

## ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА МЕТОДОМ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИХ СВЯЗИ С ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР

Плохова Е.В.<sup>2</sup>, Акашева Д.У.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>2</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1</sup>, Дудинская Е.Н.<sup>2</sup>, Кругликова А.С.<sup>1</sup>, Пыхтина В.С.<sup>2</sup>, Стрельцова Л.И.<sup>1</sup>, Бойцов С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»

<sup>2</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр,

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Цель.** Оценить возрастные изменения биомеханики сокращения миокарда с помощью количественного анализа деформации миокарда методом спекл-трекинг эхокардиографии и определить наличие их связи с маркером клеточного старения – длиной теломер.

**Материалы и методы.** В исследование включено 303 человека в возрасте 23-91 года без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Всем участникам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике. Количественный анализ деформаций миокарда (спекл-трекинг) выполнялся с помощью программного обеспечения QLAB (Phillips). Проводилось измерение относительной длины теломер в лейкоцитах на геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** У лиц без явных ССЗ с возрастом наблюдается ухудшение продольной сократимости, увеличение показателей радиальной деформации, базальной и апикальной ротации левого желудочка (ЛЖ), а также его скручивания ( $p < 0,001$ ). Не было получено достоверной связи возраста с циркулярной деформацией ЛЖ. Длина теломер оказалась не связана с продольной деформацией ЛЖ ( $\beta = -0,117$ ,  $p = 0,5$ ). В то время как со скручиванием ЛЖ была получена достоверная связь ( $\beta = -0,518$ ,  $p = 0,03$ ). Короткие теломеры увеличивали риск повышения скручивания ЛЖ в 2 раза ( $\chi^2 = 3,99$ ,  $p = 0,05$ ; ОШ = 1,96; 95% ДИ 1,01-3,79).

**Заключение.** Ухудшение продольной деформации, увеличение апикальной ротации и скручивания ЛЖ у лиц без явных ССЗ следует считать маркерами биологического возраста сердца. Клеточное старение вносит независимый вклад в возраст-ассоциированное нарушение сократительной функции миокарда ЛЖ.

**Ключевые слова:** спекл-трекинг ЭхоКГ, количественная оценка деформации миокарда, старение сердца, клеточное старение, длина теломер.

## ASSESSMENT OF AGE-RELATED CHANGES OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY OF THE LEFT VENTRICULAR BY SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY AND DETERMINING THEIR RELATIONSHIP WITH TELOMERE LENGTH

Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Streltsova V.I., Boitsov S.A.

**Purpose:** The aim of this cross-sectional study was to explore a profile of left ventricular (LV) strain parameters in healthy older and to examine their association with telomere length – accepted marker of cellular senescence.

**Methods:** Echocardiography and 2-D speckle tracking analysis was performed on 303 healthy volunteers aged 23 to 91 years without history of cardiovascular diseases (CVD). LV myocardial deformations were obtained using off-line analysis program QLAB (Philips). Telomere length was measured in peripheral

blood mononuclear cells by a real-time quantitative polymerase chain reaction method.

**Results:** Global longitudinal LV strain was reduced in older people without CVD. Radial strain of LV, apical and basal rotation, LV systolic twist were increased ( $p < 0,001$ ). There are no association with circulation LV strain. Telomere length was not associated with the longitudinal LV strain ( $\beta = -0,117$ ,  $p = 0,5$ ). However, a significant relation was obtained with LV twist ( $\beta = -0,518$ ,  $p = 0,03$ ). Short telomeres enhances the risk of increasing LV twist in 2 times ( $\chi^2 = 3,99$ ,  $p = 0,05$ ; OR = 1,96; 95% CI 1,01-3,79).

**Conclusion:** Longitudinal strain decreases in older people. Radial strain and LV twist increases with aging. These changes indicate the age-related disorders of myocardial contractility and may be considered as a markers of biological age of heart. Increase in LV twist is significantly associates with telomere length, allowing use these parameters as markers of biological age. Cellular senescence has an independent contribution to the age-associated changes in the contractile function of the LV myocardium.

**Keywords:** speckle-tracking echocardiography, quantitative assessment of myocardial deformation, heart aging, cellular senescence, telomere length.

## Введение

Количество людей пожилого и старческого возраста в мире растет. Ожидается, что в России с 2013 г. доля пожилых людей увеличится с 19 % до 28,5 % в 2030 г. [1]. Возраст – значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые по-прежнему являются основной причиной смертности у пожилых людей. Тем не менее, хронологический возраст не всегда соответствует биологическому и не отражает истинно связанный с ним риск. В настоящее время ведется активное изучение возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы и поиск маркеров биологического возраста, что, вероятно, позволит оптимизировать (персонализировать) подходы к первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста.

Накоплено множество данных о возрастных изменениях структуры и функции сердца. Основным методом исследования, как правило, является эхокардиография. Большинство авторов считают, что при старении наблюдается лишь нарушение диастолической функции левого желудочка, в то время как систолическая функция миокарда остается неизменной [2]. Однако с появлением новой ультразвуковой методики количественной оценки деформаций миокарда – спекл-трекинг ЭхоКГ, позволяющей оценивать сократимость миокарда в различных направлениях, представления о возрастных изменениях сократительной функции сердца изменились. Мы предположили, что данная методика может стать более чувствительной в диагностике возрастных изменений сердца, чем стандартная эхокардиография.

Кроме того, предметом многих современных исследований является изучение возрастных изменений на клеточном и молекулярно-генетическом уровне. Одним из признанных

маркеров клеточного старения является длина теломер. *Теломеры* – это повторяющиеся последовательности нуклеотидов на концах хромосом, которые укорачиваются после каждого деления клетки, что ограничивает ее пролиферативный потенциал, приводя в итоге к старению и гибели. Длина теломер, как известно, отражает биологический возраст [3], связана с наличием ряда ССЗ, а также со смертностью от сердечно-сосудистых причин [4]. Однако, остается непонятным как длина теломер связана с возрастными изменениями сердца. В поиске надежных маркеров биологического возраста сердца в данной работе была также оценена взаимосвязь длины теломер с возраст-ассоциированными изменениями сократительной функции миокарда по данным спекл-трекинг эхокардиографии.

## Материалы и методы

В одномоментное исследование включили 303 человека обоих полов в возрасте от 23 лет до 91 года без явных ССЗ. На этапе скрининга, помимо оценки анамнестических данных, анализа медицинской документации и объективного осмотра, проводились также регистрация и оценка электрокардиограммы (ЭКГ), клинический и биохимический анализ крови, проба с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Лица, имеющие симптомы и/или анамнез тяжелых соматических заболеваний и ССЗ (в т.ч. инсульт, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, артериальную гипертонию 2 и 3 степеней, получающие гипотензивную терапию), значимые отклонения в анализах крови, нарушения ритма и проводимости сердца, положительную пробу с физической нагрузкой, не включались в исследование. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/

исключения по итогам проведенного скрининга, были выполнены ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ и определена длина теломер. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Определение длины теломер**

Проводилось измерение относительной длины теломер лейкоцитов, которая выражалась в условных единицах. ДНК выделялась из 300 мкл периферической крови с ЭДТА стандартным методом при помощи набора реагентов «ДНК-Экстран». В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме (Т). Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК (S). Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц (Т/S) пропорционально длине теломер. Для получения относительной длины теломер все экспериментальные образцы ДНК сравнивались с одним и тем же контрольным образцом ДНК. Для каждого образца делалось три повторности теломерной реакции и три повторности контрольной реакции. Такой анализ является простым, быстрым и обладает большой пропускной способностью [5].

#### **Эхокардиография**

Трансторакальная 2D ЭхоКГ выполнялась по стандартной методике с помощью ультразвукового аппарата PHILIPS iE-33 (Нидерланды). Проводилась оценка параметров структуры сердца, показателей систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ). Диастолическую функцию оценивали с помощью доплеровского исследования трансмитрального потока и тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД). Определялись следующие показатели: E/A (отношение раннего диастолического наполнения ЛЖ (пика E) к систоле предсердий (пику A), IVRT (время изоволюмического расслабления), DT (время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ), S/D (отношение пиковой скорости систолического (S) и диастолического (D) антеградных потоков), а также параметры ТМД: пик E' (пик раннего диастолического наполнения ЛЖ) и E'/A' (отношение раннего диастолического наполнения ЛЖ к систоле предсердий (A')).

Все ультразвуковые изображения были сохранены на жесткий диск для последующего анализа деформаций миокарда. Фракция выброса ЛЖ оценивалась планиметрически по методу Симпсона [6].

#### **Спекл-трекинг ЭхоКГ**

Количественный анализ деформаций миокарда проводили на рабочей станции QLAB (Advanced Ultrasound Quantification Software Release 8.1.2, Philips). Для исследования были записаны изображения с увеличением градации серой шкалы при частоте кадров 60-80 кадров/сек. Регистрировалось 3 последовательных сердечных цикла в конце выдоха при задержке дыхания. Время закрытия аортального клапана определялось в 3-х камерной позиции ЛЖ в момент закрытия створок клапана. После выбора соответствующих изображений и установки ключевых точек программное обеспечение автоматически определяло границы эндокарда, эпикарда и срединную линию в каждом кадре цикла. Границы корректировались в зависимости от качества отслеживания движения миокарда на кинопетле. Качество отслеживания оценивалось визуально, а также по графику кривых. Возврат в исходную точку считался адекватным отслеживанием. При этом значения деформации должны были совпадать в начале и конце сердечного цикла [7]. Изображения, имеющие плохое качество отслеживания, исключались из анализа. Деформации измерялись в %, а ротация и скручивание – в градусах (°).

Были оценены следующие виды деформаций миокарда ЛЖ в систолу:

1. *Глобальная продольная деформация ЛЖ.* Отражает деформацию миокарда, направленную от основания ЛЖ к его верхушке. Для анализа использовали изображения из апикального доступа последовательно в 4-х, 2-х камерных позициях и по длинной оси ЛЖ. Значения деформации и их кривые были получены для 6 сегментов миокарда ЛЖ в каждой позиции. Глобальная продольная деформация высчитывалась автоматически (по 17 сегментам ЛЖ) (Рис.1).

2. *Радиальная деформация ЛЖ.* Представляет собой радиально направленную по отношению к оси ЛЖ деформацию миокарда. Радиальная деформация определялась для базального отдела короткой оси ЛЖ в парастернальной позиции (как наиболее воспроизводимый параметр). Значения радиальной деформации и их кривые были получены для 6 сегментов миокарда ЛЖ. Для анализа использовали усредненное значение (Рис. 2А).

3. *Циркулярная деформация ЛЖ.* Является следствием сокращения циркулярных волокон по круговому периметру ЛЖ. Циркулярную

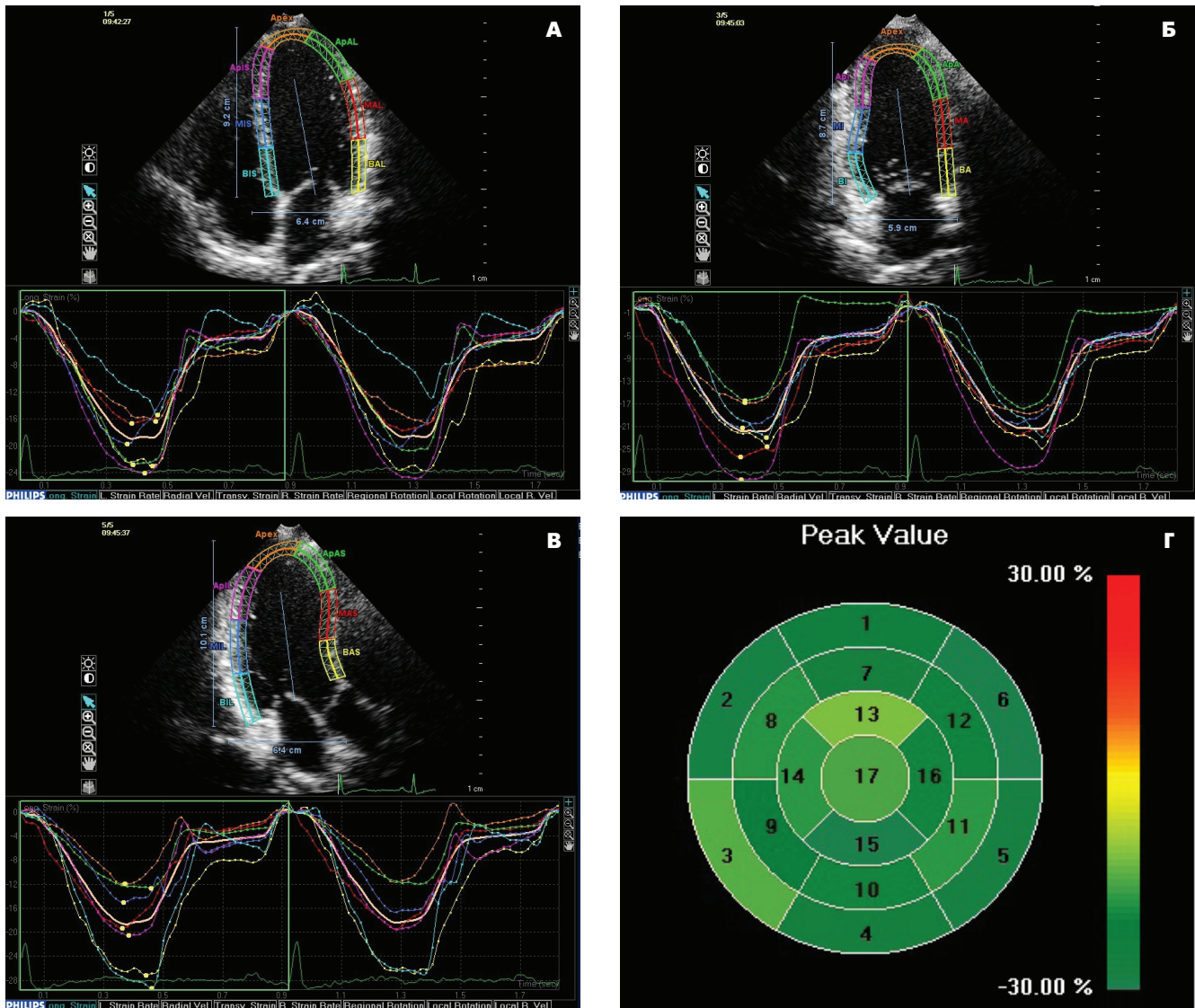


Рис. 1. Пациентка Г., 31 г. А – продольная деформация в 4-х камерной позиции; Б – продольная деформация в 2-х камерной позиции; В – продольная деформация по длинной оси ЛЖ; Г – глобальная продольная деформация, «бычий глаз» (GLS=-20,4%)

деформацию подобно радиальной определяли на уровне базального отдела короткой оси ЛЖ по 6 сегментам (Рис. 2Б).

4. Параметры *ротации* и *скручивания* ЛЖ. Скручивание ЛЖ обусловлено разнонаправленным движением основания и верхушки ЛЖ. Во время систолы, в фазу изгнания, основание ЛЖ вращается по часовой стрелке, а верхушка – против часовой стрелки. Для оценки скручивания использовались изображения по короткой оси на уровне основания и верхушки ЛЖ. На кривой определяли значения максимальной *апикальной* и *базальной ротации* ЛЖ в момент закрытия аортального клапана. Был определен также пик систолического *скручивания* ЛЖ по формуле: угол апикальной ротации ЛЖ – угол базальной ротации ЛЖ (Рис.2 В, Г).

### Статистический анализ

Обработка и анализ данных проводился с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в виде  $Me \pm \sigma$  – для количественных показателей. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения). Сравнение частоты распространения признаков по группам проводилось при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводился корреляционный анализ (линейные корреляции Пирсона, ранговые корреляции Спирмена), линейный регрессионный анализ. Был применен множественный регрессионный и логистический регрессионный анализ.

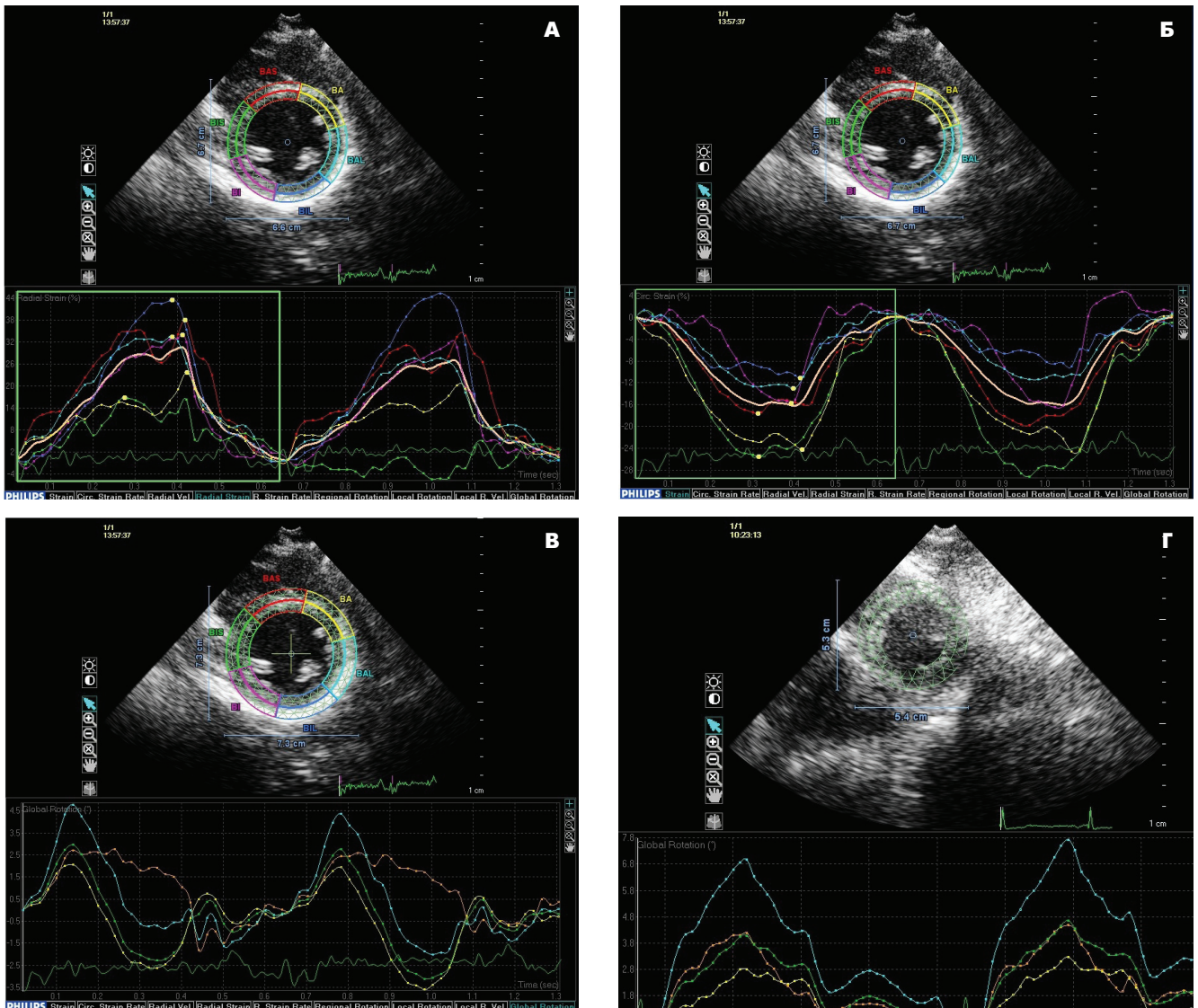


Рис. 2. Пациентка Г., 31 г. А – радиальная деформация базального отдела (25,4 %); Б – циркулярная деформация базально-отдела (16,11%); В – базальная ротация ЛЖ (-2,5°); Г – апикальная ротация ЛЖ (3,8°)

Различие считалось достоверным при значениях  $p < 0,05$ . Для оценки межисследовательской воспроизводимости параметров деформации миокарда анализ проводился двумя независимыми исследователями у 20 случайно выбранных пациентов на одной и той же кинопетле. Для определения внутриисследовательской воспроизводимости анализ был проведен одним исследователем с разницей в 4 недели. Оценивалась вариабельность показателей по значению коэффициента вариации (CV). Вариабельность выборки считалась слабой при  $CV < 10\%$ , средней при  $10 \leq CV \leq 20\%$ , сильной – при  $CV > 20\%$ .

### Результаты

Спекл-трекинг ЭхоКГ была выполнена 231 участнику исследования. Из анализа исключили 72 человека (24%), так как качество полученных

изображений было недостаточным для анализа. Коэффициенты вариации во внутри- и в межисследовательском анализе для оцениваемых параметров были  $< 10\%$ . В данной работе также проводилось определение скоростей деформаций, однако в связи с их низкой воспроизводимостью, они были исключены из анализа.

Средний возраст всех участников был равен  $51,47 \pm 0,76$  годам. Доля мужчин составила 34%. Для оценки возрастной динамики параметров деформации ЛЖ все участники были разделены на три группы по возрасту. Группа 1 – лица в возрасте 20-39 лет, группа 2 – 40-59 лет, группа 3 – старше 60 лет. Группы были сопоставимы по уровню артериального давления (АД), индексу массы тела (ИМТ), нарушениям липидного и углеводного обмена.

Таблица 1

**Сравнение показателей деформации, ротации и скручивания ЛЖ в разных возрастных группах**

Показатель	Группа 1 20-39 лет (n=49)	Группа 2 40-59 лет (n=76)	Группа 3 ≥ 60 лет (n=106)
Возраст (лет)	31,45±4,75	47,87±4,51**	66,05±7,70‡
Систолическое АД (мм рт. ст.)	112,66±10,46	115,47±9,40	119,68±13,15
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	72,00±8,03	74,43±8,35	72,98±6,97
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,05±4,15	25,53±4,19	25,00±2,76
Дислипидемия, % (n)	47,7 (21)	63,2 (34)	57,5 (23)
Гипергликемия натощак, % (n)	2,3 (1)	1,9 (1)	0 (0)
Глобальная продольная деформация (%)	-18,72±1,23	-16,36±1,00**	-14,22±0,86‡
Циркулярная деформация (%)	-17,56±3,65	-17,05±3,46	-16,22±3,40
Радиальная деформация (%)	17,58±4,46	22,95±5,06**	35,79±7,29‡
Базальная ротация ЛЖ (°)	-2,20±0,71	-2,61±0,78*	-3,27±0,72‡
Апикальная ротация ЛЖ (°)	2,00±0,85	2,92±0,61**	5,49±1,43‡
Скручивание ЛЖ (°)	4,20±1,10	5,53±1,08**	8,76±1,56‡

Примечание: \* достоверность различий между группами I и II с вероятностью ошибки с  $p < 0,05$ ; \*\* – с вероятностью ошибки с  $p < 0,001$ ; † достоверность различий между группами II и III с вероятностью ошибки с  $p < 0,05$ ; £ – с вероятностью ошибки с  $p < 0,001$

В результате анализа было выявлено, что в группе 3 по сравнению с группой 1 и 2 наблюдаются достоверно меньшие значения продольной и большие значения радиальной деформации, базальной и апикальной ротации ЛЖ, а также скручивания ЛЖ ( $p < 0,001$ ) (табл.1).

Получены тесные корреляционные связи возраста с продольной деформацией ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ), циркулярной ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) и радиальной деформациями ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), апикальной ротацией ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ) и скручиванием ЛЖ ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ).

Снижение глобальной продольной деформации наблюдалось у 93% мужчин  $> 45$  лет и женщин  $> 55$  лет и в 98% случаев у лиц  $> 60$  лет. Увеличение скручивания ЛЖ отмечалось у 80% мужчин  $> 45$  лет и женщин  $> 55$  лет и у 91% лиц старше 60 лет. Апикальная ротация была повышена у 93% лиц старшего возраста. Во множественном регрессионном анализе возраст является достоверным предиктором изменения продольной деформации ( $\beta = 0,120$ ,  $p < 0,001$ ) и скручивания ЛЖ ( $\beta = 0,125$ ,  $p < 0,001$ ).

*Взаимосвязь показателей спекл-трекинг ЭхоКГ с параметрами систолической и диастолической функции ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ.*

Все изучаемые нами показатели оценивались в систолу, поэтому их взаимосвязь с систолической функцией ЛЖ очевидна. Получена корреляционная связь сердечного индекса с продольной ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) и радиальной деформациями ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ), апикальной ротацией

( $r = -0,63$ ,  $p < 0,001$ ) и скручиванием ЛЖ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ). С фракцией выброса наиболее тесная связь получена для продольной деформации ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ), апикальной ротации ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ) и скручивания ЛЖ ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

Выявлена взаимосвязь некоторых параметров спекл-трекинг ЭхоКГ с показателями диастолической функции ЛЖ. Наиболее сильные корреляционные связи с нарушением диастолической функции ЛЖ получены для продольной деформации и скручивания ЛЖ. Увеличение отрицательных значений продольной деформации связано с уменьшением E/A ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ), E'/A' ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), увеличением IVRT ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ), DT ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ), S/D ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Выявлена корреляционная связь апикальной ротации ЛЖ со снижением E/A, E'/A' ( $r = 0,58$ ,  $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$  соотв.), увеличением IVRT ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$  соотв.). Скручивание ЛЖ имеет корреляционную связь с E/A ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), E'/A' ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), E' ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,001$ ), IVRT ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и DT ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ). У лиц пожилого возраста, у которых наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ, по данным спекл-трекинг ЭхоКГ отмечалось ухудшение продольной деформации и увеличение скручивания ЛЖ.

При этом было выявлено, что глобальная продольная деформации снижена у 88% лиц старшего возраста еще до нарушения диастолической функции (снижения E/A, E' и E'/A'). Апикальная ротация и скручивание ЛЖ были повышены у 85%

и 82% лиц старшей возрастной группы соответственно в отсутствие снижения E/A, E' и E'/A'.

*Взаимосвязь показателей спекл-трекинг ЭхоКГ с длиной теломер.*

Среднее значение относительной длины теломер лейкоцитов у всех участников исследования равно  $9,77 \pm 0,50$  усл. ед. Получена достоверная связь возраста с длиной теломер (Рис. 3). В многомерной регрессионной модели возраст ( $\beta = -0,012$ ,  $p < 0,001$ ) и пол ( $\beta = -0,171$ ,  $p = 0,004$ ) оказались независимыми предикторами изменения длины теломер ( $R^2 = 0,1198$ ).

Получены корреляционные связи длины теломер с параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ: продольной ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,001$ ) и радиальной деформациями ЛЖ ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,01$ ), апикаль-

ной ротацией ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,001$ ) и скручиванием ЛЖ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ). Наиболее тесная взаимосвязь выявлена для продольной деформации, апикальной ротации и скручивания ЛЖ. Укорочение длины теломер сопровождалось увеличением отрицательных значений продольной деформации, показателей апикальной ротации и скручивания ЛЖ (Рис.4).

В многомерном регрессионном анализе возраст был достоверным предиктором изменения продольной деформации ( $\beta = 0,107$ ,  $F = 181,8$ ;  $p = 0,0001$ ), а длина теломер была исключена из модели в виду своей незначимости ( $\beta = -0,117$ ,  $F = 0,47$ ;  $p = 0,5$ ). Для скручивания ЛЖ была выявлена достоверная связь как с возрастом ( $\beta = 0,105$ ,  $F = 93,06$ ;  $p = 0,0001$ ), так и с длиной теломер ( $\beta = -0,518$ ,  $F = 4,96$ ;  $p = 0,03$ ).

В логистической регрессионной модели короткие теломеры ( $< 9,75$  усл.ед) не были связаны с риском снижения продольной деформации ( $\chi^2 = 0,39$ ,  $p = 0,53$ ; ОШ = 1,27; 95% ДИ 0,60-2,67), в т.ч. и очень короткие теломер ( $\chi^2 = 0,02$ ,  $p = 0,90$ ; ОШ = 1,06; 95% ДИ 0,44-2,53).

В то время как наличие коротких теломер было связано с увеличением риска повышения скручивания ЛЖ в 2 раза ( $\chi^2 = 3,99$ ,  $p = 0,05$ ; ОШ = 1,96; 95% ДИ 1,01-3,79). Увеличение скручивания ЛЖ наблюдалось у 82% лиц старшего возраста с короткими теломерами.

### Обсуждение

Изменение параметров как систолической, так и диастолической функций ЛЖ с возрастом во многом обусловлено нарушением биомеханики сокращения. Как известно, миокард

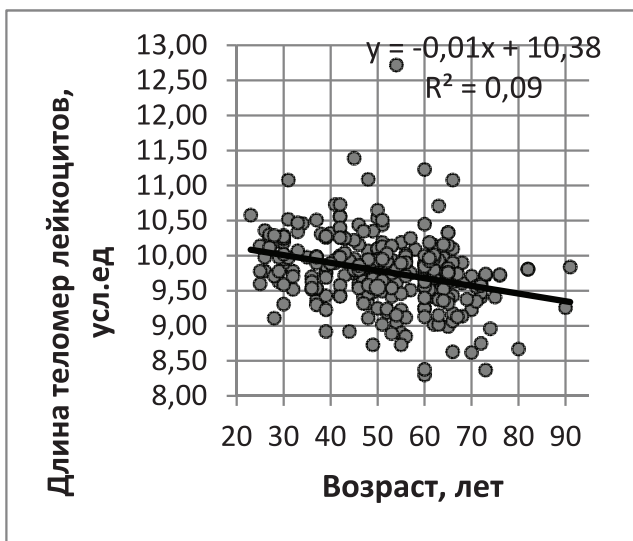


Рис. 3. Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и длины теломер лейкоцитов

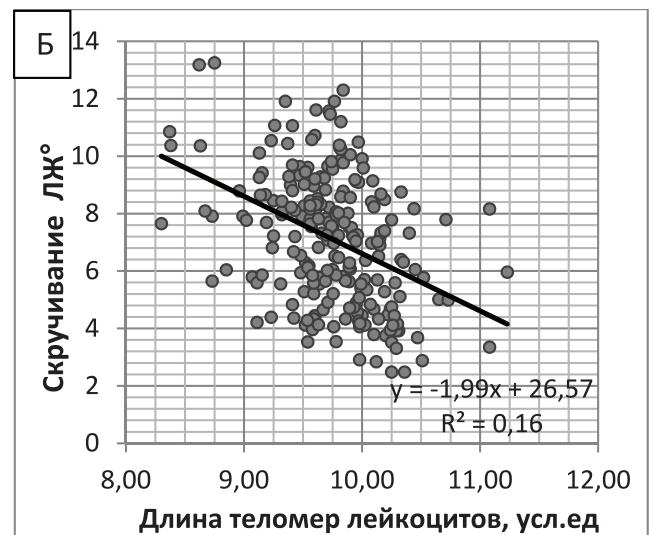
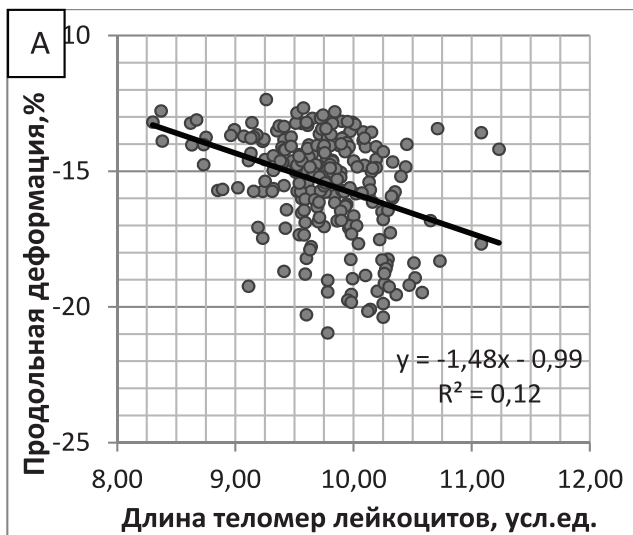


Рис.4. Линейная регрессионная модель, отражающая связь длины теломер с продольной деформацией (А), скручиванием ЛЖ (Б)

желудочков состоит из внутренних продольных, средних циркулярных и наружных косых мышечных волокон. Максимально эффективная сократимость миокарда достигается слаженным взаимодействием всех этих волокон. В поиске более чувствительных маркеров возрастных изменений миокарда нами была использована новая ультразвуковая технология определения деформаций миокарда ЛЖ, позволяющая оценивать сократимость во всех направлениях. Следует отметить, что изучаемые нами параметры были исследованы у лиц разного возраста и в других работах, однако, полученные результаты оказались весьма противоречивы [8], как и значения деформаций при использовании различного программного обеспечения [9].

Существующие на сегодня различия в подходах: терминологии, определении параметров, их оценке, типах сохранения данных для количественного анализа (например, какой-нибудь собственный формат против стандартного DICOM), не позволяют использовать данную методику в рутинной практике. Тем не менее, попытки стандартизировать ее продолжают [7]. Получено большое количество доказательств пользы новой технологии ЭхоКГ. Она дает уникальную информацию о функции миокарда не только при его заболеваниях (ИБС, кардиомиопатии и пр.), но и позволяет оценить субклинические формы дисфункции миокарда.

В результате данного исследования было показано, что с увеличением возраста снижается (ухудшается) глобальная продольная деформация. Известно, что продольные волокна имеют субэндокардиальную локализацию и поэтому более подвержены ишемии при нарушении микроваскулярного кровотока с возрастом [10]. Кроме того, в субэндокардиальных волокнах при старении наблюдается наиболее значимое снижение плотности бета-адренорецепторов, что приводит к уменьшению адренергического ответа и, соответственно, сократительной реакции. Снижение синтеза сократительных белков, производства молекул АТФ и нарушение работы кальциевых каналов с возрастом также могут приводить к возраст-ассоциированному снижению продольной сократимости [11]. При этом продольная деформация оказалась снижена у 88% лиц старшего возраста еще до нарушения диастолической функции ЛЖ. По-видимому, нарушение продольной сократимости возникает раньше, чем возраст-ассоциированные изменения диастолической функции ЛЖ. Так,

достоверное снижение продольной деформации наблюдалось уже после 40 лет.

В то же время мы увидели увеличение радиальной деформации (сократимости радиального мышечного слоя) миокарда ЛЖ с возрастом, что, вероятно, возникает компенсаторно в ответ на снижение продольной деформации и/или нарушение диастолической функции ЛЖ, и направлено на поддержание адекватного сердечного выброса. Что касается циркулярной деформации, то после учета факторов сердечно-сосудистого риска, мы не получили достоверной связи с возрастом.

Наиболее интересные результаты получились в отношении параметров кручения. Скручивание ЛЖ обусловлено вращением верхушки относительно его основания и позволяет обеспечивать адекватное наполнение во время диастолы и выброс во время систолы. С возрастом наблюдалось увеличение апикальной ротации и скручивания ЛЖ. Причем такие изменения наблюдались в 85% случаев еще до нарушения диастолической функции ЛЖ. Вполне вероятно, что усиление скручивания ЛЖ в систолу было связано с увеличением фракции выброса у пожилых людей без ССЗ в данном исследовании. Следует отметить, что кручение происходит благодаря динамическому взаимодействию противоположно направленных субэндокардиальных и субэпикардиальных спиральных мышечных волокон. Ротация верхушки и основания в систолу осуществляется левосторонними субэпикардиальными волокнами. Правосторонние субэндокардиальные волокна им противодействуют, однако, из-за большей удаленности эпикарда от геометрического центра сердца действие эпикардиальных волокон в норме преобладает. Нарушение сократительной способности субэндокардиальных волокон с возрастом может приводить к ослаблению их ингибирующего действия на верхушку и приводить к усилению вращения. Известно, что именно в этих волокнах раньше появляются признаки возрастных изменений – фиброз, ухудшение коронарной перфузии, снижение работы кальциевых каналов [11].

Неоднократно сообщалось, что длина теломер является маркером биологического возраста. Этот факт опосредован через репликативное старение клеток: укорачиваясь с каждым делением клетки, теломеры ограничивают ее пролиферативный потенциал. Установлено, что миокард – частично пролиферативный орган, с возрастом в кардиомиоцитах также происходит



уменьшение длины теломер и накопление старых клеток [12]. При этом было доказано, что длина теломер в разных тканях имеет сходную скорость их укорочения, несмотря на различный пролиферативный статус [13]. В связи с чем, как наиболее доступный суррогатный параметр, длина теломер в настоящее время в основном определяется в лейкоцитах.

В нашей работе была выявлена независимая достоверная обратная связь длины теломер с возрастом. При этом нами впервые была изучена взаимосвязь длины теломер с параметрами деформации миокарда и скручивания, полученными с помощью ультразвуковой методики спекл-трекинг ЭхоКГ.

В результате мы выявили корреляционную связь средней силы с длиной теломер для таких параметров, как глобальная продольная деформация, апикальная ротация и скручивание ЛЖ. Снижение продольной деформации, увеличение ротации и скручивания ЛЖ было связано с укорочением длины теломер. Повышение скручивания ЛЖ наблюдалось у 82% лиц старшего возраста с короткими теломерами. Короткая длина теломер увеличивает риск повышения скручивания ЛЖ в 2 раза. Однако для продольной деформации независимой связи с длиной теломер не получено. Хотя и скручивание и продольная деформация обусловлены сокращением субэндокардиальных волокон, наиболее подверженных изменению с возрастом. Вероятно, изменение процессов кручения ЛЖ является более специфичным для биологического возраста.

Ограничение данного исследования заключается в его одномоментном характере. Поэтому мы не вправе утверждать, что возрастные изменения миокарда напрямую связаны с репликативным старением. Причинно-следственная связь остается до конца не ясной. В качестве гипотезы мы полагаем, что такая взаимосвязь может быть опосредована дисфункцией митохондрий. Так, активация индуктора апоптоза p53 вследствие укорочения теломер приводит к нарушению работы митохондрий и снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, что

обуславливает энергетический дефицит в миокарде. В экспериментах на животных было показано, что активация p53 способствует гибели клеток, сердечной недостаточности и преждевременному старению миокарда [14].

Роль прогениторных клеток – предшественников кардиомиоцитов, также вероятна. Так, клетки-предшественники кардиомиоцитов, в которых наблюдается укорочение теломер с возрастом, дифференцируются в кардиомиоциты с исходно короткими теломерами, которые быстро достигают клеточного старения. При этом с возрастом наблюдается увеличение стволовых клеток в миокарде, имеющих признаки клеточного старения – экспрессию p<sup>16INK4A</sup>, укорочение теломер и снижение активности теломеразы [15]. В результате регенерационная способность с возрастом снижается.

### Заключение

Новая технология ультразвуковой диагностики сердца спекл-трекинг ЭхоКГ может стать методом диагностики ранних субклинических изменений сократительной функции миокарда, позволяющим оценивать биологический возраст сердца. Параметры деформации миокарда (глобальная продольная деформация ЛЖ, апикальная ротация и скручивание ЛЖ) являются более чувствительными маркерами возрастных изменений, чем параметры стандартной ЭхоКГ.

Причиной возраст-ассоциированных изменений сократительной функции миокарда может быть клеточное старение, одним из маркеров которого является длина теломер. Короткая длина теломер вносит независимый вклад в наличие возраст-ассоциированных изменений миокарда по данным стандартной ЭхоКГ [16], а также усиления скручивания ЛЖ, выявленного с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. Возрастные изменения в сердце являются субстратом для развития многих сердечно-сосудистых заболеваний. Попытки разобраться в механизме их развития могут изменить в дальнейшем наши представления о первичной профилактике ССЗ.

### Литература:

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). World Population Prospects: The 2012 Revision. Key Findings and Advance Tables. ESA/P/WP. 2013;227: 3-50.
2. Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation:

a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2009; 2(1):41-6.

3. Aviv A, Chen W, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(3):323-9.
4. Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, et al. The rate

of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)*. 2008; 1(1):81-8.

5. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002. 30(10): p. e47.

6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.

7. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.

8. Sun JP, Lee AP, Wu C, et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy volunteers—a multi-center study. *Int J Cardiol*. 2013; 167(2):495-501.

9. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al; JUSTICE investigators. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012; 76(11):2623-32.

10. Lumens J, Delhaas T, Arts T, et al. Impaired

subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*. 2006; 291(4): H1573-9.

11. Leibowitz D, Jacobs JM, Stessman-Lande I, et al. Cardiac structure and function and dependency in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug; 59(8):1429-34

12. Masanori T, Naotaka Izumiyama-Shimomura, Junko A, et al. Association of telomere shortening in myocardium with heart weight gain and cause of death. *Scientific Reports*. 2013;3:2401.

13. Daniali L, Benetos A, Susser E, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *NatCommun*. 2013;4:1597.

14. Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*. 2003; 22(1):131-9.

15. Gonzalez A, Rota M, Nurzynska D, et al. Activation of cardiac progenitor cells reverses the failing heart senescent phenotype and prolongs lifespan. *Circ Res*. 2008; 102(5):597-606.

16. Akasheva DU, Plokhova EV, Tkacheva ON, et al. Age-Related Left Ventricular Changes and Their Association with Leukocyte Telomere Length in Healthy People. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0135883.

*Информация об авторах:*

*Плохова Екатерина Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ», Тел.: 8-925-865-74-14. E-mail: evplokhova@gmail.com (ответственная за переписку)*

*Акашева Дарига Уайдинична, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*

*Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., проф., руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ», директор «РГНКЦ» РНИМУ им Н.И. Пирогова*

*Стражеско Ирина Дмитриевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*

*Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений «РГНКЦ» РНИМУ им Н.И. Пирогова*

*Кругликова Анна Сергеевна, научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*

*Пыхтина Валентина Сергеевна, врач-ревматолог, ассистент кафедры болезней старения «РГНКЦ» РНИМУ им Н.И. Пирогова*

*Стрельцова Лиана Ильдусовна, врач функциональной диагностики, научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*

*Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*