

Сорокина А.Г.^{1,4}, Ефименко А.Ю.^{1,4}, Григорьева О.А.¹, Новоселецкая Е.С.¹, Басалова Н.А.¹, Александрушкина Н.А.¹, Виговский М.А.^{1,4}, Кириллова К.И.¹, Стражеско И.Д.², Орлов А.В.³, Балацкий А.В.¹, Самоходская Л.М.^{1,4}, Данилова Н.В.^{1,4}, Дьячкова У.Д.⁴, Акопян А.А.^{1,4}, Какоткин В.В.¹, Асратян Д.А.¹, Акопян Ж.А.¹, Орлова Я.А.^{1,4}

¹ Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

² «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ Государственный научный центр Российской Федерации, Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

⁴ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕСТКОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ И БИОМАРКЕРОВ НАКОПЛЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель	Изучить связь между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток в крови, клетках и тканях у пожилых пациентов.
Материал и методы	В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, направленных на плановое оперативное вмешательство, предполагающее проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов, и отвечающих критериям включения и исключения. Всем пациентам проводилась оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), жесткости артериальной стенки (по скорости пульсовой волны (СПВ)), а также во время оперативного вмешательства осуществлялся забор биоматериалов (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли несколько типов клеток и проводили гистологический анализ с целью оценки различных маркеров сенесцентных клеток.
Результаты	В исследование было включено 80 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет. С помощью корреляционного анализа выделены наиболее значимые показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях ($r > 0,3$, при $p < 0,05$), демонстрировавшие положительные и отрицательные корреляции с СПВ. В качестве изучаемых маркеров старения были отобраны следующие показатели в плазме крови: инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1); при этом выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между СПВ и уровнем IGF-1. Среди тканевых маркеров ожидаемо продемонстрировал положительную корреляционную связь ключевой маркер накопления сенесцентных клеток в тканях – P16INK: $r = 0,394$ ($p < 0,05$). Средней силы корреляция выявлена с параметрами прироста мезенхимных стромальных клеток и фибробластов за 96 часов, а также слабая корреляция с IL-6, как элементом SASP (специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением). Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что маркер плазмы крови VCAM-1 и клеточный маркер прирост фибробластов за 96 ч связаны с СПВ независимо от возраста.
Заключение	Жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СПВ, значимо связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров накопления сенесцентных клеток. Этот факт позволяет рассматривать СПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста организма при проведении сенолитической терапии.
Ключевые слова	Скорость пульсовой волны; сенесцентные клетки; старение; биомаркер p16INK4a; мезенхимальная стромальная клетка; инсулиноподобный фактор роста 1; фактор роста фибробластов 21; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1
Для цитирования	Sorokina A.G., Efimenko A.Yu., Grigorieva O.A., Novoseletskaya E.S., Basalova N.A., Aleksandrushkina N.A. et al. Correlations between vessel stiffness and biomarkers of senescent cell in elderly patients. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):15–22. [Russian: Сорокина А.Г., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А., Александрушкина Н.А. и др. Взаимосвязь жесткости магистральных сосудов и биомаркеров накопления сенесцентных клеток у пожилых пациентов. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):15–22]
Автор для переписки	Сорокина Анна Григорьевна. E-mail: drsorokinaag@gmail.com

Введение

Старение – это естественный интегративный процесс угасания функциональной активности, затрагивающий и видоизменяющий все органы, ткани и системы организма. С возрастом у человека экспоненциально возрастают риски одновременного развития трех и более хронических заболеваний, значимо снижается физическая активность и повышается смертность [1]. К состояниям, для которых хронологический возраст является ведущим фактором риска, относятся прежде всего сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инсульты и окклюзионные поражения периферических артерий, а также онкологические заболевания, сахарный диабет, нарушения функций почек, остеопороз, артрит и слепота [2, 3].

Как правило, профилактика ССЗ направлена на работу с модифицируемыми факторами риска [4]. Возраст при этом относится к немодифицируемым параметрам и никогда не рассматривается в качестве точки приложения для профилактики ССЗ. Однако одна из ведущих современных теорий старения, связывающая возраст-ассоциированные изменения в организме с накоплением в тканях так называемых сенесцентных клеток (лат. «senex» – старение), предполагает возможность замедления этого процесса и активного влияния на него через воздействие на число таких клеток, то есть переводит возраст в категорию частично модифицируемых факторов.

Сенесцентность подразумевает временную или постоянную остановку клеточного роста: сенесцентные клетки задерживаются в фазе G1 или G2/M клеточного цикла, и в них активируются механизмы устойчивости к апоптозу, что затрудняет элиминацию этих клеток. Показано, что при этом они приобретают специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением – SASP (senescence-associated secretory phenotype), для которого характерна повышенная продукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков, разрушающих внеклеточный матрикс, и других просенесцентных факторов, нарушающих структуру и функцию окружающих клеток и ткани в целом [5].

Одним из наиболее изученных биомаркеров сенесцентных клеток является экспрессия белков ингибиторов клеточного цикла, в первую очередь p16INK4a [6, 7]. Согласно данным некоторых исследователей, этот биомаркер может быть определен и в системном кровотоке путем оценки уровня экспрессии p16 (в виде белка или мРНК) в CD3+ фракции Т-лимфоцитов периферической крови, и этот показатель статистически значимо коррелирует как с возрастом пациентов, так и с некоторыми распространенными факторами риска возраст-ассоциированных заболеваний, такими как курение [8].

Среди других распространенных биомаркеров клеточного старения используются активность фермента бе-

та-галактозидазы как в клетках, так и в плазме крови [9], длина теломерных участков хромосом и активность теломеразы [10], факторы роста [11, 12], а также оценка содержания в среде культивирования ряда секретируемых клетками факторов, включая интерлейкин-6 (IL-6), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и др. [7, 13, 14].

Жесткость сосудистой стенки считается проявлением сосудистого старения. Традиционно ее оценку проводят с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВ) [15, 16]. Последнее время появились данные о связи СПВ и ее динамики на фоне терапии со смертностью, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами [17], что позволяет рассматривать жесткость магистральных артерий в качестве перспективного маркера не только сосудистого, но и системного старения (рис. 1).

Изучение маркеров накопления сенесцентных клеток в тканях, отражающих биологический возраст пациента, важно для определения вклада естественных процессов старения в развитие макро- и микрососудистых осложнений, прогрессирование ССЗ и оценки регенеративных способностей организма. Кроме того, доказательства связи СПВ с маркерами накопления сенесцентных клеток позволяют использовать этот доступный неинвазивный параметр в комплексе с лабораторными показателями для мониторинга эффективности сенолитической терапии.

Цель исследования

Изучение связи между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток в крови, выделенных клетках и тканях у пожилых пациентов.

Материал и методы

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, направленных на плановое оперативное вмешательство, предполагающее проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов, и отвечающих критериям включения и исключения. Всем пациентам проводилась оценка традиционных факторов риска ССЗ, жесткости артериальной стенки (СПВ оценивались прибором «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) в комплексе с программой Vasotens Office версии 06.04.03) по ранее описанной методике [18]. Во время оперативного вмешательства осуществлялся забор биоматериалов (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли различные типы клеток и проводили подготовку образцов тканей для гистологического анализа с целью оцен-

ки различных маркеров сенесцентных клеток [19]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения и исключения пациентов представлены в таблице 1.

Получение биологических образцов и анализ биомаркеров, отражающих накопление сенесцентных клеток, подробно описаны в статье Сорокина А.Г. и соавт. (2021) [19].

Статистическая обработка

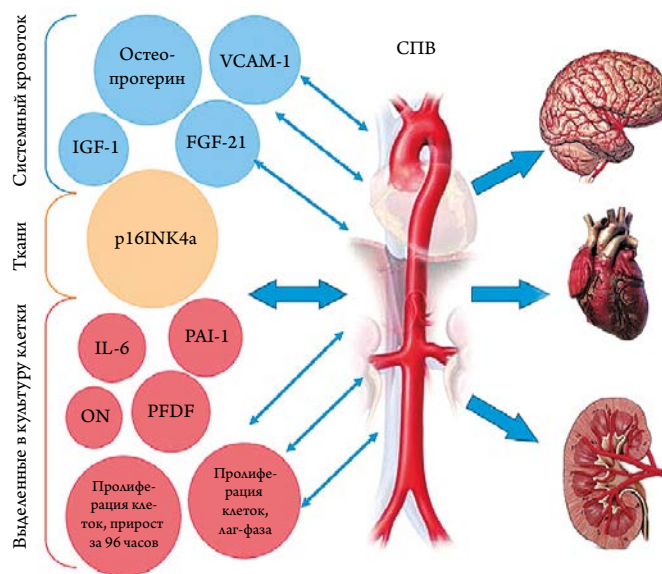
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя квартили (НКв) распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотезу о нормальном распределении изучаемого показателя проверяли с использованием критерия Шапиро–Вилка. Для статистического описания связи между различными параметрами вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (данные подчинялись нормальному закону распределения). При сравнении групп для оценки достоверности различий между переменными при нормальном распределении выборки использован парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении переменных для изучения различий между зависимыми выборками использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок был выбран критерий Манна–Уитни. Для поиска сходных тенденций у коррелирующих переменных и уменьшения их количества применяли факторный анализ по методу главных компонент с варимакс-вращением по методу Кайзера. Регрессионный анализ применяли для оценки наличия ассоциации СПВ с различными биомаркерами накопления сенесцентных клеток. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

С 2018 по 2020 г. скрининг прошли 166 человек. В исследование вошло 80 пациентов (21 мужчина и 59 женщин в возрасте от 65 до 90 лет (медиана 71 год), соответствующих критериям включения/невключения и давших добровольное информированное согласие на участие. Значения основных характеристик пациентов представлены в таблице 2.

У всех пациентов был собран анамнез, проведено объективное обследование, перед хирургическим вмешательством проведен забор периферической крови, оценена жесткость артериальной стенки неинвазивным методом. У 41 пациента также осуществлен забор кожи и подкожно-жировой клетчатки в рамках оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов, гернио-

Рисунок 1. Изучаемые маркеры накопления сенесцентных клеток



Маркеры, исследуемые в системном кровотоке: остеопротегерин, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1. Маркеры, исследуемые в тканях: p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы. Маркеры, исследуемые в клетках: IL-6 – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ON – остеонектин, PEDF – фактор пигментного эпителия.

Таблица 1. Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Пациенты мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола
	Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании
	Показания к плановому оперативному вмешательству, предполагающему проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов
Критерии исключения	Инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
	ХСН III–IV функционального класса
	Онкологические или системные заболевания в анамнезе
	Психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования
	Наличие в анамнезе любого существенного, по мнению врача-исследователя, состояния/заболевания или обстоятельства, препятствующего включению в исследование
	Неспособность/нежелание пациента предоставить подписанное информированное согласие на участие в исследовании
	Противопоказания для проведения оперативного лечения на момент включения
	Острые и хронические инфекционные заболевания

Таблица 2. Характеристика пациентов при включении в исследование (n=80)

Показатель	Значение
Возраст, лет	71±5,9
Мужчин, %	26
Курение, %	21,2
АГ, %	82,5
ИМТ, кг/м ²	28,65±5,2
НТГ, %	7,5
СД2, %	11,2
САД, мм рт.ст.	136,5±22,3
ДАД, мм рт.ст.	78,0±9,25
ОХС, ммоль/л	4,82±1,45
ХСАНП, ммоль/л	3,21±1,03
ХСЛВП, ммоль/л	1,2±0,29
ТГ, ммоль/л	1,24±0,7

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, либо как процент (%) пациентов от общего числа; АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХСАНП – липопротеиды низкой плотности, ХСЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ-триглицериды.

Таблица 3. Корреляция СПВ с возрастом, САД и показателями, отражающими накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях

Параметр	Коэффициент корреляции r-Пирсона	P
Возраст	0,556	<0,001
САД	0,334	0,048
Плазма крови		
IGF-1	-0,318	0,005
FGF-21	0,326	0,004
VCAM-1	0,451	<0,001
Остеопрогерин	0,14	0,231
Ферритин	0,15	0,932
Длина теломер_PВМС, bp	-0,114	0,345
cd34+%	-0,126	-0,293
Ткань		
p16INK4a	0,394	0,042
Клетки		
МСК_Лаг-фаза, ч	0,320	0,057
МСК-прирост 96 ч	-0,418	0,011
ФБ_Лаг-фаза, ч	0,284	0,168
ФБ-прирост 96 ч	-0,492	0,012
SASP		
IL-6, нг/мл_MСК	0,364	0,032
MCP-1, нг/мл_MСК	0,280	0,103
PAI-1, нг/мл_MСК	0,186	0,285
ON, нг/мл_MСК	-0,185	0,287
PEDE, нг/мл_MСК	-0,045	0,799

СПВ – скорость пульсовой волны, САД – систолическое артериальное давление, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, IL-6 – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1, PAI-1 – ингибитор активатора плазмина 1 типа, ON – остеоонектин, PEDF – фактор пигментного эпителия.

пластика). По техническим причинам удалось выделить маркеры старения в тканях и клетках у 36 пациентов.

С помощью корреляционного анализа выделены наиболее значимые показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях (с учетом нормального распределения использовался коэффициент корреляции Пирсона $r>0,3$, при $p<0,05$), демонстрировавшие положительные и отрицательные корреляции с СПВ (табл. 3).

Характеристика маркеров представлена в таблице 4. В результате факторного анализа выделены следующие факторы, объединяющие различные показатели накопления сенесцентных клеток у пациентов исследуемой выборки (КМО (Kaiser–Meyer–Olkin test) 0,68, приемлемая адекватность): IGF-1, длина теломер_PВМС, VCAM-1, cd34+, СПВ, p16INK4a.

При оценке ряда маркеров накопления сенесцентных клеток в подгруппах СПВ выше и ниже медианы выявлены статистически значимые различия. При этом паспортный возраст в подгруппах не различался (табл. 5).

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что маркер плазмы крови VCAM-1 и клеточный маркер ФБ-прирост 96 ч связаны с СПВ независимо от возраста (табл. 6).

Обсуждение

В наше исследование мы включили пациентов пожилого и старческого возраста без декомпенсированных заболеваний и подтвердили, что жесткость магистральных артерий,

Таблица 4. Изучаемые маркеры накопления сенесцентных клеток в организме

Маркер старения	Значение
СПВ (м/с),	14,15±2,52
Плазма крови (n=80)	
IGF-1	152,80±46,4
FGF-21	150,80 ±17,10
VCAM-1	32,56 [29,32; 35,8]
Ткани (n=41)	
p16INK4a	4,61±1,96
Клетки (n=41)	
МСК-Лагфаза, ч	27,50±5,39
МСК-прирост 96ч	63,00±13,22
ФБ_Лаг-фаза, ч	24,00±5,83
ФБ-прирост 96ч	78,00±13,00
SASP (n=41)	
IL-6, нг/мл_MСК	29,40 [22,64; 36,71]

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]; СПВ – скорость пульсовой волны, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, SASP – специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением, IL-6 – интерлейкин-6.

Таблица 5. Изучаемые параметры в группах с показателем СПВ выше и ниже медианы

Параметры	СПВ $\geq$ 14 м/с (n=42)	СПВ<14 м/с (n=39)	Статистический критерий	p
Возраст, лет	70,17 $\pm$ 6,34	73,42 $\pm$ 5,25	t-критерий Стьюдента	0,154
Плазма крови (n=80)				
IGF-1, нг/мл	136,44 $\pm$ 38,61	161,95 $\pm$ 51,48	t-критерий Стьюдента	0,015
FGF-21, нг/мл	232,23 $\pm$ 48,81	134,45 $\pm$ 50,11	t-критерий Стьюдента	0,027
VCAM-1, нг/мл	50,47 $\pm$ 7,62	31,78 $\pm$ 11,24	t-критерий Стьюдента	0,006
Длина теломер_PВМС, bp	546,27 [177,65;723,92]	812,18 [117,33;1403,13]	Критерий Манна–Уитни	0,077
cd34+%	0,05 [0,048; 0,066]	0,063 [0,048; 0,077]	Критерий Манна–Уитни	0,217
Ткани (n=41)				
p16INK4a, кл/мм ²	5,05 $\pm$ 1,91	3,82 $\pm$ 1,87	t-критерий Стьюдента	0,049
Клетки (n=41)				
МСК-Лагфаза, ч	30,36 $\pm$ 5,75	26,14 $\pm$ 3,61	t-критерий Стьюдента	0,020
МСК-прирост 96 ч	54,33 $\pm$ 15,62	61,67 $\pm$ 6,22	t-критерий Стьюдента	0,096
ФБ_Лаг-фаза, ч	27,71 $\pm$ 6,13	21,53 $\pm$ 4,13	t-критерий Стьюдента	0,045
ФБ-прирост 96 ч	67,21 $\pm$ 12,53	82,64 $\pm$ 7,41	t-критерий Стьюдента	0,001
SASP (n=41)				
IL-6, нг/мл_МСК	45,69 [16,99;74,39]	28,29 [13,75; 42,82]	Критерий Манна–Уитни	0,082

Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение – $M \pm SD$, медианы и интерквартильного размаха – $Me [Q1; Q3]$; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, cd34+ – позитивные клетки с мембранным белком 34, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, SASP – специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением, IL-6 – интерлейкин-6.

Таблица 6. Связь СПВ с маркерами накопления сенесцентных клеток. Данные многофакторного регрессионного анализа

Параметр	Коэффициент бета	Стандартная ошибка бета	t	p
Возраст	0,144	0,142	0,651	0,498
VCAM-1	0,671	0,017	3,843	0,001
ФБ-прирост 96 ч	-0,411	0,047	-1,853	0,048

VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, ФБ – фибробласты.

измеренная с помощью СПВ, значимо связана с возрастом (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,556$, $p<0,001$) и САД (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,334$, $p<0,05$). Полученные данные согласуются с представленными в литературе результатами [15, 19–21].

Основной гипотезой нашего исследования было предположение о наличии связи между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток, независимой от паспортного возраста. Первое подтверждение обоснованности такого предположения мы получили при проведении факторного анализа. Возраст не вошел в число выделенных факторов, объединяющих различные показатели накопления сенесцентных клеток у пациентов исследуемой выборки. Взаимная связь была показана для IGF-1, длины теломер_PВМС, VCAM-1, cd34+, СПВ, p16INK4a (КМО=0,68, приемлемая адекватность).

Плазменные маркеры накопления

В рамках нашего исследования мы оценили содержание в периферическом кровотоке ряда секретируемых стареющими клетками факторов. Так, IGF-1 (insulin-like

growth factor 1) участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Точная роль IGF-1 в старении человека и возраст-ассоциированных заболеваниях до конца не определена. Ряд исследований дают некоторое понимание возможного вклада этого фактора в старение организма, но имеющиеся на сегодня данные достаточно противоречивы [11, 12]. Низкий уровень IGF-1 в сыворотке является предиктором долголетия, а уровень IGF-1 снижается с возрастом, что продемонстрировано и в нашем исследовании. В то же время известно, что терапия с использованием IGF-1 может улучшать состояние при некоторых возраст-ассоциированных заболеваниях [22].

Средний уровень IGF-1 в плазме крови нашей выборки соответствовал возрастной норме. Важным результатом нашей работы можно считать выявление значимой взаимосвязи IGF-1 с основным показателем жесткости артериальной стенки у пожилых людей. Эти результаты становятся понятны, если учесть, что IGF-1 оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, стимулируя рост кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [23]. При этом более высокий уровень IGF-1 определялся у пациентов с СПВ менее 14 м/с (т. е. с менее жесткими сосудами). Если рассматривать более высокий показатель IGF-1 как характеристику организма с более низким биологическим возрастом, то тенденция к увеличению СПВ отражает естественный процесс старения – повышение жесткости сосудистой стенки – на фоне снижения IGF-1 с возрастом и по-

зволяет рассматривать СПВ, как характеристику биологического возраста.

Недавние исследования показали, что FGF21 играет ключевую роль в ремоделировании сердца и сосудистой стенки: экспрессия FGF21 защищает от патологической гипертрофии сердца, окислительного стресса и инфаркта миокарда [24–26]. В миокарде FGF21 действует, как аутокринный гормон, и контролирует аутофагию при кардиомиопатии, вызванной ожирением [27–29].

Привлечение и адгезия моноцитов к эндотелию играют решающую роль в инициации атеросклероза. VCAM-1 косвенно отражает степень повреждения сосудистой стенки [30], и в исследованиях показана взаимосвязь уровня VCAM и ICAM с СПВ [31].

Но в то же время FGF21, наряду с IGF-1 и VCAM, рассматриваются сегодня в панели биомаркеров, отражающих «старческую хрупкость» организма, и изучаются в рамках теории сенесцентности [28, 32]. Так, FGF21 рассматривают в качестве биомаркера здорового старения, поскольку отмечено его повышение у пожилых пациентов без ожирения и сахарного диабета, а на животных моделях продемонстрировано, что гиперпродукция FGF21 в данном случае не связана с нечувствительностью тканей к фактору роста [33]. Уровень VCAM и ICAM повышается у пациентов пожилого возраста вне зависимости от наличия или отсутствия факторов сердечно-сосудистого риска [34].

Мы в своем исследовании также продемонстрировали корреляцию между СПВ и FGF21 ($r=0,326$, $p=0,004$) и СПВ и VCAM-1 ($r=0,451$, $p<0,001$), что отражает взаимосвязь уровня данных молекул в крови с жесткостью магистральных сосудов [35]. В группе СПВ более 14 м/с концентрация FGF2 и VCAM-1 были выше, по сравнению с группой СПВ ниже 14 м/с, при условии отсутствия отличий между группами по возрасту. В целом эти данные согласуются с предположением о возможности рассмотрения жесткости магистральных сосудов в качестве показателя, отражающего системное старение организма.

Маркеры, отражающие накопление сенесцентных клеток в тканях

Белок p16INK4a ингибирует цикл клеточного деления и тем самым участвует в переходе клетки в стареющую, являясь на сегодня одним из самых достоверных маркеров сенесцентных клеток. Уровень экспрессии p16INK4a достоверно коррелирует с возрастом и рядом факторов риска ССЗ [36]. В нашей работе продемонстрирована независимая положительная связь уровня p16INK4a в тканях у пациентов пожилого и старческого возраста без онкологических заболеваний с СПВ, при этом статистически значимо различаются показатели уровня p16INK4a

в группах с низкой и высокой СПВ. По результатам факторного анализа показано, что плазменные показатели старения, p16INK4a и СПВ можно рассматривать как единый параметр, отражающий старение организма. Таким образом, можно сказать, что жесткость сосудистой стенки и уровень экспрессии маркера сенесцентных клеток p16INK4a нарастают по мере старения организма. Кроме того, оба показателя взаимосвязаны между собой, поскольку отражают разные стороны одного процесса старения.

Маркеры, отражающие накопление сенесцентных клеток в отдельных клеточных популяциях

В рамках исследования мы выделяли в культуру МСК ФБ из тканей пациентов и исследовали выраженность экспрессии маркеров сенесцентных клеток в этих популяциях. В качестве маркеров использовали показатели продолжительности лаг-фазы, т. е. времени до начала деления клеток, когда они закрепляются на субстрате и готовятся к делению, а также оценивали количество клеток через равные промежутки времени 48, 72 и 96 ч. Согласно литературным данным для стареющих клеток характерно увеличение продолжительности лаг-фазы в связи со снижением их репликативных и адаптивных свойств, и снижение количества делений, что полностью согласуется с полученными результатами [37, 38]. И для МСК, и для ФБ продемонстрировано значимое различие по этим параметрам у пациентов с СПВ больше и меньше 14 м/с. При сравнении удлинение лаг-фазы и меньшее количество клеток через 96 ч было характерно для пациентов с СПВ больше 14 м/с (с более жесткими артериями), т. е. «возраст» клеток от пациентов с СПВ >14 м/с больше «возраста» клеток пациентов с менее жесткими артериями. Параметр ФБ-прирост через 96 часов продемонстрировал независимую от возраста связь с СПВ при множественном регрессионном анализе.

Мы также оценили содержание компонентов SASP в секретоме выделенных клеток. Уровень IL-6 статистически значимо коррелирует с СПВ ($r=0,364$, $p=0,032$). Не определено тенденций в характере изменений уровня компонентов SASP в зависимости от высокой или низкой СПВ, что может быть связано с недостаточным выборкой и трудностями определения показателей SASP, секретруемых клетками в низкой концентрации [7].

Ограничения исследования связаны с небольшим размером выборки, отсутствием анализа параметров в зависимости от получаемой лекарственной терапии.

Заключение

Жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СПВ, значимо связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров (накопления сенесцентных клеток).

Данные факториального и множественного регрессионного анализа позволяют предполагать, что эта связь обусловлена не только паспортным возрастом. Технические сложности в наборе и обработке биообразцов для этого исследования ограничили размер выборки и не позволили оценить независимый вклад каждого из изучаемых показателей. Однако в целом полученные данные позволяют рассматривать СПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста организма при проведении сенолитической терапии.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова и Междисциплинарной научно-образовательной школы «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология» МГУ имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.02.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo WV, Finney Rutten LJ, Roger VL et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):e006413. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006413
2. Kirkland JL. Translating the Science of Aging into Therapeutic Interventions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(3):a025908. DOI: 10.1101/cshperspect.a025908
3. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(5):518–36. DOI: 10.1111/joim.13141
4. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. 2013. [Av. at: <https://www.who.int/publications/i/item/a-global-brief-on-hypertension-silent-killer-global-public-health-crisis-world-health-day-2013>]
5. Özcan S, Alessio N, Acar MB, Mert E, Omerli F, Peluso G et al. Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses. *Aging*. 2016;8(7):1316–29. DOI: 10.18632/aging.100971
6. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016;530(7589):184–9. DOI: 10.1038/nature16932
7. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21–8. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
8. Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG et al. Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*. 2009;8(4):439–48. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x
9. Spazzafumo L, Mensà E, Maccacchione G, Galeazzi T, Zampini L, Recchioni R et al. Age-related modulation of plasmatic beta-Galactosidase activity in healthy subjects and in patients affected by T2DM. *Oncotarget*. 2017;8(55):93338–48. DOI: 10.18632/oncotarget.21848
10. Moslehi J, DePinho RA, Sahin E. Telomeres and Mitochondria in the Aging Heart. *Circulation Research*. 2012;110(9):1226–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246868
11. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: impact



ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов
в области здравоохранения
ОССН и издательство
«КлиниМедКонсалтинг»
представляет уникальные
монографии и пособия.



Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.

500 руб.*



Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.

500 руб.*



Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физического осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре, будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

500 руб.*

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлиниМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

- on the aging process and age-related diseases. *Inflammation Research*. 2021;70(10–12):1043–61. DOI: 10.1007/s00011-021-01498-3
12. Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, Hofland LJ. ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights from a Centenarians' Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:27. DOI: 10.3389/fendo.2019.00027
13. Matjusaitis M, Chin G, Sarnoski EA, Stolzing A. Biomarkers to identify and isolate senescent cells. *Ageing Research Reviews*. 2016;29:1–12. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.003
14. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & Development*. 2020;34(23–24):1565–76. DOI: 10.1101/gad.343129.120
15. Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PV de O et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(3):253–8. DOI: 10.5935/abc.20170091
16. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
17. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity with Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912831. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831
18. Tkachenko Yu.V., Strazhesko I.D., Borisov E.N., Plisiuk A.G., Orlova Ya.A. Adaptation of the method of pulse wave velocity measurement for screening examinations in outpatient practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):48–56. [Russian: Ткаченко Ю.В., Стражеско И.Д., Борисов Е.Н., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Адаптация методики измерения скорости пульсовой волны для скрининговых обследований в амбулаторной практике. Клиническая практика. 2019;10(1):48–56]. DOI: 10.17816/clinpract10148-56
19. Sorokina A.G., Orlova Ya.A., Grigorieva O.A., Novoseletskaya E.S., Basalova N.A., Alexandrushkina N.A. et al. Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):164–75. [Russian: Сорокина А.Г., Орлова Я.А., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А., Александрюшкина Н.А. и др. Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):164–75]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3051
20. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK-J. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1065:153–68. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_10
21. Battistoni A, Michielon A, Marino G, Savoia C. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(4):299–308. DOI: 10.1007/s40292-020-00395-w
22. Johnson SC. Nutrient Sensing, Signaling and Ageing: The Role of IGF-1 and mTOR in Ageing and Age-Related Disease. *Subcell Biochemistry*. 2018;90:49–97. DOI: 10.1007/978-981-13-2835-0_3
23. Chisalita SI, Johansson GS, Liefvendahl E, Bäck K, Arnqvist HJ. Human aortic smooth muscle cells are insulin resistant at the receptor level but sensitive to IGF1 and IGF2. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2009;43(6):231–9. DOI: 10.1677/JME-09-0021
24. Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F. FGF21 and Cardiac Physiopathology. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6:133. DOI: 10.3389/fendo.2015.00133
25. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, Garrabou G, Casademont J, Giral M et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovascular Research*. 2015;106(1):19–31. DOI: 10.1093/cvr/cvu263
26. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Ito M, Matsuo K et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;459(1):124–30. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081
27. Rupérez C, Lerin C, Ferrer-Curriu G, Cairo M, Mas-Stachurska A, Sitges M et al. Autophagic control of cardiac steatosis through FGF21 in obesity-associated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2018;260:163–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.109
28. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2018;47:214–77. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.004
29. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:419. DOI: 10.3389/fphys.2019.00419
30. Chen W, Tian B, Liang J, Yu S, Zhou Y, Li S. Matrix stiffness regulates the interactions between endothelial cells and monocytes. *Biomaterials*. 2019;221:119362. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119362
31. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):2061–8. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.042
32. Stanifer JW, Landerman L, Pieper CF, Huffman KM, Kraus WE. Relations of established aging biomarkers (IL-6, D-dimer, s-VCAM) to glomerular filtration rate and mortality in community-dwelling elderly adults. *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(3):377–82. DOI: 10.1093/ckj/sfx097
33. Villarroya J, Gallego-Escuredo JM, Delgado-Anglés A, Cairó M, Moure R, Gracia Mateo M et al. Aging is associated with increased FGF21 levels but unaltered FGF21 responsiveness in adipose tissue. *Aging Cell*. 2018;17(5):e12822. DOI: 10.1111/ace1.12822
34. Richter V, Rassoul F, Purschwitz K, Hentschel B, Reuter W, Kuntze T. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-Selectin in Dependence on Aging. *Gerontology*. 2003;49(5):293–300. DOI: 10.1159/000071710
35. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(7):1802–9. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008
36. Shimizu I, Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *Journal of Cardiology*. 2019;74(4):313–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002
37. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1997;64(2):278–94. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(199702)64:2<278::AID-JCB11>3.0.CO;2-F
38. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia medica*. 2019;29(3):483–97. DOI: 10.11613/BM.2019.030501