Стрельцова Л.И.[1], Ткачева О.Н.[1,2], Дудинская Е.Н.[1,2],
Акашева Д.У.[1], Плохова Е.В.[1,2], Стражеско И.Д.[1], Бойцов С.А.[1]
[1]ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва
[2]ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва

Возрастные изменения вариабельности ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломеров

DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10006

Ключевые слова: возраст, вариабельность ритма сердца, теломеры, инсулиночувствительность.

Ссылка для цитирования: Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Дудинская Е. Н., Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Бойцов С. А. Возрастные изменения вариабельности ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломеров. Кардиология. 2017;57(7):52–60.

Резюме

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось изучение связи между возраст-ассоциированным изменением показателей вариабельности ритма сердца, длиной теломер и снижением инсулиночувствительности (ИЧ). *Материалы и методы.* В исследование включено 229 человек в возрасте от 23 лет до 91 года без клинических проявлений сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний. Всем участникам проводился анализ параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) и коротких записей ЭКГ в положении лежа и стоя длительностью по 5 мин по стандартной методике. Длина теломер (ДТ) определялась в лейкоцитах на геномной ДНК методом ПЦР в реальном времени. Проводился расчет HOMA-IR и индекса чувствительности к инсулину, Gutt's insulin sensitivity index (Gutt's ISI). *Результаты.* Лица пожилого возраста с короткими теломерами (<9,80 усл. ед.) имели более низкие значения показателей SDNN, RMSSD, TP, VLF по данным СМ ЭКГ, чем лица той же возрастной группы с длинными теломерами (≥9,80 усл. ед.). В группе пожилых с HOMA-IR ≥2,5 при наличии коротких теломер отмечены более низкие значения TP в положениях лежа и стоя, LF лежа и HF стоя по данным 5-минутных записей, чем при ДТ ≥9,80 усл.ед. Параметры ВРС (SDNN, SDANN, RMSSD, TP, VLF) по данным СМ ЭКГ значимо отличались между группами коротких и длинных теломер у лиц ≥60 лет при снижении ИЧ (Gutt's ISI <103,67) по данным СМ ЭКГ. Получена независимая связь ДТ с показателями SDNN и VLF при учете возраста, пола и индекса Gutt's ISI. *Заключение.* Предположительно, возраст-ассоциированные изменения вегетативной регуляции ритма сердца могут быть связаны с клеточным старением нейронов вегетативной нервной системы (ВНС) и кардиомиоцитов. Однако, механизм этой связи остается не до конца изученным. Более короткие теломеры у лиц ≥60 лет без ССЗ ассоциированы со снижением тонуса ВНС и относительным преобладанием симпатической регуляции. В тоже время при наличии длинных теломер и снижении ИЧ по индексу Gutt's ISI выявлены более высокие значения параметров ВРС по данным СМ ЭКГ, чем при наличии коротких теломер и снижении индекса Gutt's ISI.

Streltsova L. I.[1], Tkacheva O. N.[1,2], Dudinskaya E. N.[1,2],
Akasheva D. U.[1], Plokhova E. V.[1,2], Strazhesko I. D.[1], Boytsov S. A.[1]
[1]Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia
[2]Russian Gerontology Research Center, Moscow, Russia

Age-Related Changes of Heart Rate Variability at Various Insulin Sensitivity and Telomere Length

Keywords: age; heart rate variability; telomeres; insulin sensitivity.

For citation: Streltsova L. I., Tkacheva O. N., Dudinskaya E. N., Akasheva D. U., Plokhova E. V., Strazhesko I. D., Boytsov S. A. Age-Related Changes of Heart Rate Variability at Various Insulin Sensitivity and Telomere Length. Kardiologiia. 2017;57(7):52–60.

Summary

Aim. To study relationship between age-associated changes of heart rate variability (HRV), telomere length (TL), and lowering of insulin sensitivity (IS). Material and methods. We included in this study 229 individuals aged 23-91 years without clinical manifestations of cardiovascular and other somatic diseases. In all participants, we analyzed HRV parameters obtained at 24-hour ECG monitoring (24-h ECG) and 5 minutes ECG recordings in the supine and standing positions. Leukocyte TL was estimated on genomic DNA using real time polymerase chain reaction. Insulin sensitivity was characterized by calculation of HOMA-IR and Gutt's insulin sensitivity index (ISI). *Results.* Elderly people with short telomeres (<9.80 arbitrary units) had lower values of SDNN, RMSSD, TP, VLF compared with people of the same age group with long telomeres (≥9.80 arbitrary units). In the group of elderly persons with HOMA-IR ≥2.5 individuals with short telomeres had lower values of TP in supine and standing positions, LF in supine and HF in standing positions than individuals with long telomeres. Among persons aged ≥60 years and low ISI (<103.67)

HRV parameters (SDNN, SDANN, RMSSD, TP, VLF) obtained from 24-h ECG in groups of short and long telomeres were significantly different. TL was found to be independently related to SDNN and VLF when age, gender and ISI were taken into account. *Conclusion.* Presumably age-associated changes of vegetative regulation of cardiac rhythm could be related to cellular aging of neurons of the vegetative nervous system (VNS) and cardiomyocytes. However, mechanism of this relationship remains not completely elucidated. Shorter telomeres in individuals aged ≥60 years without cardiovascular diseases are associated with lowered VNS tone and relative preponderance of sympathetic regulation. At the same time, long telomeres and lowered ISI were found to be associated with higher HRV parameters than short telomeres and lowered ISI.

В связи с увеличением численности людей пожилого и старческого возраста, высокой распространенностью среди них сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляется актуальным изучение возрастных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС), а также систем ее регуляции [1].

Одной из важных систем регуляции сердца является вегетативная нервная система (ВНС). Вариабельность ритма сердца (ВРС) характеризуется изменением продолжительности межсистолических интервалов и отражает состояние ВНС, имеет большое прогностическое и диагностическое значение. Анализ ВРС позволяет судить о состоянии симпатической и парасимпатической активности, а также о гуморальной регуляции деятельности сердца и активности центральных отделов ВНС [2–4].

По мере старения у здоровых людей отмечается снижение параметров ВРС, что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции деятельности сердца. В то же время на фоне общего снижения тонуса ВНС формируется относительное преобладание симпатической регуляции ритма сердца, что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения и возникновения аритмий, ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и является независимым предиктором внезапной смерти у пожилых людей [2, 5, 6]. Несмотря на то что снижение ВРС служит показателем вегетативного дисбаланса, оценка лишь параметров ВРС не позволяет судить о независимом влиянии возраста на ВНС и миокард. Это создает предпосылки для поиска маркеров, которые отражали бы истинный биологический возраст ВНС и миокарда в условиях совокупного воздействия различных факторов.

Старение является многофакторным процессом, связанным со снижением защитных механизмов и накоплением повреждений на молекулярно-клеточном уровне, а также на уровне отдельных органов и систем [7, 8]. Одним из признанных маркеров старения клетки служит длина теломеров (ДТ). Укорочение теломеров приводит к развитию репликативного старения, и их длина служит индикатором старения клетки. Более короткие теломеры обнаружены у лиц пожилого возраста, при наличии ряда ССЗ и связаны с повышением риска смерти от ССЗ [9, 10]. Доказана обратная связь между ДТ и снижением вегетативной регуляции деятельности сердца [11].

Нервная система и миокард относятся к тканям с низкой митотической активностью. Однако в ряде работ показаны способность некоторых нервных клеток к пролиферации и уменьшение ДТ в них с возрастом. В миокарде также есть популяция кардиомиоцитов (КМЦ), способных к пролиферации. M. Terai и соавт. удалось установить, что с возрастом как в КМЦ, так и в клетках-предшественниках наблюдается уменьшение ДТ [12, 13]. Немногочисленные клинические исследования по изучению связи ВРС и ДТ показали, что наличие коротких теломеров сопровождается снижением адаптационных возможностей ВНС. Имеющиеся данные позволяют предположить наличие связи между сокращением ДТ с возрастными изменениями ВНС.

Одним из факторов, способствующих ускоренному старению организма, в том числе без выраженных нарушений обмена глюкозы, является инсулинорезистентность (ИР), т. е. снижение чувствительности к действию инсулина. В настоящее время отмечается увеличение распространенности ИР: она встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, приводит к развитию ассоциированных с возрастом заболеваний. Установлено также, что ИР является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) независимо от других ФР [8, 10, 14]. В ряде исследований выявлена связь инсулиночувствительности (ИЧ) с временны́ми и спектральными параметрами ВРС [15, 16]. Особый интерес представляет изучение возрастных изменений вегетативной регуляции ритма сердца и маркеров репликативного старения в зависимости от чувствительности к инсулину.

Целью настоящей работы явилось изучение связи между ассоциированным с возрастом изменением показателей ВРС, ДТ и снижением чувствительности к инсулину у людей без клинических проявлений ССЗ и других соматических заболеваний.

Материал и методы

В ходе одномоментного исследования в результате скрининга были включены 229 мужчин и женщин в возрасте от 23 лет до 91 года без клинических проявлений ССЗ. Скрининговое обследование включало сбор анамнеза, изучение медицинской документации, осмотр. Лиц, имеющих симптомы или анамнез артериальной гипертонии (АГ) 2-й и 3-й степени, прием гипотензивной тера-

пии, инсульта, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности, пороков сердца, клинически значимых нарушений ритма и проводимости, а также страдающих сахарным диабетом, в исследование не включали. На этапе скрининга проводили оценку электрокардиограммы (ЭКГ), клинического и биохимического анализов крови, пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Лиц со значительными отклонениями в анализах крови, положительной пробой с физической нагрузкой, в исследование не включали. Всем обследуемым были выполнены суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, запись ЭКГ в течение 5 мин в покое лежа и после проведения активной ортостатической пробы и измерение ДТ в лейкоцитах. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины» МЗ РФ. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение ДТ лейкоцитов

Установлена высокая степень корреляции между ДТ в разных тканях одного человека независимо от темпов их пролиферации, что позволило измерять ДТ в легкодоступных тканях, таких как клетки крови. Объяснением такой эквивалентности является связь ДТ в соматических тканях с репликацией стволовых клеток, скорость деления которых одинакова для всех тканей независимо от их пролиферативного статуса [10]. Так, по данным исследований, ДТ в клетках центральной нервной системы (гиппокампе, белом и сером веществе головного мозга) и в КМЦ имеет высокую степень корреляции с ДТ в лейкоцитах [17].

ДТ лейкоцитов определяли на геномной ДНК. Нами был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. ДНК была выделена из 300 мкл периферической крови с ЭДТА стандартным методом при помощи набора реагентов. Качество выделенной ДНК проверяли методом электрофореза в 0,8% агарозном геле. В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивали количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Одновременно проводили ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ. Для контрольной ПЦР использовали пару праймеров 36B4u CAGCAAG TGGGAAGGTGTAATCC и 36B4d CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA. Использовали аликвоты в 96-луночных планшетах по 16 мкл и к ним приливали 4 мкл раствора анализируемой геномной ДНК с концентрацией 10 нг/мкл. Образцы смешивали, центрифугировали и амплифицировали в амплификаторе CFX96. При амплификации соответствующие теломерные и контрольные смеси занимают одни ячейки прибора. Для каждого образца выполнено 3 повтора теломерной реакции и 3 повтора контрольной реакции. Рассчитывали разницу циклов порогов амплификации теломеров и однокопийного гена и из них – относительное значение ДТ. В качестве реперной точки использовали геномную ДНК из клеточной линии HEK. Такой анализ простой, быстрый и обладает большой пропускной способностью [18].

Для изучения связи ДТ лейкоцитов с показателями ВРС все участники группы пожилых были разделены на группы коротких и длинных теломеров с учетом медианного значения. Теломеры считали короткими при длине <9,80 усл. ед. и длинными – при длине ≥9,80 усл. ед.

Определение индекса HOMA-IR и индекса чувствительности к инсулину (Gutt's ISI)

Для определения уровней глюкозы и инсулина пробы венозной крови брали после 12-часового голодания в период с 8.00 до 9.00 ч утра. После забора крови натощак больной принимал внутрь 75 г растворенной в воде глюкозы, через 2 ч проводили повторный забор крови. В период проведения теста исключались курение, прием пищи и воды, физические нагрузки [19]. Все показатели определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с помощью анализатора. Уровень инсулина измерен методом хемолюминесценции. Расчет HOMA-IR проводили по формуле: (концентрация глюкозы в крови натощак, ммоль/л) × концентрация инсулина в крови натощак, мк ЕД/л)/22,5. При индексе HOMA-IR ≥2,5 диагностировали ИР [20].

Gutt's ISI: [75000 + (концентрация глюкозы натощак – концентрация глюкозы через 2 ч) × 0,19 × масса тела]/[120 × log([концентрация инсулина натощак + концентрация инсулина через 2 ч]/2) × (концентрация глюкозы натощак + концентрация глюкозы через 2 ч)/2].

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 активной ортостатической пробы.

Длительное мониторирование ЭКГ

Использовали аппаратурный комплекс с частотой дискретизации 128 Гц, частота оцифровки сигнала 8 бит. Исследование проводили амбулаторно в условиях обычной активности пациентов. Запись осуществляли в течение 24 ч на двухканальный регистратор с формированием

модифицированных отведений CM1 и CM5. К анализу принимали записи с количеством артефактов не более 10% от общего числа зарегистрированных желудочковых комплексов. При анализе ЭКГ за синусовую аритмию принимали разницу на 10% в длине PP последующего цикла по сравнению с предыдущим, либо на 160 мс по сравнению с предыдущим [21].

Короткие записи ЭКГ

Короткие записи ЭКГ проводили в утренние часы, натощак. Исключали курение после сна. После наложения электродов и 10-минутного отдыха проводили запись последовательно в каждом состоянии: в горизонтальном положении в течение 5 мин; в положении стоя, то есть при активной ортостатической пробе в течение 5 мин.

Изучаемые параметры ВРС (при 24-часовой записи): SDNN, SDANN, RMSSD, TotalPower (TP), HF, VLF, LF, LF/HF; при короткой записи: SDNN, SDANN, RMSSD, HF, LF, LF/HF.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica v. 10. Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону осуществляли по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, и критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении значения определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался критерий t Стьюдента. Оценку различий для качественных показателей проводили с использованием метода статистического анализа: критерия χ^2 Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Непараметрический статистический метод (критерий Манна–Уитни) применяли в случаях, если распределение исследуемых величин отличалось от закона нормального распределения. Для определения выраженности связи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Применяли также линейный регрессионный анализ и множественный регрессионный анализ.

Результаты

Установлено, что наиболее выраженные инволютивные изменения отделов ВНС и рецепторного аппарата сердца отмечаются у лиц старше 60 лет [22], поэтому данный возраст был выбран в качестве критерия для формирования двух групп: 1-я группа (возраст ≥60 лет, n=80) и 2-я группа (возраст <60 лет, n=149). Средний возраст в 1-й группе составил 65,68±6,73 года, во 2-й группе – 42,44±9,0 года. Группы достоверно не различались по наличию курения, индексу массы тела, ожирению, уровню диастолического артериального давления, уровню глюкозы и физической активности. В группе лиц старшего возраста был достоверно более высокий уровень систолического артериального давления и чаще встречалась дислипидемия (табл. 1).

По данным корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи параметров ВРС (SDNN, RMSSD,VLF, LF, HF) с возрастом. Обратная корреляция с возрастом выявлена также для показателей SDNN, RMSSD, HF в положении лежа и SDNN в положении стоя. Были выявлены тесные прямые корреляции индекса ИЧ Gutt's ISI с параметрами SDNN, SDANN, RMSSD,TP, VLF по данным СМ ЭКГ и с RMSSD в положении стоя. По данным корреляционного анализа, ДТ достоверно связана с параметрами ВРС SDNN, SDANN, VLF, HF,L/H (СМ ЭКГ).

Возрастные изменения ВРС

В группе пожилых (1-я) по сравнению с группой моложе 60 лет (2-я) по данным СМ ЭКГ достоверно ниже значения временн´ых параметров ВРС: SDNN (137,50 [111,50; 159,50] в 1-й группе против 117,00 [101,00; 130,00] во 2-й группе; p<0,001); SDANN (127,00 [104,00; 156,00] в 1-й группе против 117,00 [97,00; 138,00] во 2-й группе, p=0,019); RMSSD (25,00 [20,00; 32,00] в 1-й группе против 18,50 [13,00; 23,50] во 2-й группе; p<0,001), а также мощность колебаний сердечного ритма во всех областях спектра VLF (1454,00 [1045,00; 1995,00] в 1-й группе против 1253,50 [787,00; 1654,00] во 2-й группе; p<0,001), LF (956,00 [701,00; 1293,00] в 1-й

Таблица 1. Клиническая характеристика всех участников исследования в двух возрастных группах

Показатель	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=149)	p
Возраст, годы	65,68±6,73	42,44±9,00	0,004
Мужской пол, % (абс.)	18,75 (15)	37,58 (59)	0,002
САД, мм рт. ст.	129,72±18,21	121,87±15,07	0,000
ДАД, мм рт. ст.	76,29±9,35	77,95±10,27	0,226
ИМТ, кг/м^2	26,84±4,13	26,88±5,35	0,951
Ожирение, % (абс.)	14 (17,50)	36 (24,16)	0,332
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,30±0,60	5,21±0,52	0,253
Общий ХС, ммоль/л	5,94±1,26	5,49±0,97	0,011
ХС ЛНП, ммоль/л	4,10±1,16	3,75±0,95	0,019
ХС ЛВП, ммоль/л	1,27±0,32	1,23±0,30	0,344
ТГ, ммоль/л	1,22±0,53	1,11±0,8	0,252
Курение, % (абс.)	10,00 (8)	19,75 (31)	0,055
Достаточная физическая активность, % (абс.)	26,25 (21)	31,85 (50)	0,370

ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности;
ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности.

группе против 514,50 [345,00; 636,00] во 2-й группе; p<0,001), HF (309,00 [147,00; 673,00] в 1-й группе против 119,50 [67,00; 209,50] во 2-й группе; p<0,001). Отношение LF/HF оказалось выше в группе пожилых людей (2,86±1,95 в 1-й группе против 3,70±2,44 во 2-й группе; p=0,013), что свидетельствует о смещении вегетативного баланса в пользу симпатической активности. Изменения мощности колебаний для разных спектральных компонентов неодинаковы у пожилых и молодых. Мощность колебаний в 1-й группе в диапазоне VLF меньше, чем во 2-й группе, в 1,3 раза, диапазоне LF – в 1,8 раза, а в диапазоне HF – в 2,4 раза.

По данным 5-минутных записей в положении лежа у пожилых лиц отмечались достоверно более низкие значения спектральных показателей TP (p=0,004), LF (p=0,017), HF (p=0,003) в положении лежа по сравнению с группой моложе 60 лет. После проведения активной ортостатической пробы в 1-й группе также выявлены сниженные временной параметр (SDNN; p=0,018) и спектральные параметры ВРС (TP и HF; p=0,022 и p=0,002 соответственно).

Были выявлены корреляции параметров ВРС по данным СМ ЭКГ с возрастом: для временны́х параметров SDNN, RMSSD (r=–0,44; p=0,001; r=–0,53; p<0,001 соотв.) и для спектральных параметров VLF (r=–0,37; p<0,001), LF (r=–0,46; p<0,001), HF (r=–0,52; p<0,001). Обратная корреляционная связь с возрастом выявлена также для показателей SDNN (r=–0,28; p=0,030), RMSSD (r=–0,31; p=0,020), HF (r=–0,30; p=0,024) в положении лежа. В положении стоя после проведения активной ортостатической пробы также получена тесная корреляционная связь SDNN с возрастом (r=–0,28; p=0,043).

Связь возраста, возрастных изменений ВРС с ИЧ

ИЧ оценивали по индексам HOMA-IR и Gutt's ISI. Среди участников исследования ИР выявлена у 51 (22%). Из них 17 человек относятся к группе пожилых. Снижение Gutt's ISI относительно среднего значения (103,67 усл. ед.) было выявлено у 105 человек, из них 40 относились к группе лиц пожилого возраста. Пациентов с нарушением толерантности к глюкозе среди участников исследования не оказалось. При этом средние значения индекса HOMA-IR и ISI достоверно не различались в двух возрастных группах. Среднее значение индекса HOMA-IR в 1-й группе составило 2,05±1,28, во 2-й группе – 2,18±1,89; медиана Gutt's ISI в 1-й группе равна 92,48 (69,55; 130,29), во 2-й группе – 101,77 (86,06; 124,68). Выявлена тесная связь возраста с уровнем глюкозы натощак (r=0,35; p=0,008), в то время как с индексами HOMA-IR и Gutt's ISI корреляция не была статистически значимой.

При сравнении параметров ВРС у пожилых людей со значением индекса HOMA-IR <2,5 и со значением HOMA-IR ≥2,5, а также у пожилых лиц со значением Gutt's ISI <103,67 и Gutt's ISI ≥103,67 более низкие показатели ВРС отмечены в подгруппах со значением HOMA-IR ≥2,5 и Gutt's ISI <103,67, однако различия статистически незначимы.

Выявлены тесные прямые корреляции Gutt's ISI с такими показателями, как SDNN (r=0,32; p=0,017), SDANN (r=0,32; p=0,017),RMSSD (r=0,30; p=0,022), TP (r=0,28; p=0,040), VLF (r=0,34; p=0,012), и с RMSSD в положении стоя (r=0,70; p<0,001), в то время как индекс HOMA-IR не имел статистически значимых связей с параметрами ВРС по данным СМ ЭКГ и статистически значимо был связан лишь с одним временны́м параметром (RMSSD) в положении лежа (r=–0,32; p=0,017).

Связь возрастных изменений ВРС и ДТ

Возраст имел достоверную связь с ДТ (r=–0,36; p=0,006). В 1-й группе ДТ была достоверно меньше, чем во 2-й группе (9,72 [9,45; 9,89] усл. ед. против 9,89 [9,60; 10,19] усл. ед.; p<0,001). Пожилые люди с более короткими теломерами имели более низкие значения SDNN, RMSSD, TP, VLF по данным СМ ЭКГ, чем лица той же возрастной группы с более длинными теломерами. Однако различия по данным коротких записей в положении лежа и стоя не достигли статистической значимости (табл. 2). При этом группы были сопоставимы по полу, наличию АГ, ожирения, курению, нарушению липидного и углеводного обмена.

По данным множественного регрессионного анализа, возраст (β=–0,31; p<0,001) и индекс Gutt's ISI (β=0,19; p=0,004) статистически значимо связаны с ДТ при учете индекса HOMA и ФР развития ССО (АГ, курение, ожирение, дислипидемия).

По данным корреляционного анализа, ДТ достоверно связана с SDNN (r=0,32; p=0,025), SDANN (r=0,34; p=0,017), VLF (r=0,26; p=0,033), HF (r=0,39; p=0,003), L/H (r=–0,31; p=0,021). Таким образом, чем короче ДТ, тем ниже симпато-парасимпатический баланс (SDNN), показатель гуморальной регуляции (VLF), также ниже тонус блуждающего нерва (HF) и выше симпатовагальный тонус (L/H).

Связь возрастных изменений ВРС, ИЧ и ДТ

ДТ имеет тесную прямую связь с индексом Gutt's ISI (r=0,44; p=0,001), в то время как с индексом HOMA-IR связь была статистически незначимой (r=0,06; p=0,647).

Мы сравнили параметры ВРС в группе лиц ≥60 лет в зависимости от ДТ и показателей ИЧ. В группе пожилых людей с ИР (индексом HOMA-IR ≥2,5) при наличии коротких теломеров отмечены более низкие значения временны́х и спектральных показателей ВРС по данным СМ ЭКГ, чем при ДТ ≥9,80 усл.ед., однако эти различия

Таблица 2. Сравнение параметров ВРС по данным СМ ЭКГ в группе лиц ≥60 лет с короткими и длинными теломерами

Показатель	Короткие теломеры (n=51)	Длинные теломеры (n=29)	p
SDNN, мс	111,00 (94,00; 126,00)	122,00 (112,00; 122,00)	0,025
SDANN, мс	113,00 (93,00; 132,00)	122,00 (107,00; 147,00)	0,144
RMSSD, мс	16,00 (11,00; 22,00)	22,00 (17,00; 25,00)	0,013
TP, мс^2	15359,00 (11198,00;4474,00)	19405,00 (13595,00;27695,00)	0,053
VLF, мс^2	1176,00 (718,00; 1453,00)	1476,00 (850,00; 1763,00)	0,044
LF, мс^2	493,00 (366,00; 589,00)	545,00 (338,00; 673,00)	0,554
HF, мс^2	103,00 (67,00; 167,00)	193,00 (73,00; 287,00)	0,118
L/H, мс^2	4,33 (2,97; 6,68)	3,50 (1,89; 5,04)	0,113

ВРС – вариабельность ритма сердца; СМ – суточное мониторирование; RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R–R; SDNN – среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных интервалов R–R; SDANN – среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных интервалов R–R за каждые 5 мин 24-часовой записи; TP – TotalPower (полный спектр частот); HF – Highfrequency (мощность высокочастотного компонента); LF – Lowfrequency (мощность низкочастотного компонента); VLF – Verylowfrequency (мощность очень низкочастотного компонента); LF/HF – соотношение низко- и высокочастотных волн.

были статистически незначимы. Тем не менее, по данным 5-минутных записей в положениях лежа и стоя получены статистически значимые различия по показателям TP лежа и стоя, LF лежа и HF стоя. Так, значение TP лежа в группе длинных теломеров с индексом HOMA-IR ≥2,5 (1-я подгруппа) составило 1884,36±855,94 мс^2 против 1243,55±494,55 мс^2 (p=0,041) в группе коротких теломеров с индексом HOMA-IR ≥2,5 (2-я подгруппа), TP стоя: 1577,00±667,42 мс^2 в 1-й подгруппе против 976,64±462,44 мс^2 во 2-й подгруппе (p=0,019); мощность колебаний в диапазоне низких частот (LF) в положении лежа составила 568,00 (416,00; 950,00) в 1-й подгруппе против 349,00 (282,00; 437,00) во 2-й подгруппе при p=0,022. Дельты показателей исходно и в динамике достоверно не различались.

В то же время временны́е и спектральные параметры ВРС достоверно различались между группами коротких и длинных теломеров у лиц ≥60 лет с индексом Gutt's ISI <103,67 по данным СМ ЭКГ. В группе длинных теломеров с индексом Gutt's ISI <103,67 (3-я подгруппа) по данным СМ ЭКГ SDNN равно 130,00 (121,75; 151,50) мс против 106,50 (89,50; 119,00) мс (p=0,001) в группе коротких теломеров с индексом Gutt's ISI<103,67 (4-я подгруппа); SDANN 135,50 (112,75; 135,50) мс в 3-й подгруппе против 106,50 (83,00; 120,00) мс в 4-й подгруппе (p=0,012); временной параметр парасимпатической активности RMSSD составил 22,00 (18,25; 26,50) мс в 3-й подгруппе против 15,50 (13,00; 21,75) мс в 4-й подгруппе (p=0,027); полная мощность колебаний во всех областях спектра TP в 3-й подгруппе равна 22119,00 (16548,00; 30670,00) мс^2 против 13610,00 (9630,25; 17832;75) мс^2 в 4-й подгруппе (p=0,008); мощность колебаний в диапазоне очень низких частот VLF составила 1505,94±582,15 мс^2 в 3-й подгруппе против 1041±554,75 мс^2 в 4-й подгруппе (p=0,009).

В результате многомерного регрессионного анализа ДТ ассоциирована с показателем SDNN и VLF (табл. 3) при учете возраста, пола и индекса Gutt's ISI. При этом, несмотря на то что Gutt's ISI имеет тесную корреляцию с SDNN и VLF, не является независимым предиктором их снижения.

Обсуждение

При анализе параметров ВРС в зависимости от возраста отмечены достоверные различия между группами молодых и пожилых людей. У лиц ≥60 лет без ССЗ были ниже такие временны́е показатели, как RMSSD, отражающий парасимпатическую активность, SDNN, по которому можно судить о симпатико-парасимпатическом балансе, и SDANN, отражающий гуморальную регуляцию, а также ниже мощность всех компонентов спектра ВРС (VLF, LF, HF), что согласуется с данными других авторов и находит патофизиологическое обоснование [2, 4, 5].

Для оценки функциональных резервов вегетативной регуляции мы использовали активную ортостатическую пробу. У пожилых людей вегетативные реакции на ортопробу снижены. Подобные результаты у пожилых людей были получены и другими исследователями. По их мнению, снижение реактивности на ортостатическое воздействие у пожилых людей по сравнению с молодыми явля-

Таблица 3. Многомерный регресионный анализ зависимости длины парметров ВРС SDNN и VLF от пола, возраста, ДТ, индекса ISI

Показатель	β±SE	p	R^2
Модель 1. SDNN— зависимая переменная			
Пол	0,22±0,09	0,014	
Возраст	–0,12±0,01	0,0001	
ДТ	0,21±0,08	0,005	
Gutt's ISI	0,05±0,04	0,613	0,28
Модель 2. VLF – зависимая переменная			
Пол	0,33±0,10	0,012	
Возраст	–0,30±0,10	0,0001	
ДТ	0,29±0,11	0,011	
Gutt's ISI	0,07±0,09	0,474	0,27

SE – стандартная ошибка регрессии; β – коэффициент регрессии; R^2 – коэффициент множественной детерминации.

ется следствием возрастных изменений, наступающих по мере старения на различных уровнях вегетативной регуляции [4, 23].

Таким образом, достоверным изменениям в группе пожилых подверглись практически все временны́е и спектральные показатели ВРС по данным СМ ЭКГ, в то время как по данным 5-минутных записей, достоверные различия в покое и после проведения ортопробы были выявлены лишь для двух спектральных показателей TP и HF. Возможно, это связано с небольшим размером изучаемых выборок. Наличие указанных изменений достоверно связано с увеличением возраста.

Одним из важнейших результатов нашей работы можно считать обнаружение независимой прямой связи между ДТ и параметрами ВРС: SDNN и VLF. Поэтому мы предположили, что возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца могут быть связаны с клеточным старением нейронов ВНС и КМЦ, однако механизм этой связи до конца не изучен.

Так, с возрастом в ВНС на молекулярно-клеточном уровне происходят снижение концентрации норадреналина и ацетилхолина, увеличение чувствительности к ним миокарда, дегенерация части нейронов и замещение их глией, деградация 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%. Изменяется функциональная активность нервной системы. Происходит снижение скорости распространения возбуждения по нервным волокнам, замедляется синаптическое проведение. По мере старения в миокарде происходят изменения, приводящие к снижению чувствительности КМЦ к влияниям ВНС. Так, с возрастом уменьшается общее количество КМЦ. В возрасте от 30 до 70 лет в миокарде желудочков человека погибает до 35% КМЦ. Важным является уменьшение количества клеток, осуществляющих функцию автоматизма в синусном узле. В возрасте старше 75 лет синусный узел может содержать менее 10% нормального количества клеток – водителей ритма [23, 24]. 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 ДТ в них с возрастом. В миокарде также есть популяция КМЦ, способных к пролиферации. M. Terai и соавт. удалось установить, что с возрастом как в КМЦ, так и в клетках-предшественниках наблюдается уменьшение ДТ. У мышей с короткими теломерами выявлены снижение нейрогенеза в зубчатой извилине головного мозга и гибель нейронов коры лобной доли, а со стороны ССС – снижение массы миокарда ЛЖ. Поэтому ДТ может быть маркером биологического возраста ВНС и миокарда.

ИР является одним из факторов в развитии ускоренного старения организма [14]. Считается, что с возрастом уровень инсулина постепенно растет, что связано со снижением его клиренса. Одновременно возрастает степень ИР, что сопровождается неуклонным увеличением концентрации глюкозы. Наиболее существенные изменения проявляются в возрасте старше 60 лет [25, 26]. Влияние инсулина на генетический аппарат клетки модулируется внутриклеточным метаболизмом глюкозы. Избирательность влияния гормона на отдельные гены обусловлена, вероятно, существованием специальных инсулиночувствительных элементов ДНК, активирующих промоторы таких генов. В результате происходят накопление молекулярных повреждений и старение организма в целом [8].

С целью выявления снижения ИЧ мы использовали индексы HOMA-IR и Gutt's ISI, так как существуют данные о разной чувствительности этих индексов. Так в исследовании, выполненном Isao Saito и соавт., параметры ВРС, отражающие парасимпатическую активность, имели прямую связь с Gutt's ISI в отсутствие связи с индексом HOMA-IR. Авторы исследования объяснили полученные результаты тем, что HOMA-IR отражает чувствительность печени к инсулину, в то время как индекс Gutt's ISI – чувствительность к инсулину печени и периферических тканей и, по данным исследований, в большей степени ассоциирован с «золотым стандартом» измерения чувствительности к инсулину: эугликемическим гиперинсулиновым «клэмп»–тестом [20].

При сравнительной оценке состояния углеводного обмена в двух возрастных группах достоверных различий значений HOMA-IR и Gutt's ISI не выявлено. В то же время значения индекса HOMA-IR в обеих группах были менее 2,5, что, вероятно, обусловливает отсутствие повреждающего действия инсулина на генетический аппарат клеток ВНС и миокарда и служит объяснением отсутствия связи со снижением показателей ВРС. При анализе параметров ВРС у пожилых со снижением ИЧ по значениям индексов HOMA-IR ≥2,5 и Gutt'sI SI ≥103,67 по сравнению с пожилыми людьми с HOMA-IR <2,5 и Gutt's ISI <103,67 не было выявлено достоверных различий. Снижение чувствительности к инсулину является начальным этапом нарушения углеводного обмена и может не приводить к старению ВНС и снижению вегетативной регуляции ритма сердца. Кроме того, в отличие от нашей работы, большинство исследований по изучению связи снижения ИЧ с параметрами ВРС проводились у пациентов, страдающих СД.

Нами также изучена связь возрастных изменений ВРС и снижения ИЧ в зависимости от ДТ. Оказалось, что у пожилых людей со сниженной ИЧ по индексу Gutt's ISI

наличие коротких теломеров ассоциировано с более низкими значениями ВРС. При этом лица с длинными теломерами, несмотря на снижение индекса Gutt's ISI, имели более высокие показатели ВРС.

Заключение

В результате данной работы выявлена связь возрастных изменений вариабельности ритма сердца с маркером клеточного старения – длиной теломеров. Более короткие теломеры у лиц в возрасте ≥60 лет без сердечно-сосудистых заболеваний ассоциированы со снижением тонуса вегетативной нервной системы и относительным преобладанием симпатической регуляции по данным анализа вариабельности ритма сердца. Снижение чувствительности к инсулину в отсутствие выраженных нарушений обмена глюкозы у лиц пожилого и старческого возраста не связано с возрастными изменениями вариабельности ритма сердца. В то же время наличие длинных теломеров при снижении инсулиночувствительности предполагает наличие более высоких значений параметров вариабельности ритма сердца.

Кроме того, по данным нашего исследования выявлено наличие связи параметров вариабельности ритма сердца с индексом Gutt's ISI, однако с широко распространенным показателем инсулинорезистентности – индексом HOMA-IR – достоверной связи получено не было.

Сведения об авторах:

Плохова Е. В. – н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва; н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва.

Дудинская Е. Н. – к.м.н., н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва; зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва.

Ткачева О. Н. – д.м.н., проф., руков. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва; директор ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

Стрельцова Л. И. – врач отделения функциональной диагностики; соискатель на степень к.м.н. в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.

Бойцов С. А. – д.м.н., проф., директор Центра.

Отдел изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний

Акашева Д.У. – к.м.н., вед.н.с. отдела.

Стражеско И. Д. – к.м.н., вед.н.с. отдела.

E-mail: liana.streltsova@gmail.com

Information about the author:

Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Liana I. Streltsova – cardiologist.

E-mail: liana.streltsova@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lakatta E. G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation 2003;107:139–146.
2. Korkushko O. V., Pisaruk A. V., Lishnevskaya V. Y. Age and pathological changes of daily heart rate variability. Vestnik aritmologii 1999;14:30–33. Russian (Коркушко О. В., Писарук А. В., Лишневская И. Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма. Вестник аритмологии 1999;14:30–33).
3. Lehrer P. M., Gevirtz R. Heartratevariabilitybiofeed back: how and why doesit work? Front Psychol 2014;5:756.
4. Baevsky R. M. Evaluation of adaptive capacity of the organism and the risk of disease. Moscow, Medicine Publ. 1997; p. 265. Russian (Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 265 с).
5. Korkushko O. V. Cardiovascular system and aging. Moscow: Medicine Publ. 1983; 176 p. Russian (Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст. – М.: Медицина, 1983. 176 с.).

6. Farell M. T., Camm A. J. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. Am J Cardial 1990;66:1049–1054.
7. Shimokata H., Muller D. C., Fleg J. L. et al. Age as independent determinant of glucoseintolerance. Diabetes 1991;40:44–51.
8. Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Shestakova M. V., et al. Telomere length and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Mellitus 2014;3:31–38. Russian (Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Шестакова М. В. и др. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2014;3:31–38).
9. Mikhelson V. M., Gamaley I. A. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals. Curr Aging Sci 2012;5 (3):203–208.
10. Plohova E. V., Akasheva D. U., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D. Age-related remodeling of the left ventricle: is there a connection to the cellular aging? Cardiovascular therapy and prevention 2015;14 (2):52–57. Russian (Плохова Е. В., Акашева Д. У., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(2):52–57).
11. Zalli A., Carvalho L. A., LinJ., et al. Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111 (12):4519–4524.
12. Eitan E., Hutchison E. R., Mattson M. P. Telomere Shortening in Neurological Disorders: An Abundance of Unanswered Questions. Trends Neurosci 2014;37 (5):256–263.
13. Terai M., Izumiyama-Shimomura N., Aida J. et al. Association of telomere shortening in myocardium with heart weight gain and cause of death. Scientific Reports 2013;3(2401):1–8.
14. Shestakova M.V., Breskina O.Ju. Insulinresistance: pathophysiology, clinicalsymptoms, treatment. Diabetes Mellitus 2002;4 (10):523–527. Russian (Шестакова М. В., Брескина О. Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. Сахарный диабет. 2002;4 (10):523–527).
15. Korkushko O. V., Shatilo V. B., Pisaruk A. V., Chizhova V. P. The state of autonomus regulation of cardiovascular system at insulin resistance and impared glucose tolersnce in practically healthy people older than 60 years. Ukranian therapeutic journal 2010;10:5–11. Russian (Коркушко О. В., Шатило В. Б., Писарук А. В., Чижова В. П. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к углеводам у практически здоровых людей старше 60 лет. Украинский терапевтический журнал 2010;10:5–11).
16. Saito I., Hitsumoto S., Maruyama K., Nishida W. Heart Rate Variability, Insulin Resistance, and Insulin Sensitivity in Japanese Adults: The Toon Health Study. J Epidemiol 2015;25 (9):583–591.
17. Erez E., Emmette R. H., Mark P. M. Telomere Shortening in Neurological Disorders: An Abundance of Unanswered Questions. Trends Neurosci 2014;37 (5):256–263.
18. Cawthon R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acids Res 2002;30 (10):e47.
19. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V. 6th edition, Moscow. 2013. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред.И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Изд. 6-е. М., 2013).
20. Hedblad B., Nilsson P., Janzon L., Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden. Diabet Med 2000;17:299–307.
21. Rjabykina G. V. ECG monitoring with the analysis of heart rate variability. Moscow: Medpraktika-M. 2005:224 p. Russian (Рябыкина Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: «Медпрактика-М». 2005:224с).
22. Barantke M., Krauss T., Ortak J. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:1296–1303.
23. Kurjanova E. V. Autonomic regulation of the heart rate: results and prospects of research: monograph. 2nded., rev. and add. Astrakhan: The publishing house «Astrakhan University» 2011; 139 p. Russian (Курьянова Е. В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография. 2-е изд., испр. и доп. Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет»,2011: 139 с.).
24. Kishkun A. A. Age and pathological changes of daily heart rate variability. M.: 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; 529–533 р).
25. Kononenko I. V., Smirnova O. M. Insulinresistanceanditscor rectionin T2 DM. Lechashhij vrach 2006;2:18–22. Russian (Кононенко И. В., Смирнова О. М. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа. Лечащий врач 2006;2:18–22).
26. Hollenbeck C. B., Haskell W., Rosenthal M., Reaven G. M. Effect of habitualphysical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. J Am Geriatr Soc 1984;33:273–277.

Поступила 19.09.16 (Received 19.09.16)