



УДК 616.1:577.2

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3-28-36

СВЯЗЬ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР С МАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЗМА И ВОСПАЛЕНИЯ В ПРЕ- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, А.В. Понасенко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Длина теломер у пациентов с ишемической болезнью сердца короче в сравнении с длиной теломер здоровых людей.
- Теломерные участки ДНК при ишемической болезни сердца не восстанавливаются с течением времени.
- Длина теломер в атерогенезе отрицательно коррелирует с маркерами развития сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительного процесса.

Цель

Оценить роль изменения длины теломерных участков хромосом при ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий, в популяции жителей угледобывающего региона.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (до операции и через пять лет после) и 52 здоровых человека. Выделение ДНК проводили с использованием стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Для измерения относительной длины теломер лейкоцитов использован метод количественной ПЦР. Анализ биохимических параметров выполнен стандартными методами. В качестве маркеров воспалительного процесса выбраны белки цитокины.

Результаты

Теломеры у здоровых людей значительно длиннее, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом длина теломерных участков ДНК не отличалась между пациентами до оперативного вмешательства и через 5 лет реабилитации. Для определения эффективности измерения теломер как маркера в патологии атеросклероза использован ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила $0,998 \pm 0,002$. Обратная корреляционная зависимость выявлена между длиной теломер и общим содержанием Na, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Значимая обратная корреляция между такими показателями липидного спектра, как триглицериды и липопротеины высокой плотности, выявлена только до оперативного вмешательства. Показана прямая и обратная зависимость длины теломер и интерлейкинов 33 и 10 соответственно.

Заключение

Предположительно, воспалительные процессы и окислительные стресс, дополняя друг друга, являются причинами невосполнимых повреждений теломер, ускоряют процессы старения и приводят к необратимым последствиям в атерогенезе.

Ключевые слова

Длина теломер • Ишемическая болезнь сердца • Атеросклероз • ПЦР

Поступила в редакцию: 24.05.2024; поступила после доработки: 08.07.2024; принята к печати: 16.08.2024

Для корреспонденции: Максим Айдарович Асанов, asanma@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Maksim A. Asanov, asanma@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

RELATIONSHIP BETWEEN TELOMERE LENGTH
AND MARKERS OF INFLAMMATION IN THE PRE- AND POSTOPERATIVE
PERIOD OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, A.V. Ponasenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Telomere length in patients with coronary artery disease is shorter compared to the telomere length of healthy individuals.
- Telomeric regions of DNA in patients with coronary artery disease do not recover over time.
- Telomere length in atherogenesis negatively correlates with markers of cardiovascular diseases and inflammatory process.

Aim

To assess the impact of changes in the length of telomeric regions of chromosomes on the course of coronary artery disease caused by coronary artery atherosclerosis in the population of residents of a coal-mining region.

Methods

The study included 60 patients with coronary artery disease (before surgery and five years after) and 52 healthy participants. We isolated the DNA using the standard phenol-chloroform extraction method. We used the quantitative PCR method to measure the relative length of leukocyte telomeres and analyzed biochemical parameters using standard methods, selecting cytokine proteins as markers of the inflammatory process.

Results

Telomeres in healthy participants were seven times longer compared to patients with coronary artery disease. At the same time, the length of telomeric regions of DNA did not differ in patients before surgery and after 5 years of rehabilitation. We used ROC analysis to determine the effectiveness of measuring telomeres as a marker of atherosclerosis. The area under the ROC curve was 0.998 ± 0.002 . We found an inverse correlation between the telomere length and such parameters as the total body sodium, triglycerides and high-density lipoproteins. We noted a significant inverse correlation between such indicators of the lipid profile as triglycerides and high-density lipoproteins only in patients before surgery. The study results revealed direct and inverse dependence of the length of telomeres and cytokines such as IL-33 and IL-10, respectively.

Conclusion

Supposedly, inflammatory processes and oxidative stress, complementing each other, are the causes of irreparable damage to telomeres, accelerating the aging process and leading to irreversible consequences in atherogenesis.

Keywords

Telomere length • Cardiac artery disease • Atherosclerosis • PCR

Received: 24.05.2024; received in revised form: 08.07.2024; accepted: 16.08.2024

Список сокращений

ДТ	– длина теломер	ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ОДТ	– относительная длина теломер
ИЛ	– интерлейкин	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности		

Введение

В настоящее время наблюдается тенденция увеличения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения России. Снижение или потеря функций клеток миокарда или сосудов является причиной как острой, так и хронической дисфункции, возникающей при нормаль-

ном или патологическом старении. В ряде эпидемиологических исследований различных популяционных выборок получены данные о связи длины теломер (ДТ) лейкоцитов со смертностью [1], в частности смертностью от ССЗ. Сообщается об обратной связи между длиной теломер лейкоцитов и риском развития ССЗ [2].

Теломерные участки ДНК расположены на концах хромосом, и их длина отражает продолжительность жизни клетки. У млекопитающих теломеры состоят из тандемных повторов TTAGGG и связывающих их белков, выполняющих защитную функцию концевых участков хромосом [3]. Нуклеотидные повторы ограничивают терминацию двойных цепей ДНК и, таким образом, сохраняют целостность генома во время репликации [4]. Уменьшение ДТ в течение клеточного цикла приводит к нестабильности генома и запускает экспрессию белков, участвующих в апоптозе. Эти события составляют феномен, называемый клеточным старением, который связан с началом и развитием ряда заболеваний [5], в том числе атеросклероза [6].

Интересным остается вопрос, являются ли теломеры маркером атерогенеза и/или фактором риска развития ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на большое количество литературных источников об изменении длин теломер лейкоцитов и установленном ССЗ [7, 8], авторы немногих эпидемиологических исследований были сосредоточены именно на возможных связях ДТ и субклинического (бессимптомного) атеросклероза. На сегодняшний день лишь в ряде работ показана роль коротких теломер в развитии ССЗ, в том числе ИБС. В настоящий момент существует некоторое количество экспериментальных препаратов для удлинения теломерных участков и замедления клеточного старения, однако их эффективность до конца не доказана и их не применяют в клинической практике [26].

Длина теломер регулируется генетическими факторами и факторами окружающей среды. Кемеровская область – угледобывающий промышленный регион с развитой инфраструктурой, входящий в список субъектов России с выраженными санитарно-эпидемиологическими проблемами [9].

Ранее в исследовании О.М. Поликутиной и соавт. показана связь между повышенным содержанием аэрополлютантов в атмосферном воздухе и риском развития ССЗ [10]. Воздействие аэрополлютантов на организм человека характеризуется гипоксией тканей и воспалительными процессами, которые в свою очередь являются причиной окислительного стресса [11]. Таким образом, представляется актуальным оценить роль изменения их длины при ИБС, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий, в популяции жителей угледобывающего региона.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов (средний возраст 59 лет) с диагностированным атеросклерозом коронарной артерии, получивших хирургическое лечение в объеме коронарного шунтирования в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, Россия). В контрольную группу вошли 52 здоровых человека (средний возраст 54 года). Материалом исследования послужили образцы венозной крови, полученные из локтевой вены для молекулярно-генетического анализа в вакутейнер с ЭДТА, для биохимического – в вакутейнер с активатором свертывания. Для пациентов с ИБС были две контрольные точки исследования – до операции и через 5 лет, для контрольной группы – одномоментно. Более подробная характеристика исследованных групп представлена в табл. 1.

Анализ биохимических параметров проведен стандартными методами. В исследование включены показатели биохимического анализа: общий холестерин (ммоль/л), уровень триглицеридов (ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), глюкозы (ммоль/л), обще-

Таблица 1. Характеристика исследованных групп пациентов
Table 1. Characteristics of the groups

Показатель / Parameter	Пациенты с ИБС / CAD patients	Здоровые жители / Healthy participants
Количество / Number	60	52
Возраст, лет / Age, years, M ± SE	60 ± 1	55 ± 1
Пол (М/Ж) / Gender (M/W), n	49/11	44/6
Курение (да/нет) / Smoking (yes/no), n	38/22	27/25
Инфаркт миокарда (да/нет) / Myocardial infarction (yes/no), n	44/16	
Коморбидность / Comorbidity, n		
– артериальная гипертензия / arterial hypertension	53	
– сахарный диабет / diabetes	11	
– ХЗЛ / chronic lung disease	12	
Сопутствующие заболевания / concomitant diseases		
– ХСН / chronic heart failure	60	
– стенокардия / angina	54	

Примечание: М – число; n – количество; SE – стандартная ошибка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХЗЛ – хронические заболевания легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: M – number; n – quantity; SE – standard error; CAD – coronary artery disease.

Таблица 3. Корреляционная зависимость относительной длины теломер и биохимических показателей пациентов ИБС с ИМ
Table 3. Correlation dependence of the relative length of telomeres and biochemical parameters in CAD patients with MI

	ОХС / TC	Триглицерид / Triglyceride	ЛПНП / LDL	ЛПВП / HDL	Глюкоза / Glucose	Общий белок / Total protein	Креатинин max / Creatinine max	Мочевина / Urea	Билирубин общий / Total bilirubin	K	Na
ОДТ1 / RTL1	-0,19	-0,78*	0,03	0,38	-0,29	-0,17	-0,054945	0,217163	0,071429	-0,118622	-0,622422
ОДТ2 / RTL2	-0,33	-0,14	0,04	0,01	-0,27	-0,19	0,07	0,41	0,03	-0,39	-0,67

Примечание: * $p = 0,001$; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОДТ1 – относительная длина теломер пациентов до операции; ОДТ2 – относительная длина теломер пациентов через 5 лет; ОХС – общий холестерин.

Note: * $p = 0,001$; HDL – high density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; RTL1 – relative telomere length in patients before surgery; RTL2 – relative telomere length in patients after 5 years; TC – total cholesterol.

Таблица 4. Корреляционная зависимость относительной длины теломер и биохимических показателей пациентов с ИБС без ИМ
Table 4. Correlation dependence of the relative length of telomeres and biochemical parameters in CAD patients without MI

	ОХС / TC	Триглицерид / Triglyceride	ЛПНП / LDL	ЛПВП / HDL	Глюкоза / Glucose	Общий белок / Total protein	Креатинин max / Creatinine max	Мочевина / Urea	Билирубин общий / Total bilirubin	K	Na
ОДТ1 / RTL1	-0,08	0,36	0,12	-0,39*	0,03	-0,18	0,03	0,27	-0,31	0,19	-0,21
ОДТ2 / RTL2	-0,12	0,17	0	-0,23	0,21	0,12	0,1	-0,02	-0,06	0,09	-0,27

Примечание: * $p < 0,001$; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОДТ1 – относительная длина теломер пациентов до операции; ОДТ2 – относительная длина теломер пациентов через 5 лет; ОХС – общий холестерин.

Note: * $p < 0,001$; HDL – high density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; RTL1 – relative telomere length in patients before surgery; RTL2 – relative telomere length in patients after 5 years; TC – total cholesterol.

Таблица 5. Корреляционная зависимость относительной длины теломер и биохимических показателей
Table 5. Correlation dependence of relative telomere length and biochemical parameters

	ОХС / TH	Триглицерид / Triglyceride	ЛПНП / LDL	ЛПВП / HDL	Глюкоза / Glucose	Общий белок / Total protein	Креатинин max / Creatinine max	Мочевина / Urea	Билирубин общий / Total bilirubin	K	Na
ОДТ1 / RTL1	-0,06	0,01	0,12	-0,11	-0,19	-0,13	0,01	0,21	-0,14	0,08	-0,37*
ОДТ2 / RTL2	-0,16	0,1	0	-0,15	0,07	0,06	0,12	0,09	-0,02	-0,04	-0,39*

Примечание: * $p < 0,001$; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОДТ1 – относительная длина теломер пациентов до операции; ОДТ2 – относительная длина теломер пациентов через 5 лет; ОХС – общий холестерин.

Note: * $p < 0,001$; HDL – high density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; RTL1 – relative telomere length in patients before surgery; RTL2 – relative telomere length of patients after 5 years; TC – total cholesterol.

Таблица 6. Корреляционная зависимость относительной длины теломер и секреции белков цитокинов
Table 6. Correlation dependence of relative telomere length and cytokine protein secretion

	ИЛ-18, пг/мл / IL-18, pg/ mL (A)	ИЛ-18, пг/мл / IL-18, pg/ mL (B)	ИЛ-10, пг/мл / IL-10, pg/ mL (A)	ИЛ-10, пг/мл / IL-10, pg/ mL (B)	ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ mL (A)	ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ mL (B)	ИЛ-33, пг/мл / IL-33, pg/ mL (A)	ИЛ-33, пг/мл / IL-33, pg/ mL (B)	ИЛ-1RL1, нг/мл / IL1RL1, ng/mL (A)	ИЛ-1RL1, нг/мл / IL1RL1, ng/mL (B)
ОДТ1 / RTL1	-0,3	-0,21	-0,33	-0,55*	-0,07	-0,1	-0,08	-0,09	-0,05	0,14
ОДТ2 / RTL2	-0,12	-0,2	0,14	-0,06	0,06	0,06	-0,02	0,48*	-0,03	0,2

Примечание: * $p < 0,001$; А – до оперативного вмешательства; В – через 5 лет после оперативного вмешательства; ИЛ – интерлейкин; ОДТ1 – относительная длина теломер пациентов до операции; ОДТ2 – относительная длина теломер пациентов через 5 лет.

Note: * $p < 0,001$; A – before surgery; B – 5 years after surgery; IL – interleukin; RTL1 – relative telomere length in patients before surgery; RTL2 – relative telomere length of patients after 5 years.

висимость ОДТ (В) и ИЛ-33 (В) (табл. 6; $p < 0,001$). С другой стороны, имеется обратная корреляция между ОДТ (А) и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 (В) (см. табл. 6; $p < 0,001$).

Не выявлено значимых корреляционных связей между ДТ и другими ИЛ в настоящем исследовании. Обсуждение

Известно, что удлиненные теломеры связаны со сниженной распространенностью субклинического атеросклероза и заболеваний периферических артерий [13]. Благодаря систематическому анализу [14] выявлено, что ОДТ у пациентов с ИБС была значительно короче, чем у контрольной группы, при этом обратно коррелировала с тяжестью ИБС. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные исследования [15]. Н.А. Дорожук и коллеги измеряли длину теломерных участков и уровень окислительного стресса у больных ИБС [15]. Результат исследования показал отрицательную корреляцию вышесказанных параметров, при этом с увеличением уровня маркера возрастал риск смертности пациентов.

Воспаление и окислительный стресс, дополняя друг друга, ускоряют образование атеромы. Для восстановления эндотелиального повреждения гемопоэтические стволовые клетки ускоряют репликацию, поддерживая собственный резерв, что сопровождается укорочением теломер в клетках. В то же время уменьшение ДТ имеет обратную связь со скоростью репликации и потенциалом стволовых клеток [16]. Недавно Н.Т. Lee и соавт. продемонстрировали, что один из продуктов окислительного стресса 8-оксогуанин разрушает теломерную ДНК, при этом увеличивает связывание между выступами теломер и теломеразой [17]. Данные выступления состоят из G-остатков по направлению 5'-3' к концу хромосомы и связываются с шелтеринном, белковым комплексом, защищающим теломерные участки от повреждений и избыточного процесса репарации. Следовательно, это вызывает удлинение теломер [17]. С другой стороны, свободные радикалы кислорода (такие как O_2^-) увеличивают скорость уменьшения теломер, непосредственно воздействуя на GGG-специфическую последовательность [27]. Воспалительные процессы часто сопровождаются окислительным стрессом, и, наоборот, окислительный стресс может быть причиной воспалительного процесса. Возможно, взаимодействующие свойства данных процессов объясняют отсутствие прогресса в восстановлении теломерных участков ДНК до изначального состояния.

Образование атероматозных бляшек сопровождается отложениями холестерина и липопротеинов. Липопротеины, в т. ч. триглицериды, ЛПНП и ЛПВП, являются биомаркерами и факторами риска развития ССЗ. В литературе практически отсутствуют данные о связи длин теломер с показателя-

ми биохимического анализа, в основном показаны связи с биомаркерами дислипидемии [18]. В исследовании липидного обмена у пациентов при стенокардии напряжения и инфаркте миокарда определено образование модифицированных форм ЛПВП, обогащенных триглицеридами [28]. Повышенный уровень триглицеридов является центральным признаком комплекса атерогенной дислипидемии, включающей пониженный уровень ЛПВП и повышенный уровень ЛПНП [2].

В нескольких эпидемиологических исследованиях за последнее десятилетие подтверждена независимая и противоположная роль ЛПНП и ЛПВП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [19]. ЛПНП являются основным переносчиком холестерина в периферические ткани, тогда как обратный транспорт ЛПВП возвращает избыток тканевого холестерина в печень. Параллельно с их транспортными функциями высокий уровень холестерина ЛПНП связан с повышенным риском ССЗ, тогда как высокий уровень холестерина ЛПВП, по-видимому, является защитным [20]. ЛПВП служат важными переносчиками продуктов окисления липидов в плазме [20]. Одна из хорошо известных защитных функций ЛПВП – способность предотвращать окисление ЛПНП, таким образом уровень ЛПВП в организме будет прямо пропорционально зависеть от уровня ЛПНП. В основном теломеры не связывают с показателями липидного обмена, однако в одном исследовании продемонстрирована ассоциативная связь между длиной теломерных повторов ДНК и ЛПВП у пациентов молодого и пожилого возраста [21]. Авторы объяснили данную корреляцию антиоксидантными и противовоспалительными функциями ЛПВП.

Накопление Na при ИБС зависит от продолжительности ишемии. Существует тесная связь между накоплением Na в миокарде и снижением скорости потребления кислорода или недостаточностью восстановления сократительной способности реперфузированного сердца [22]. При анаэробных условиях, созданных ишемией, разность в потребности и синтезе молекул активных форм кислорода становится критической, что приводит к истощению энергии. Вследствие этого развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к нарушению ионного равновесия. Накопление клетками ионов, их избыток, формирует цитотоксический отек, при котором возможен окислительный стресс с высвобождением активных форм кислорода [23]. К. Tanonaka и соавт. продемонстрировали зависящее от продолжительности ишемии накопление Na^+ в митохондриях и тесную связь между увеличением содержания данного иона и снижением способности митохондрий производить энергию в ишемизированном сердце [22]. Перегрузка митохондрий Na^+ во время ишемии может быть связана с функциональным изменением

ишемизированного / реперфузированного сердца через нарушение функции митохондрий. Нарушение нормальных процессов внутри митохондрии приводит к возникновению окислительного стресса и высвобождению активных форм кислорода. Значимые корреляции ОДТ с другими биохимическими показателями отсутствуют.

ИЛ-33 представляет собой цитокин, принадлежащий семейству ИЛ-1. Показано, что после попадания во внеклеточный компартмент в ответ на повреждение ткани или воспаление внеклеточный ИЛ-33 действует как мощный индуктор воспаления [24] что, возможно, приводит к окислительному стрессу, высвобождению активных форм кислорода и повреждению ДНК.

Низкая концентрация ИЛ-10 в организме способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [25]. Одна из функций ИЛ-10 заключается в подавлении белков провоспалительных цитокинов. Таким образом, вероятно, в ответ на последствия атерогенеза, включающий воспалительный процесс и секрецию провоспалительных цитокинов, уровень секреции ИЛ-10 оставался довольно высоким после коронарного шунтирования.

Заключение

Установлено, что длина теломерных участков ДНК при ИБС не меняется с течением времени и значительно короче в сравнении с длиной теломер здоровых людей. Длина теломер при ИБС отрицательно

коррелирует с биохимическими показателями, маркерами развития ССЗ: липопротеинами и свободными ионами. Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция ОДТ и ИЛ-33 и прямая корреляция ОДТ и ИЛ-10. Предположительно, воспалительные процессы и окислительные стресс, дополняя друг друга, являются причинами невосполнимых повреждений теломер, ускоряют процессы старения и приводят к необратимым последствиям в атерогенезе. Для выяснения биологии теломер в атерогенезе требуются дополнительные исследования.

Конфликт интересов

М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Поддубняк Алена Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Понасенко Анастасия Валериевна, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Author Information Form

Asanov Maxim A., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Poddubnyak Alyona O., Junior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Ponassenko Anastasia V., Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Вклад авторов в статью

АМА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – получение данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

АМА – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПАО – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПАВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

PAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салахов Р.Р., Понасенко А.В. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4S):101-107. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107
2. Weischer M., Bojesen S.E., Cawthon R.M., et al. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32 (3): 822–9. doi: 10.1161/ATV.0000000000000016
3. Stone R.C., Horvath K., Kark J.D., et al. Telomere Length and the Cancer–Atherosclerosis Trade-Off. *PLOS Genetics*. 2016;12(7):e1006144. doi: 10.1371/journal.pgen.1006144
4. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Letters*. 2005;579(4):859-62. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.036
5. Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. *Current Opinion in Cell Biology*. 2000;12:378-83. doi: 10.1016/s0955-0674(00)00103-4
6. Opstad T.B., Kalstad A.A., Pettersen A.A., et al. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. *Experimental Gerontology*. 2019;119: 53-60. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.020
7. Zhan Y., Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(3):270-74. doi: 10.1097/HCO.0000000000000613
8. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S., et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):805-13. doi: 10.1097/HCO.0000000000000613
9. Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2013 году. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области. Кемерово 2014: 1-584.
10. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., с соавт. Аэрополлютанты и инфаркт миокарда в крупном промышленном центре Сибири. Существует ли взаимосвязь? *Кардиологический вестник*. 2015;10(4):34-44.
11. McGarry T., Biniecka M., Veale D.J., et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
12. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biological Procedures Online*. 2011;31:13-3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3.
13. Mwasongwe S., Gao Y., Griswold M., et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in African Americans: The Jackson Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017;266:41-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.016.
14. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S., et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
15. Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., с соавт. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосуди-

стых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2021; 93(1):20-24. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200588

16. Xu X., Hu H., Lin Y., et al. Differences in Leukocyte Telomere Length between Coronary Heart Disease and Normal Population: A Multipopulation Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;6:5046867. doi: 10.1155/2019/5046867

17. Lee H.T., Bose A., Lee C.Y., et al. Molecular mechanisms by which oxidative DNA damage promotes telomerase activity. *Nucleic Acids Research*. 2017;45:11752-65. doi: 10.1093/nar/gkx789

18. Koriath M., Müller C., Pfeiffer N., et al. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. *Biomolecules*. 2019;9(5):192. doi: 10.3390/biom9050192

19. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(13): 1301-10. doi: 10.1056/NEJMoa064278

20. Ahotupa M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. *Free Radical Research*. 2017;51(4):439-47. doi: 10.1080/10715762.2017.1319944

21. Chen W., Gardner J.P., Kimura M., et al. Leukocyte telomere length is associated with HDL cholesterol levels: The Bogalusa heart study. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):620-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.021

22. Tanonaka K., Motegi K., Arino T., et al. Possible Pathway of Na⁺ Flux into Mitochondria in Ischemic Heart. *Biological and pharmaceutical bulletin*. 2012;35(10):1661-8. doi: 10.1248/bpb.b12-00010

23. Сырская А.О., Леонтьева Ф.С., Новикова И.В., с соавт. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний. *Международный медицинский журнал*. 2012;3(71):98–104.

24. Aizawa H., Koarai A., Shishikura Y., et al. Oxidative stress enhances the expression of IL-33 in human airway epithelial cells. *Respir Res*. 2018;19(1):52. doi: 10.1186/s12931-018-0752-9.

25. Подзолков В.И., Покровская А.Е., Панасенко О.И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):144-150. doi: 10.26442/terarkh2018909144-150

26. Yeh JK, Lin MH, Wang CY. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Nov 25;4(7):855-865; Bajaj S, Kumar MS, Peters GJ, Mayur YC. Targeting telomerase for its advent in cancer therapeutics. *Med Res Rev*. 2020 Sep;40(5):1871-1919

27. Ahmed W, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology. *Differentiation*. 2018;99:21-27. doi: 10.1016/j.diff.2017.12.002

28. Курашвили Л.В., Ушакова С.В., Олейников В.Э. Особенности липидного обмена, окислительного и антиокислительного потенциала при инфаркте миокарда. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2007;1:109-117.

REFERENCES

1. Salakhov R.R., Ponasenko A.V. Telomere length and cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):101-107. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107
2. Weischer M., Bojesen S.E., Cawthon R.M., et al. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

and Vascular Biology. 2012; 32 (3): 822–9. doi: 10.1161/ATV.0000000000000016

3. Stone R.C., Horvath K., Kark J.D., et al. Telomere Length and the Cancer–Atherosclerosis Trade-Off. *PLOS Genetics*. 2016;12(7):e1006144. doi: 10.1371/journal.pgen.1006144

4. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their

- functions. FEBS Letters. 2005;579(4):859-62. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.036
5. Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. Current Opinion in Cell Biology. 2000;12:378-83. doi: 10.1016/s0955-0674(00)00103-4
 6. Opstad T.B., Kalstad A.A., Pettersen A.A., et al. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. Experimental Gerontology. 2019;119: 53-60. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.020
 7. Zhan Y., Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. Curr Opin Cardiol. 2019;34(3):270-74. doi: 10.1097/HCO.0000000000000613
 8. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S., et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(7):805-13. doi: 10.1097/HCO.0000000000000613
 9. Доклад о состоянии и охроне окрестностей среды Кемеровской области в 2013 году. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области. Кемерово 2014: 1-584. (In Russ)
 10. Polikutina O.M., Slepynina Y.S., Bazdyrev E.D., et al. Air pollutants and myocardial infarction in a large industrial region. Is there a relationship? Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(4):34-44. (In Russ)
 11. McGarry T., Biniecka M., Veale D.J., et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. Free Radic Biol Med. 2018;125:15-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
 12. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. Biological Procedures Online. 2011;31:13-3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3.
 13. Mwasongwe S., Gao Y., Griswold M., et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in African Americans: The Jackson Heart Study. Atherosclerosis. 2017;266:41-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.016.
 14. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S., et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349:g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
 15. Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., et al. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii arkhiv. 2021; 93(1):20-24. (In Russian) doi: 10.26442/00403660.2021.01.200588
 16. Xu X., Hu H., Lin Y., et al. Differences in Leukocyte Telomere Length between Coronary Heart Disease and Normal Population: A Multipopulation Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2019;6:5046867. doi: 10.1155/2019/5046867
 17. Lee H.T., Bose A., Lee C.Y., et al. Molecular mechanisms by which oxidative DNA damage promotes telomerase activity. Nucleic Acids Research. 2017;45:11752-65. doi: 10.1093/nar/gkx789
 18. Koriath M., Müller C., Pfeiffer N., et al. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. Biomolecules. 2019;9(5):192. doi: 10.3390/biom9050192
 19. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. The New England Journal of Medicine. 2007;357(13): 1301-10. doi: 10.1056/NEJMoa064278
 20. Ahotupa M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. Free Radical Research. 2017;51(4):439-47. doi: 10.1080/10715762.2017.1319944
 21. Chen W., Gardner J.P., Kimura M., et al. Leukocyte telomere length is associated with HDL cholesterol levels: The Bogalusa heart study. Atherosclerosis. 2009;205(2):620-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.021
 22. Tanonaka K., Motegi K., Arino T., et al. Possible Pathway of Na⁺ Flux into Mitochondria in Ischemic Heart. Biological and pharmaceutical bulletin. 2012;35(10):1661-8. doi: 10.1248/bpb.b12-00010
 23. Syrovaya A.O., Leontieva F.S., Novikova I.V., et al. Biological role of free radicals in development of pathological states. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2012;3(71):98-104. (In Russ)
 24. Aizawa H., Koarai A., Shishikura Y., et al. Oxidative stress enhances the expression of IL-33 in human airway epithelial cells. Respir Res. 2018;19(1):52. doi: 10.1186/s12931-018-0752-9.
 25. Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Panasenkov O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(9):144-150. (In Russian) doi: 10.26442/terarkh2018909144-150
 26. Yeh JK, Lin MH, Wang CY. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. JACC Basic Transl Sci. 2019 Nov 25;4(7):855-865; Bajaj S, Kumar MS, Peters GJ, Mayur YC. Targeting telomerase for its advent in cancer therapeutics. Med Res Rev. 2020 Sep;40(5):1871-1919
 27. Ahmed W, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology. Differentiation. 2018;99:21-27. doi: 10.1016/j.diff.2017.12.002
 28. Kurashvili L.V., Ushakova S.V., Olejnikov V.E. Features of lipid metabolism, oxidative and antioxidant potential in myocardial infarction. News of higher educational institutions. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2007;1:109-117. (In Russian)

Для цитирования: Асанов М.А., Поддубняк А.О., Понасенко А.В. Связь длины теломер с маркерами метаболизма и воспаления в пре- и послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 28-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-28-36

To cite: Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Ponosenko A.V. Relationship between telomere length and markers of inflammation in the pre- and postoperative period of patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3): 28-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-28-36