

УДК 616.127-005.4+616.13-007.271]:576.316.24

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР И ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов, Д.С. Шило

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

• Представленная взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и пограничными стенозами коронарных артерий с метаболическими факторами риска (сахарный диабет и ожирение) или без таковых указывает на сложность и многогранность механизмов развития заболевания у данной категории больных.

Цель

Выявить взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у больных с различными клиническими фенотипами ишемической болезни сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА).

Материалы и методы

В исследовании участвовал 201 пациент со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Помимо общеклинического обследования оценены маркеры системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки. Выполнены такие инструментальные методы, как ЭКГ, УЗИ сердца, сосудов шеи, коронароангиография. Методом сфигмоманометрии определены показатели сосудистой жесткости, оценены когнитивные функции и наличие синдрома раннего сосудистого старения. Относительная длина теломер (ОДТ) определена с помощью ПЦР в реальном времени. Статистический анализ проведен с использованием программы RStudio. Парные ассоциации между двумя непрерывными переменными оценены путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных – с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выделены три наиболее значимых клинических фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: стабильная ИБС без сахарного диабета (СД) и ожирения – 71 (35,3%) пациент, стабильная ИБС и СД 2-го типа – 51 (25,4%) пациент, стабильная ИБС с фенотипом метаболически нездорового ожирения – 79 (39,3%) пациентов. В группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездорового ожирения показатель ОДТ положительно коррелировал с индексом аугментации ($p = 0,036$) и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE ($p = 0,045$), с уровнем ИЛ-1 ($p = 0,022$) и ММП-9 ($p = 0,040$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены отрицательные корреляционные связи ОДТ с уровнем общего холестерина ($p < 0,001$), липопротеидами низкой плотности ($p = 0,001$), наличием поражения правой коронарной артерии ($p = 0,025$), концентрацией ММП-9 ($p = 0,035$), толщиной эпикардальной жировой клетчатки ($p = 0,044$), уровнем микроРНК-208a ($p < 0,001$), положительными – с возрастом развития инфаркта миокарда ($p = 0,023$), значениями мочевины крови ($p = 0,005$) и уровнем микроРНК-21 ($p = 0,019$). В группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС и метаболически нездорового ожирения показатели ОДТ положительно коррелировали с наличием поражения передней нисходящей ($p = 0,018$) и правой коронарной ($p = 0,018$) артерий.

Заключение

Выявленные корреляционные связи ОДТ с различными факторами сердечно-сосудистого риска указывают на сложность механизмов развития ИБС с пограничными стенозами КА.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Пограничные стенозы коронарных артерий • Теломеры

Поступила в редакцию: 23.12.2024; поступила после доработки: 17.01.2025; принята к печати: 20.02.2025

TELOMERE LENGTH AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS RELATIONSHIP IN CORONARY ARTERY DISEASE WITH BORDERLINE CORONARY ARTERY STENOSIS PATIENTS

Yu.O. Ostanina, D.A. Yakhontov, D.S. Shilo

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091

Highlights

- Telomere length and cardiovascular risk factors relationship in stable coronary artery disease patients with borderline coronary arteries stenosis with and without metabolic risk factors (diabetes mellitus and obesity) indicate complex and various mechanisms of coronary artery disease development in this category patients.

Aim To identify the relationship between telomere length and cardiovascular risk factors in patients with different clinical phenotypes of coronary artery disease (CAD) with borderline stenosis of the coronary arteries (CA).

Methods The study included 201 patients with stable angina 1–3 class and borderline (50–70%) CA stenosis. Patients underwent physical examination, clinical and biochemical blood tests, assessment of systemic inflammation markers and atherosclerotic plaque stability, genetic markers (relative telomere length (RTL) was determined by real-time PCR), instrumental studies (ECG, ultrasound of the heart, neck vessels, coronary angiography, determination of stiffness markers, moreover, cognitive functions and the presence of early vascular aging (EVA) were assessed. Statistical calculations were performed using the RStudio program. Pairwise associations between two continuous variables were investigated by calculating Spearman's correlation coefficients, between other types of variables it was investigated by using biserial correlation coefficients. Testing of statistical hypotheses was performed at a critical significance level of $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results The 1st group consisted of patients with stable CAD phenotype without diabetes mellitus (DM) and obesity (71 (35.3%) patients), the 2nd group consisted of patients with stable CAD phenotype and type 2 DM (51 (25.4%) patients), the 3rd group consisted of patients with stable CAD phenotype and metabolically unhealthy obesity phenotype (MUO) (79 (39.3%) patients). When assessing the correlation relationships in the group of patients with the stable CAD phenotype without DM and MUO, the telomere length (TL) indicator correlated positively with the augmentation index ($p = 0.036$) and negatively with the number of points on the MMSE scale ($p = 0.045$), with the level of IL-1 ($p = 0.022$), with the level of MMP-9 ($p = 0.040$). In the group of patients with the stable CAD phenotype and diabetes mellitus, negative correlations were found between the TL and the levels of TC ($p < 0.001$), LDL ($p = 0.001$), the presence of right coronary artery (RCA) lesion ($p = 0.025$), the level of MMP-9 ($p = 0.035$), tEAT ($p = 0.044$) and the level of micro-RNA-208a ($p < 0.001$) and positive correlations with the age of myocardial infarction ($p = 0.023$), the level of blood urea ($p = 0.005$) and the level of micro-RNA-21 ($p = 0.019$). In the group of patients with the stable CAD phenotype and MNF, the TL indicators positively correlated with the presence of lesion of the anterior descending artery ($p = 0.018$) and RCA ($p = 0.018$).

Conclusion The revealed correlation relationships of TL with various cardiovascular risk factors indicate complex mechanisms of development of coronary artery disease with borderline stenosis of the coronary arteries.

Keywords Coronary artery disease • Borderline stenosis of coronary arteries • Telomeres

Received: 23.12.2024; received in revised form: 07.01.2025; accepted: 20.02.2025

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПЦР – полимеразная цепная реакция
КА – коронарные артерии	СД – сахарный диабет
ОДТ – относительная длина теломер	

Введение

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС). Пограничный (50–70%) стеноз коронарных артерий (КА) встречается примерно у 35–45% больных ИБС [1]. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациентов от развития как стабильной ИБС, так и острого коронарного синдрома [1]. Повышенный уровень глюкозы, дислипидемия и другие метаболические нарушения принимают непосредственное участие в патогенезе атеросклероза практически на каждом этапе атерогенного процесса, а хроническое воспаление рассматривается как один из ключевых факторов развития атеросклероза и присутствует с самых ранних стадий его формирования. [2]. Старение, дегенеративные заболевания и стресс являются потенциальными регуляторами относительной длины теломер (ОДТ). Как и в случае процесса старения, атеросклероз, сахарный диабет (СД) и инсулинорезистентность тесно связаны с укорочением теломер [3], поэтому определение ОДТ как генетического маркера раннего старения может рассматриваться как потенциальный биомаркер ИБС [4]. Показано, что укорочение теломер и снижение теломеразной активности тесно связаны с увеличением количества медиаторов воспаления и большей восприимчивостью к окислительному повреждению [5]. Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках в том числе у больных ИБС с метаболическими нарушениями. Окислительное повреждение ДНК приводит к ускорению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию ИБС и других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Ожирение и СД ускоряют процессы старения и способствуют укорочению теломер [7].

Цель исследования – выявить взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у больных с различными клиническими фенотипами ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследовании участвовал 201 пациент со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА (138 мужчин, 68,7% (средний возраст 57,0 [52,25; 60,0] лет), и 63 женщины, 31,3% (средний возраст 58,0 [54,3; 60,0] лет). Исследование проведено в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2020 г. по 2023 г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). Критерии включения: больные стабильной ИБС (стабильная стенокардия 1–3-го функционального класса, инфаркт миокарда, перенесенный более 6 мес. назад) молодого и среднего возраста с пограничными (50–70%) стенозами КА [8], наличие подписанного добровольного информированного согласия. Критерии невключения: инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью менее 6 мес., стенокардия напряжения 4-го функционального класса, гемодинамически значимые (> 70%) стенозы КА по данным коронароангиографии, оперативное вмешательство на коронарных артериях в анамнезе, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия, сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса, среднетяжелое и тяжелое течение ковидной инфекции в анамнезе, СД 1-го типа и инсулинопотребный СД 2-го типа. Дизайн исследования: описательное контролируемое исследование трех параллельных групп.

Помимо общеклинического обследования были оценены маркеры системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки (вчСРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа, МСР-1, VEGF, цистатин С, ММП-9), генетические маркеры (относительная длина теломер, микроРНК-21, микроРНК-133а, микроРНК-208а, микроРНК-499а). Инструментальные исследования включали ЭКГ, УЗИ сердца с определением толщины эпикардальной жировой ткани и сосудов шеи, коронароангиографию, определение жесткости сосудистой

стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый и лодыжечно-плечевой индексы, индекс аугментации). Когнитивные функции оценены с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) и краткой шкалы оценки когнитивного статуса Mini-Mental State Examination (MMSE). В соответствии с ранее предложенными критериями определено наличие синдрома раннего сосудистого старения [9].

Определение относительной длины теломер. Забор крови для выделения тотальной ДНК производили натощак, в том числе до приема препаратов. В пробирку с ЭДТА забирали 5 мл крови, взятой из вены пациента. Хранение осуществляли не более 2 нед. в стандартной морозильной камере при температуре -20°C , далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (-70°C) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Выделение ДНК. Образцы крови размораживали и отбирали 200 мкл для дальнейшего анализа. Для избавления от эритроцитов образцы дважды обрабатывали буфером для лизиса (155 мМ NH_4Cl , 10 мМ KHCO_3 , 0,10 мМ EDTA) в соотношении 1 : 10 в течение 10 мин, центрифугировали 1 500 g в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученный осадок растворяли в 400 мкл фосфатно-солевого буфера и далее выделяли ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Концентрацию ДНК в полученных образцах оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени. Оценку относительной длины теломер проводили методом монохромного мультиплекса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (monochrome multiplex quantitative PCR, MMQPCR). Праймеры для определения относительной длины теломер были подобраны на консервативные теломерные повторы, поэтому число сайтов посадки для праймеров снижалось при уменьшении длины теломер. В качестве нормализатора использовали гены альбумина, представленные в геноме человека единственной копией. Праймеры, использованные в работе, синтезированы в компании «Биосет» (Новосибирск, Россия) (табл. 1).

Реакцию проводили одновременно с праймерами на теломерные повторы и однокопийный ген в одной реакции. ПЦР-реакцию выполняли с использованием набора «БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue» («Биолабмикс», Россия). Реакционная смесь состояла из 20 нг геномной ДНК, 12,5 мкл ПЦР буфера, 2 мкл 10 нМ праймеров на теломеры, 2 мкл 10 нМ праймеров одного из однокопийных генов и воды до 25 мкл.

Для построения калибровочной кривой использовали образцы ДНК из крови здорового молодого мужчины 25 лет, кривую строили по 5 точкам с трехкратным разведением (150, 50, 16,7, 5,55 и 1,85 нг на точку). Эффективность реакции ПЦР для каждой пары праймеров составляла 108–113%. ПЦР-реакцию ставили в двух повторах. Реакцию проводили на амплификаторе C1000 Touch CFX96 (Bio-Rad, США).

Параметры реакции были адаптированы в соответствии с особенностями используемого буфера для ПЦР. ПЦР-реакция состояла из следующих стадий: 15 мин на 95°C ; 2 цикла: 15 с на 94°C , 5 с на 49°C ; 32 цикла: 15 с на 94°C , 10 с на 62°C , 15 с на 63°C со снятием сигнала (для теломер на ранних циклах выхода сигнал от однокопийных генов не превышает порога детекции), 10 с на 80°C , 15 с на 84°C со снятием сигнала (для однокопийных генов на данной температуре ампликон с теломерного района полностью расплавлен). В конце амплификации оценивали кривую плавления для контроля неспецифической амплификации.

С помощью программы CFX Manager получали усредненные значения циклов выхода каждого образца. С помощью программы MS Excel строили калибровочные кривые на основе циклов выхода стандартной ДНК (образца ДНК, используемого для построения калибровочной кривой) и высчитывали линии тренда двух кривых для каждого планшета – отдельно для теломер и однокопийного гена. Вычисляли отношение T / S (telomere / single copy gene), где T – количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для теломер, S – количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для однокопийного гена. Средняя длина теломер образцов с $T / S > 1,0$ была больше, чем у стандарта ДНК, средняя длина теломер образцов с

Таблица 1. Последовательность праймеров
Table 1. Primers sequence

Ген / Gene	Праймеры / Primers	Последовательность 5'-3' / Sequence 5'-3'
Теломеры / Telomeres	Прямой / Forward	ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT
	Обратный / Reverse	TGTTAGGTATCC STATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTAACA
Альбумин / Albumin	Прямой / Forward	CGGCGGCGGGCGGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAATCCTTG
	Обратный / Reverse	GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCCGAAAAGCATGGTCGCCTGTT

$T/S < 1,0$ – меньше, чем у стандартна ДНК. Единица измерения – условные единицы (у. е.).

Статистический анализ

Все статистические расчеты проведены в программе RStudio, версия 2022.07.2 + 576 (Posit Software, США), на языке R, версия 4.1.3 (The R Foundation, Австрия). Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных, количества событий и частоты [95% доверительного интервала частоты] (95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Уилсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро – Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использован непараметрический U критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных показателей применен точный критерий Фишера. Парные ассоциации между двумя непрерывными переменными исследованы путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных – с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

На основании клинико-анамнестических данных выделены три наиболее значимых клинических фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: стабильная ИБС без СД и ожирения – 71 (35,3%) пациент, в том числе 55 (77,5%) мужчин и 16 (22,5%) женщин; стабильная ИБС и СД 2-го типа – 51 (25,4%) пациент, в том числе 26 (51,0%) мужчин и 25 (49,0%) женщин; стабильная ИБС и метаболически нездоровый тип ожирения – 79 (39,3%) пациентов, в том числе 57 (72,2%) мужчин и 22 (27,8%) женщины. Различия в индексе массы тела соответствовали распределению по группам. По частоте и возрасту развития артериальной гипертензии группы не различались, однако длительность гипертонического анамнеза была наименьшей у больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездоровым типом ожирения (7,00 [2,00; 10,50] против 10,00 [5,00; 17,50] лет в группе с фенотипом ИБС и СД, $p = 0,005$, и 9,00 [5,00; 15,00] лет в группе с метаболически нездоровым типом ожирения, $p = 0,032$). Группы не различались по частоте наличия хронических сердечной недостаточности и болезни почек. Диагноз ИБС у всех был подтвержден клиническими проявлениями, наличием положительного нагрузочного теста или визуализирующими методиками (стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфия). По возрасту дебюта, дли-

тельности течения ИБС и частоте перенесенного инфаркта миокарда больные с различными фенотипами не различались. Различия определены только в частоте приема статинов, что является важным с позиции оценки показателей липидного спектра. Так, пациенты с фенотипом стабильной ИБС и СД достоверно чаще принимали статины в течение года, предшествующего включению в исследование (68,6 [55,0; 79,7] % против 46,5 [35,4; 58,0] % в группе без СД и метаболически нездорового типа ожирения, $p = 0,017$, и 44,3 [33,9; 55,3] % в группе с метаболически нездоровым типом ожирения, $p = 0,007$) (табл. 2).

При оценке корреляционных связей в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездоровым типом ожирения показатель ОДТ положительно коррелировал с индексом аугментации ($r = 0,25$; $p = 0,036$) и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE ($r = -0,24$; $p = 0,045$), с уровнем ИЛ-1 ($r = -0,27$; $p = 0,022$), с уровнем ММП-9 ($r = -0,24$; $p = 0,040$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены отрицательные корреляционные связи ОДТ с уровнем общего холестерина ($r = -0,54$; $p < 0,001$) и липопротеидов низкой плотности ($r = -0,44$; $p = 0,001$), наличием поражения правой коронарной артерии ($r = -0,47$; $p = 0,025$), уровнем ММП-9 ($r = -0,3$; $p = 0,035$), толщиной эпикардиальной жировой клетчатки ($r = -0,28$; $p = 0,044$), уровнем микроРНК-208a ($r = -0,51$; $p < 0,001$), положительные – с возрастом развития инфаркта миокарда ($r = 0,74$; $p = 0,023$), уровнем мочевины крови ($r = 0,39$; $p = 0,005$) и уровнем микроРНК-21 ($r = 0,33$; $p = 0,019$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и метаболически нездоровым типом ожирения показатели ОДТ положительно коррелировали с наличием поражения передней нисходящей артерии ($r = 0,51$; $p = 0,018$) и правой коронарной артерии ($r = 0,51$; $p = 0,018$) (табл. 3).

Обсуждение

Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках у больных ИБС, в том числе с метаболическими нарушениями [6]. Окислительное повреждение ДНК и хроническое воспаление являются ведущими механизмами ускорения эндотелиальной дисфункции наряду с воздействием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, способствуя развитию и прогрессированию ИБС [10, 11]. Доказана связь ОДТ с воспалением, толщиной эпикардиальной жировой клетчатки, показателями гликемии, уровнем артериального давления, а также лабораторными и инструментальными маркерами жесткости сосудистой стенки [12]. Полученные нами данные позволили оценить влия-

Таблица 2. Характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с различными фенотипами
Table 2. Characteristics of patients with stable coronary artery disease and borderline coronary artery stenoses with different clinical phenotypes

Показатель / Parameter	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) / Group 1 (CAD without DM and MUO), n = 71	2-я группа (ИБС с СД) / Group 2 (CAD with MUO), n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) / Group 3 (CAD with MUO without DM), n = 79
Возраст, лет / Age, years, МЕД [Q1; Q3]	60,00 [51,50; 66,00]	60,00 [57,00; 62,50]	59,00 [53,00; 63,50]
ИМТ / BMI, МЕД [Q1; Q3]	26,80 [24,70; 28,40]*	30,10 [27,12; 35,00]*	33,28 [31,53; 35,50]*
АГ / АН, n (%) [95% ДИ / CI]	67 (94,4) [86,4; 97,8]	50 (98,0) [89,7; 99,7]	76 (96,2) [89,4; 98,7]
Возраст манифестации АГ, лет / Age of detection of АН, years, МЕД [Q1; Q3]	50,00 [45,00; 56,50]	50,00 [40,00; 53,50]	49,00 [42,00; 52,25]
Длительность АГ, лет / Length of АН, years, МЕД [Q1; Q3]	7,00 [2,00; 10,50]**	10,00 [5,00; 17,50]	9,00 [5,00; 15,00]
Возраст манифестации ИБС, лет / Age of detection of CAD, МЕД [Q1; Q3]	55,00 [48,50; 61,50]	58,00 [52,00; 61,00]	55,00 [50,00; 61,00]
Длительность ИБС, лет / Length of CAD, years, МЕД [Q1; Q3]	2,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,00; 5,50]
ПИКС / PICS, n (%) [95% ДИ / CI]	13 (18,3) [11,0; 28,8]	8 (15,7) [8,2; 28,0]	20 (25,3) [17,0; 35,9]
Возраст развития инфаркта миокарда / Age of development of myocardial infarction, МЕД [Q1; Q3]	61,00 [50,00; 63,00]	55,00 [41,00; 60,00]	52,50 [44,00; 57,00]
ОНМК / Stroke, n (%) [95% ДИ / CI]	2 (2,8) [0,8; 9,8]	4 (7,8) [3,1; 18,5]	4 (5,1) [2,0; 12,3]
ХСН с сохраненной ФВ / CHF with preserved EF, n (%) [95% ДИ / CI]	71 (100,0) [98; 100]	51 (100,0) [97; 100]	79 (100,0) [97; 100]
ХБП / CLD, n (%) [95% ДИ / CI]	67 (94,4) [88,1; 98,5]	51 (100,0) [93,0; 100,0]	77 (97,5) [93,1; 99,8]
Наследственность по ССЗ / Heredity for CVD, n (%) [95% ДИ / CI]	50 (70,4) [59,0; 79,8]	38 (76,0) [62,6; 85,7]	52 (65,8) [54,8; 75,3]
Курение / Smoking, n (%) [95% ДИ / CI]	29 (40,9) [30,2; 52,5]	7 (13,7) [7,0; 26,2]	20 (25,3) [17,0; 35,9]
Прием статинов в течение года, предшествующего включению в исследование / Taking statins during the year preceding inclusion in the study, n (%) [95% ДИ / CI]	33 (46,5) [35,4; 58,0]	35 (68,6) [55,0; 79,7]***	35 (44,3) [33,9; 55,3]

Примечание: статистически значимое различие показателей: * 1 vs 2: $p < 0,001$, 1 vs 3: $p < 0,001$, 2 vs 3: $p < 0,001$; ** 1 vs 2: $p = 0,005$, 1 vs 3: $p = 0,032$; *** 1 vs 2: $p = 0,017$, 2 vs 3: $p = 0,007$; АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; МНФО – метаболически нездоровый тип ожирения; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: * statistically significant difference in parameters; * 1 vs 2: $p < 0.001$; 1 vs 3: $p < 0.001$; 2 vs 3: $p < 0.001$; ** 1 vs 2: $p = 0.005$; 1 vs 3: $p = 0.032$; *** 1 vs 2: $p = 0.017$; 2 vs 3: $p = 0.007$; АН – arterial hypertension; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; CLD – chronic lung disease; CVD – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; EF – ejection fraction; MUO – metabolically unhealthy obesity; PICS – postinfarction cardiosclerosis; vs – versus.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции ОДТ у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА
Table 3. Correlation coefficients of RTL in patients with various clinical CAD phenotypes with borderline stenosis CA

Показатель / Parameter	ОДТ (1-я группа) / RTL (group 1)	ОДТ (2-я группа) / RTL (group 2)	ОДТ (3-я группа) / RTL (group 3)
Возраст / Age	-0,03 (0,826)	0,04 (0,791)	-0,1 (0,404)
Индекс массы тела / Body mass index	-0,05 (0,669)	0,05 (0,711)	0,01 (0,925)
Возраст манифестации АГ / Age of detection of АН	0,23 (0,066)	-0,09 (0,518)	-0,08 (0,471)
Длительность АГ / Duration of АН	-0,2 (0,095)	0,06 (0,656)	-0,02 (0,846)
Возраст манифестации ИБС / Age of detection of CAD	0,2 (0,103)	-0,05 (0,747)	-0,21 (0,068)
Длительность ИБС / Duration of CAD	-0,17 (0,161)	0,02 (0,900)	0,15 (0,201)
Возраст развития ИМ / Age of development of MI	-0,39 (0,396)	0,74 (0,023*)	0,36 (0,243)
Длительность терапии АГ / Duration of АН treatment	-0,02 (0,867)	0,08 (0,560)	-0,04 (0,729)
Глюкоза крови / Blood glucose	0,18 (0,134)	0,06 (0,663)	-0,07 (0,548)
Мочевая кислота / Uric acid	0,09 (0,497)	0,11 (0,441)	0,04 (0,744)

Креатинин крови / Blood creatinine	-0,15 (0,247)	-0,03 (0,813)	0,09 (0,465)
Мочевина / Urea	-0,06 (0,670)	0,39 (0,005*)	-0,07 (0,570)
С-реактивный белок / C-reactive protein	-0,06 (0,613)	0,05 (0,715)	-0,13 (0,260)
NTproBNP	0,05 (0,766)	-0,11 (0,495)	-0,15 (0,439)
Общий холестерин / Total cholesterol	0,19 (0,112)	-0,54 (< 0,001*)	-0,16 (0,168)
ЛПВП / HDL	0,2 (0,089)	-0,14 (0,343)	-0,06 (0,576)
ЛПНП / LDL	0,18 (0,133)	-0,44 (0,001*)	-0,13 (0,268)
Триглицериды / Triglycerides	0 (0,995)	-0,16 (0,259)	0,05 (0,673)
ИММЛЖ / LVMMI	0,13 (0,615)	0,11 (0,629)	0,32 (0,130)
Поражение ствола ЛКА / LCA lesion	0,05 (0,834)	0,3 (0,370)	0,24 (0,503)
Поражение ПНА / ADA lesion	-0,06 (0,762)	-0,18 (0,380)	0,51 (0,018*)
Поражение ОБ / Cx lesion	0,38 (0,084)	-0,12 (0,677)	0,3 (0,209)
Поражение ПКА / RCA lesion	0,02 (0,921)	-0,47 (0,025*)	0,43 (0,019*)
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	0,19 (0,155)	0,24 (0,098)	-0,06 (0,660)
Баллы по шкале HADS (тревога) / HADS (anxiety) scores	-0,02 (0,860)	0,02 (0,893)	0,1 (0,368)
Баллы по шкале HADS (депрессия) / HADS (depression) scores	0 (0,998)	0,08 (0,571)	0,08 (0,486)
Баллы по шкале MMSE / MMSE scores	-0,24 (0,045*)	-0,21 (0,130)	-0,08 (0,506)
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс / Cardio-ankle vascular index	0,1 (0,432)	-0,09 (0,547)	-0,08 (0,464)
Индекс аугментации / Augmentation index	0,25 (0,036*)	0,14 (0,317)	0,12 (0,313)
Лодыжечно-плечевой индекс / Ankle-brachial index	0,04 (0,772)	0,23 (0,099)	0,13 (0,238)
Скорость распространения пульсовой волны / Pulse wave propagation velocity	-0,01 (0,948)	0,12 (0,404)	0,04 (0,715)
Коэффициент паспортный/биологический возраст / Coefficient passport/biological age	0,16 (0,192)	-0,13 (0,378)	0,08 (0,459)
ИЛ-1 / IL-1	-0,27 (0,022*)	-0,19 (0,189)	-0,16 (0,146)
ИЛ-6 / IL-6	0,03 (0,819)	-0,13 (0,374)	-0,14 (0,279)
ИЛ-8 / IL-8	0,2 (0,099)	0,19 (0,190)	0,03 (0,806)
ИЛ-10 / IL-10	-0,18 (0,127)	-0,03 (0,811)	-0,1 (0,387)
MCP-1	-0,03 (0,835)	0,21 (0,147)	0,1 (0,394)
ФНО-альфа / TNF-alpha	-0,21 (0,074)	-0,16 (0,260)	0,01 (0,925)
VEGF	-0,07 (0,579)	0,06 (0,654)	0,11 (0,330)
ММП-9 / MMP-9	-0,24 (0,040*)	-0,3 (0,035*)	0,08 (0,508)
тЭЖТ / Epicardial fat thickness	-0,2 (0,098)	-0,28 (0,044*)	0,1 (0,387)
Цистатин С / Cystatin C	-0,04 (0,743)	-0,18 (0,212)	0,04 (0,756)
АПО А / Apo-A	0,01 (0,909)	-0,17 (0,221)	-0,07 (0,515)
АПО В / Apo-B	0,12 (0,315)	0,13 (0,370)	-0,03 (0,789)
микроРНК-21/ microRNA-21	-0,06 (0,611)	0,33 (0,019*)	-0,09 (0,411)
микроРНК-133a / microRNA-133a	-0,08 (0,502)	-0,02 (0,904)	0,01 (0,960)
микроРНК-208a / microRNA-208a	0,14 (0,262)	-0,51 (< 0,001*)	-0,07 (0,527)
микроРНК-499a / microRNA 499a	0,21 (0,083)	0,07 (0,611)	-0,02 (0,890)
Индекс висцерального ожирения / Visceral obesity index	-0,07 (0,589)	0,02 (0,875)	0,14 (0,235)

Примечание: * статистически значимое различие показателей. АГ – артериальная гипертензия; АПО А1, В – аполипопротеины А1, В; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛ – интерлейкин; ИМ – инфаркт миокарда; ИММЛЖ – индекс массы миокарда; ЛКА – левая коронарная артерия; ММП-9 – матричная металлопротеиназа 9; ОБ – огибающая ветвь; ОДТ – относительная длина теломер; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани; ФНО – фактор некроза опухолей; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; HADS – больничная шкала тревоги и депрессии; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (B-type); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Note: * statistically significant difference in parameters; ADA – anterior descending artery; AH – arterial hypertension; Apo – apolipoprotein; CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval; Cx – circumflex artery; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; HDL – high density lipoproteins; IL – interleukin; LCA – left coronary artery; LDL – low-density lipoproteins; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein; MI – myocardial infarction; MMP-9 – matrix metalloproteinase-9; MMSE – Mini-mental state examination; NTproBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RCA – right coronary artery; RTL – relative telomere length; TNF-alpha – tumor necrosis factor alpha; VEGF – vascular endothelial growth factor.

ние на ОДТ у больных с различными клиническими фенотипами ИБС и пограничными стенозами КА не только хорошо известных факторов. При этом полученные нами результаты не всегда совпадали с данными литературы. Так, в исследовании М. Nonkonen (2020) показано, что индекс аугментации преимущественно связан с хронологическим старением, а также со средним значением ОДТ, что позволяет отнести его к маркерам биологического старения [13]. Однако нам удалось проследить взаимосвязь ОДТ и индекса аугментации только у больных с фенотипом стабильной ИБС без метаболически нездорового типа ожирения и СД без отражения общепринятых критериев взаимосвязи. Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что ОДТ, показатели жесткости сосудов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязаны. Артериальная жесткость, лабораторным маркером которой является ММП-9, известная как предиктор раннего старения сосудов, была определена как основной детерминант сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14–16]. Липидный обмен, по-видимому, играет ключевую роль в регуляции длины теломер. Механизмы, связывающие липиды с ОДТ, давно обсуждаются, но остаются недостаточно изученными. Одним из механизмов, посредством которого метаболизм липидов и жирных кислот может влиять на длину теломер, является окислительный стресс, который считается причиной старения и, как известно, влияет на истощение длины теломер. Накопление жиров связано с окислительным стрессом, который участвует в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующихся в том числе ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, гипергликемией и резистентностью к инсулину. Эти компоненты связаны с окислительным повреждением на уровне ДНК и липидов, а также с более короткой ОДТ [17].

В аспекте хронического воспаления, одного из ведущих механизмов развития атеросклероза и старения, представляет интерес выявленная корреляционная взаимосвязь провоспалительного ИЛ-1 и ОДТ у больных с фенотипом стабильной ИБС без сопутствующего СД и ожирения, поскольку преобладание воспаления характерно для пациентов с сопутствующей метаболической патологией. Интерлейкин 1, являющийся ключевым медиатором лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и воспаления у пациентов с ИБС, служит наиболее важным провоспалительным маркером атерогенеза и дестабилизации атеросклеротической бляшки [18]. Полученные данные могут указывать на возможную преобладающую в сравнении с метаболическими нарушениями роль хронического воспаления в развитии процесса старения у данной группы пациентов. Среди лиц с СД и ожирением не выявля-

но взаимосвязи ОДТ и уровня ИЛ, однако определена отрицательная корреляционная связь между толщиной эпикардиальной жировой клетчатки и ОДТ у пациентов с СД. Толщина эпикардиальной жировой ткани, выступая маркером висцерального ожирения, связана с продукцией провоспалительных цитокинов, что опосредованно подтверждает провоспалительную активность и связь с длиной теломер. Кроме того, генетические исследования и клинические наблюдения указывают на то, что не только потеря защиты теломер в зависимости от репликативного возраста является следствием воспаления, но и укорочение ОДТ также активно способствует воспалению [19].

Специфической терапии замедления укорочения теломер нет. Однако ряд сердечно-сосудистых препаратов, в частности статины, оказывают существенное влияние на снижение скорости укорочения теломер [6, 20]. Применение статинов у лиц как с высоким риском, так и с уже диагностированной ИБС может замедлять укорочение теломер, уменьшая окислительный стресс. Антивозрастной эффект статинов связан с их способностью ингибировать укорочение теломер путем уменьшения прямого или косвенного окислительного повреждения теломерной ДНК, а также с помощью механизма, включающего белки, закрывающие теломеры [6, 20].

Значительный интерес представляет взаимосвязь ОДТ и экспрессии микроРНК. Нами выявлена отрицательная корреляционная корреляция ОДТ с экспрессией микроРНК-208 и положительная – с микроРНК-21 в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Известно, что микроРНК-208 положительно связана с тяжестью ИБС, что указывает на возможность использования ее в ряду потенциальных биомаркеров для оценки тяжести заболевания [21, 22]. В исследовании М. Hortmann (2019) показано, что концентрации микроРНК-21 и микроРНК-208а у больных ИБС не различались в состоянии покоя, на фоне нагрузки и через 2 ч после нагрузки, в то время как концентрация *vcSRB* была значительно выше ($p < 0,001$) [23].

Заключение

Определены корреляционные связи ОДТ в зависимости от фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: нарушения липидного обмена и активности системного воспаления, лабораторные маркеры сосудистой жесткости, атеросклеротическое поражение КА и экспрессия отдельных микроРНК. Полученные результаты указывают на сложные механизмы развития ИБС у больных с пограничными стенозами КА, ассоциированные с атеросклеротическими, воспалительными, метаболическими механизмами, связанными с генетическими аспектами.

Конфликт интересов

Ю.О. Останина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Яхонтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Шило заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Останина Юлия Олеговна, кандидат медицинских наук доцент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4810-4795

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Шило Дмитрий Степанович, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-3153-2870

Author Information Form

Ostanina Yuliya O., PhD, Associate Professor at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4810-4795

Yakhontov Davyd A., PhD, Professor at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Shilo Dmitry S., 6th-year Student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-3153-2870

Вклад авторов в статью

ЮОЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЯДА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШДС – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

OYuO – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

YaDA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShDS – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):881-891. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891
- Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835
- Opstad T. B., Kalstad A. A., Holte K. B., Berg T.J., Solheim S., Arnesen H., Seljeflot I. Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease. *Rejuvenation Res.* 2020; 23 (4): 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258
- Yin H., Akawi O., Fox S. A., Li F., O'Neil C., Balint B., Arpino J.M., Watson A., Wong J., Guo L., Quantz M.A., Nagpal A.D., Kiai B., Chu M.W.A., Pickering J.G. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3 (5): 591–600. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.004.
- Nassour J., Przetocka S., Karlseder J. Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. *DNA Repair (Amst).* 2024; 133:103591. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103591.
- Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Хеймец Г.И., Дорошук А.Д., Смирнова М.Д., Чазова И.Е. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 20–24. doi: 10.26442/0040366.0.2021.01.200588
- Cheng F., Carroll L., Joglekar M.V., Januszewski A.S., Wong K.K., Hardikar A.A., Jenkins A.J., Ma R.C.W. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
- Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего со-

судистого старения у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2018;1(3):33-36.

10. Boccardi M., Boccardi V. Psychological wellbeing and healthy aging: focus on telomeres. *Geriatrics (Basel)*. 2019; 4: 25. doi: 10.3390/geriatrics4010025.

11. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017; 8: 45008–45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726

12. Lin J., Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2022 Jan; 73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507.

13. Honkonen M., Vääräniemi K., Saijonmaa O., Nyman A., Tikkaoski A.J., Koskela J., Lehtimäki T., Kähönen M., Mustonen J., Fyhrquist F., Pörsti I. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12376-12392. doi: 10.18632/aging.103459.

14. Vasan R.S., Pan S., Xanthakis V., Beiser A., Larson M.G., Seshadri S., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2022;79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.

15. Kim J.M., Kim S.S., Kim I.J., Kim J.H., Kim B.H., Kim M.K., Lee S.H., Lee C.W., Kim M.C., Ahn J.H., Kim J. Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):143. doi: 10.1186/s12933-020-01120-6.

16. Wei D., Melgarejo J.D., Thijs L., Temmerman X., Vanassche T., Van Aelst L., Janssens S., Staessen J.A., Verhamme P., Zhang Z.Y. Urinary Proteomic Profile of Arterial Stiffness Is Associated with Mortality and Cardiovascular

Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(8): e024769. doi: 10.1161/JAHA.121.024769.

17. Van der Spek A., Karamujić-Čomić H., Pool R., Bot M., Beekman M., Garmaeva S., Arp P.P., Henkelman S., et al. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies. *Hum Mol Genet*. 2022;31(7):1159-1170. doi: 10.1093/hmg/ddab281. PMID: 34875050.

18. Schunk S. J., Triem S., Schmit D., Zewinger S., Sarakpi T., Becker E., Hütter G., Wrublewski S. et al. Interleukin-1 α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2021;144 (11): 893–908. doi: 10.1161/circulationaha.121.053547

19. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappei D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev*. 2016; 25:55-69 doi: 10.1016/j.arr.2015.11.006.

20. Armanios M. The Role of Telomeres in Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022; 23:363-381. doi: 10.1146/annurev-genom-010422-091101

21. Chen S., Hong X., Wu Y., Chen Z. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction. *Dis Markers*. 2022; 2022:7030722. doi: 10.1155/2022/7030722

22. Fernandes T., Barretti D.L., Phillips M.I., Menezes Oliveira E. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 476:148-154. doi: 10.1016/j.mce.2018.05.004.

23. Hortmann M., Walter J.E., Benning L., Follo M., Mayr R.M., Honegger U., Robinson S., Stallmann D., Duerschmied D., Twerenbold R., Badertscher P., du Fay de Lavallaz J., Puelacher C., Bode C., Ahrens I., Mueller C. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019; 275:129-135. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031.

REFERENCES

1. Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Meray I.A., Kobalava Z.D. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Contemporary Diagnostic and Management Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):881-891. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891 (In Russian)

2. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835

3. Opstad T. B., Kalstad A. A., Holte K. B., Berg T.J., Solheim S., Arnesen H., Seljeflot I. Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease. *Rejuvenation Res*. 2020; 23 (4): 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258

4. Yin H., Akawi O., Fox S. A., Li F., O'Neil C., Balint B., Arpino J.M., Watson A., Wong J., Guo L., Quantz M.A., Nagpal A.D., Kiaii B., Chu M.W.A., Pickering J.G. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3 (5): 591–600. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.07.004.

5. Nassour J., Przetocka S., Karlseder J. Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. *DNA Repair (Amst)*. 2024; 133:103591. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103591.

6. Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kheimets G.I., Doroshchuk A.D., Smirnova M.D., Chazova I.E. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 20–24. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200588 (In Russian)

7. Cheng F., Carroll L., Joglekar M.V., Januszewski A.S., Wong K.K., Hardikar A.A., Jenkins A.J., Ma R.C.W. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.

8. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226 (In Russian)

9. Yakhontov D.A., Ostanina J.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2018;1(3):33-36. (In Russian)

10. Boccardi M., Boccardi V. Psychological wellbeing and healthy aging: focus on telomeres. *Geriatrics (Basel)*. 2019; 4: 25. doi: 10.3390/geriatrics4010025.

11. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017; 8: 45008–45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726

12. Lin J., Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2022 Jan; 73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507.

13. Honkonen M., Vääräniemi K., Saijonmaa O., Nyman A., Tikkaoski A.J., Koskela J., Lehtimäki T., Kähönen M., Mustonen J., Fyhrquist F., Pörsti I. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12376-12392. doi: 10.18632/aging.103459.

14. Vasan R.S., Pan S., Xanthakis V., Beiser A., Larson

M.G., Seshadri S., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2022;79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.

15. Kim J.M., Kim S.S., Kim I.J., Kim J.H., Kim B.H., Kim M.K., Lee S.H., Lee C.W., Kim M.C., Ahn J.H., Kim J. Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):143. doi: 10.1186/s12933-020-01120-6.

16. Wei D., Melgarejo J.D., Thijs L., Temmerman X., Vanassche T., Van Aelst L., Janssens S., Staessen J.A., Verhamme P., Zhang Z.Y. Urinary Proteomic Profile of Arterial Stiffness Is Associated with Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(8): e024769. doi: 10.1161/JAHA.121.024769.

17. Van der Spek A., Karamujić-Čomić H., Pool R., Bot M., Beekman M., Garmaeva S., Arp P.P., Henkelman S., et al. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies. *Hum Mol Genet*. 2022;31(7):1159-1170. doi: 10.1093/hmg/ddab281. PMID: 34875050.

18. Schunk S. J., Triem S., Schmit D., Zewinger S., Sarakpi T., Becker E., Hütter G., Wrublewsky S. et al. Interleukin-1 α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney

Disease. *Circulation*. 2021;144 (11): 893–908. doi: 10.1161/circulationaha.121.053547

19. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappei D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev*. 2016; 25:55-69 doi: 10.1016/j.arr.2015.11.006.

20. Armanios M. The Role of Telomeres in Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022; 23:363-381. doi: 10.1146/annurev-genom-010422-091101

21. Chen S., Hong X., Wu Y., Chen Z. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction. *Dis Markers*. 2022; 2022:7030722. doi: 10.1155/2022/7030722

22. Fernandes T., Barretti D.L., Phillips M.I., Menezes Oliveira E. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 476:148-154. doi: 10.1016/j.mce.2018.05.004.

23. Hortmann M., Walter J.E., Benning L., Follo M., Mayr R.M., Honegger U., Robinson S., Stallmann D., Duerschmied D., Twerenbold R., Badertscher P., du Fay de Lavallaz J., Puelacher C., Bode C., Ahrens I., Mueller C. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019; 275:129-135. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031.

Для цитирования: Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Шило Д.С. Взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(2): 21-31. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31

To cite: Ostanina Yu.O., Yakhontov D.A., Shilo D.S. Telomere length and cardiovascular risk factors relationship in coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis patients. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(2): 21-31. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31