

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 612.67

## Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов

**О. П. Ротарь, К. М. Толкунова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Ротарь Оксана Петровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: 8(812)702–37–56.  
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
10.04.20 и принята к печати 15.04.20.*

### Резюме

В вопросах профилактики кардиометаболических заболеваний мы чаще всего опираемся на понятия риска и болезни, а не возможности сохранения здоровья. Концепция «сосудистого возраста» разработана для оценки биологического состояния артерий и выражения сердечно-сосудистого риска в годах для лучшего понимания врачом и пациентом. Преждевременное старение сосудов (на английском early vascular aging (EVA) синдром) изучается более 10 лет в рамках определения оптимальных критериев диагностики и терапевтических подходов лечения. В 2019 году ведущие эксперты в области изучения сосудистой жесткости предложили противоположную концепцию супернормального сосудистого старения (SUPERNOVA), при которой у пациентов наблюдаются чрезвычайно низкие показатели сосудистой жесткости для их возраста и пола. В настоящем обзоре обсуждаются новые данные о факторах, которые ускоряют или замедляют сосудистое старение.

**Ключевые слова:** сосудистая жесткость, раннее сосудистое старение, супернормальное сосудистое старение, артериальная гипертензия

*Для цитирования: Ротарь О. П., Толкунова К. М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145*

## EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors

O. P. Rotar, K. M. Tolkunova

Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: 8(812)702-37-56.  
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Received 10 April 2020;  
accepted 15 April 2020.

### Abstract

Regarding prevention of cardiometabolic diseases, we often rely on the concepts of risk and disease, rather than the possibility of prevention. The concept of “vascular age” is developed to assess the biological state of arteries and to present cardiovascular risk in years for better understanding by the doctor and patient. Early vascular aging (EVA) syndrome has been studied for more than 10 years to determine the optimal diagnostic criteria and treatment approaches. In 2019, leading experts in the area of vascular stiffness suggested the opposite concept of supernormal vascular aging (SUPERNOVA), in which patients have extremely low vascular stiffness rates for their age and gender. This review discusses new data about factors that accelerate or slow vascular aging.

**Key words:** arterial stiffness, SUPERNOVA, EVA, hypertension

*For citation: Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145*

### Введение

В вопросах профилактики кардиометаболических заболеваний мы чаще всего опираемся на понятия риска и болезни, а не возможности сохранения здоровья. Население привыкло обращаться за помощью при наличии жалоб, чаще уже серьезных и ухудшающих качество жизни, а врачи не имеют достаточно времени и возможностей для проведения информационного просвещения той части популяции, которая даже не обращается в медицинские учреждения. Даже если человек обратится к врачу с целью проведения профилактики заболеваний или консультации на раннем этапе болезни, то полученные рекомендации пациентом не соблюдаются или выполняются избирательно. Мы можем обсуждать низкую приверженность пациентов по причине фатализма или предубеждений, но должны признать, что частично недостаточный комплаенс происходит

вследствие недопонимания пациентом степени риска заболеваний и/или необходимости инициации медикаментозной терапии. Существующие шкалы риска далеки от совершенства, поэтому происходит непрерывный поиск путей их усовершенствования и новых маркеров риска.

Возраст является мощным предиктором сердечно-сосудистого риска, кроме того, вследствие увеличения продолжительности жизни происходит нарастание бремени возраст-ассоциированных заболеваний. Паспортный возраст не всегда является однозначным критерием определения трудоспособности. В зависимости от соотношения показателей хронологического (паспортного) возраста и биологического возраста, различают преждевременное старение сосудов (в английском early vascular aging (EVA) синдром) и нормальное (здоровое) старение сосудов [1]. Концепция «сосудистого возраста» раз-

работана для оценки биологического состояния артерий и выражения сердечно-сосудистого риска в годах для лучшего понимания врачом и пациентом. Существуют многочисленные методы оценки биологического возраста, которые можно разделить на “value-based” и “risk-based” подходы [2]. Существуют недостатки у каждого из подходов, поиск идеального метода продолжается. По результатам нашего сравнительного исследования, в выборке пациентов невысокого риска у инструментального и расчетного метода оценки сосудистого возраста была низкая согласованность. Оценка виртуальной нагрузки факторами риска на сосуды была более чувствительна к выявлению преждевременного старения сосудов, при этом она требовала меньше финансовых и организационных усилий [3].

EVA синдром изучается уже более 10 лет в рамках определения оптимальных критериев диагностики и терапевтических подходов лечения. У пациентов с EVA синдромом нарушена способность восстановления сосудистого повреждения в ответ на такие агрессоры, как механический и метаболический/оксидативный/химический стресс. Артериальная жесткость отражает как влияние всех факторов риска, так и восприимчивость к этим воздействующим факторам и длительность воздействия. По результатам нашего анализа данных популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга, EVA синдром встречался от 3 до 17 % в зависимости от методов определения (между методами регистрировалась низкая согласованность), и предикторами ускоренного сосудистого старения были артериальная гипертензия (АГ), гипертриглицеридемия и сахарный диабет [4].

Безусловно, АГ является одним из наиболее значимых факторов старения сосудов; так, например, в исследовании ГИПЕРИОН у пациентов с гипертонической болезнью биологический возраст превосходил паспортный в среднем на 17,6 года у мужчин, а у женщин на 13,4 года [5].

В 2019 году ведущие эксперты в области изучения сосудистой жесткости подтвердили положение, что артериальная жесткость является наилучшим показателем совокупного действия известных и неизвестных факторов риска повреждения артериальной стенки, и предложили выражать очень высокую и очень низкую жесткость артерий в терминах EVA и SUPERNOVA (супернормальное сосудистое старение). При фенотипе SUPERNOVA у пациентов наблюдаются чрезвычайно низкие показатели сосудистой жесткости для их возраста и пола. Можно предположить, что по каким-то причинам воздействие сердечно-сосудистых факторов риска не приводит к субклиническому повреждению органов и сердечно-сосудистым осложнениям [6].

В настоящем обзоре обсуждаются новые данные о повреждающих и протективных факторах, которые влияют на сосудистую стенку.

### Генетические и эпигенетические факторы

Одной из тем, обсуждаемой последнее десятилетие, является влияние длины теломер на состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе на сосудистую стенку. Теломеры представляют собой повторяющиеся некодирующие последовательности ДНК (TTAGGG), расположенные на обоих концах каждой хромосомы и защищающие концы хромосом между митотическими делениями. Во время каждого деления клетки теломеры становятся все короче; таким образом, их длина отражает историю репликации клетки, поэтому длина теломер лейкоцитов рядом авторов была предложена в качестве биомаркера старения [7]. Исследователи не могут прийти к единому мнению, является ли длина теломер маркером риска или определяющим фактором риска. В многочисленных работах была выявлена связь между короткими теломерами и АГ, сахарным диабетом, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инсультом, а также с пульсовым давлением. Противоречивые, но иногда и парадоксальные результаты могут быть объяснены различиями в методологии и изучаемых популяциях, но, вероятно, также сложностью биологии теломер [8].

Mario Laganovic и соавторы (2014) в своем исследовании обнаружили, что у молодых мужчин, рожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), были выявлены значительно более длинные теломеры (средняя длина теломер была на 42 % больше), чем у молодых мужчин, рожденных после нормально протекающей беременности [9]. Некоторые молекулярные механизмы могут объяснить парадоксальное обнаружение более длинных теломер у мужчин, рожденных с ЗВУР (например, компенсаторная активация теломеразы, метилирование теломер и ацетилирование гистонов) [10]. Если предположить, что эта тенденция будет такой же в последующие годы, можно ожидать, что длина теломер у мужчин, рожденных с ЗВУР, будет короче в их третьем или четвертом десятилетии жизни, чем в контрольной группе. Это может приводить к раннему началу различных заболеваний, связанных со старением, включая сердечно-сосудистые проблемы [11].

Недавнее проспективное исследование S. Masi и соавторов (2014) показало, что более быстрый темп укорочения теломер был связан с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это приводит

к гипотезе о том, что укорочение теломер обеспечивает клеточную и генетическую связь с сосудистым старением [12].

Barry J. McDonnell и соавторы (2013) в своем исследовании показали, что возраст изменяет ассоциацию между длиной теломер и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) у здоровых людей, с обратной ассоциацией, присутствующей у молодых, и положительной ассоциацией, присутствующей у пожилых [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что связи между клеточным и сосудистым старением отражают сложное взаимодействие между генетическими и экологическими факторами, действующими на протяжении всей жизни. Однако связи между клеточным и сосудистым старением недостаточно ясны и заслуживают дальнейшего изучения.

В настоящее время особое внимание уделяется комплексному изучению сложных механизмов, регулируемых эпигенетикой, для понимания оптимальной механобиологии и ограничения развития ССЗ. В рамках наблюдения британской когорты Twins UK выявлен новый вариант в гене CIB2 (кальций и интегрин-связывающий белок-2), ассоциированный с гипометилированием промоторной области, который увеличивает экспрессию белка CIB2, регулирующего внутриклеточный уровень кальция и снижающего СРПВ [14].

V. L. Herrera и соавторы (2014) изучили влияние натрия на артериальную жесткость у предрасположенных к инсульту крыс. Авторы установили, что повышенный уровень натрия приводит к повышению уровня эпигенетического регулятора, способствующего метилированию ДНК и модификации гистонов во всех слоях сосудистой стенки, что приводит к увеличению СРПВ и последующему развитию АГ [15].

В своем исследовании Y. Z. Wan и соавторы (2014) продемонстрировали, что ингибирование SIRT1 (Silent Information Regulator — регулятор молчаливой информации-1) экспрессии PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена-1) защищает от реплицирующего старения эндотелиальных клеток, связанного со старением сосудов и развитием атеросклероза. Авторами было отмечено, что чрезмерная экспрессия SIRT1 обращала вспять повышенную экспрессию PAI-1 в аортах старых мышей, сопровождающуюся улучшением функции эндотелия и снижением артериальной жесткости [16].

Известно, что пластичность гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) играет важную роль в увеличении артериального давления (АД) не только посредством регуляции взаимодействия актомиозина для сокращения, но также путем опосредования механотрансдукции в гомеостазе клеточно-внекле-

точного матрикса и очень важна для физиологии нормального и раннего старения сосудов. Вклад эпигенетических процессов в степень пластичности (жесткости) ГМКС был четко установлен. Транскрипционный фактор KLF4 (Kruppel-like factor 4 / Krüppel-подобный фактор 4) и фосфорилированный ETS-подобный (E26 transformation-specific или E-twenty-six) фактор транскрипции-1 совместно рекрутируют HDAC2 (гистондеацетилазу), кодирующую маркер дифференцировки ГМКС SM22 $\alpha$  (специфичный для гладкой мышцы белок SM22 $\alpha$ ). Миграция дифференцированных ГМКС в адвентицию приводит к образованию резидентных плюрипотентных клеток-предшественников. Поддержание фенотипа-предшественника зависит от KLF4 [17]. Можно предположить, что это физиологическое перепрограммирование ГМКС на месте могло бы быть критическим у субъектов с SUPERNOVA.

## Поведенческие факторы риска

### Характер питания

Известно, что хроническое ограничение калорийности без нарушения питания положительно влияет на различные клеточные процессы, такие как функция стволовых клеток, старение клеток, воспаление и обмен веществ. По данным исследований, характер питания также влияет на жесткость аорты; так, в крупном финском исследовании (945 человек) было показано, что наличие метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте предсказывает повышенную артериальную жесткость во взрослом возрасте. И, наоборот, улучшение метаболических показателей у детей было связано со снижением артериальной ригидности при взрослении [18].

При кормлении мышей продуктами с высоким содержанием сахарозы и жира наблюдались развитие окислительного стресса, повышение регуляции провоспалительных медиаторов и снижение биодоступности NO в стенке аорты в течение 2 месяцев. Снижение биодоступности NO было ассоциировано с повышением активности трансглутаминазы 2-NO-чувствительного фермента [19], что приводило к увеличению сшивки структурных белков в стенке аорты. Важно отметить, что, когда мыши были возвращены к нормальной диете, их масса вернулась к исходному уровню в течение 2 месяцев, что было связано со снижением скорости аортальной пульсовой волны и АД до показателей нормального диапазона. Результаты, полученные в данной модели диетической гипертензии и сосудистого воспаления, весьма актуальны в свете современной эпидемии ожирения и подчеркивают вклад патологии аорты в патогенез АГ.

Последние данные свидетельствуют о том, что пищевые добавки с витамином К могут способство-

вать снижению артериальной жесткости. Витамин К-зависимые белки, для активности которых необходим витамин К, связаны с сосудистой жесткостью и кальцификацией сосудов. J. S. Lees и соавторы (2019) провели метаанализ 27 крупных исследований и пришли к выводу, что прием добавок с витамином К значимо снижал кальцификацию сосудов, но не оказывал влияния на сосудистую жесткость. Уровень витамин К-зависимых белков был ассоциирован с достижением комбинированной конечной точки ССЗ или летальности. Однако полученные выводы были ограничены небольшим числом исследований, которые характеризовались значительной неоднородностью [20]. В другом метаанализе Н. G. Chen и соавторы (2019) также отметили, что более высокое потребление витамина К связано с более низким риском развития ИБС, а более высокая концентрация десфосфонексидированного матриксного Gla-протеина в плазме (витамин К зависимого белка), связана с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ [21].

Избыточное потребление жиров в рационе, по видимому, является диетическим компонентом, который, скорее всего, нарушает барьерную функцию кишечника и вызывает эндотоксемию. Ряд бактериальных компонентов затем могут активировать врожденные и адаптивные иммунные ответы, которые могут также вызвать изменения в метаболизме глюкозы и липидов, и, как следствие, способствовать развитию ожирения и АГ с проатеросклеротическим эффектом [22]. Недавно опубликованная статья С. Menni и соавторов (2018) представляет собой оригинальные и важные доказательства взаимосвязи между составом кишечного микробиома и жесткостью артерий [23]. Авторы изучили выборку из 617 женщин среднего возраста, зарегистрированных в реестре Twins UK, у которых связь между СРПВ и составом кишечного микробиома оставалась значительной после корректировки на четыре категории смешанных факторов: 1 — факторы риска образа жизни; 2 — традиционные факторы риска ССЗ, такие как 10-летний балл риска ASCVD (атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания); 3 — воспалительные маркеры; и 4 — метаболические факторы. Авторы отметили, что факторы микробиома объясняют 4,1–8,4 % дисперсии СРПВ, тогда как оценка ASCVD, индекс HOMA-IR и висцеральный жир, взятые вместе, объясняют 5,51–11,24 %. Эти результаты были получены после внесения поправки на возраст, среднее АД и индекс массы тела.

Cristina Menni и соавторы (2018) также выявили, что жесткость артерий отрицательно коррелирует с обилием бактерий семейства Ruminococcaceae, продуцирующие бутират, избыток которого у мышей

связан с более низкой эндотоксемией [23]. Известно, что экспериментально индуцированная острая эндотоксемия усиливает выработку воспалительных цитокинов и вызывает эндотелиальную дисфункцию у людей, а хроническая эндотоксемия связана с метаболическим синдромом [24]. Хорошо известно, что ожирение, особенно абдоминальное, и резистентность к инсулину коррелируют с меньшим разнообразием микробиома [25].

### **Физическая активность**

Механизмы, лежащие в основе защитного воздействия регулярных физических нагрузок на ССЗ, вероятно, могут включать сохранение эластичности артерий или снижение артериальной жесткости [26]. У людей, ведущих сидячий образ жизни, артериальная жесткость увеличивается с возрастом даже при хорошем здоровье. Отмечено, что регулярные аэробные упражнения способны снижать артериальную жесткость у ранее сидячих, но здоровых мужчин среднего и пожилого возраста, а также у практически здоровых женщин в постменопаузе, причем это не зависит от изменений массы тела, уровня АД, факторов риска ишемической болезни сердца или состояния сердечно-сосудистой системы. Более важно, что эти эффекты могут быть достигнуты при умеренной физической активности, которая может быть выполнена большинством, если не всеми здоровыми взрослыми. Встречаются данные, что у пациенток с эссенциальной гипертензией плавание может эффективно снижать жесткость центральных артерий во время менопаузы [27].

В исследовании на мышах сообщалось о небольшом влиянии регулярных физических упражнений на содержание общего коллагена в сонных артериях, но также имело место значительное снижение плотности коллагена I и III [28]. Таким образом, качественные, а не количественные изменения в коллагене артериальной стенки происходят при регулярных аэробных упражнениях.

Влияние аэробных тренировок на жесткость артерий проявляется более отчетливо в центральных (эластических), чем периферических (мышечных) артериях [29]. Правомерно предположить, что механические факторы могли взаимодействовать с функциональными элементами для модуляции артериальной жесткости, поскольку побочное артериальное растяжение значительно больше в центральных по сравнению с периферическими артериями. Это свойство артериальной стенки лежит в основе зависимости артериальной жесткости от сердечного ритма *in vivo*, так как влияние сердечного ритма более выражено в эластичных, чем в мышечных артериях. Действительно, сосудистые клетки гладких

мышц участвуют в качестве основных регуляторных факторов артериальной ригидности [30].

Различные организации здравоохранения рекомендуют тренировку с отягощениями в качестве важной части физической активности для профилактических и реабилитационных программ. Оказалось, что несколько месяцев таких тренировок значительно повышали артериальную жесткость у здоровых мужчин [31]. Следует отметить, что повышение жесткости сосудов при тренировках с отягощениями не наблюдалось у пожилых людей с уже повышенной артериальной жесткостью, если программа упражнений соответствовала установленным Американской кардиологической ассоциацией руководствам [32]. При комбинированных тренировках в течение 3 месяцев с участием здоровых женщин в постменопаузе на выносливость и сопротивление была выявлена тенденция к снижению артериальной жесткости [33].

Вопрос о том, может ли влияние регулярных аэробных упражнений быть аддитивным к влиянию других популярных модификаций образа жизни (например, ограничение натрия, средиземноморская диета), безусловно, важен, но не рассматривался широко. В клинических исследованиях на людях регулярное употребление лактотрипептида (биологически активные антигипертензивные пептиды, содержащиеся в молочных продуктах) и регулярное участие в аэробных упражнениях значительно снижали жесткость сонной артерии у женщин в постменопаузе [34].

### Курение

Курение принято считать одним из наиболее значимых факторов сосудистого старения. В своем исследовании W. Park и соавторы (2014) указывают на повышенную артериальную жесткость у хронических курильщиков, особенно ведущих малоподвижный образ жизни [35]. В настоящее время, помимо исследования негативного влияния традиционных табачных изделий, становится актуальным изучение вреда электронных сигарет. Исследования в этой области не всегда объективны (возможно влияние табачной промышленности) и требуют длительного времени для получения обоснованных результатов. Оптимистичными представляются результаты, свидетельствующие о том, что при переходе с курения обычных сигарет на использование электронных сигарет (изучались курильщики  $\geq 18$  лет, которые курили  $\geq 15$  сигарет в день в течение  $\geq 2$  лет, без ССЗ) отмечалось улучшение функции эндотелия и сосудистой жесткости уже в течение месяца после отказа от табачных сигарет, особенно среди женщин [36].

Однако большинство исследований демонстрирует негативное влияние электронных систем доставки

никотина. Так, K. F. Franzen и соавторы (2018) провели рандомизированное перекрестное исследование участников, которые были разделены на группы по использованию обычных сигарет, электронных сигарет с никотином или без него (испаритель eGo-T CE 4). Периферическое САД значимо повышалось примерно на 45-й минуте после выпаривания никотинсодержащей жидкости и примерно на 15 минуте после курения обычной сигареты. Кроме того, частота сердечных сокращений (ЧСС) оставалась повышенной примерно в течение 45 минут после выкуривания электронной сигареты с никотинсодержащей жидкостью и в течение первых 30 минут после курения сигареты в отличие от группы контроля. Повышение СРПВ не зависело от среднего АД, а также ЧСС в группах участников, использующих электронные сигареты или обычные сигареты [37]. По данным другого исследования, где авторы изучали влияние электронных сигарет на сосудистую функцию среди молодых здоровых участников, не наблюдалось значимых изменений ЧСС, САД и ДАД, функции эндотелия и артериальной жесткости [38].

Не стоит забывать о вреде вторичного курения: по данным исследования о влиянии аэрозоля электронной сигареты без никотина в течение 6 месяцев на сосудистую функцию молодых некурящих людей, авторы установили незначительное, но значимое увеличение СРПВ [39].

С. Хуе и соавторы (2019) в недавнем исследовании изучили влияние никотиновой заместительной терапии (НЗТ) на сосудистую функцию. Через 3 месяца НЗТ эндотелиальная функция, артериальная жесткость и маркеры воспаления значительно улучшились для участников, воздержавшихся от курения полностью, но для тех, кто все же выкуривал сигарету, эти показатели остались неизменными. Через 12 месяцев наблюдения у участников, воздержавшихся от курения, отмечено дополнительное улучшение эндотелиальной функции, артериальная жесткость и маркеры воспаления, в то время как вышеуказанные параметры ухудшились среди участников, продолжающих курить [40].

Стоит отметить стремительно набирающее популярность во всем мире курение кальяна, что в свою очередь средства массовой информации трактуют как более здоровую альтернативу сигаретам. M. Rezk-Hanna и соавторы (2018) провели исследование среди 48 молодых здоровых людей, которые курили только кальян. Курение кальяна сопровождалось увеличением ЧСС, АД на плечевой артерии, СРПВ и индекса аугментации аорты на фоне повышения концентрации никотина в плазме. Таким образом, в своем исследовании авторы впервые показывают, что у молодых людей один сеанс курения кальяна

вызывает резкое повышение артериальной жесткости до величины, сопоставимой с величинами, регистрируемыми при выкуривании сигарет [41].

Влияние курения и воздействия алкоголя на артериальную жесткость в подростковом возрасте рассматривалось у 1266 участников подросткового возраста (425 парней и 841 девушка) из исследования ALSPAC. Между парнями и девушками не было выявлено различий ни в курении, ни в употреблении алкоголя. Курильщики имели повышенную артериальную жесткость по сравнению с некурящими. Количество сигарет, выкуренных за всю жизнь, было положительно связано с увеличением значений СРПВ. Авторы отмечают, что прекращение курения в молодом возрасте может восстановить сосудистое здоровье. У испытуемых, которые курили в возрасте от 13 до 17 лет, но впоследствии прекратили курить, зарегистрирована сопоставимая с некурильщиками СРПВ. Кроме того, не было обнаружено взаимодействия между полом и воздействием курения по влиянию на сосудистый профиль [42].

### **Алкоголь**

Механистическая связь между алкоголем и артериальной жесткостью изучена недостаточно хорошо. М. Charakida и соавторы (2019) не обнаружили никакого положительного влияния потребления алкоголя на артериальную жесткость даже при более низких уровнях потребления. Кроме того, в исследовании было отмечено, что интенсивность употребления алкоголя, а не тип алкогольного напитка и частота употребления алкоголя, может быть более важным фактором, так как именно интенсивность употребления алкоголя характеризовалась наибольшей неблагоприятной связью с артериальной жесткостью [42].

Данные финского исследования демонстрируют прямое неблагоприятное влияние потребления алкоголя на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у молодых людей, начиная уже с употребления небольших доз алкоголя (2 дозы в день) [43].

С. L. Hwang и соавторы (2020) исследовали влияние повторных запоев и умеренного употребления алкоголя на сосудистую жесткость у молодых мужчин без ССЗ. Полученные данные также свидетельствуют о том, что повторное воздействие алкоголя, независимо от характера его употребления, может повышать жесткость аортальных артерий у здоровых молодых людей [44].

### **Сон**

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает связь нарушения продолжительности и качества сна с повышенным риском ССЗ и поражением органов-мишеней. Помимо по-

вышения симпатической активности, наблюдаемой при нарушениях сна, одним из возможных механизмов этого негативного влияния является нарушение секреции мелатонина. Известно, что мелатонин обладает рядом эндотелийпротективных свойств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, связывает свободные радикалы, нормализует липидный обмен и профиль АД. С. Agabiti-Rosei и соавторы (2017) исследовали влияние мелатонина на антиконтрактильную активность периваскулярной жировой ткани и экспрессию маркеров воспаления/окислительного стресса в тканях аорты мышей. Оказалось, что длительное лечение мелатонином мышей с ускоренным сосудистым старением повышало экспрессию некоторых маркеров вазопротекции, снижало окислительный стресс и воспаление и восстанавливало антиконтрактильный эффект периваскулярной жировой ткани [45].

F. Y. Lee и соавторы (2018) в своем исследовании на мышах, длительное время принимающих мелатонин, отметили его защитное действие на структурную и функциональную целостность сосудистого эндотелия от окислительного стресса, процессов старения, критической ишемии, вероятно, за счет активации SIRT пути сигнальных молекул [46].

Нельзя не упомянуть ассоциацию синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) с ремоделированием сонных артерий. При изучении этой связи у мужчин без значимой сопутствующей патологии О. О. Грищенко и соавторы (2019) пришли к выводу, что нарушения дыхания во сне связаны с морфофункциональными изменениями сонных артерий, которые указывают на структурную перестройку стенок общих сонных артерий, формирование ремоделирования по смешанному концентрически-эксцентрическому типу, снижение эластичности и повышение жесткости стенки. Указанные особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с нарушениями дыхания во сне были также сопряжены с повышением сосудистого возраста на 12,5 % от показателя паспортного возраста [47]. М. Çörtük и соавторы (2016) в своем исследовании пациентов с СОАС с низким и высоким индексом апноэ-гипопноэ установили, что значения СРПВ были выше, а значения растяжимости аорты — ниже в группе пациентов с высоким индексом апноэ-гипопноэ [48].

### **Факторы внешней среды**

#### **Загрязнение воздуха**

В настоящее время существует немало свидетельств того, что загрязнение окружающей среды повышает смертность и заболеваемость ССЗ.

По данным исследований в 2015 году, загрязнение окружающей среды способствовало 4,2 миллионным смертей и располагалось на 5-м месте по важности факторов риска для смертности во всем мире [49]. Несмотря на значимые эпидемиологические ассоциации и хорошо известные распространенные побочные эффекты для здоровья, до сих пор неизвестны точные механизмы связи загрязнения воздуха и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

М. Lundbäck и соавторы (2009) в своем обзоре сообщили, что артериальная жесткость увеличилась сразу после 1 часа воздействия выхлопных газов дизельного двигателя, в то время как через 40 минут после воздействия не было никакого влияния на артериальную жесткость [50]. Вероятно, острое воздействие загрязняющих веществ связано с обратимым (функциональным) увеличением жесткости артерий. Могут быть задействованы несколько механизмов, участвующих в увеличении жесткости крупных артерий, после воздействия загрязненного воздуха. В связи с этим острое и хроническое воспаление может играть определенную роль в этом процессе. Несмотря на то, что только в одном из исследований, включенных в этот обзор, была изучена связь между загрязнением воздуха и биомаркером сосудистого воспаления [51], негативное влияние загрязненного воздуха на развитие воспаления хорошо известно и широко задокументировано в литературе.

Функциональное (обратимое) повышение артериальной жесткости может быть следствием развития эндотелиальной дисфункции, вследствие снижения количества оксида азота и уменьшения вазодилатации, в то время как структурное (необратимое) увеличение артериальной жесткости может быть связано с выработкой не свернутого жесткого коллагена, деградацией эластина, миграцией клеток гладких мышц и пролиферацией интимы, кальцификацией сосудов и повышением жесткости внеклеточного матрикса. Повышенная жесткость артерий после кратковременного воздействия загрязнителей воздуха согласуется с выводом, что острое, преходящее воздействие воспалительного стимула связано с повышением артериальной жесткости и вызывает функциональное (обратимое) усиление артериальной жесткости. В подтверждение этой гипотезы имеются доказательства того, что воздействие загрязняющих веществ в виде твердых частиц связано с острой артериальной вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией [52].

В журнале *Lancet* была опубликована статья, где исследователи изучали влияние загрязненного воздуха от дорожного транспорта у участников старше 60 лет. Участники были разделены на 2 группы: од-

на группа в течение двух часов в день гуляла по загруженной коммерческой улице в Лондоне (Oxford street) по сравнению со второй группой, которая также ежедневно гуляла вокруг лондонского парка (Hyde Park), где существенно ниже загрязнение воздуха. У участников, гулявших возле Гайд-парка, наблюдалось улучшение функции легких и состояния сосудов в течение 24 часов после прогулки. И, наоборот, состояние сосудов ухудшалось после прогулки по Оксфорд-стрит. Таким образом, даже положительное влияние умеренных физических нагрузок на сердечно-сосудистую систему нивелируется при вдыхании загрязненного воздуха [53].

### *Шум окружающей среды*

По оценкам ВОЗ, в странах Западной Европы с высоким уровнем дохода ежегодно из-за шума окружающей среды теряется не менее 1 миллиона лет здоровой жизни [54]. К негативным последствиям шума для здоровья относятся раздражительность, нарушение сна, сердечно-сосудистые заболевания.

Ночное шумовое воздействие представляется более важным для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное шумовое воздействие, вероятно, из-за повторяющихся вегетативных возбуждений [55].

В группе молодых и здоровых добровольцев F. P. Schmidt и соавторы (2013) выявили признаки значительного нарушения функции эндотелия после всего лишь одной ночи воздействия авиационного шума, которые заметно улучшились после использования витамина С, что может косвенно указывать на значительный вклад окислительного стресса в этот феномен. Эндотелиальная дисфункция сопровождалась значительным повышением уровня циркулирующего адреналина и значительным дозозависимым снижением качества сна и повышением САД. Эти данные указывают на то, что артериальная гипертензия, наблюдаемая в ответ на ночное воздействие шума, может быть объяснена как повышенной симпатической активацией, так и возникновением сосудистой дисфункции [56].

В недавнем исследовании M. Rojek и соавторы (2019) установили, что длительное (более 35 лет) воздействие авиационного шума (более 60 дБ) не увеличивало распространенность АГ, но было ассоциировано с более высоким офисным и ночным уровнем АД. У участников, подвергавшихся воздействию высокого уровня авиационного шума, регистрировались значимо более высокие показатели СРПВ. Эти различия не зависели от возраста, пола, ИМТ, образования, времени, проведенного дома, статуса курения, потребления алкоголя и антигипертензивного лечения. СРПВ нормотензивных

участников, подвергавшихся воздействию шума, соответствовала таковой у нормотензивных лиц старшего возраста (старше на 20 лет), не подвергавшихся воздействию шума [57].

### Воспаление

Воспаление сосудистой стенки участвует в ремоделировании сосудов, тем самым способствуя ускоренному повреждению сосудистой стенки при старении и в условиях АГ, а также в инициации и прогрессировании атеросклероза и развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В начале 2000 годов был введен термин “inflamm-aging” (на русский можно перевести как воспалительное старение), обозначающее хроническое стерильное низкоинтенсивное воспаление у пожилых людей. Эта концепция обозначает широкий спектр иммунных нарушений у пожилых, при котором персистирует повышенный уровень провоспалительных факторов с одновременным сниженным иммунным ответом на иммуногенные раздражители [58].

В контексте воспаления важную роль играют молекулы адгезии — vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) и intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), которые увеличиваются на мембране эндотелиальных клеток на ранней стадии воспалительного процесса. Это приводит к накоплению моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в стенке артерии. Также периваскулярный жир участвует в ремоделировании сосудов, так как он демонстрирует воспалительные изменения, характеризующиеся повышенным образованием медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), и увеличением окислительного стресса, а также снижении выработки адипонектина [59].

Кроме того, имеется большое количество данных, указывающих на то, что врожденный иммунитет может участвовать в механизмах ремоделирования сосудов путем дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными Т-регуляторными лимфоцитами [60].

В работах последних лет повышен интерес к состоянию сосудистой стенки пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), такими как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), которые характеризуются как хроническим, системным воспалением, так и эпизодами острого воспаления во время рецидивов заболевания. Хотя пациенты с ВЗК, по-видимому, имеют низкую распространенность классических сердечно-сосудистых факторов риска, включая ожирение, дислипидемию и АГ, но наблюдаемый риск развития ишемической болезни сердца высок [61]. Ранее исследователи предполагали, что это явное противоречие, о котором говорится

как о «воспалительном парадоксе заболевания кишечника», может быть, по крайней мере частично, объяснен хроническим воспалением и последующим повышением артериальной жесткости [62].

Luca Zanolli и соавторы (2017) в своей работе отметили, что жесткость аорты, оцененная по измерению СРПВ, была повышена у пациентов с ЯК и у пациентов с БК и зависела от продолжительности заболевания и количества лейкоцитов, но не от известных факторов риска ССЗ и терапии [63]. Эти результаты позволяют предположить, что воспаление играет ключевую роль в увеличении жесткости аорты у пациентов с ВЗК. Другим важным открытием этого исследования было то, что хроническое воспаление увеличивало жесткость аорты в любом возрасте. Это говорит о том, что нарастание артериальной жесткости, обеспечиваемой ВЗК, может быть дополнением к нормальному старению. Кроме того, исследователями не обнаружено никакой связи между СРПВ и уровнем С-реактивного белка, скоростью оседания эритроцитов — маркерами активного воспаления [64]. Эти результаты были подтверждены даже в анализах подгрупп, выполненных отдельно у пациентов с ЯК и у лиц с БК. Поскольку ВЗК характеризуются хроническим воспалением и эпизодами реактивации заболевания, отсутствие этих данных может свидетельствовать о том, что одного измерения маркеров активного воспаления может быть недостаточно для предоставления информации о связи хронического воспаления с течением времени. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы продольные исследования.

Псориаз является клинической моделью для исследования влияния противовоспалительного лечения на функцию миокарда и сосудов. Развитию псориазического поражения способствует повышенная продукция интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 6 (IL-6), ФНО- $\alpha$  и окислительный стресс, что может приводить к дисфункции миокарда и сосудов [65].

В рандомизированном исследовании I. Ikonomidis и соавторы (2017) сравнили эффекты 4-месячного лечения анти-IL-12/23 агентами, анти-ФНО- $\alpha$  или циклоспорином на деформацию миокарда левого желудочка, коронарную микроциркуляцию и эластичность артерий [66]. При псориазе повышенная активность IL-12 играет ключевую роль в нарушении эластичности артерий, резерва коронарного кровотока и деформации миокарда. Ингибирование IL-12 приводит к большему улучшению резерва коронарного кровотока, артериальной функции и функции миокарда, чем ингибирование ФНО- $\alpha$  или лечение циклоспорином.

Хорошо известно, что больные ревматологическими заболеваниями (РЗ) характеризуются значи-

тельно более высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с показателями в общей популяции [67]. Результаты исследования А. Л. Маслянского и соавторов (2014) показали, что наиболее ранним и характерным проявлением субклинического поражения органов-мишеней у больных аутоиммунными РЗ является ремоделирование сосудистой стенки, которое, прежде всего, проявляется увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, и это может приводить к ускоренному прогрессированию атеросклеротического процесса и, возможно, обусловлено сочетанным влиянием традиционных факторов риска ССЗ, медиаторов воспалительного процесса и болезнь-специфических факторов на сосудистую стенку [68].

Интересна оценка взаимосвязи поражения органов-мишеней с уровнем асимметричного диметиларгинина (АДМА), который при различных РЗ является наиболее информативным показателем состояния эндотелиальной функции (раннего предиктора развития атеросклеротического процесса). Обнаруживалась взаимосвязь между сывороточной концентрацией ряда медиаторов воспаления (MIP-1b, IL-6, IFN $\gamma$ , С-реактивный белок) и АДМА. В экспериментальных и клинических условиях было показано повышение уровней АДМА на фоне иммунной активации/текущего воспалительного процесса. Больные широким спектром РЗ характеризуются повышением уровня АДМА в сыворотке. Исследователями ранее было выявлено независимое и значимое влияние уровней хемокинов и цитокинов: MIP-1b, IL-6, IFN $\gamma$ , а также С-реактивного белка на уровень АДМА [69]. С другой стороны, АДМА обладает свойствами медиатора воспаления, стимулируя адгезию лимфоцитов и продукцию хемокинов. АДМА характеризуется также широким спектром вазотоксических эффектов, которые включают в себя ингибирование NO-синтазы, способность приводить к изменению фенотипа эндотелиальных клеток (ускоренное старение), вызывать дисфункцию тромбоцитов, усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток меди. Это позволяет рассматривать АДМА не просто как маркер, но и как медиатор эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Возможность использования уровня АДМА как раннего маркера атеросклеротического процесса была продемонстрирована в одном из исследований 202 здоровых лиц в возрасте от 45 до 70 лет. У 80 из них был выявлен субклинический атеросклероз сонных артерий, и данная подгруппа характеризовалась более высоким уровнем АДМА. Более того, у лиц с обнаруженными атеросклеротическими из-

менениями сонных артерий уровень АДМА коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа [70].

Окислительный стресс, обычно рассматриваемый как основной фактор биологического старения, усиливается при терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и взаимосвязан с уремическим воспалением [71]. J. Р. Коопан и соавторы (2017) в недавнем исследовании рассмотрели возможные причины уремического воспаления [72]. Вероятно, повышенный уровень фосфатов в сыворотке крови может приводить к клеточному и физиологическому старению. Удивительный результат наблюдался в исследовании на уремических крысах, в котором процесс кальцификации пищевого фосфата был фактически усилен диетой с очень низким содержанием белков и был также связан с системным воспалением, о чем свидетельствуют повышение уровня ФНО и снижение уровня фетуина [73]. Фетуин опосредует образование кальципротеиновых частиц, циркулирующих коллоидных комплексов, содержащих кальций и фосфат, которые катаболизируются мононуклеарной фагоцитарной системой [74]. Однако образование кальципротеиновых частиц также приводит к снижению циркулирующего и внутриклеточного уровней фетуина, с потенциальной потерей защиты от внеклеточной кальцификации.

### Заключение

Главной целью превентивной кардиологии является поиск наиболее эффективных путей профилактики ССЗ и смертности. Некоторые методы профилактики хорошо известны и обладают внушительным багажом доказательств (увеличение физической активности, рациональное питание, нормализация сна, отказ от курения и чрезмерного количества алкоголя), другие факторы сохранения «идеальных сосудов» еще предстоит досконально изучить и внедрить в практику (длина теломер, эпигенетические факторы, кишечная микробиота). Определение биологического возраста должно стать рутинной процедурой для более точной оценки терапевтического статуса пациента и тактики лечения, особенно у пациентов молодого возраста, с отягощенной наследственностью, низкой приверженностью к врачебным рекомендациям. Определение сосудистого возраста может представлять собой как этап оценки сердечно-сосудистого риска, так и мощный аргумент для пациента по поводу изменения образа жизни и инициации медикаментозной терапии.

Стоит отметить, что артериальная жесткость отражает не только текущее сосудистое повреждение, но и его регресс при эффективном терапевтическом вмешательстве и прогресс при продолжающемся воздействии. Установление противоположных

крайностей, таких как EVA и SUPERNOVA — это результат взаимодействия между структурными изменениями стенки (чаще всего ассоциированными с возрастом) и механизмами, которые ускоряют/замедляют это прогресс. Подход выделения пациентов с EVA и SUPERNOVA, изучение их эпидемиологии и предикторов поможет выявить защитные кардио-метаболические, генетические и эпигенетические факторы, которые могут быть использованы для разработки новых методов лечения. Необходимы усилия как по оптимизации достижения целевых уровней при приеме антигипертензивной, сахароснижающей, гиполипидемической терапии, так и по поиску неизвестных факторов, которые обуславливают резидуальный риск.

# Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

# Список литературы / References

1. Koopman JJE, Kuipers RS. From arterial ageing to cardiovascular disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1676–1678. doi:10.1016/S0140-6736(17)30763-8
2. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):264–274. doi:10.1177/2047487314566999
3. Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Конради А. О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? Кардиология. 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229 [Rotar OP, Alieva AS, Boyarinova MA, Tolkunova KM, Konradi AO. Vascular age concept: which approach is preferable in clinical practice? *Kardiologiia*. 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229. In Russian].
4. Солдатенкова Н. А., Орлов А. В., Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А., Могучая Е. В. и др. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции. Биотехносфера. 2016;2(44):22–28. [Soldatenkova NA, Orlov AV, Rotar OP, Alieva AS, Boyarinova MA, Moguchaya EV et al. Early vascular aging: search of a method of an assessment. *Biotechnosfera*. 2016;2(44):22–28. In Russian].
5. Арутюнов А. Г., Ноздрин А. В., Шавгулидзе К. Б., Токмин Д. С., Осадчий И. В. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра «ГИПЕРИОН»). Терапевтический архив. 2018;90(4):21–28. doi:10.26442/terarkh201890421-28 [Arutyunov AG, Nozdrin AV, Shavgulidze KB, Tokmin DS, Osadchii IV. Differences between passport and biological (actual) age in the population of Russian patients suffering from arterial hypertension (analysis of the “Hyperion” register). *Ter Arkh*. 2018;90(4):21–28. doi:10.26442/terarkh201890421-28. In Russian].
6. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. From early vascular aging to supernormal vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
7. Eisenberg DT. An evolutionary review of human telomere biology: the trifty telomere hypothesis and notes on potential adaptive paternal effects. *Am J Human Biol*. 2011;23(2):149–167. doi:10.1002/ajhb.21127
8. Nilsson PM, Tufvesson H, Leosdottir M, Melander O. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Translat Res*. 2013;162(6):371–380. doi:10.1016/j.trsl.2013.05.004
9. Laganovic M, Bendix L, Rubelj I, Kirhmajer MV, Slade N, Lela IV et al. Reduced telomere length is not associated with early signs of vascular aging in young men born after intrauterine growth restriction: a paradox? *J Hypertens*. 2014;32(8):1613–1620. doi:10.1097/HJH.0000000000000217
10. Arnoult N, Van Beneden A, Decottignies A. Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1a. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19(9):948–956. doi:10.1038/nsmb.2364
11. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med*. 2012;44(1):138–142. doi:10.3109/07853890.2012.660497
12. Masi S, D’Aiuto F, Martin-Ruiz C, Kahn T, Wong A, Ghosh AK et al. Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3296–3303. doi:10.1093/eurheartj/ehu226
13. McDonnell BJ, Maki-Petaja KM, Munnery M, Yasmin, Wilkinson IB, Cockcroft JR et al. Habitual exercise and blood pressure: age dependency and underlying mechanisms. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):334–341. doi:10.1093/ajh/hps055
14. Mangino M, Cecelja M, Menni C, Tsai PC, Yuan W, Small K et al. Integrated multiomics approach identifies calcium and integrin-binding protein-2 as a novel gene for pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2016;34(1):79–87. doi:10.1097/HJH.0000000000000732
15. Herrera VL, Decano JL, Giordano N, Moran AM, Ruiz-Opazo N. Aortic and carotid arterial stiffness and epigenetic regulator gene expression changes precede blood pressure rise in stroke-prone Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *PLoS One*. 2014;9(9):e107888. doi:10.1371/journal.pone.0107888
16. Wan YZ, Gao P, Zhou S, Zhang ZQ, Hao DL, Lian LS et al. SIRT1-mediated epigenetic downregulation of plasminogen activator inhibitor-1 prevents vascular endothelial replicative senescence. *Aging Cell*. 2014;13(5):890–899. doi:10.1111/accel.12247
17. Majesky MW, Horita H, Ostriker A, Lu S, Regan JN, Bagchi A et al. Differentiated smooth muscle cells generate a subpopulation of resident vascular progenitor cells in the adventitia regulated by Klf4. *Circ Res*. 2017;120(2):296–311. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309322
18. Koivisto T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Aatola H, Kõõbi T, Lehtimäki T et al. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk In Young Finns Study. *Ann Med*. 2011;43(4):312–319. doi:10.3109/07853890.2010.549145
19. Santhanam L, Tuday EC, Webb AK, Dowzicky P, Kim JH, Oh YJ et al. Decreased S-nitrosylation of tissue transglutaminase contributes to age-related increases in vascular stiffness. *Circ Res*. 2010;107(1):117–125. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.215228
20. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(12):938–945. doi:10.1136/heartjnl-2018-313955
21. Chen HG, Sheng LT, Zhang YB, Cao AL, Lai YW, Kunutsor SK et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2019;58(6):2191–2205. doi:10.1007/s00394-019-01998-3
22. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med*. 2010;268(4):320–328. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x

23. Menni C, Lin C, Cecelja M, Mangino M, Matey-Hernandez ML, Keehn L et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2390–2397. doi:10.1093/eurheartj/ehy226
24. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11–20. doi:10.1016/j.biochi.2015.06.020
25. Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):312–318. doi:10.1097/MCO.000000000000067
26. Tanaka H, Palta P, Folsom AR, Meyer ML, Matsushita K, Evenson KR et al. Habitual physical activity and central artery stiffening in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Hypertens*. 2018;36(9):1889–1894. doi:10.1097/HJH.0000000000001782
27. Wong A, Kwak YS, Scott SD, Pekas EJ, Son WM, Kim JS et al. The effects of swimming training on arterial function, muscular strength, and cardiorespiratory capacity in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause*. 2018;26(6):653–658. doi:10.1097/GME.0000000000001288
28. Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- $\beta$ 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *J Physiol*. 2010;588(20):3971–3982. doi:10.1113/jphysiol.2010.194753
29. Shibata S, Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, Bhella PS, Hearon CM et al. The effect of lifelong exercise frequency on arterial stiffness. *J Physiol*. 2018;596(14):2783–2795. doi:10.1113/JP275301
30. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):476–532. doi:10.1124/pr.115.010652
31. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Upper but not lower limb resistance training increases arterial stiffness in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(2):127–134. doi:10.1007/s00421-009-1110-x
32. Jefferson ME, Nicklas BJ, Chmelo EA, Crotts CI, Shaltout HA, Diz DI et al. Effects of resistance training with and without caloric restriction on arterial stiffness in overweight and obese older adults. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):494–500. doi:10.1093/ajh/hpv139
33. Figueroa A, Park SY, Seo DY, Sanchez-Gonzalez MA, Baek YH. Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(9):980–984. doi:10.1097/gme.0b013e3182135442
34. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N et al. Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):1899–1903. doi:10.1152/ajpheart.00433.2009
35. Park W, Miyachi M, Tanaka H. Does aerobic exercise mitigate the effects of cigarette smoking on arterial stiffness? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(9):640–4. doi:10.1111/jch.12385
36. George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD et al. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3112–3120. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.067
37. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S, Meusel M, Sayk F, Reppel M et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med*. 2018;23(5):419–425. doi:10.1177/1358863X18779694
38. Cossio R, Cerra ZA, Tanaka H. Vascular effects of a single bout of electronic cigarette use. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(1):3–6. doi:10.1111/1440-1681.13180
39. Caporale A, Langham MC, Guo W, Johncola A, Chatterjee S, Wehrli FW. Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI. *Radiology*. 2019;293(1):97–106. doi:10.1148/radiol.2019190562
40. Xue C, Chen QZ, Bian L, Yin ZF, Xu ZJ, Zhang AL et al. Effects of smoking cessation with nicotine replacement therapy on vascular endothelial function, arterial stiffness, and inflammation response in healthy smokers. *Angiology*. 2019;70(8):719–725. doi:10.1177/0003319719853458
41. Rezk-Hanna M, Doering L, Robbins W, Sarna L, Elashoff RM, Victor RG. Acute effect of hookah smoking on arterial stiffness and wave reflections in adults aged 18 to 34 years of age. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):905–909. doi:10.1016/j.amjcard.2018.05.033
42. Charakida M, Georgiopoulos G, Dangardt F, Chiesa ST, Hughes AD, Rapala A et al. Early vascular damage from smoking and alcohol in teenage years: the ALSPAC study. *Eur Heart J*. 2019;21;40(4):345–353. doi:10.1093/eurheartj/ehy524
43. Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, Loo B-M et al. Alcohol consumption is directly associated with carotid intima-media thickness in Finnish young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2009;204:e93–e98.
44. Hwang CL, Piano MR, Thur LA, Peters TA, da Silva ALG, Phillips SA. The effects repeated binge drinking on arterial stiffness and norepinephrine levels in young adults. *J Hypertens*. 2020;38(1):111–117. doi:10.1097/HJH.0000000000002223
45. Agabiti-Rosei C, Favero G, De Ciuceis C, Rossini C, Porteri E, Rodella LF et al. Effect of long-term treatment with melatonin on vascular markers of oxidative stress/inflammation and on the anticontractile activity of perivascular fat in aging mice. *Hypertens Res*. 2017;40(1):41–50. doi:10.1038/hr.2016.103
46. Lee FY, Sun CK, Sung PH, Chen KH, Chua S, Sheu JJ et al. Daily melatonin protects the endothelial lineage and functional integrity against the aging process, oxidative stress, and toxic environment and restores blood flow in critical limb ischemia area in mice. *J Pineal Res*. 2018;65(2): e12489. doi:10.1111/jpi.12489
47. Грищенко О. О., Бродовская Т. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения. *Практическая медицина*. 2019;2(17):84–88. [Grishchenko OO, Brodovskaya TO, Grishina IF, Peretolchina TF. Features of carotid artery remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome in the context of the concept of early aging. *Practical Medicine* 2019;2(17):84–88. In Russian].
48. Çörtük M, Akyol S, Baykan AO, Kiraz K, Uçar H, Çaylı M et al. Aortic stiffness increases in proportion to the severity of apnoea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Respir J*. 2016;10(4):455–61. doi:10.1111/crj.12244
49. WHO Air pollution [Electronic resource]. World Health Organization, 2015 [cited 2019 Oct 19]. Available from: who.int/airpollution/data/en
50. Lundbäck M, Mills NL, Lucking A, Barath S, Donaldson K, Newby DE et al. Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. *Part Fibre Toxicol*. 2009;6:7. doi:10.1186/1743-8977-6-7
51. Wu CF, Shen FH, Li YR, Tsao TM, Tsai MJ, Chen CC et al. Association of short-term exposure to fine particulate matter and nitrogen dioxide with acute cardiovascular effects. *Sci Total Environ*. 2016;569–570:300–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.084
52. Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K et al. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(1):79–85. doi:10.1152/ajplung.00048.2007
53. Thurston GD, Newman JD. Walking to a pathway for cardiovascular effects of air pollution. *Lancet*. 2018;391(10118):291–292. doi:10.1016/S0140-6736(17)33078-7

54. WHO Burden of disease from environmental noise [Internet]. World Health Organization; 2011 [cited 2019 Oct 19]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/136466/e94888.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/136466/e94888.pdf)
55. Basner M, Müller U, Elmenhorst EM. Single and combined effects of air, road, and rail traffic noise on sleep and recuperation. *Sleep*. 2011;34:11–23
56. Schmidt FP, Basner M, Kröger G, Weck S, Schnorbus B, Mutray A et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3508–14a. doi:10.1093/eurheartj/ehz269
57. Rojek M, Rajzer MW, Wojciechowska W, Drożdż T, Skalski P, Pizoń T et al. Relationship among long-term aircraft noise exposure, blood pressure profile, and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2019;37(7):1350–1358. doi: 10.1097/HJH.0000000000002060
58. Libérale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;1–14. doi:10.1093/eurheartj/ehz961
59. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial NO synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*. 2009;54(6):1384–1392. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138305
60. Schiffrin EL. T Lymphocytes: a role in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):181–186. doi:10.1097/MNH.0b013e3283360a2e
61. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213
62. Zanoli L, Inserra G, Castellino P. Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: the inflammatory bowel disease paradox. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(8):705–706. doi:10.1016/j.tcm.2015.04.001
63. Zanoli L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Lentini P, Öztürk K et al. Inflammation and aortic stiffness: an individual participant data meta-analysis in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10): e007003. doi:10.1161/JAHA.117.007003
64. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
65. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K et al. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):287–295. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.002
66. Ikonomidis I, Papadavid E, Makavos G, Andreadou I, Varoudi M, Gravanis K et al. Lowering interleukin-12 activity improves myocardial and vascular function compared with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonism or cyclosporine in psoriasis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006283. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006283
67. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):174–182. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.040
68. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):9–21. [Maslyanskiy AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trichina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. Common consistent patterns of the cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis. *Cytokines and Inflammation*. 2014;13(3):9–21. In Russian].
69. Chen XM, Hu CP, Li YJ, Jiang JL. Cardiovascular risk in autoimmune disorders: role of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pharmacol*. 2012;696(1–3):5–11. doi:10.1016/j.ejphar.2012.09.019
70. Riccioni G, Bucciarelli V, Scotti L, Aceto A, D Orazio N, Di Ilio E et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine and asymptomatic carotid atherosclerosis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010;24(3):351–358.
71. Zewinger S, Schumann T, Fliser D, Speer T. Innate immunity in CKD-associated vascular diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1813–1821. doi:10.1093/ndt/gfv358
72. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(4):F938–F950. doi: 10.1152/ajprenal.00256.2017
73. Yamada S, Tokumoto M, Tsuruya K, Tatsumoto N, Noguchi H, Kitazono T et al. Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309:744–754. doi:10.1152/ajprenal.00017.2015
74. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One* 2013;8(4): e60904. doi:10.1371/journal.pone.0060904

#### Информация об авторах

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: [rotar@almazovcentre.ru](mailto:rotar@almazovcentre.ru), ORCID: 0000-0002-5530-9772;

Толкунова Кристина Михайловна — клинический ординатор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: [Kristimix@yandex.ru](mailto:Kristimix@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2083-0947.

#### Author information

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: [rotar@almazovcentre.ru](mailto:rotar@almazovcentre.ru), ORCID: 0000-0002-5530-9772;

Kristina M. Tolkunova, MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: [Kristimix@yandex.ru](mailto:Kristimix@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2083-0947.