

Пыхтина Валентина Сергеевна

**Связь функции почек с состоянием артериальной
стенки, длиной теломер, активностью теломеразы,
маркерами воспаления и окислительного стресса у лиц без
хронической болезни почек и клинических проявлений
атеросклероза**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинский наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

заведующая кафедрой кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор

Виллевалде Светлана Вадимовна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019г в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте: www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия	ФБГ	– фибриноген
АГП	– антигипертензивные препараты	ФГБУ	– Федеральное государственное
АЛТ	– аланинаминотрансфераза	«НМИЦ ПМ»	бюджетное учреждение
АСБ	– атеросклеротические бляшки		«Национальный медицинский
АСТ	– аспартатаминотрансфераза		исследовательский центр
АТ II	– ангиотензин II		профилактической медицины»
АТЛ	– активность теломеразы	ХБП	– хроническая болезнь почек
АУ	– альбуминурия	ХВ	– хроническое воспаление
БЦА	– брахиоцефальные артерии	ХС	– холестерин
вчСРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок	ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ГГН	– гипергликемия натощак	ЭКГ	– электрокардиография
ГН	– гликемия натощак	ЭхоКГ	– эхокардиография
ГХС	– гиперхолестеринемия	СКД-ЕPI	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ДАД	– диастолическое артериальное давление	EUROPA	– The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators
ДИ	– доверительный интервал	НОМА1-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance 1
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота	НОPE	– Heart Outcomes Prevention Evaluation
ДТ	– длина теломер	NCEP ATP III	– The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
ДТЛ	– длина теломер лейкоцитов	PROGRESS	– Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
ИМТ	– индекс массы тела		
КИМ	– комплекс интима-медиа		
ЛВП	– липопротеины высокой плотности		
ЛНП	– липопротеины низкой плотности		
МДА	– малоновый диальдегид		
ОС	– окислительный стресс		
ОХС	– общий холестерин		
ОШ	– отношение шансов		
ПЦР	– полимеразная цепная реакция		
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система		
РНК	– рибонуклеиновая кислота		
САД	– систолическое артериальное давление		
СД2	– сахарный диабет 2 типа		
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации		
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны		
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания		
ТГ	– триглицериды		
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа		
усл.ед.	– условные единицы		

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние годы в мире отмечается устойчивый рост численности пожилого населения (Бикбов Б.Т. и др., 2009).

ССЗ по-прежнему остаются основной причиной смерти у лиц пожилого возраста. Субстратом для развития ССЗ с возрастом являются изменения в артериальной стенке: эндотелиальная дисфункция, усиление жесткости артериальной стенки, атеросклероз (Brunet P, et al., 2011). ХБП является дополнительным фактором риска ССЗ (Schiffrin EL, et al., 2007) и ассоциируется с преждевременным сосудистым старением (Stenvinkel P, et al., 2013). Показатели СКФ, АУ, мочевины, характеризующие функцию почек, вносят индивидуальный вклад в повышении риска ССЗ у пациентов с ХБП. По данным литературы риск ССЗ повышается уже на ранних этапах ухудшения функции почек, что, вероятно, связано с изменениями в артериальной стенке. В настоящее время уровень мочевины рассматривается не только как индикатор, характеризующий функцию почек, но и как показатель, связанный с метаболическими нарушениями (Erçin CN, et al., 2016). Повышение уровня мочевины может запускать проатерогенные механизмы и способствовать развитию инсулинорезистентности (D'Apollito M, et al., 2015).

Важными патогенетическими механизмами, приводящими к повреждению почек и ухудшению их функции, являются ОС и ХВ, которые усиливаются с возрастом (Csiszar A, et al., 2007; Vlassara H, et al., 2009). Для поддержания целостности структуры почек работают механизмы репарации (Schmitt R, et al., 2008), обусловленные репликативной способностью тканей, которая в значительной степени может быть связана с ДТ (Wills LP, et al., 2011). Теломеры – это концевые участки хромосом, которые защищают ДНК от повреждения. С каждым клеточным циклом ДТ укорачивается (Verdun RE, et al., 2007). ДТ в значительной степени генетически детерминированный параметр. Укорочение ДТ ускоряется под влиянием ОС и ХВ (Von Zglinicki T., 2002). ДТ регулируется ферментом теломеразой, которая поддерживает их целостность (Greider CW, et al., 1985). Наиболее доступным методом оценки ДТ является определение относительной ДТЛ, которая косвенным образом отражает ДТ в других тканях. Показано, что «короткая» ДТЛ связана с ухудшением функции почек у людей, страдающих ССЗ (Melk A, et al., 2000; Lauren PW, et al., 2011). Связь ДТЛ и АТЛ с

возраст-ассоциированным снижением функции почек у относительно здоровых людей не изучена.

В ряде исследований (HOPE, EUROPA, PROGRESS) было показано, что иАПФ обладают независимо от антигипертензивного, нефропротективным, кардиопротективным и вазопротективным действием. Периндоприл, в частности, демонстрирует благотворное влияние на продолжительность жизни (Fox KM, 2003; Campbell DJ, 2006). В единичных экспериментальных работах была отмечена способность иАПФ повышать АТЛ и поддерживать ДТЛ. Поскольку ДТЛ определяет способность тканей к репарации повреждений, ее поддержание может способствовать сохранению нормального функционального состояния как почек, так и артериальной стенки. Эти данные требуют дальнейших клинических исследований.

Остается не изученным вопрос о связи функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без ХБП и ССЗ, а также связь функции почек с репликативным клеточным старением, ОС и ХВ у этой группы лиц.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь показателей функции почек с состоянием артериальной стенки, ДТЛ, АТЛ, маркерами ХВ и ОС у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза.

Задачи исследования

1. Исследовать связь показателей функции почек с параметрами артериальной стенки у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах.
2. Оценить наличие и характер взаимосвязи уровня мочевины с показателями метаболического статуса у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах.
3. Изучить взаимосвязь функции почек с маркерами ХВ и ОС у этих групп лиц.
4. Определить наличие и характер взаимосвязи между показателями функции почек, ДТЛ и АТЛ у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах.
5. Изучить влияние терапии периндоприлом на маркеры ХВ, ОС и АТЛ у лиц с АГ.

Научная новизна

Впервые у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах оценивалась взаимосвязь показателей функции почек с параметрами артериальной стенки. Выявлено, что уровни мочевины $>5,3$ ммоль/л и АУ ≥ 10 мг/сут.

увеличивают вероятность утолщения ТКИМ у людей старшей возрастной группы (средний возраст $61,5 \pm 8,8$ лет). Установлено, что уровень мочевины положительно связан с показателем углеводного обмена – индексом НОМА1-IR, значение данного показателя $\geq 2,5$ увеличивает вероятность обнаружения уровня мочевины $> 5,3$ ммоль/л в группе младшего возраста и снижает такую вероятность в группе старшего возраста. При изучении связи показателей функции почек с маркерами ХВ только в старшей возрастной группе выявлена ассоциация уровня АУ с содержанием ФБГ в плазме крови. Впервые проведено исследование взаимосвязи показателей функции почек с маркерами репликативного клеточного старения: ДТЛ и АТЛ. Установлено, что «короткая» ДТЛ увеличивает вероятность выявления АУ ≥ 10 мг/сут. в группе старшего возраста. В группе пациентов с АГ впервые изучено влияние терапии периндоприлом на АТЛ. Достоверной динамики АТЛ на фоне терапии периндоприлом в течении 12 мес. отмечено не было.

Практическая значимость

Работа отражает трансляционные подходы в клинической медицине и показывает важность определения уровня АУ и мочевины в сыворотке крови у мужчин старше 45 лет и женщин старше 55 лет для разработки стратегии профилактики субклинических изменений артериальной стенки и развития ССЗ. Выявленные закономерности позволяют использовать определение ДТЛ и уровня ФБГ для выделения групп лиц, склонных к раннему повреждению почек и требующих проведения первичной профилактики ХБП. Продемонстрировано значение уровня мочевины в сыворотке крови не только как индикатора функции почек, но и как параметра, связанного с углеводным обменом, что служит основанием для проведения дальнейших исследований данной проблемы.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 11 февраля 2016г на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в т.ч. 8 статей в журналах, включенных в Перечень ВАК РФ. Основные положения диссертации доложены в виде докладов на научно-практической конференции с международным

участием «Профилактика 2015» (Москва, 2015), конгрессе Ассоциации по исследованию артериальной структуры и физиологии «Artery 2013» (Лондон 2013), 24-ом ежегодном конгрессе по артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний «Hypertension 2014» (Афины, 2014).

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 123 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, состоящего из 10 отечественных и 297 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования и образцы первичной документации одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Исследование состояло из 3 этапов: 1 этап – отбор участников в исследование, 2 этап (одномоментный) - изучение связи функции почек с состоянием артериальной стенки, ДТЛ, АТЛ, ХВ и ОС; 3 этап (проспективный) – изучение влияния терапии периндоприлом на маркеры ХВ, ОС и АТЛ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 25-75 лет с отсутствием клинических проявлений ССЗ, не имеющие диагностических критериев ХБП, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения. Не включались в исследование лица с наличием в анамнезе острой почечной недостаточности, воспалительных заболеваний почек, мочекаменной болезни; лица с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или СКФ <90 мл/мин/1,73 м² с АУ ≥ 30 мг/сут.); с клиническими проявлениями атеросклероза: ишемической болезнью сердца, включая инфаркт миокарда; цереброваскулярной болезнью, включая инсульт; облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей; с АГ3 степени (САД ≥180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥110 мм рт.ст.); с СД; лица, регулярно принимающие любые лекарственные препараты; а также любые другие состояния или заболевания, при которых участие человека в исследовании явилось нежелательным.

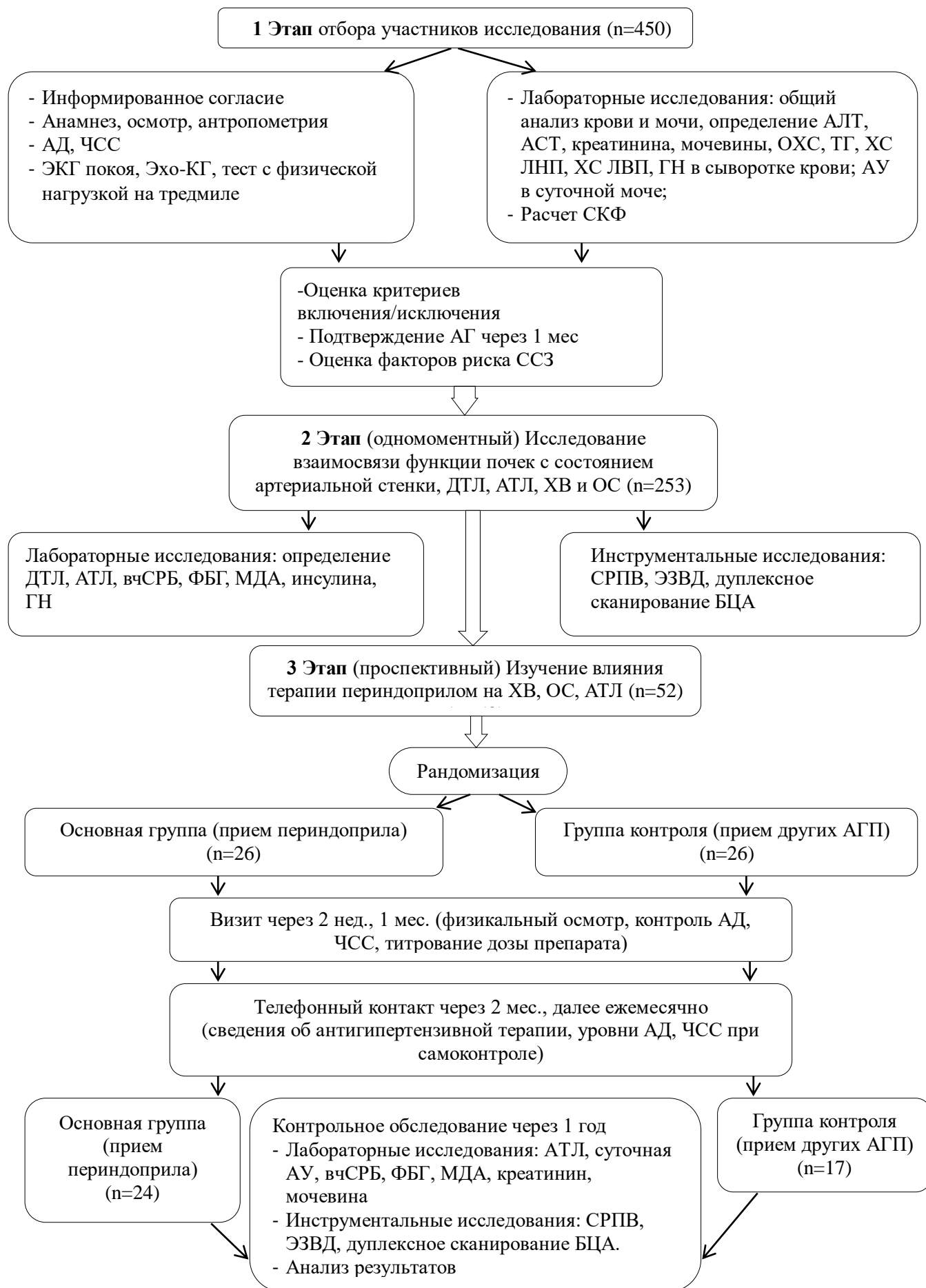


Рис. 1 Общая схема исследования.

1 этап – отбор участников исследования.

На данном этапе обследовано 450 человек, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России для профилактического консультирования, из которых в исследование включены 253 человека.

Проводили сбор анамнеза, изучение медицинской документации, физикальный осмотр с антропометрией, оценку ЧСС и АД, ЭКГ покоя, Эхо-КГ и тест с физической нагрузкой на тредмиле, лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи, определение АУ в суточной моче, биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП.

Для выявления ХБП проводился расчет СКФ и оценка суточной АУ. В исследование включались участники с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин/1.73м², АУ <30 мг/сут.) или мягким нарушением функции почек (СКФ 60-89 мл/мин/1.73м², АУ <30 мг/сут.). Для исключения СД2 определяли уровень ГН в плазме венозной крови, при уровне ГН ≥ 7 ммоль/л участник исключался из исследования. При уровне ГН 6,1-6,9 ммоль/л проводился пероральный глюкозотолерантный тест, если уровень глюкозы был $\geq 11,1$ ммоль/л, участник также исключался из исследования.

Участникам с повышенными цифрами АД проводилась повторная оценка АД через 1 мес. АГ устанавливалась при САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. на 2-х визитах.

Проводилась оценка факторов риска ССЗ: АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.), ГХС (ОХС $>5,0$ ммоль/л), абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин), курение, ГГН (уровень ГН $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л).

2 этап – одномоментное исследование по оценке взаимосвязи функции почек с состоянием артериальной стенки, ДТЛ, АТЛ, маркерами ХВ и ОС.

Участники, удовлетворившие критериям включения, допускались ко 2 этапу исследования (n=253). Были выполнены лабораторные исследования: определение ДТЛ и АТЛ (маркеров репликативного клеточного старения), уровней вчСРБ и ФБГ (показателей ХВ), МДА (маркера ОС), инсулина, а также проводились инструментальные обследования для оценки субклинических изменений артериальной стенки: измерение СРПВ, исследование ЭЗВД, дуплексное сканирование БЦА с оценкой ТКИМ и выявлением АСБ.

3 этап – проспективное наблюдение за больными АГ, принимающими периндоприл. Исследование открытое, рандомизированное, продолжительность 12 мес.

52 пациента из 253 обследованных на 2 этапе, у которых была впервые выявлена АГ 1-2 ст., были рандомизированы в 2 равные группы с использованием электронной таблицы случайных чисел. Пациентам первой группы (n=26) был рекомендован периндоприл в стартовой дозе 5 мг, второй группы (n=26) – антигипертензивная терапия с использованием любых классов препаратов за исключением блокаторов РААС (бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, диуретики). Исследованием были предусмотрены очные визиты в клиническом центре через 2 нед., 1 мес., на которых проводился физикальный осмотр, измерение уровней АД, ЧСС, контроль приверженности к терапии. При не достижении целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. проводилось титрование доз препаратов. В группе терапии периндоприлом допускалось добавление диуретика (индапамид в дозе 1,5 или 2,5 мг). В дальнейшем ежемесячно контролировались проводимая антигипертензивная терапия и показатели АД и ЧСС (самоконтроль). При необходимости осуществлялась коррекция лечения на приеме врача-кардиолога. В группе терапии периндоприлом регулярным считался постоянный прием препарата минимум 8 месяцев. Обязательным являлся прием препарата в течение 3 мес. до и на момент визита через 12 мес.

Через 12 мес. исследование завершили 24 человека в группе периндоприла и 17 человек в группе других АГП. Оценивались исходы (случаи развития любых заболеваний, в т.ч. и ССЗ) и суррогатные конечные точки (АТЛ, показатели ОС, ХВ, параметры, определяющие функцию почек и состояние сосудистой стенки). Выполнялись следующие исследования: определение АТЛ, уровня креатина в сыворотке крови, с расчетом СКФ, мочевины, ФБГ, вчСРБ, МДА, исследование уровня АУ в суточной моче, а также оценка ЭЗВД, СРПВ и исследование БЦА.

Лабораторные методы исследования

Содержание креатинина в сыворотке определяли на анализаторе «Konelab 20» фирмы «Thermo» с помощью набора реагентов «NemosII».

СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕPI.

Концентрацию мочевины, уровни АЛТ, АСТ, ОХС, ТГ, ХС ЛВП и ГН в сыворотке крови определяли на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реагентов «DiaSys» (Германия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле $ХС\ ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$, где $ТГ/2,2 = ХС\ ЛОНП$

Уровень инсулина натощак определяли радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic). Инсулинорезистентность тканей оценивали по индексу HOMA1-IR, который рассчитывался по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Наличие инсулинорезистентности констатировалось при индексе HOMA1-IR $\geq 2,5$.

Содержание альбумина в суточной моче определяли на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реактивов «DiaSys» (Германия) иммунотурбодиметрическим методом.

Уровень ФБГ в плазме определяли на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» с помощью набора реактивов «HemosIL».

МДА в плазме крови определяли фотометрическим методом.

Определение ДТЛ проводили на геномной ДНК методом ПЦР в реальном времени по модифицированной методике Sawthon R.M. (2002г.). Геномную ДНК выделяли из замороженной крови с ЭДТА при помощи набора Qiagen DNA blood mini kit. Концентрацию ДНК определяли при помощи прибора Nanodrop ND-1000. Одновременно с оценкой количества ДНК с теломерной последовательностью в геноме, проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ. В качестве реперной точки использовалась геномная ДНК из клеточной линии НЕК.

АТЛ определяли в чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови с помощью теломеразной ПЦР в реальном времени на приборе CFX-96

Инструментальные методы исследования

Измерение АД проводилось в положении сидя не менее 2 раз с интервалом не менее 1 минуты (при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. проводилось дополнительное измерение АД) по методу Короткова с помощью калиброванного сфигмоманометра с использованием плечевой манжеты, NEM-7200 M3, Omron Healthcare, Япония.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась с помощью ультразвукового аппарата iE-33 фирмы PHILIPS Medical Systems.

Регистрация ЭКГ покоя выполнялась с помощью электрокардиографа SCHILLER CARDIOOVIT AT-10 в 12 отведениях.

Проба с физической нагрузкой на тредмиле для исключения ишемии миокарда проводилась по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER).

СРПВ определяли методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). За нормальные значения СРПВ принимали показатели ≤ 10 м/с (Van Bortel L, et al., 2012).

Дуплексное сканирование БЦА: Измерение ТКИМ задней стенки общей сонной артерии проводили на ультразвуковом приборе PHILIPS iU22 (Нидерланды) с помощью специального приложения программы Q-LAB в В-режиме и датчика с частотой излучения 2-2,5 МГц. Наличие АСБ идентифицировалось при ТКИМ $\geq 1,3$ мм для общей сонной артерии или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или на 50% от значения близлежащего участка КИМ (Mancia G, et al., 2007). Нормальным значением ТКИМ считалось $< 0,9$ мм. Измерение ТКИМ выполняли в автоматическом режиме.

ЭЗВД исследовали на ультразвуковом приборе PHILIPS iU22 (Нидерланды) использовали пробу с реактивной гиперемией (Celermajer DS, 1992). Нормальное значение показателя прироста диаметра плечевой артерии $\geq 10\%$.

Статистический анализ

Данные обрабатывали и анализировали с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в виде $M \pm SD$ – для количественных показателей с нормальным распределением, $Me [25\%;75\%]$ или $M \pm m$ для параметров с ненормальным распределением. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) и U-критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Частота распространения признаков по группам сравнивалась при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводились корреляционный анализ Спирмена, многофакторный линейный регрессионный и логистический анализ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика участников исследования

В исследование включено 253 человека, средний возраст – $50,1 \pm 13,7$ лет, из них 172 (68%) женщины и 81 (32%) мужчина. Общая группа была разделена на 2 возрастные группы: группа «младших» ($n=136$) и группа старших ($n=117$). Критерием деления был возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин (согласно NCEP ATP III). Средний возраст

в группе «младших» – 40,3±8,6 лет, в группе «старших» – 61,5±8,8 лет. По соотношению мужчин и женщин группы были сопоставимы (p=0,136) (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
Возраст, годы (M±SD)	50,1±13,7	40,3±8,6	61,5±8,8	<0,001
Мужчины, %, (n)	32 (81)	27,9 (38)	36,8 (43)	0,136
Курящие, % (n)	16,6 (42)	20,6 (28)	11,9 (14)	0,063
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	26,8±4,9	26,2±5,2	27,5±4,4	0,044
ИМТ>30 кг/м ² , %, n	20,9 (53)	20,6 (28)	21,4 (25)	0,879
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,65±1,12	5,39±0,96	5,94±1,22	<0,001
Наличие ГХС, % (n)	65,6 (166)	59,6 (81)	72,7 (85)	0,029
ГН, ммоль/л (M±SD)	5,25±0,56	5,16±0,55	5,36±0,56	0,007
Наличие ГГН, % (n)	9,1 (23)	6,6 (9)	12 (14)	0,141
САД, мм рт.ст. (M±SD)	124,1±16,5	119,9±15,1	128,9±16,8	<0,001
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	77,3±9,7	76,9±10,2	77,6±16,8	0,627
Наличие АГ, % (n)	20,5 (52)	14,7 (20)	27,4 (32)	0,009
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	85,1±14,8	81,6±14,6	89,2±12,9	<0,001
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	5,5±1,5	5,2±1,3	5,9±1,3	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ² (M±SD)	75,3±7,3	85,9±10,5	68,7±4,32	<0,001
АУ, мг/сут, Me [25%;75%]	8(5-14)	7(5-12)	9,5(5-16)	0,014
СРПВ, м/с (M±SD)	8,4±2,2	7,76±1,9	9,2±2,1	<0,001
ТКИМ, мм (M±SD)	0,72±0,18	0,63±0,13	0,84±0,17	<0,001
АСБ, n (M±SD)	0,89±1,34	0,30±0,73	1,60±1,55	<0,001
ЭЗВД, % (M±SD)	11,1±3,4	11,7±3,4	10,4±3,2	0,003

Примечание: p – достоверность различий между группами «младших» и «старших»;

% (n) – доля лиц от общей численности группы и число лиц.

Показатели функции почек и состояния артерий в группах «младших» и «старших» существенно различались. В группе «старших» отмечались достоверно более высокие уровни креатинина (p<0,001), мочевины (p<0,001), АУ (p=0,014) и более низкая СКФ (p<0,001). В группе «старших» отмечались также достоверно более высокие значения СРПВ (p<0,001), большие показатели ТКИМ (p<0,001), АСБ (p<0,001) и более низкие значения ЭЗВД (p=0,003), чем в группе «младших»

Связь показателей функции почек с состоянием артериальной стенки

Корреляционный анализ выявил, что в группе «младших» только СКФ имела достоверную связь средней силы с показателями: СРПВ (r=-0,21; p=0,01), ТКИМ (r=-0,21; p=0,02), АСБ (r=-0,27; p<0,01). В группе «старших» была найдена связь АУ с

СРПВ ($r=0,21$; $p=0,02$), ТКИМ ($r=0,26$; $p<0,01$), АСБ ($r=0,28$; $p<0,01$), ЭЗВД ($r=-0,30$; $p<0,01$), а также уровня мочевины с ТКИМ ($r=0,16$; $p=0,04$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ в группе «младших» не подтвердил наличие независимой связи СКФ с параметрами артериальной стенки. Обнаружены независимые положительные связи САД с СРПВ ($\beta=0,030$; $p=0,041$), наличием АСБ ($\beta=0,013$; $p=0,034$), ТКИМ ($\beta=0,003$; $p<0,001$), а также ОХС с СРПВ ($\beta=0,520$; $p=0,021$), ТКИМ ($\beta=0,036$; $p=0,017$).

В группе «старших» обнаружена независимая положительная связь ТКИМ с уровнем мочевины ($\beta=0,023$; $p=0,017$) и тенденция к связи с АУ ($\beta=0,001$; $p=0,081$). При анализе традиционных факторов риска ССЗ параметр ТКИМ оказался независимо связан с ИМТ ($\beta=0,008$; $p=0,037$), а СРПВ ($\beta=0,040$; $p=0,007$) и ЭЗВД ($\beta=-0,048$; $p=0,033$) – с САД.

Результаты логистического регрессионного анализа в группе «старших» представлены в таблице 2.

Таблица 2

Связь ТКИМ $\geq 0,9$ мм с показателями функции почек в группе «старших»

Модель 1 Объясняющие переменные: ИМТ >30 кг/м ² , мочевина, наличие АГ, пол, ГГН					
Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
Мочевина $>Me$	0,772 \pm 0,412	3,536	0,047	2,16	0,97-4,84
Наличие АГ	0,859 \pm 0,401	4,048	0,035	2,39	1,02 -2,54
Модель 2 Объясняющие переменные: ИМТ >30 кг/м ² , АУ, наличие АГ, пол, ГГН					
Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	ОШ	95% ДИ
АУ ≥ 10 мг/сут	0,963 \pm 0,439	3,792	0,045	2,31	1,14 -6,77
Наличие АГ	0,865 \pm 0,421	4,050	0,035	2,47	0,98-5,32

Таким образом, уровни мочевины в сыворотке крови и АУ проявили себя в качестве показателей, имеющих взаимосвязь с состоянием артериальной стенки, в частности с ТКИМ в старшей возрастной группе. По данным литературы повышение мочевины способствует усугублению атерогенеза, за счет усиления ОС и инактивации антиатеросклеротического фермента – простагландин Е2-синтазы. Связь ТКИМ, маркера атеросклеротических и возраст-ассоциированных изменений, с уровнем АУ, можно объяснить тем, что с возрастом наблюдается изменение в эндотелиальном слое: нарушаются межэндотелиальные связи, увеличивается число апоптозов эндотелиальных

клеток, а также снижаются репаративные возможности эндотелия. Эти изменения лежат в основе повышения проницаемости почечного фильтра.

Связь уровня мочевины с показателями метаболического статуса

Интерес к изучению данной взаимосвязи у относительно здоровых людей разных возрастных групп возник в связи с обнаружением в настоящем исследовании повышенного уровня мочевины у лиц без ХБП, а также связи уровня мочевины с состоянием артериальной стенки.

Сравнение младшей и старшей возрастных групп выявило достоверные различия по ИМТ, окружности талии, наличию абдоминального ожирения, АГ, ГХС, уровням САД, АСТ, АЛТ, мочевины, ГН, ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Группы статистически не различались по частоте ожирения, ГГН, индексу НОМА1-IR, уровню ХС ЛВП (таблица 3).

Таблица 3

Метаболический статус у лиц младшего и старшего возраста

Показатель	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	26,8±4,9	26,2±5,2	27,5±4,4	0,044
ИМТ >30 кг/м ² , %, n	20,9 (53)	20,6 (28)	21,4 (25)	0,879
Окружность талии, см (M±SD)	87±14,2	84,1±13,9	90,3±13,9	<0,001
Абдоминальное ожирение, %, n	50,4 (127)	43,7 (59)	58,1 (68)	0,023
АЛТ, Е/л (M±SD)	27,4 20,3	24,9±20,3	30,3±19,9	0,034
АСТ, Е/л (M±SD)	23,0±9,7	21,1±8,7	25,4±10,4	<0,001
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	5,5±1,5	5,2±1,3	5,9±1,6	<0,001
ГН, ммоль/л (M±SD)	5,25±0,56	5,16±0,55	5,36±0,56	0,007
ГГН, % (n)	9,1 (23)	6,6 (9)	12 (14)	0,141
Индекс НОМА1-IR (M±SD)	11,1±3,4	2,03±1,45	2,30±2,05	0,271
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,65±1,12	5,39±0,96	5,94±1,22	<0,001
ГХС, % (n)	65,6 (166)	59,6 (81)	72,7 (85)	0,029
ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,88 1,04	3,6±0,9	4,1±1,1	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,25 0,31	1,26±0,31	1,24±0,32	0,680
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,31 0,64	1,05±0,63	1,24±0,64	0,017

Примечание: p – достоверность различий между группами «младших» и «старших»;

% (n) – доля лиц от общей численности группы и число лиц; ↑Индекс НОМА1-IR – значение показателя $\geq 2,5$.

Корреляционный анализ показал, что в группе «младших» уровень мочевины был статистически значимо положительно связан с ГН (r=0,195; p=0,023), ХС ЛПН (r=0,201; p=0,019), ОХС (r=0,198; p=0,021), ОТ (r=0,227; p=0,008), а в группе «старших» - только с индексом НОМА1-IR (r=0,271; p=0,007).

При многофакторном регрессионном анализе обнаружена независимая положительная связь уровня мочевины с индексом HOMA1-IR как в общей группе обследованных ($\beta=0,150$; $p=0,026$), так и в группе «старших» ($\beta=0,186$; $p=0,042$). В группе «младших» достоверной связи этих показателей не наблюдалось.

По данным логистического регрессионного анализа выявлено, что в двух возрастных группах наличие повышенного индекса HOMA1-IR имеет разнонаправленную связь с показателем мочевины: в группе «младших» индекс HOMA1-IR $\geq 2,5$ увеличивает вероятность выявления уровня мочевины $>5,3$ ммоль/л (Me) в 3,7 раз (ОШ=3,66; 95% ДИ 1,134-11,81; $p=0,030$), а в группе «старших» снижает данную вероятность в более чем 4 раза (ОШ=0,24; 95% ДИ 0,049-1,139; $p=0,050$).

Результаты согласуются с немногочисленными данными литературы о разной роли инсулинорезистентности в молодом и пожилом возрастах. В молодом возрасте развитие инсулинорезистентности связано с выраженностью ОС и активностью РААС и предваряет каскад дальнейших патологических изменений (Demissie S, et al., 2006). В пожилом возрасте ее развитие, по мнению некоторых авторов, может рассматриваться как адаптивный механизм, поддерживающий гомеостаз клеток и обеспечивающий антиоксидантную защиту (Мак НУ, et al., 2004).

Изучение связи показателей функции почек с маркерами ХВ и ОС

При изучении маркеров ХВ и ОС в младшей и старшей возрастной группах ФБГ был выше в группе «старших». По уровням вчСРБ ($p=0,257$), МДА ($p=0,896$) группы были сопоставимы (таблица 4).

Таблица 4

Маркеры ХВ и ОС у лиц младшего и старшего возраста

Показатель	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
вчСРБ, мг/л, Me [25%;75%]	2,3(1,6-3,9)	2,1(1,5-3,1)	2,7(1,7-4,2)	0,257
ФБГ, г/л (M \pm SD)	3,27 \pm 0,54	3,17 \pm 0,50	3,40 \pm 0,55	0,001
МДА, мкмоль/л (M \pm SD)	3,14 \pm 0,88	3,13 \pm 0,94	3,15 \pm 0,81	0,896

Примечание: p – достоверность различий между группами «младших» и «старших»;

% (n) – доля лиц от общей численности группы и число лиц.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной положительной связи уровня ФБГ с АУ только в группе «старших» ($r=0,21$; $p=0,02$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил наличие указанной взаимосвязи (таблица 5).

Таблица 5

Взаимосвязь АУ с ФБГ в группе «старших»

Модель 1 Объясняющие переменные: пол, САД, ИМТ, курение, ОХ, ГН, ФБГ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R ²
intercept	-42,937±33,598	1,63	0,205	
Мужчины, %	10,142±5,333	3,62	0,061	
САД, мм рт.ст.	0,055±0,140	0,15	0,698	
ИМТ, кг/м ²	-0,135±0,588	0,05	0,819	
Курящие, %	-0,301±7,019	0,00	0,966	
ОХС, ммоль/л	2,245±2,153	1,09	0,300	
ГН, ммоль/л	-0,026±4,913	0,00	0,996	
ФБГ, г/л	9,139±4,474	4,17	0,045	0,042

Примечание: SE - стандартная ошибка регрессии; β – коэффициент регрессии

Таким образом, в группе «старших» уровень ФБГ – маркера ХВ, проявил себя в качестве параметра, связанного с уровнем АУ – маркером повреждения почек. Полученные результаты согласуются с данными литературы об усилении ХВ и прокоагулянтной активности с возрастом, что способствует повреждению почечного фильтра, более уязвимо к патологическим воздействиям у пожилых.

Сопоставление показателей функции почек с ДТЛ и АТЛ

Показатели ДТЛ и АТЛ определялись у всех участников исследования. Среднее значение ДТЛ составляло 9,81±0,45 усл.ед., АТЛ – 0,63±0,37 усл.ед. (таблица 6). Выявлены достоверные различия между возрастными группами по показателю ДТЛ, который был значимо ниже в группе «старших» (p<0,001). По уровню АТЛ группы были сопоставимы (p=0,474).

Таблица 6

Показатели ДТЛ и АТЛ в разных возрастных группах

Показатель	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
ДТЛ, усл.ед. (M±SD)	9,81±0,45	9,95±0,49	9,64±0,42	<0,001
ДТЛ <Me, % (n)	42,7 (108)	32,6 (44)	54,3 (64)	0,001
ДТЛ<9,25 усл.ед., %	10,3 (26)	5,2 (7)	16,2 (19)	<0,001
АТЛ, усл.ед. (M±SD)	0,63±0,37	0,65±0,39	0,60±0,37	0,474
АТЛ <Me, % (n)	49,3 (125)	45,1 (61)	53,5 (64)	0,315

Примечание: p – достоверность различий между группами «младших» и «старших»;

% (n) – доля лиц от общей численности группы и число лиц.

При корреляционном анализе установлена значимая отрицательная связь между ДТЛ и АУ только в группе «старших» (r=-0,31; p=0,001), остальные показатели функции

почек не имели связи с ДТЛ. Достоверной связи между АТЛ и показателями функции почек установлено не было ни в одной из возрастных групп. Независимый от традиционных факторов риска ССЗ характер связи АУ с ДТЛ в группе «старших» был подтвержден в многофакторном линейном регрессионном анализе ($\beta = -13,316$; $p=0,029$).

При логистическом регрессионном анализе в группе «старших» факт наличия ДТЛ $<9,25$ усл.ед. увеличивал вероятность выявления АУ ≥ 10 мг/сут. в 2,8 раз (ОШ=2,83; 95% ДИ 0,978-8,207; $p=0,049$).

Таким образом, для людей старшей возрастной группы ДТЛ – важный показатель, связанный с уровнем АУ. ДТЛ отражает репаративный резерв почечной ткани, поэтому, чем короче ДТЛ, тем выше уровень АУ, т.е. выше риск повреждения клубочков почек.

Влияние терапии периндоприлом на АТЛ, маркеры ХВ, ОС, функцию почек и артериальную стенку

В группе терапии периндоприлом наблюдались более высокие показатели СРПВ ($p=0,038$), ИМТ ($p=0,032$) и АТЛ ($p=0,014$). По остальным параметрам группы были сопоставимы (таблица 7).

Таблица 7

Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в исследование

Показатель	Периндоприл (n=26)	Другие АГП (n=26)	p
Возраст, лет, M \pm SD	57,8 \pm 10,6	53,8 \pm 12,9	0,228
Мужчины %, (n)	30,8 (8)	46,2 (12)	0,269
Курящие %, (n)	26,9 (7)	34,6 (9)	0,535
САД, мм рт.ст., M \pm SD	147,3 \pm 9,5	147,8 \pm 8,5	0,842
ДАД, мм рт.ст., M \pm SD	88,6 \pm 9,0	92,1 \pm 7,6	0,136
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	30,3 \pm 4,4	27,7 \pm 4,1	0,032
Креатинин, мкмоль/л, M \pm SD	89,6 \pm 12,7	84,4 \pm 14,8	0,239
Мочевина, ммоль/л, M \pm SD	6,1 \pm 1,2	5,9 \pm 1,3	0,229
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M \pm SD	73,9 \pm 6,5	72,6 \pm 6,1	0,815
АУ, мг/л, M \pm SD	11,4 \pm 5,3	23,1 \pm 3,4	0,240
ТКИМ, мм, M \pm SD	0,87 \pm 0,16	0,81 \pm 0,22	0,266
СРПВ, м/с, M \pm SD	9,92 \pm 2,5	8,72 \pm 1,4	0,038
АСБ (n), M \pm m	2,1 \pm 0,3	1,7 \pm 0,3	0,386
вчСРБ, мг/л, Me [25%; 75%]	2,9 (1,7-5,2)	2,4 (1,7-3,6)	0,168
ФБГ, г/л, M \pm SD	3,52 \pm 0,12	3,28 \pm 0,08	0,163
МДА, мкмоль/л, M \pm SD	3,4 \pm 0,2	2,9 \pm 0,2	0,1
АТЛ, усл.ед., Me [25%; 75%]	0,4 (0,2-0,7)	0,8 (0,3-1,1)	0,014

Примечание: p – достоверность различий между группами «младших» и «старших»;

% (n) – доля лиц от общей численности группы и число лиц.

За период наблюдения из группы терапии периндоприлом выбыло 2 человека в связи с назначением блокаторов Са-каналов из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, а из группы контроля – 9 человек: 2 пациента отказались от участия в исследовании, 7 пациентам были назначены блокаторы РААС. В группе терапии периндоприлом 14 пациентов принимали периндоприл в виде монотерапии, 10 пациентов - в комбинации с индапамидом. Средняя доза периндоприла составила 7,7 мг. В группе других АГП 3 человека получали бета-блокаторы, 14 человек – блокаторы Са-каналов, из них 5 человек – в сочетании с диуретиком.

Через 12 мес. на фоне антигипертензивной терапии в обеих группах имелось достоверное снижение уровней САД и ДАД. Статистически значимой динамики показателей функции почек, маркеров ХВ и ОС, а также уровня АТЛ выявлено не было. В группе терапии периндоприлом в отличие от группы контроля заметно снижение показателей СРПВ ($p=0,035$) и ТКИМ ($p=0,034$), несмотря на то, что динамика показателей САД и ДАД в группе контроля была более выражена (таблица 8).

Таблица 8

Влияние терапии периндоприлом на параметры артериальной стенки, функцию почек и биохимические показатели

Дельта (до-после)	Периндоприл (n= 24)	p	Другие АГП (n=17)	p
ΔСАД, мм рт.ст., М±m	-10,92±2,06	<0,001	-19,29±4,9	0,001
ΔДАД, мм рт.ст., М±m	-4,1±1,6	0,016	-8,1±3,1	0,019
ΔСРПВ, м/с, М±m	-0,9±0,4	0,035	-0,3±0,4	0,422
ΔТКИМ, мм, М±m	-0,06±0,03	0,034	0,01±0,03	0,713
ΔАСБ, (n), М±m	0,4±0,2	0,062	0,4±0,3	0,188
ΔЭЗВД, %, М±m	1,0±1,2	0,399	0,9±0,9	0,343
ΔАУ, мг/л, М±m	-0,04±0,06	0,573	0,13±0,13	0,351
ΔМочевина, ммоль/л, М±m	-0,4±0,4	0,288	-0,5±0,4	0,188
ΔКреатинин, мкмоль/л, М±m	-2,06±1,61	0,21	-3,0±3,59	0,416
ΔСКФ, мл/мин/1,73м ² , М±m	1,7±1,77	0,339	0,8±3,7	0,826
ΔвчСРБ, мг/л, М±m	-0,3±0,3	0,270	-0,7±0,9	0,422
ΔФБГ, г/л, М±m	-0,2±0,1	0,116	-0,1±0,1	0,501
ΔМДА, мкмоль/л, М±m	0,03±0,3	0,923	0,3±0,3	0,327
ΔАТЛ, усл.ед., М±m	-0,01±0,07	0,883	-0,09±0,07	0,233

Примечание: Δ - динамика показателя по сравнению с исходным уровнем; p - достоверность различий между показателями исходно и через 1 год.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о вазопротективном эффекте иАПФ, независимом от степени гипотензивного эффекта (Торреано А, 2006; Беленков Ю.Н. и др., 2007).

При корреляционном анализе не было отмечено статистически значимых связей между динамикой показателей СРПВ, ТКИМ и динамикой показателей САД и ДАД.

Установлена статистически значимая положительная связь между динамикой ТКИМ и динамикой мочевины ($p=0,01$) (таблица 9).

Таблица 9

Связь динамики ТКИМ и СРПВ с динамикой биохимических показателей, оцениваемой по коэффициенту корреляции Спирмена

Показатель	Δ ТКИМ, мм	Δ СРПВ, м/с
Δ АУ, мг/л	-0,07 ($p=0,48$)	-0,06 ($p=0,56$)
Δ Мочевина, ммоль/л	0,28 ($p=0,01$)	0,06 ($p=0,57$)
Δ Креатинин, мкмоль/л	-0,07 ($p=0,48$)	0,16 ($p=0,12$)
Δ СКФ, мл/мин/1,73м ²	0,03 ($p=0,78$)	-0,12 ($p=0,27$)
Δ вчСРБ, мг/л	-0,15 ($p=0,19$)	-0,18 ($p=0,09$)
Δ ФБГ, г/л	0,06 ($p=0,56$)	0,03 ($p=0,78$)
Δ МДА, мкмоль/л	0,15 ($p=0,25$)	-0,05 ($p=0,70$)
Δ АТЛ, усл.ед.	0,001 ($p=0,99$)	0,02 ($p=0,89$)

Примечание: Δ - динамика показателя по сравнению с исходным уровнем.

Выявленная закономерность еще раз подчеркивает, что уровень мочевины является важным показателем, наиболее тесно связанным с ТКИМ. Отсутствие влияния терапии периндоприлом на АТЛ может быть связано с малочисленностью группы. Решение этого вопроса требует проведения более крупных исследований в дальнейшем. Отсутствие достоверной динамики показателей ХВ и ОС на фоне лечения периндоприлом может быть связано с тем, что пациенты имели исходно преимущественно нормальный уровень показателей ХВ и ОС.

ВЫВОДЫ

1. У лиц без клинических проявлений атеросклероза и хронической болезни почек не выявлена независимая связь скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина с параметрами артериальной стенки (скоростью распространения пульсовой волны,

эндотелий-зависимой вазодилатацией, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий). В старшей возрастной группе (средний возраст $61,5 \pm 8,8$ лет) выявлена независимая прямая связь толщины комплекса интима-медиа с уровнями мочевины и альбуминурии. Наличие уровня мочевины $>5,3$ ммоль/л увеличивает шанс утолщения комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм в 2,16 раза ($p=0,047$), а уровень альбуминурии ≥ 10 мг/сут. в 2,31 раза ($p=0,045$).

2. Выявлена разнонаправленная связь уровня мочевины с индексом НОМА1-IR в младшей и старшей возрастных группах: в младшей возрастной группе (средний возраст $40,3 \pm 8,6$ лет) индекс НОМА1-IR $\geq 2,5$ увеличивает вероятность выявления уровня мочевины $>5,3$ ммоль/л в 3,66 раза ($p=0,030$), а в старшей возрастной группе (средний возраст $61,5 \pm 8,8$ лет) снижает данную вероятность в 4 раза ($p=0,050$).
3. В старшей возрастной группе выявлена прямая независимая связь уровня альбуминурии с уровнем фибриногена ($\beta=9,139$; $p=0,045$). Связь скорости клубочковой фильтрации, уровней креатинина и мочевины с маркерами воспаления не установлена. Связь малонового диальдегида с показателями функции почек не установлена.
4. В старшей возрастной группе длина теломер лейкоцитов обратно пропорционально связана с уровнем альбуминурии ($\beta=-13,316$; $p=0,029$). «Короткая» длина теломер лейкоцитов ($<9,25$ усл.ед.) повышает шанс выявления уровня альбуминурии ≥ 10 мг/сут. в 2,83 раза ($p=0,049$). Не выявлена связь уровня мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации с длиной теломер лейкоцитов. Связь параметров функции почек (скорости клубочковой фильтрации, уровня мочевины, креатинина, альбуминурии) с активностью теломеразы не установлена.
5. Терапия периндоприлом в течение 12 мес. не оказала влияние на показатели хронического воспаления, окислительного стресса и активность теломеразы. Отмечено уменьшение толщины комплекса интима-медиа ($\Delta=-0,06 \pm 0,03$ мм; $p=0,034$) и снижение скорости распространения пульсовой волны ($\Delta=-0,9 \pm 0,4$ м/с; $p=0,035$), не связанное с антигипертензивным эффектом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц старше 60 лет без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза при обнаружении уровня мочевины $>5,3$ ммоль/л и/или альбуминурии

≥10 мг/сут. необходимо оценить состояние артериальной стенки, в первую очередь, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий для разработки эффективных стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У лиц без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза при уровне мочевины >5,3 ммоль/л необходимо оценить наличие инсулинорезистентности с дальнейшей выработкой стратегии по профилактике метаболических нарушений, в частности развития сахарного диабета 2 типа.
3. Определение длины теломер может использоваться с целью выделения группы лиц, подверженных раннему повреждению почек, нуждающихся в ранней первичной профилактике ХБП.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в международные базы цитирования

(WoS, Scopus):

1. **Пыхтина В.С.**, Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014, Т. 10. № 3. С. 312-316.
2. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., **Пыхтина В.С.**, Плохова Е.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения // Российский кардиологический журнал. 2014, № 6 (110). С. 30-34. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-30-34
3. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., **Пыхтина В.С.**, Дудинская Е.Н., Исайкина О.Ю., Шарашкина Н.В., Озерова И.Н., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014, Т. 13. № 3. С. 11-17. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-11-17
4. **Пыхтина В.С.**, Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Кругликова А.С., Бойцов С.А. Взаимосвязь функции почек с длиной теломер и маркерами воспаления у пациентов без хронической

болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний // Успехи геронтологии. 2016, Т. 29. № 1. С. 79-85. doi: 10.1134/S2079057016030097

5. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., **Пыхтина В.С.**, Плохова Е.В., Озерова И.Н., Покровская М.С., Выгодин В.А., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016, Т. 15. № 3. С.52-57. doi: 10.15829/1728-8800-2016-3-52-57
6. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., **Пыхтина В.С.**, Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016, Т. 12. № 2. С. 118-128. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128
7. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., **Пыхтина В.С.**, Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016, Т. 12. № 3. С. 244-252. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252

Статья в рецензируемом журнале, входящем в Перечень ВАК:

8. **Пыхтина В.С.**, Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая практика. 2017, Т. 30. № 2. С. 14-21. doi: 10.17816/clinpract8214-21

Тезисы:

9. **Pykhtina V.S.**, Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Doudinskaya E.N., Egshatian L.V., Kruglikova A.S., Plokhova E.V., Isaykina O.Y., Tkachova O.N., Boytsov S.A. Aldosterone is a component of the RAAS mostly associated with vascular aging // Abstract

Supplement Hypertension 2014, Greece, Athens, June 13-16, 2014. Journal of Hypertension. 2014, Vol. 32, Issue Suppl. 1. P. 295.

10. **Pykhtina V.S.**, Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Kruglikova A.S., Plokhova E.V., Isaykina O.Y., Tkachova O.N., Boytsov S.A. Serum urea is a new biomarker of cellular and vascular aging // Abstract Supplement Artery 2013, UK, London, October 17-19, 2013. Artery Research. 2013, Vol. 7(3-4). P.138
11. Kruglikova A.S., Strazhesko I.D., Plokhova E.V., **Pykhtina V.S.**, Akasheva D.U., Isaykina O.U., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Genetic factors vs cardiovascular risk factors. What is more significant in vascular aging? // Abstract Supplement Artery 2013, UK, London, October 17-19, 2013. Artery Research. 2013, Vol. 7(3). P.129
12. **Пыхтина В.С.**, Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Шарашкина Н.В., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Кругликова А.С., Бойцов С.А. Взаимосвязь функции почек с длиной теломер, фибриногеном, С-реактивным белком у пациентов без хронической болезни почек // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015», 11 июня 2015. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. 2015, №14. С. 29