения: возраст >18 лет, подписание добровольного информированного согласия.

Критерии не включения: ССЗ и онкологические заболевания, постоянный прием любых препаратов, бере-

менность и период лактации, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные методы

Всем участникам измерялись антропометрические показатели: рост, вес, окружность талии и окружность бедер, рассчитывался индекс массы тела. Уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при значении САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА) и параметры центрального САД определялись с использованием метода апplanationной тонометрии прибором SphygmoCor CxMS (Atcor, Sydney). СПВ считалась повышенной при значении > 10 м/с. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) проводилось с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Наличие атеросклеротических бляшек определялось как локальное утолщение стенки сосуда на $> 50\%$ по сравнению с окружающими участками или как локальное утолщение комплекса интима-медиа на $> 1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда. Значение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) $\geq 0,9$ мм считалось повышенным. Определение в крови уровней биохимических параметров: общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, мочевины и С-реактивного белка осуществлялось рутинными методами. Значение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) вычислялось по формуле: $\text{ХС ЛНП} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$. Сахарный диабет 2 типа (СД-2) диагностировался при значении глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$. Определение в крови концентраций иммунореактивного инсулина, гомоцистеина и ренина осуществлялось методом хемилюминисценции. Расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) проводился по формуле: $(\text{концентрация глюкозы натощак (ммоль/л)}) \times (\text{иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/л)}) / 22,5$. Концентрацию альдостерона определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Оценка биологического возраста

Биологический возраст сосудов оценивался с помощью гендер-специфических моделей, основанных на показателях артериальной стенки [10]. В обе модели были включены показатели минимальной ТКИМ и наибольший процент стенозирования БЦА, а также каротидно-феморальная СПВ и показатель ИА, измеренные методом апplanationной тонометрии. Учитывая логнормальное распределение показателя СПВ, в модели включался его логарифм.

Биологический возраст сосудов (женщины) = $-59,92 + 48,87 \times \text{минимальная ТКИМ} + 2,4 \times \text{ИА} + 32,41 \times \log(\text{СПВ}) + 0,64 \times \text{максимальный стеноз БЦА} - 0,95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0,7 \times \text{минимальная ТКИМ} \times \text{максимальный стеноз БЦА}$.

Биологический возраст сосудов (мужчины) = $-0,86 + 46,68 \times \text{минимальная ТКИМ} + 0,17 \times \text{максимальный стеноз БЦА} + 6,18 \times \log(\text{СПВ})$.

Методы статистического анализа

Для описания базовых характеристик субъектов исследования использовались методы описательной статистики с оценкой арифметического среднего (М) и стандартного отклонения (SD), либо медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3) для численных переменных, а также абсолютного числа и доли субъектов для категориальных переменных.

Все пациенты были поделены на 2 группы: группа “молодых” сосудов, у которых регистрировалось отсутствие или отрицательная разница между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, и группа “старых” сосудов с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

Регрессионный анализ применялся для оценки наличия ассоциации различных ФР ССЗ с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом (линейная регрессионная модель) или с риском наличия “старых” сосудов (логистическая регрессионная модель). Модели множественной линейной регрессии рассчитывались отдельно для групп “молодых” и “старых” сосудов. В качестве зависимой переменной использовался модуль разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом [10]. В моделях линейного регрессионного анализа в группах “старых” и “молодых” сосудов наличие положительного знака перед коэффициентом β свидетельствует о прямой связи независимого фактора с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, а отрицательного знака — об обратной связи независимого фактора с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

В качестве независимых факторов модели были использованы различные лабораторные показатели. Во всех моделях факторы пола и паспортного возраста были использованы в качестве ковариатов. Также во всех моделях в качестве ковариата тестировался фактор САД, но, там, где он не оказался статистически значимым, он не вошел в финальную модель. Для каждого фактора была проведена оценка коэффициента регрессии (β), его стандартной ошибки (SE), статистической значимости отличия коэффициента от нулевого значения (p), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого коэффициента.

Кроме того, для бинарной зависимой переменной (0 = “молодые” сосуды, 1 = “старые” сосуды) было проведено построение моделей множественной логистической регрессии с моделированием логарифма отношения шансов (ОШ) наличия старых сосудов относительно молодых. Для каждого фактора модели была проведена оценка ОШ наличия “старых” сосудов, а также 95% ДИ для ОШ.

Статистическая обработка данных и построение регрессионных моделей проводилось в программе Stata14. Уровнем статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=143)	Группа “молодых” сосудов (n=71)	Группа “старых” сосудов (n=72)	p
Возраст, лет, М±SD	50,31±12,98	56,24±10,43	44,46±12,65	<0,001
Мужчины, %	35	25	44	0,017
Курящие, %	23	20	26	0,344
ИМТ, кг/м ² , М±SD	27,34±4,94	27,83±4,83	26,86±5,04	0,241
ОТ, см, М±SD	90,12±14,16	91,01±12,87	89,24±15,36	0,455
ОБ, см, М±SD	104,57±9,09	106,07±9,15	103,09±8,86	0,0497
Ожирение, %	24	25	24	0,809
САД, мм рт.ст., М±SD	126,54±17,26	126,04±17,81	127,03±16,80	0,732
ДАД, мм рт.ст., М±SD	79,31±10,72	78,69±9,59	79,93±11,76	0,491
Центральное САД, мм рт.ст., М±SD	116,99±18,09	118,25±19,26	115,75±16,90	0,410
АГ, %	29	24	33	0,214
СПВ, м/с, М±SD	10,75±2,62	10,78±2,03	10,72±3,11	0,883
ИА, %, Med. (Q1-Q3)	19 (11-28)	20 (12-28)	18,5 (10-28)	0,487
ТКИМ, мм, М±SD	0,66±0,15	0,65±0,13	0,67±0,17	0,357
Стеноз БЦА, %, Med. (Q1-Q3)	0 (0-25)	0 (0-25)	0 (0-30)	0,543
Общий ХС, ммоль/л, М±SD	5,61±1,14	5,81±1,21	5,41±1,04	0,032
ХС ЛНП, ммоль/л, М±SD	3,86±1,04	4,02±1,07	3,71±0,99	0,073
ХС ЛВП, ммоль/л, М±SD	1,19±0,32	1,27±0,32	1,11±0,3	0,003
ТГ, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,4)	0,402
Глюкоза натощак, ммоль/л, М±SD	5,63±1,19	5,59±1,01	5,66±1,35	0,739
Гипергликемия, %	20	21	18	0,644
СД-2, %	15	13	17	0,500
Инсулин, мкЕд/мл, Ме (Q1-Q3)	7,5 (5,5-11,0)	7,4 (5,6-10,4)	7,5 (5,5-11,9)	0,128
НОМА-IR, Ме (Q1-Q3)	1,8 (1,3-2,8)	1,8 (1,2-2,5)	1,8 (1,4-3,3)	0,198
Альдостерон, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	72 (40-121)	56 (43-103)	82 (42-137)	0,186
Ренин, нг/мл/ч, Ме (Q1-Q3)	1,0 (0,6-1,5)	0,8 (0,5-1,6)	1,0 (0,6-1,4)	0,793
Альдостерон/ренин, Ме (Q1-Q3)	8,7 (4,0-13,9)	8,2 (3,1-14)	9 (6-13)	0,916
Мочевина, ммоль/л, М±SD	5,66±1,51	5,62±1,36	5,7±1,65	0,743
Гомоцистеин, мкмоль/л, М±SD	12,78±4,24	12,6±4,19	12,97±4,33	0,622
СРБ, мг/л, Ме (Q1-Q3)	2,2 (1,5-3,6)	2,3 (1,5-3,7)	2,1 (1,3-3,5)	0,893

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВ — скорость пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Связь между паспортным и биологическим возрастом сосудов участников исследования представлена на рисунке 1.

В таблицах 2-3 представлены результаты моделей многофакторного линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ. Объединение всех факторов в одну модель было ограничено размером выборки.

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что в группе с “молодыми” сосудами уровни ХС ЛНП, ТГ, НОМА-IR и мочевины обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, в группе со “старыми” сосудами значения центрального САД прямо про-

порционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

По результатам множественной логистической регрессии вероятность наличия “старых” сосудов повышалась в 3,1 раза при наличии АГ ($p=0,034$; ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,09-8,86), в 3,6 раза при наличии СД-2 ($p=0,025$; ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,17-11,09), в 1,2 раза при увеличении значений гликемии на 0,5 ммоль/л ($p=0,044$; ОШ=1,23; 95% ДИ: 1,01-1,51) и уменьшалась в 2 раза при увеличении значений ХС ЛВП на 0,3 ммоль/л ($p=0,003$; ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,32-0,79).

Обсуждение

Изучение процессов старения крайне важно для оценки риска развития и прогресси-

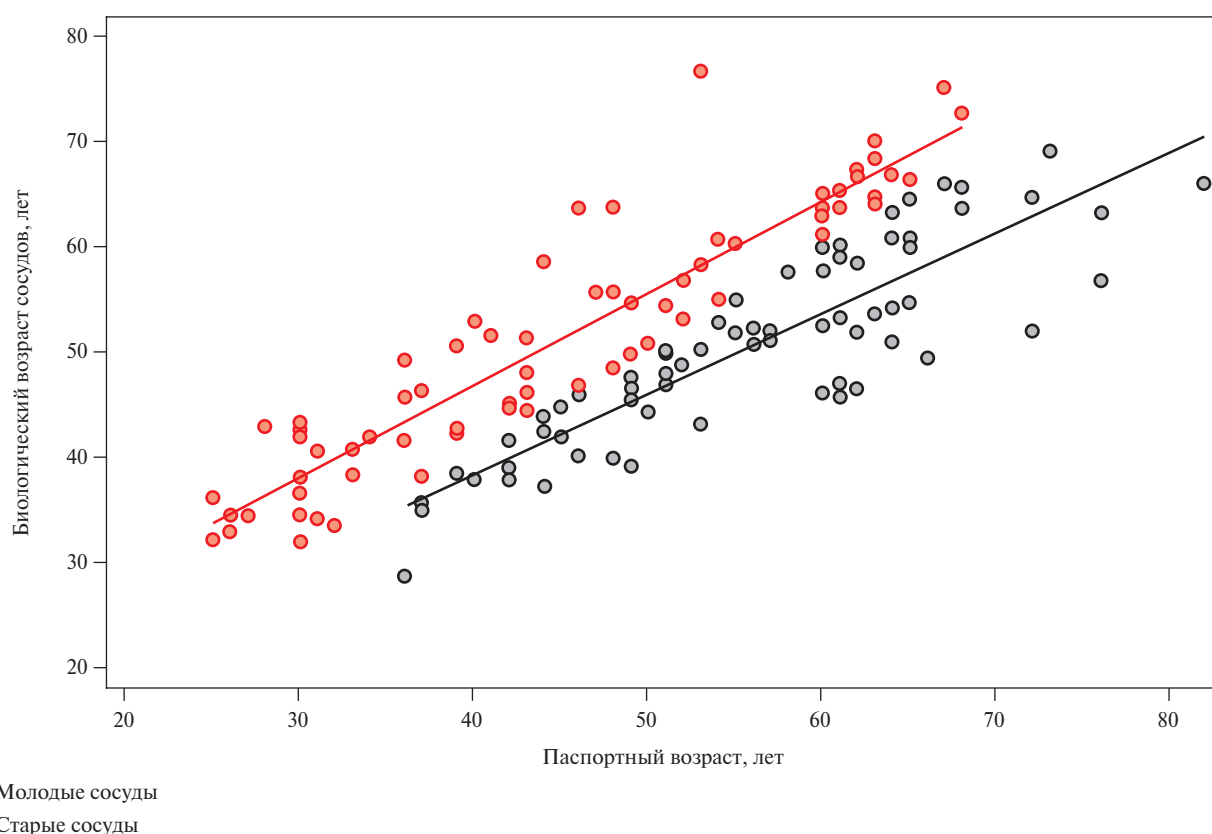


Рис. 1 Связь между паспортным и биологическим возрастом сосудов участников исследования.

Таблица 2

Результаты 1 модели линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ

Показатель	“Молодые” сосуды			“Старые” сосуды		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Мужской пол	$3,44 \pm 1,11$	1,22 — 5,65	0,003	$0,49 \pm 1,14$	-2,23 — -3,21	0,722
Возраст	$0,34 \pm 0,05$	0,24 — 0,45	<0,001	$-0,12 \pm 0,05$	-0,22 — -0,02	0,023
ОБ	$0,03 \pm 0,06$	-0,08 — 0,15	0,573	$-0,05 \pm 0,07$	-0,19 — 0,09	0,480
ХС ЛНП	$-1,67 \pm 0,47$	-2,62 — -0,71	0,001	$0,54 \pm 0,64$	-0,74 — 1,83	0,400
НОМА	$-1,22 \pm 0,36$	-1,94 — -0,50	0,001	$0,28 \pm 0,27$	-0,25 — 0,82	0,296
Ренин альдостерон	$0,03 \pm 0,040$	-0,50 — 0,11	0,447	$-0,05 \pm 0,08$	-0,21 — 0,11	0,504
Const	$-9,72 \pm 6,22$	-22,2 — 2,77	0,124	$14,52 \pm 6,76$	0,97 — 28,07	0,036

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОБ — окружность бедер, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Таблица 3

Результаты 2 модели линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ

Показатель	“Молодые” сосуды			“Старые” сосуды		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Мужской пол	$3,82 \pm 1,27$	1,29 — 6,36	0,004	$1,13 \pm 1,17$	-1,20 — 3,45	0,338
Возраст	$0,34 \pm 0,06$	0,22 — 0,46	<0,001	$-0,17 \pm 0,06$	-0,29 — -0,06	0,004
Центральное САД	$-0,01 \pm 0,03$	-0,07 — 0,05	0,668	$0,10 \pm 0,04$	0,02 — 0,18	0,015
СРБ	$-0,19 \pm 0,12$	-0,44 — 0,06	0,130	$0,04 \pm 0,11$	-0,18 — 0,26	0,723
Мочевина	$-0,89 \pm 0,39$	-1,66 — -0,11	0,025	$-0,65 \pm 0,36$	-1,37 — 0,07	0,078
ТГ	$-1,66 \pm 0,68$	-3,02 — -0,31	0,017	$0,75 \pm 0,61$	-0,48 — 1,97	0,228
Const	$-5,59 \pm 3,61$	-12,81 — 1,63	0,127	$4,62 \pm 3,67$	-2,70 — 11,95	0,212

Примечание: ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды.

вания возраст-ассоциированных заболеваний. Паспортный возраст не может точно отражать индивидуальную скорость старения человека, что ставит задачу поиска более точных маркеров прогрессирования этого процесса. Биологический возраст характеризуется наличием определенных признаков, отражающих клеточно-молекулярные изменения, накапливающиеся в течение жизни. Выявление ФР, влияющих на биологический возраст, сделает возможным их использование в качестве мишеней для предупреждения ускоренного старения [11].

Существуют различные калькуляторы биологического возраста: эпигенетический [6], транскрипционный [7], биологический возраст, вычисляемый на основании биохимических параметров крови [8] и уровня гликозилирования белков [9]. В настоящем исследовании использовали модель Fedintsev A, et al. (2017), основанную на оценке параметров артериальной стенки — определение биологического возраста сосудов [10]. Оценка биологического возраста человека на основании измерения параметров артериальной стенки имеет существенное преимущество. Лабораторные показатели могут достаточно быстро изменяться, в то время как состояние артериальной стенки отражает бремя всех ФР на протяжении длительного времени. Этот метод измерения биологического возраста неинвазивен, удобен в использовании, не требует специального лабораторного оборудования и, следовательно, может широко использоваться. Повышение биологического возраста сосудов и разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом может быть интерпретировано как ускоренное старение сердечно-сосудистой системы. Измерение данного показателя в клинической практике может помочь в принятии индивидуального решения о более ранней профилактике сердечно-сосудистых осложнений и повысить приверженность пациента к лечебным и профилактическим мероприятиям.

Результаты настоящей работы показали, что разница между биологическим сосудистым и паспортным возрастом обратно пропорционально связана с уровнями ХС ЛНП, ТГ, НОМА-IR и мочевины крови в группе “молодых” сосудов и прямо пропорционально связана с уровнем центрального САД в группе “старых” сосудов. Вероятность наличия “старых” сосудов повышалась при увеличении значений гликемии, наличии АГ и СД-2, а увеличение уровня ХС ЛВП снижало эту вероятность.

Нарушения углеводного обмена являются факторами, связанными со старением сосудов и приводящими к риску ССЗ. С возрастом растут средние уровни гликемии и снижается чувствительность тканей к инсулину, что независимо от наличия СД-2 приводит к ССЗ [12]. ИР отражает не толь-

ко хронически существующую гипергликемию, но также дислипидемию и метаболические нарушения. Накопление липидов при ИР сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода и окислительному стрессу, что индуцирует развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [13]. Таким образом, ИР повышает вероятность наличия субклинических изменений артериальной стенки [14] и приводит к развитию СД-2 и ССЗ [15]. Гипергликемия, ИР и СД-2 также связаны с хроническим вялотекущим воспалением [16]. У пациентов с ИР и СД-2 в несколько раз возрастает риск наличия коротких теломер [17], что также влияет на биологический возраст сосудов. В настоящем исследовании СД-2 был связан с большей вероятностью наличия “старых” сосудов, а значения НОМА-IR оказались обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов.

Обмен липидов играет важную роль в процессе старения и влияет на продолжительность жизни. Помимо хорошо известной роли дислипидемии в развитии атеросклероза и ССЗ [18], нарушенный липидный обмен связан с артериальной жесткостью [19], хроническим воспалением и окислительным стрессом [20], а повышенный уровень ТГ может рассматриваться в качестве биомаркера старения [21]. В проведенном нами исследовании уровни ХС ЛНП и ТГ были обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов, а более высокие уровни ХС ЛВП были связаны с меньшей вероятностью наличия “старых” сосудов.

В настоящем исследовании уровень мочевины крови был обратно пропорционально связан с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов. Мочевина усугубляет окислительный стресс, индуцируя образование активных форм кислорода эндотелиальными клетками [22], а также влияет на ИР, развитие СД-2 [23] и ССЗ [24].

Центральное САД тесно взаимосвязано с традиционным офисным артериальным давлением, отражает процесс раннего сосудистого старения [25], является важным показателем артериальной жесткости [26] и связано с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне снижения биодоступности оксида азота [27]. Не вызывает сомнений связь АГ с сосудистым [28] и репликативным клеточным старением [29]. В настоящем исследовании уровни центрального САД были прямо пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “старых” сосудов, а наличие АГ было связано с большей вероятностью наличия “старых” сосудов.

Проведенное исследование выявило сильную статистически значимую ассоциацию паспортного возраста с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом как в группе лиц с “молодыми”, так и в группе со “старыми” сосудами. Можно предположить, что наличие “старых” сосудов связано с большей вероятностью развития ССЗ в более раннем возрасте, и такие пациенты не могли быть включены в наше исследование с учетом критериев включения/невключения. Для группы лиц с “молодыми” сосудами разброс разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом был больше у представителей более старшего возраста (рисунок 1), что может отражать увеличение значения с возрастом как ФР, так и протективных факторов, возможно, генетически детерминированных.

Заключение

В клинической практике определение биологического возраста сосудов может помочь в стратификации риска и своевременной профилактике

возраст-ассоциированных заболеваний. По нашим данным превышение биологического возраста артерий над паспортным, которое может свидетельствовать о быстром старении сосудов, ассоциировано с такими традиционными ФР ССЗ, как АГ и СД-2, что еще раз подчеркивает необходимость их эффективной коррекции. Уровень ХС ЛВП, наоборот, можно рассматривать как протективный фактор, ассоциированный с меньшей вероятностью ускоренного старения артерий.

Настоящее исследование является одномоментным поперечным, проведенным на относительно малочисленной выборке пациентов. Для подтверждения и уточнения результатов требуется проведение проспективных продольных исследований на большей выборке.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М. В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по программе развития МГУ.

Литература/References

1. WHO: health topics/ageing. https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1.
2. Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging*. 2017;12:759-72. doi:10.2147/CIA.S134921.
3. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases. *Front Genet*. 2017;8:198. doi:10.3389/fgene.2017.00198.
4. Kuo P-L, Schrack JA, Shardell MD, et al. A roadmap to build a phenotypic metric of ageing: insights from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med*. 2020;287(4):373-94. doi:10.1111/joim.13024.
5. Liu Z, Kuo P-L, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. Basu S, ed. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002718. doi:10.1371/journal.pmed.1002718.
6. Unnikrishnan A, Freeman WM, Jackson J, et al. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacol Ther*. 2019;195:172-85. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.
7. Peters MJ, Joeheanes R, Pilling LC, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun*. 2015;6:8570. doi:10.1038/ncomms9570.
8. Putin E, Mamoshina P, Aliper A, et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5):1021-30. doi:10.18632/aging.100968.
9. Krištić J, Vučković F, Menni C, et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):779-89. doi:10.1093/gerona/glt190.
10. Fedintsev A, Kashtanova D, Tkacheva O, et al. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1280-92. doi:10.18632/aging.101227.
11. Belsky DW, Harrati A. To the freezers! Stored biospecimens from human randomized trials are an important new direction for studies of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):89-90. doi:10.1093/gerona/gly269.
12. Nakamura S, Mori K, Okuma H, et al. Age-associated decline of monocyte insulin sensitivity in diabetic and healthy individuals. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(1):1479164121989281. doi:10.1177/1479164121989281.
13. Dzięgielewska-Gęsiak S, Stołtny D, Brożek A, et al. Are insulin-resistance and oxidative stress cause or consequence of aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(14):1260-67. doi:10.1177/1535370220929621.
14. Santos IS, Bittencourt MS, Goulart AC, et al. Insulin resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort baseline. *Atherosclerosis*. 2017; 260:34-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.011.
15. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4.
16. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1165-72. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.040.
17. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(4):35-44. doi:10.14341/probl12510.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Tikhova GP. Assessment of Vascular Stiffness in Normotensive Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Kardiologiya*. 2018;58(2):24-32. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Оценка показате-

- лей жесткости сосудистой стенки у лиц с семейной гиперхолестеринемией без артериальной гипертензии. Кардиология. 2018;58(2):24-32. doi:10.18087/cardio.2018.2.10080.
20. Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, et al. Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(4):319-30. doi:10.5551/jat.49528.
21. Xia X, Chen W, McDermott J, et al. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Res.* 2017;6. doi:10.12688/f1000research.10692.1.
22. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci.* 2017;131(1):3-12. doi:10.1042/CS20160203.
23. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Blood urea nitrogen and risk of insulin use among people with diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(5):409-16. doi:10.1177/1479164118785050.
24. Jiang H, Li J, Yu K, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):9987. doi:10.1038/s41598-017-09591-6.
25. Battistoni A, Michielon A, Marino G, et al. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(4):299-308. doi:10.1007/s40292-020-00395-w.
26. Bulas J, Potocarova M, Kupcova V, et al. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(12):894-98. doi:10.4149/BLL_2019_150.
27. Craig A, M C Mels C, Tsikas D, et al. Central systolic blood pressure relates inversely to nitric oxide synthesis in young black adults: the African-PREDICT study. *J Hum Hypertens.* 2020;35:985-93. doi:10.1038/s41371-020-00453-9.
28. Rizzoni D, Rizzoni M, Nardin M, et al. Vascular Aging and Disease of the Small Vessels. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(3):183-9. doi:10.1007/s40292-019-00320-w.
29. Yu HT, Park S, Shin E-C, et al. T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med.* 2016;16(3):257-63. doi:10.1007/s10238-015-0376-z.