

## Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов

Стрельцова Л. И.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1,2</sup>, Плохова Е. В.<sup>1,2</sup>, Акашева Д. У.<sup>1</sup>, Стражеско И. Д.<sup>1</sup>, Дудинская Е. Н.<sup>1,2</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр. Москва, Россия

**Цель.** Изучить связь возрастных изменений показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) с длиной теломер. С возрастом даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечается снижение параметров ВРС, являющихся индикатором состояния вегетативной нервной системы. Вероятным механизмом возрастного снижения ВРС может быть клеточное старение. Одним из маркеров клеточного старения является длина теломер, которая была признана маркером биологического возраста.

**Материал и методы.** В исследование включены 229 человек в возрасте 23-91 год без клинических проявлений ССЗ. У всех участников анализировали параметры ВРС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и коротких записей ЭКГ в положении лежа и стоя длительностью по 5 мин по стандартной методике. Длина теломер определялась в лейкоцитах на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Исследуемые разделены на две группы по возрасту: <60 лет и ≥60 лет. Проведен сравнительный анализ изучаемых параметров в двух возрастных группах, корреляционный анализ длины теломер с параметрами ВРС, линейный регрессионный анализ и многомерный регрессионный анализ.

**Результаты.** В группе пожилых людей длина теломер была больше, чем в группе молодых —  $9,90 \pm 0,47$  усл. ед. vs  $9,65 \pm 0,43$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ) при наличии тесной корреляционной связи длины теломер с возрастом ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ). По данным линейной регрессии длина теломер достоверно связана со средним значением стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов за каждые

5 мин 24-часовой записи (SDANN), мощностью высокочастотного компонента спектра (HF), соотношением низко- и высокочастотных волн (L/H) ( $\beta = 0,36$ ,  $p = 0,006$ ;  $\beta = 0,39$ ,  $p = 0,004$ ;  $\beta = -0,32$ ,  $p = 0,02$ , соответственно). У лиц пожилого возраста в группе коротких теломер оказались достоверно ниже показатели средних значений стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов (SDNN) (111 (94; 126) мс vs 122 (112; 122) мс), среднеквадратичных различий между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (RMSSD) — 16 (11; 22) мс vs 22 (17; 25) мс), мощности очень низкочастотного компонента спектра (VLF) —  $1176 (718; 1453) \text{ мс}^2$  vs  $1476 (850; 1763) \text{ мс}^2$  по данным суточного мониторирования ЭКГ, чем в группе длинных теломер ( $p < 0,05$ ). Различия по данным коротких записей в положении лежа и стоя были не достоверны.

**Заключение.** Длина теломер связана с возрастными изменениями ВРС. Длина теломер может стать ранним маркером возраст-ассоциированного ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст вегетативной нервной системы независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** возраст, вариабельность ритма сердца, старение, теломеры.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 54–60  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60>

Поступила 10/08-2016

Принята к публикации 04/10-2016

### Age-related changes in heart rate variability and their relation with leucocyte telomere length

Streltsova L. I.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1,2</sup>, Plokhova E. V.<sup>1,2</sup>, Akasheva D. U.<sup>1</sup>, Strajesco I. D.<sup>1</sup>, Dudinskaya E. N.<sup>1,2</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Russian Center for Gerontology. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the relation of age-depended changes in heart rate variability (HRV) with telomere length. With the age, even with no cardiovascular diseases (CVD), there is a decline of HRV which is an indicator of vegetative system condition. The probable mechanism for age-related decrease in HRV might be cellular ageing. One of the markers of cellular ageing is telomere length regarded as a marker of biological age.

**Material and methods.** Totally, 229 persons of age 23-91 y.o. included, with no clinical signs of cardiovascular diseases. All participants underwent the HRV analysis by the data of Holter ECG monitoring and of short ECG recordings supine and upright position by 5 minutes. Telomere length was assessed in leucocytes on genomic desoxyribonucleic acid (DNA) with polymerase chain reaction real time. The participants were

selected to two groups: <60 y.o. and ≥60 y.o. Comparative analysis was done, of the parameters studied, in two age groups, correlational analysis of telomere length with HRV, linear regression analysis and multiple regression.

**Results.** In the group of the older, telomere length was higher than in the younger —  $9,90 \pm 0,47$  units vs  $9,65 \pm 0,43$  units ( $p < 0,001$ ) with close correlation of telomere length with the age ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ). By the data of linear regression, telomere length is closely related with the mean value of standard deviations of all selected RR intervals for every 5 minutes of 24-hour recording (SDANN), with the power of high-frequency spectrum (HF), relation of lower- and high-frequency waves (L/H) ( $\beta = 0,36$ ,  $p = 0,006$ ;  $\beta = 0,39$ ,  $p = 0,004$ ;  $\beta = -0,32$ ,  $p = 0,02$ , resp.). In older persons, in the group of shorter telomeres there were

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: [liana.streltsova@gmail.com](mailto:liana.streltsova@gmail.com)

[Стрельцова Л. И.\* — врач отделения функциональной диагностики, Ткачева О. Н. — <sup>1</sup>д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, <sup>2</sup>директор, Плохова Е. В. — <sup>1</sup>н.с. отдела, <sup>2</sup>н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела, Дудинская Е. Н. — к.м.н., н.с. отдела, <sup>2</sup>зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

significantly lower values of mean standard deviations for all selected R-R-intervals (SDNN) (111 (94; 126) ms vs 122 (112; 122) ms), mean-square differences between the durations of the next sinus intervals RR (RMSSD) R-R (RMSSD) — 16 (11; 22) ms vs 22 (17; 25) ms), power of the very low frequency spectrum components (VLF) — 1176 (718; 1453) ms<sup>2</sup> vs 1476 (850; 1763) ms<sup>2</sup>) by the data from Holter ECG, than in the group of longer telomeres ( $p < 0,05$ ). Differences by the shorter recordings supine and upright were not significant.

**Conclusion.** Telomere length is related to the age-relevant HRV changes. Telomere length might be an early predictor of the age-associated weakening of autonomous regulation of heart functioning and reflect real biological age of vegetative nervous system irrelevant to other cardiovascular risk factors.

**Key words:** age, heart rate variability, ageing, telomeres.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 54–60  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60>

АОП — активная ортостатическая проба, ВНС — вегетативная нервная система, ВРС — вариабельность ритма сердца, ДТЛ — длина теломер в лейкоцитах, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TP — Total Power (полный спектр частот), HF — high frequency (мощность высокочастотного компонента спектра), LF — low frequency (мощность низкочастотного компонента спектра), L/H — соотношение низко- и высокочастотных волн, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDANN — среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов за каждые 5 минут 24-часовой записи, SDNN — среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов, VLF — very low frequency (мощность очень низкочастотного компонента спектра).

## Введение

Ритм сердца и его структура являются индикаторами состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности. Для оценки вегетативного влияния на сердечный ритм используется метод анализа вариабельности ритма сердца (ВРС), получивший широкое распространение в связи с высокой достоверностью и информативностью результатов. По мере старения у здоровых людей отмечается снижение ВРС, что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции сердечной деятельности и ведет к снижению приспособительной реакции на ортостатическую нагрузку [1]. С возрастом возникает дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции, и в более ускоренном темпе ослабляется парасимпатическое влияние на сердце. В результате у пожилых людей на фоне общего снижения тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) формируется относительное доминирование симпатической регуляции, что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения, возникновения аритмий и ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском у пожилых людей [2, 3].

Известно, что с возрастом на клеточном уровне в различных отделах ВНС: в гипоталамусе, стволовых структурах мозга, вегетативных ганглиях, рецепторах сердечно-сосудистой системы, наступают дистрофически-деструктивные изменения. По мере старения в миокарде также отмечаются изменения, приводящие к снижению чувствительности к вегетативным влияниям [4, 5].

Однако, несмотря на многочисленные работы по изучению возрастных изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности, причины этих изменений до настоящего времени остаются неясными.

Одним из возможных механизмов возраст-ассоциированного снижения ВРС может быть клеточное старение. В последнее время большое внимание уделяется клеточным маркерам старения, к которым в числе прочих относится концевой участок хромосомы — теломера. Длина тело-

мер — признанный маркер клеточного старения. Более короткие теломеры обнаружены у лиц пожилого возраста, а также при наличии ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связаны с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [6]. В представленной работе оценивалась длина теломер в лейкоцитах (ДТЛ). Установлена высокая степень корреляции между длиной теломер в разных тканях одного человека независимо от темпов их пролиферации, что позволило измерять длину теломер в легкодоступных тканях, таких как клетки крови. Объяснением такой эквивалентности является связь длины теломер в соматических тканях с репликацией стволовых клеток, скорость деления которых одинакова для всех тканей независимо от их пролиферативного статуса [7]. По данным исследований длина теломер в клетках центральной нервной системы — гиппокампе, белом и сером веществе головного мозга, и в кардиомиоцитах имеет высокую степень корреляции с ДТЛ [8]. Существуют данные о связи длины теломер с возрастными изменениями параметров ВРС. Тем не менее, может ли стать длина теломер маркером этих изменений не известно.

Существует предположение, что возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца могут быть связаны с клеточным старением, опосредованным укорочением теломер. Для этого исследовали временные и спектральные параметры ВРС, а также ДТЛ у практически здоровых людей в разных возрастных группах. Целью настоящей работы явилось изучение наличия и характера связи возраст-ассоциированных изменений ВРС с длиной теломер.

## Материал и методы

Выполнено одномоментное исследование. После скрининга были включены 229 человек обоих полов в возрасте 23–91 лет без клинических проявлений ССЗ. Лиц, имеющих симптомы и/или анамнез тяжелых со-

матических заболеваний, ССЗ, в т.ч. артериальную гипертонию 2 и 3 степеней, прием антигипертензивной терапии, инсульт, ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность, пороки сердца, а также страдающих сахарным диабетом не включали в исследование. На этапе скрининга проводили регистрацию и оценку электрокардиограммы (ЭКГ), клинического и биохимического анализов крови, пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Лиц со значимыми отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ, с положительной пробой по результатам тредмил-теста не включали в исследование. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/исключения, были выполнены суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), регистрация ЭКГ в течение 5 мин в покое лежа и после проведения активной ортостатической пробы (АОП) и измерение ДТЛ.

**Определение длины теломер.** ДТЛ определяли в лейкоцитах на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Проводилось измерение относительной ДТЛ, которое выражалось в условных единицах (усл. ед.). ДНК выделялась из 300 мкл периферической крови при помощи набора реагентов “ДНК-Экстрен”. 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/С) пропорционально длине теломер. Для получения относительной длины теломер все экспериментальные образцы ДНК сравниваются с одним и тем же контрольным образцом ДНК. Для каждого образца проводили три повторных теломерных реакции и три повторения контрольной реакции [7]. Для изучения связи ДТЛ с показателями ВРС все участники были разделены на группы коротких и длинных теломер с учетом медианного значения. Теломеры считались короткими при значении длины теломер <9,80 усл. ед. и длинными при значении ≥9,80 усл. ед.

**Методика регистрации и анализа ВРС.** Для изучения состояния вегетативной регуляции ритма сердца применяли временной и спектральный анализ мощности колебаний частоты сердечных сокращений по результатам СМ ЭКГ и по результатам 5-минутных записей ЭКГ — лежа в покое и после АОП.

С целью длительного мониторирования ЭКГ использовали аппаратный комплекс “Астрокард”. Исследование проводилось амбулаторно в условиях обычной активности пациентов. Запись осуществлялась в течение 24 ч на двухканальном регистраторе с формированием модифицированных отведений СМ1 и СМ5. К анализу принимались записи с количеством артефактов не более 10% от общего числа зарегистрированных желудочковых комплексов [8].

**Короткие записи ЭКГ** проводили в утренние часы, натощак. Исключалось курение после сна. После наложения электродов и 10-минутного отдыха проводилась запись последовательно в каждом состоянии:

- в горизонтальном положении в течение 5 мин;
- в положении стоя, т.е. при АОП в течение 5 мин.

**Используемые параметры ВРС.** При 24-часовой записи: временные параметры — *SDNN* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов), отражающее симпато-парасимпатическую регуляцию, *SDANN* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных RR-интервалов за каждые 5 мин 24-часовой записи), отражающее гуморальную регуляцию, активность центральных отделов, *RMSSD* (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), отражающее парасимпатическую активность; спектральные параметры — *TP* (Total Power), *VLF* (very low frequency), *HF* (high frequency), *LF* (low frequency), *LF/HF*. Единицей измерения временных параметров является мс, измерение мощности *TP*, *VLF*, *LF*, *HF* осуществляется в абсолютных единицах мощности — мс<sup>2</sup>. Параметр *TP* (полный спектр частот) является интегральным и отражает воздействия обоих отделов ВНС (симпатического и парасимпатического), при этом увеличение активности симпатического отдела ВНС приводит к снижению *TP*, увеличение активности парасимпатического отдела — к увеличению *TP*. *VLF* (мощность колебаний ритма очень низкой частоты, 0,003-0,040 Гц) отражает гуморальную регуляцию: активность ренин-ангиотензиновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови, системы терморегуляции, *HF* (мощность колебаний ритма высокой частоты, 0,150-0,400 Гц) отражает изменения тонуса парасимпатической нервной системы при дыхании, *LF* (мощность колебаний ритма низкой частоты, 0,040-0,150 Гц) — симпато-парасимпатическое влияние, в основе которого лежит барорефлекс, *LF/HF* — симпато-парасимпатический баланс [2, 3].

При короткой записи использовались следующие параметры ВРС: *SDNN*, *SDANN*, *RMSSD*, *HF*, *LF*, *LF/HF*.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica v. 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону выполняли по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, и критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении значения определялись среднее (*M*) и стандартное отклонение (*σ*). При распределении, отличном от нормального — медиана (*Me*) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался *t*-критерий Стьюдента. Различия качественных показателей оценивали с использованием метода статистического анализа:  $\chi^2$ -критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Непараметрический статистический метод (критерий Манна-Уитни) применяли в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Применяли линейный регрессионный, а также множественный регрессионный анализы. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно классификации ВОЗ, пожилыми считают людей в возрасте >60 лет. Поэтому возраст 60 лет был выбран в качестве критерия для разделения на две группы <60 лет и ≥60 лет: группа I ( $n=149$ )

Таблица 1

Клиническая характеристика всех участников исследования в двух возрастных группах

Показатель	Группа I n=149	Группа II n=80	p
Возраст (лет)	42,44±9,0	65,68±6,7	<0,01
Мужской пол, % (n)	37,58(59)	18,75(15)	<0,01
САД (мм рт.ст.)	121,87±15,1	129,72±18,2	<0,01
ДАД (мм рт.ст.)	77,95±10,3	76,29±9,4	>0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,88±5,35	26,84±4,13	>0,05
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,21±0,52	5,30±0,60	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,49±0,97	5,94±1,26	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,75±0,95	4,10±1,16	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,30	1,27±0,32	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,11±0,8	1,22±0,53	>0,05
Курение, % (n)	19,75 (31)	10,00 (8)	>0,05
Достаточная физическая активность, % (n)	31,85 (50)	26,25 (21)	>0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

и группа II (n=80), соответственно. Средний возраст в группе I составил 42,44±9,0 лет, а в группе II — 65,68±6,7 лет. Группы статистически не отличались по курению, индексу массы тела, значению диастолического артериального давления, уровню глюкозы и физической активности. В группе лиц старшего возраста был достоверно более высокий уровень систолического артериального давления, а также достоверно более высокие уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но по уровням холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов группы были сопоставимы (таблица 1).

**Возрастные изменения ВРС.** Результаты исследования показали, что в группе пожилых в сравнении с группой лиц <60 лет по данным СМ ЭКГ значимо меньше как временные параметры ВРС — SDNN, SDANN, RMSSD, так и мощность колебаний сердечного ритма во всех областях спектра — VLF, LF, HF. Также достоверно выше отношение LF/HF — 2,86±1,95 в группе лиц <60 лет и 3,70±2,44 в группе лиц ≥60 лет, что свидетельствует о смещении симпато-парасимпатического баланса в пользу преобладания первого. Изменения для разных спектральных компонентов неодинаковы. Мощность колебаний в диапазоне VLF меньше в группе II в 1,3 раза, LF — в 1,8 раза, HF — в 2,4 раза, чем в группе I.

По данным 5-минутных записей, в положении лежа, у пожилых лиц отмечались достоверно более низкие значения спектральных показателей: TP, LF, HF. После проведения АОП в группе I также выявлены сниженные временные (SDNN) и спектральные параметры ВРС (TP, HF). При сравнении показателей ВРС в положении лежа и стоя отмечался более низкий уровень HF в старшей группе по сравнению с младшей.

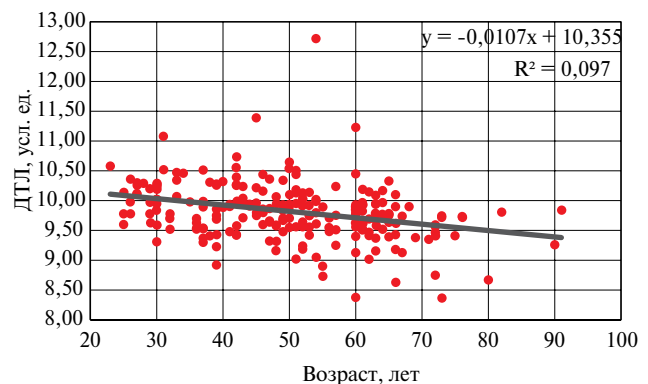


Рис. 1 Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и ДТЛ.

Получены тесные корреляционные связи временных параметров SDNN, RMSSD с возрастом ( $r=-0,44$ ,  $r=-0,53$ , соответственно,  $p<0,01$ ) и спектральных параметров VLF, LF, HF с возрастом ( $r=-0,37$ ,  $r=-0,46$ ,  $r=-0,52$ , соответственно,  $p<0,01$ ) по данным СМ ЭКГ. Обратная корреляционная связь выявлена также для показателей SDNN, RMSSD, TP, HF в положении лежа ( $r=-0,31$ ,  $r=-0,31$ ,  $r=-0,26$ ,  $r=-0,30$ , соответственно,  $p<0,05$ ). В положении стоя после выполнения АОП также получена тесная корреляционная связь SDNN с возрастом ( $r=-0,28$ ;  $p<0,01$ ).

**Связь длины теломер с возрастом и параметрами ВРС.** В группе I ДТЛ была больше, чем в группе II — 9,90±0,47 усл. ед. vs 9,65±0,43 усл. ед. ( $p<0,001$ ). Получена тесная корреляционная связь ДТЛ с возрастом ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). С увеличением возраста ДТЛ уменьшается (рисунок 1).

По данным линейной регрессии ДТЛ достоверно связана с SDANN, HF, L/H ( $\beta=0,36$ ,  $p=0,006$ ;  $\beta=0,39$ ,  $p=0,004$ ;  $\beta=-0,32$ ,  $p=0,02$ , соответственно).



Таблица 2

Сравнение параметров ВРС по данным СМ ЭКГ  
в группе пациентов  $\geq 60$  лет с короткими и длинными теломерами

Показатель	Короткие теломеры, (n=51)	Длинные теломеры, (n=29)	p
Мужской пол, % (n)	21,57 (11)	13,80 (4)	>0,05
SDNN, мс	111 (94,00; 126,00)	122 (112; 122)	0,03
SDANN, мс	113 (93; 132)	122 (107; 147)	0,14
RMSSD, мс	16 (11; 22)	22 (17; 25)	0,01
Total Power, мс <sup>2</sup>	15359 (11198; 24474)	19405 (13595; 27695)	0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	1176 (718; 1453)	1476 (850; 1763)	0,04
LF, мс <sup>2</sup>	493 (366; 589)	545 (338; 673)	0,55
HF, мс <sup>2</sup>	103 (67; 167)	193 (73; 287)	0,12
L/H	4,33 (2,97; 6,68)	3,50 (1,89; 5,04)	0,11
SDNN лежа, мс	55 (49; 67)	55 (47; 61,08)	0,92
SDNN стоя, мс	37 (32; 53,69)	38, 5 (31; 53,69)	0,57
RMSSD лежа, мс	43 (25; 68)	58 (27; 71,92)	0,53
RMSSD стоя, мс	31 (14,5; 49,62)	28,5 (13; 49,62)	0,89
Total Power лежа, мс <sup>2</sup>	1286 (893; 1592)	1554 (1123; 1849,07)	0,18
Total Power стоя, мс <sup>2</sup>	1002 (781; 1607,46)	1296 (1169; 2056,23)	0,07
LF лежа, мс <sup>2</sup>	391 (284; 485)	509,5 (357; 796,38)	0,13
LF стоя, мс <sup>2</sup>	659 (423; 949)	898,5 (571; 1267)	0,24
HF лежа, мс <sup>2</sup>	765 (455,83; 1035)	831 (640; 1065,08)	0,24
HF стоя, мс <sup>2</sup>	176 (117; 299)	407,5 (176; 696,23)	0,08

Таким образом, по результатам исследования, чем короче ДТЛ, тем ниже показатель гуморальной регуляции, активности центральных отделов (SDANN), также ниже тонус блуждающего нерва (HF) и выше симпатовагальный тонус (L/H).

У лиц пожилого возраста в группе коротких ДТЛ оказались достоверно ниже показатели SDNN, RMSSD, TP, VLF по данным СМ ЭКГ, чем в группе длинных ДТЛ ( $p < 0,05$ ). Однако различия по данным коротких записей в положении лежа и стоя были не достоверны (таблица 2). При этом группы были сопоставимы по полу, наличию артериальной гипертензии, ожирения, курения, нарушению липидного и углеводного обменов. В группе лиц  $< 60$  лет с короткими ДТЛ были получены достоверно более низкие значения SDNN, RMSSD, HF, L/H по данным СМ ЭКГ по сравнению с группой лиц с длинными ДТЛ ( $p < 0,04$ ). При этом в сравнительном анализе по данным коротких записей отмечались достоверно более низкие значения SDNN в положении стоя ( $p < 0,01$ ).

Наиболее тесные корреляционные связи с длиной ДТЛ выявлены для SDNN ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), SDANN ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), HF ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), L/H ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) по данным СМ ЭКГ. Для оценки характера связи между параметрами ВРС и ДТЛ был проведен многомерный регрессионный анализ. Независимыми переменными были пол, возраст и ДТЛ. В результате, показано, что ДТЛ с учетом возраста и пола является независимым предиктором изменения SDNN ( $\beta = 0,19$ ,  $p = 0,004$ , где:  $\beta$  — коэффициент регрессии) и HF ( $\beta = 0,15$ ,  $p = 0,02$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что с возрастом у здоровых людей отмечается снижение параметров ВРС. В старшей возрастной группе достоверно ниже такие временные показатели как RMSSD, отражающий парасимпатическую активность, SDNN, по которому можно судить о симпато-парасимпатическом балансе и SDANN, отражающий гуморальную регуляцию. В группе лиц  $> 60$  лет также достоверно ниже спектральные показатели VLF, LF, HF. Многочисленные исследования подтвердили высокую прогностическую значимость определения спектральных показателей: TP отражает общую мощность спектра воздействия обоих отделов вегетативной нервной системы, HF — изменения тонуса парасимпатической нервной системы, LF — симпато-парасимпатическое влияние, VLF — гуморальную регуляцию. Достоверное увеличение отношения LF/HF в старшей группе свидетельствует о преобладании симпатического тонуса у пожилых, что характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Для определения функциональных резервов вегетативной регуляции оценены показатели ВРС лежа и после проведения АОП. Значения TP, LF, HF в положении лежа и SDNN, TP, HF в положении стоя оказались достоверно ниже в группе лиц  $> 60$  лет при наличии сильной обратной корреляционной связи с возрастом. Подобные результаты у пожилых людей были получены и другими исследователями, по мнению которых снижение реак-

тивности на ортостатическое воздействие является следствием деструктивных изменений, наступающих по мере старения на различных уровнях вегетативной регуляции [2, 5].

В поисках причин возрастного снижения ВРС рассмотрели клеточное старение. В 1961г Hayflick L. экспериментально установил, что способность соматических клеток человека к пролиферации ограничена. После прекращения деления в клетках происходят необратимые изменения, ведущие к ее гибели. Старение клетки, основанное на лимите Hayflick L., получило название репликативного. Укорочение теломер стало одной из теорий, объясняющих процесс репликативного старения. Когда длина теломер достигает критического размера, клетка переходит в терминальное неделящееся состояние — клеточное старение [9].

Высказано предположение, что длина теломер как маркер биологического возраста связана с возрастными изменениями вегетативной регуляции ритма сердца. По результатам настоящего исследования у лиц старшего возраста в группе коротких ДТЛ оказались достоверно ниже как временные, так и спектральные показатели ВРС — SDNN, RMSSD, TP, VLF. Одним из важнейших результатов работы можно считать обнаружение независимой прямой связи между длиной ДТЛ и параметрами ВРС: SDNN и HF. Иными словами, наличие более коротких ДТЛ ассоциировано с более низкими показателями симпатопарасимпатического тонуса (SDNN) и тонуса парасимпатической нервной системы (HF). Механизмом связи ДТЛ с возраст-ассоциированным снижением SDNN и HF может быть репликативное старение нейронов ВНС и кардиомиоцитов.

Возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца затрагивают две системы, оказывающие влияние на ВРС:

- непосредственно отделы ВНС с системой внутриклеточных посредников;
  - миокард с проводящей системой сердца.
- Поэтому предположено укорочение длины теломер в нейронах ВНС и кардиомиоцитах.

Длина теломер, как маркер репликативного старения, должна быть связана со старением пролиферирующих тканей. Нервная система и миокард, как известно, относятся к тканям с низкой митотической активностью. В ряде работ показана способность некоторых нервных клеток к пролиферации и отмечено уменьшение длины теломер в них с возрастом. В миокарде также есть популяция кардиомиоцитов, способных к пролиферации. Удалось установить, что с возрастом как в кардиомиоцитах, так и в клетках-предшественниках наблюдается уменьшение длины теломер [7, 10, 11]. У мышей с короткими теломерами выявлено снижение нейрогенеза в зубчатой извилине головного мозга и гибель нейронов коры лобной доли, а со стороны

сердечно-сосудистой системы — снижение массы миокарда левого желудочка [12, 13].

У пожилых людей в ВНС на клеточном уровне происходит снижение концентрации норадреналина и ацетилхолина, увеличение чувствительности к ним миокарда, дегенерация части нейронов и замещение их глией, дегенерация периферических отростков этих нейронов. К 80 годам у людей число нервных клеток в спинномозговых ганглиях уменьшается на 30%, число нервных клеток в ряде нервов — на 32%. Нарушаются функции нервной системы. Происходит снижение скорости распространения возбуждения по нервам, замедляется синаптическое проведение [4, 5].

По мере старения в миокарде происходят изменения, приводящие к снижению чувствительности к влияниям ВНС. С возрастом уменьшается общее количество кардиомиоцитов. В возрасте от 30 до 70 лет в миокарде желудочков человека погибает до 35% кардиомиоцитов. Важным является уменьшение количества клеток, осуществляющих функцию автоматизма в синусовом узле. В возрасте >75 лет синусовый узел может содержать <10% нормального количества клеток-водителей ритма [4]. Причина возрастной потери клеток не ясна. Их гибель при старении происходит путем апоптоза и может быть обусловлена укорочением теломер.

Клинические работы по изучению взаимосвязи длины теломер с показателями ВРС немногочисленны. Было обнаружено, что у мужчин с более короткой ДТЛ отмечается замедленное восстановление временных параметров ВРС и систолического артериального давления в ответ на стресс по сравнению с группой мужчин с более длинными ДТЛ [14].

Ученые выявили, что у детей 5-6 лет с короткими теломерами в ответ на задания (стресс) отмечалась более высокая симпатическая и низкая парасимпатическая активность. Эти данные дают основания предполагать, что реакция ВНС в ответ на стресс генетически предопределена и связана с длиной теломер [15].

## Заключение

Таким образом, с возрастом наблюдается ослабление вегетативной регуляции ритма сердца, что проявляется снижением параметров ВРС. Результаты работы показали, что возрастные изменения ВРС независимо от возраста связаны с длиной теломер — маркером клеточного старения. Длина теломер может стать ранним маркером возраст-ассоциированного ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст ВНС. Возможность использования ДТЛ в качестве маркера возрастных изменений ВНС, вероятно, позволит персонализировать подход к первичной профилактике ССЗ и в более раннем возрасте выявлять лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском.

## Литература

1. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol.* 2014; 5: 756.
2. Baevsky RM. Evaluation of adaptive capacity of the organism and the risk of disease. Moscow, Medicine Publ. 1997; 265 p. Russian (Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина 1997; 265 с).
3. Korkushko OV, Pisaruk AV, Lishnevskaya VY. Age and pathological changes of daily heart rate variability. *Vestnik aritmologii* 1999; 14: 30-3. Russian (Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.И. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма. Вестник аритмологии 1999; 14: 30-3).
4. Kishkun AA. Age and pathological changes of daily heart rate variability. М.: GEOTAR-Media 2008; 529-533 p. Russian (Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 529-33 с).
5. Kurjanova EV. Autonomic regulation of the heart rate: results and prospects of research: monograph / Kurjanova EV. 2nd ed., rev. and add. Astrakhan: The publishing house "Astrakhan University" 2011; 139 p. Russian (Куриянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография. Е.В. Куриянова. 2-е изд., испр. и доп. Астрахань: Издательский дом "Астраханский университет" 2011: 139 с).
6. Mikhelson VM, Gamaley IA. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals. *Curr Aging Sci* 2012; 5(3): 203-8.
7. Plohoва EV, Akasheva DU, Tkacheva ON, et al. Age-related remodeling of the left ventricle: is there a connection to the cellular aging? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(2): 52-7. Russian (Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н. и др. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14 (2): 52-7).
8. Ryabykina GV, Sobolev AV. Holter monitoring of ECG with the analysis of heart rate variability. Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ. 2005: 224 p. Russian (Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: "Медпрактика — М" 2005: 224 с).
9. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 253: 585-621
10. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere Shortening in Neurological Disorders: An Abundance of Unanswered Questions. *Trends Neurosci* 2014; 37(5): 256-63.
11. Terai Mi, 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.
12. Rolyan H, Scheffold A, Heinrich A, et al. Telomere shortening reduces Alzheimer's disease amyloid pathology in mice. *Brain* 2011; 134 (Pt 7): 2044-56.
13. 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.
14. Argita Zalli, Carvalho LA, JueLin, et al. Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources. *Proc Natl AcadSci U S A* 2014; 111(12): 4519-24.
15. Kroenke C, Epel E, Adler N, et al. Autonomic and adrenocortical reactivity and buccal cell telomere length in kindergarten children. *Psychosom Med* 2011; 73(7): 533-40.