

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616-056.52-002



Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления

И. В. Зюбанова¹, В. Ф. Мордовин¹, В. И. Личикаки¹,
М. А. Манукян¹, С. И. Хунхинова¹, Е. И. Солонская¹,
В. В. Руденко², А. Ю. Фальковская¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Зюбанова Ирина Владимировна,
НИИ кардиологии,
Томский НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111а, Томск,
Россия, 634012.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.11.24 и принята к печати 29.12.24.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности пожилого населения в развитых странах. При этом популяционные исследования показали, что возраст остается наиболее значимым фактором риска кардиоваскулярной патологии. Существующие к настоящему времени стратегии геропротекции не показали высокой эффективности. Вместе с тем механизмы негативного влияния известных факторов риска (таких как артериальная гипертензия, ожирение, метаболические нарушения) во многом идентичны процессам сердечно-сосудистого старения.

Комплекс патофизиологических процессов, ассоциированных со старением, включает в себя окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, нарушение аутофагии и повышенный апоптоз, дисфункцию теломер, метавоспаление и фиброз. Все процессы взаимосвязаны, и все они в той или иной степени потенцируются наличием артериальной гипертензии и ожирения, усугубляя сердечно-сосудистое старение и провоцируя атерогенез.

Понимание ключевых общих звеньев патогенеза этих процессов поможет определить направление разработки более эффективных стратегий геропротекции и профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сосудистое старение, сосудистая жесткость, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, метавоспаление, хроническое низкоинтенсивное воспаление, висцеральное ожирение, периваскулярная жировая ткань, атеросклероз

Для цитирования: Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Личикаки В. И., Манукян М. А., Хунхинова С. И., Солонская Е. И., Руденко В. В., Фальковская А. Ю. Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2024-2474. EDN: XOHWRU

Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation

I. V. Zyubanova¹, V. F. Mordovin¹, V. I. Lichikaki¹,
M. A. Manukyan¹, S. I. Khunkhinova¹, E. I. Solonskaya¹,
V. V. Rudenko², A. Yu. Falkovskaya¹

¹ Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Irina V. Zyubanova,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences,
111a Kievskaya str., Tomsk, 634012
Russia.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Received 13 November 2024;
accepted 29 December 2024.

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of disability and mortality in the elderly population in developed countries. At the same time, population-based studies have shown that aging remains the most significant risk factor for cardiovascular pathology. Existing geroprotection strategies have not shown high efficiency. At the same time, the mechanisms of the negative impact of known risk factors (such as hypertension, obesity, metabolic disorders) are largely identical to the processes of cardiovascular aging.

Pathophysiological processes associated with aging include oxidative stress and mitochondrial dysfunction, impaired autophagy and increased apoptosis, telomere dysfunction, meta-inflammation and fibrosis. They are interconnected and are potentiated by the presence of hypertension and obesity, aggravating cardiovascular aging and provoking atherogenesis.

Understanding the key common links in the pathogenesis of these processes will help determine the direction of developing more effective strategies for geroprotection and prevention of cardiovascular pathology.

Key words: vascular aging, vascular stiffness, endothelial dysfunction, hypertension, meta-inflammation, chronic low-grade inflammation, visceral obesity, perivascular adipose tissue, atherosclerosis

For citation: Zyubanova IV, Mordovin VF, Lichikaki VI, Manukyan MA, Khunkhinova SI, Solonskaya EI, Rudenko VV, Falkovskaya AY. Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2024-2474. EDN: XOHWRU

Введение

Увеличение продолжительности жизни неизбежно сопровождается постарением населения. По мере старения растет глобальное бремя хронических заболеваний и инвалидности, для уменьшения которого необходима разработка мер по увеличению продолжительности здоровых лет жизни. Старение приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность, атеросклероз и их острые осложнения — инфаркт миокарда и инсульт [1]. Именно возрастные патологические изменения сосудов играют

решающую роль в заболеваемости и смертности пожилых людей.

Старение сосудистой стенки неизбежно сопровождается повышением ее жесткости, которая обусловлена двумя основными процессами: артериосклерозом и атеросклерозом [2].

Артериосклероз рассматривается преимущественно как возраст-ассоциированное изменение, не всегда сопровождаемое атеросклеротическим процессом, реализуется преимущественно в меди артерий и заключается в гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки и ее кальцификации. Атеросклеротический

процесс же протекает в интима артерий, характеризуется ее воспалением и образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки. Тем не менее, как и артериосклероз, даже субклинически протекающий атеросклероз приводит к повышению сосудистой жесткости.

Механизмы сосудистого старения

Возрастные сосудистые изменения обусловлены сложными взаимосвязанными процессами, такими как окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, снижение аутофагии, дисфункция теломер, метавоспаление и фиброз [3].

Повреждающая роль окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, вызванной повреждениями митохондриальной ДНК, установлена давно. Показаны связи повышенных уровней активных форм кислорода с ССЗ, включая АГ и атеросклероз [4]. На моделях животных продемонстрирована роль митохондрий, активных форм кислорода и оксидантных белков в развитии артериальной жесткости [5]. Кроме того, в процессе старения снижается экспрессия антиоксидантных факторов, таких как ядерный фактор эритроидного происхождения 2, сохраняющий жизнедеятельность клеток *in vitro* [6] и предотвращающий оксидативный стресс, апоптоз и кардиальное старение в доклинических испытаниях [7].

Целый ряд исследований посвящен роли нарушения аутофагии в процессах старения, в том числе сосудистого. Аутофагия — это процесс клеточной деградации, необходимый для поддержания гомеостаза клетки. За счет аутофагии происходит очищение клетки от нежелательных молекул и органелл. При старении изменяется экспрессия белков — регуляторов аутофагии и митофагии (аутофагии, направленной на митохондрии), происходит накопление в клетках дисфункциональных органелл и других «мусорных» молекул, приводя к метаболическим нарушениям — накоплению поврежденных, склонных к агрегации белков, активных форм кислорода, что нарушает нормальное функционирование клетки [8], а также к повышению склонности к апоптозу и дегенерации ткани. Доклинические испытания показали роль ряда белков, регулирующих процессы аутофагии и митофагии, в старении сердца и сосудов [9].

Другими биомаркерами клеточного старения являются длина теломер и активность теломеразы. Теломеры — это концевые участки молекулы ДНК, которые поддерживают стабильность генома, защищая линейные концы хромосом от слияния. При каждом делении клетки теломерная ДНК укорачивается. При достижении критически низкой длины

наступает невозможность клетки к дальнейшему делению, то есть ее старение. Такая клетка, сохраняя метаболическую активность, становится источником провоспалительных цитокинов [10]. Укорочение теломер рассматривается как фактор риска ССЗ. Дисфункцию теломер связывают также с воспалением, ожирением и инсулинорезистентностью [11].

Фермент теломеразы (РНК-зависимая ДНК-полимераза) способна достраивать теломерные повторы ДНК. Активность теломеразы остается высокой в стволовых, половых клетках, макрофагах и лейкоцитах. В клетках с завершенной дифференцировкой активность теломеразы снижается и теломеры начинают укорачиваться. Дефицит теломеразы связывают с развитием эндотелиальной дисфункции, аналогичной таковой при сосудистом старении [12].

Сосудистое старение и метавоспаление

Выявлен целый ряд особенностей метаболического профиля плазмы при старении, связанных с изменениями состава аминокислот, органических кислот, липидов [13]. Среди метаболических изменений при старении особое значение придается развитию инсулинорезистентности, которая в совокупности с воспалением и окислительным стрессом ассоциирована с укорочением теломер и снижением активности теломеразы [14].

Понимание тесной взаимосвязи метаболических и воспалительных нарушений стало основой для термина «метаболическое воспаление» или «метавоспаление» [15], которое также является важным фактором старения сердечно-сосудистой системы. Метавоспаление — хроническое низкоинтенсивное воспаление при ожирении и других метаболических заболеваниях, когда активация врожденного и приобретенного иммунитета оказывает влияние на метаболический гомеостаз [16], приводя, в частности, к развитию инсулинорезистентности [17].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) также является одним из важных регуляторов клеточного метаболизма и старения [18], а его фармакологические ингибиторы рассматриваются в качестве возможного средства предотвращения возрастных изменений у пожилых [19]. Связь сердечно-сосудистого старения с метаболическими нарушениями подтверждает выявленное повышение IGF-1, фибронектина и фактора роста соединительной ткани, сопровождавшихся прогрессированием возрастных изменений кардиомиоцитов у мышей, получавших высокоуглеводную высокожировую диету [20].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление в настоящее время считается самостоятельным фак-

тором риска ССЗ [21], и оно же наблюдается при старении, что в англоязычной литературе даже было обозначено отдельным термином Inflamm-aging (от англ. inflammation — воспаление, aging — старение) [22]. Старение характеризуется хронической активацией врожденной иммунной системы и повышением уровней циркулирующих провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), которые провоцируют развитие ССЗ [23]. ФНО- α увеличивает количество проатерогенных воспалительных медиаторов и молекул адгезии, вызывая эндотелиальную дисфункцию [24]. Вч-СРБ уже давно определен как один из наиболее универсальных показателей в стратификации кардиоваскулярного риска [25]. Уровни ИЛ-6 и вч-СРБ являются предикторами риска смертности среди пожилого населения [23].

К факторам, способствующим активации воспаления с возрастом, относят хроническую эндотоксемию (хронические инфекции и изменения кишечного микробиома [26]), геномную нестабильность и нарушение катаболизма белков, а также вышеупомянутые митохондриальную дисфункцию, нарушение регуляции аутофагии и митофагии, укорочение теломер [27], являющиеся, по сути, общими для старения и развития ССЗ.

На молекулярном уровне основная роль в активации синтеза провоспалительных медиаторов при ССЗ отводится инфламмасоме NLRP3. Она представляет собой макромолекулярный мультипротеиновый внутриклеточный комплекс, который запускает воспалительную реакцию, а впоследствии способствует фиброзу [28] — неотъемлемой части процесса старения. Фиброз зачастую становится исходом длительно протекающего воспаления и является, по сути, конечной точкой патологического ремоделирования органов.

Фибротические изменения сосудов сопровождаются миграцией и пролиферацией ГМК и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Эти процессы протекают при участии матриксных металлопротеиназ (ММП), уровень которых повышается с возрастом.

ММП-9 стимулирует провоспалительную реакцию, развитие эндотелиальной дисфункции и фиброза [29]. ММП-2 увеличивает экспрессию профибротического фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) — одного из основных регуляторов фиброза тканей. Показана повышенная экспрессия рецептора TGF- β при старении [30].

И низкоинтенсивное системное воспаление с исходом в фиброз, и старение в целом увеличивают риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При этом взаимосвязь с традиционными факторами риска ССЗ (ожирением, АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа) усугубляет их негативные сердечно-сосудистые эффекты. ССЗ в свою очередь способствуют поддержанию воспаления, формируя порочный круг: воспаление — сосудистое старение — ССЗ [22].

Сосудистое старение и артериальная гипертензия

Сосудистый возраст напрямую зависит от уровня артериального давления (АД) [31]. Артериальная гипертензия связана с ускоренным старением сосудов в контексте преждевременного развития сосудистой жесткости и ремоделирования. Первоначально ремоделирование сосудов при АГ является адаптивным механизмом в ответ на повышение внутрисосудистого давления, однако с течением времени приобретает необратимый характер, приводя к утолщению сосудистой стенки и повышению ее жесткости. Утолщение стенок и уменьшение просвета артериол еще в большей степени способствуют АГ.

Повышение артериальной жесткости рассматривается как поражение органов-мишеней при АГ и существенно повышает сердечно-сосудистый риск [32].

Ключевыми механизмами повреждения артерий, а также развития эндотелиальной дисфункции при АГ, как и при сосудистом старении, являются окислительный стресс, периваскулярное воспаление, фиброз и кальциноз [33]. Повышение концентраций провоспалительных цитокинов и хемокинов приводит к инфильтрации сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами. Цитокины усиливают окислительный стресс в ГМК сосудов и эндотелии. От иммунных клеток и макрофагов в значительной степени зависит периваскулярный фиброз [34]. Кальциноз сосудистой стенки является важным признаком сосудистого старения, в связи с чем часто наблюдается при изолированной систолической гипертензии у пожилых людей.

Повышению сосудистой жесткости и прогрессированию сосудистого ремоделирования при АГ способствуют также изменения компонентов ЭЦМ. При участии ММП происходит постепенное замещение упругих эластиновых волокон меди артерий более ригидными коллагеновыми [35]. Показано повышение уровней ММП-2 и ММП-9 при гипертензии, на фоне усиления механического стресса; ММП-2, кроме того, акти-

вируется под действием ангиотензина II [36]. Зависимость системы ММП от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической гиперактивации при АГ подтверждается, в том числе, снижением концентраций этих ферментов после проведения симпатолитической процедуры ренальной денервации [37].

Важную роль ММП в сосудистом ремоделировании, а также в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации подтверждает тот факт, что их ингибирование снижает жесткость артерий и улучшает функцию эндотелия на моделях животных [38].

TGF- β также может активировать протеолиз эластина, стимулируя тем самым миграцию и пролиферацию ГМК сосудов [39]. TGF- β способствует повышению сосудистой жесткости, увеличивая синтез коллагена и фибронектина, а также посредством повышения активности MMP-2 в ГМК под действием механического стресса.

Возникновение и прогрессирование жесткости артерий, кроме того, тесно связаны с метаболизмом липидов, глюкозы, состояниями инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [40] и гиперлептинемии. Показаны корреляции уровня общего холестерина [2], уровня триглицеридов (ТГ), а также отношения ТГ к липопротеинам (ЛП) высокой плотности [41] со скоростью пульсовой волны, хотя с ЛП низкой плотности такой четкой связи не наблюдалось.

Состояние инсулинорезистентности не только инициирует изменение сосудистой стенки путем активации окислительного стресса и низкоинтенсивного воспаления, но также затрагивает ряд механизмов регуляции АД, приводя к повышению артериальной жесткости еще до развития СД 2-го типа [42]. При резистентности к инсулину нарушается выработка двух важнейших регуляторов эндотелиальной функции — оксида азота (NO) и эндотелина-1. В частности, снижается опосредованная инсулином выработка NO клетками эндотелия. Снижение биодоступности NO, в свою очередь, вызывает изменение цитоскелета гладкомышечных клеток сосудов, что повышает жесткость артерий.

Гиперинсулинемия стимулирует экспрессию рецепторов ангиотензина II в сосудистой ткани и локальную активность РААС, что приводит к гипертрофии и фиброзу артериальной стенки, снижая ее эластичность [43]. Снижение эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ ассоциированы с повышенными уровнями не только провоспалительных маркеров, таких, как вЧ-СРБ, но и маркеров эндотелиальной дисфункции, а также с гиперлептинемией [44].

Сосудистое старение и ожирение

Ожирение можно рассматривать как состояние преждевременной метаболической дисфункции, напоминающей старение. Связь ожирения с метавоспалением, развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа не вызывает сомнений, несмотря на то, что все механизмы, лежащие в основе метавоспаления, вызванного ожирением, и резистентности к инсулину до конца не изучены.

Дисфункция жировой ткани, возникающая при ожирении во многом благодаря ее гипоксии [45], способствует развитию возрастных заболеваний за счет схожих со старением механизмов — окислительно-восстановительного дисбаланса и митохондриальной дисфункции, недостаточной аутофагии и повышенного апоптоза, метавоспаления [42], а также адипокинового дисбаланса [46]. Параллельно увеличению жировой массы снижается уровень адипонектина и повышается уровень лептина. Те же процессы протекают при старении организма, что позволяет предположить, что ожирение изменяет процесс сосудистого старения также посредством регуляции адипокинов.

Патологическое влияние жировой ткани связывают прежде всего с эктопическими жировыми депо в скелетных мышцах, печени, сердце, кровеносных сосудах и т.д. Известно, что накопление не подкожного жира тесно связано с резистентностью к инсулину и дислипидемией [47].

Одним из наиболее значимых эктопических жировых депо в этом отношении является периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), которая в норме через эндокринные и паракринные механизмы обеспечивает взаимодействие сосудистой стенки с окружающими тканями, регулируя их функцию [48]. ПВЖТ регулирует сосудистый тонус, миграцию и пролиферацию ГМК сосудов.

Дисфункцию ПВЖТ связывают с развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний посредством изменений синтеза адипокинов, нарушения регуляции сосудистого тонуса из-за дисбаланса системы эндотелин-1 / оксид азота [49], а также все тех же окислительного стресса и воспаления [50]. Дисфункция ПВЖТ также усугубляет течение артериальной гипертензии путем активации локальной РААС [51].

ПВЖТ, кроме того, является одним из источников провоспалительных медиаторов, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [52]. Функциональное состояние ПВЖТ может оказывать влияние на стабильность атеросклеротической бляшки путем модуляции активности ММП-2 и ММП-9 [53]. Недавние исследования показали, что увеличение периаортальной

ПВЖТ служит надежным индикатором повышенного атеросклеротического бремени даже независимо от других метаболических факторов риска, таких как воспаление и ожирение [54].

Сосудистое старение и атеросклероз

Возраст является фактором риска атеросклероза, хотя процесс атерогенеза стартует еще в молодом возрасте с накопления модифицированных липопротеинов в стенке сосуда. Прогрессированию атеросклероза с возрастом способствует развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к инфильтрации липидами и иммунными клетками стенки сосуда. В исследованиях на животных показано увеличение количества макрофагов и воспалительных цитокинов в сосудистой стенке с возрастом, особенно при высоком содержании жиров в пище [55]. Поглощая модифицированные липопротеины, макрофаги трансформируются в пенистые клетки, которые впоследствии подвергаются апоптозу, образуя некротическое ядро липидной бляшки и провоцируя ее нестабильность [56]. Усиление окислительного стресса и дефекты аутофагии при этом способствуют повышению активности инфламмосомы NLRP3 и усилению воспалительной реакции, что способствует прогрессированию атеросклероза [57]. Повышенные уровни провоспалительных интерлейкинов у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста свидетельствуют о раннем запуске процессов сосудистого старения у таких больных [58]. Секреция стареющими клетками ММП приводит к размягчению фиброзной бляшки, увеличивая риск тромбоза. Деадаптивное ремоделирование сосудов, вызванное дисбалансом компонентов ЭЦМ, участвует в патогенезе атеросклероза и связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки и развитием острого коронарного синдрома [59].

Заключение

Таким образом, становится ясно, что механизмы сосудистого старения тесно переплетаются с патофизиологическими изменениями, протекающими на фоне АГ, ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, а также с атерогенезом.

Дальнейшее изучение этих процессов должно быть направлено на выявление наиболее значимых звеньев патогенеза и поиск новых терапевтических мишеней и способов воздействия на них.

В настоящее время особенно важной представляется разработка новых стратегий геропротекции у больных АГ, которые могут быть основаны на изучении связей ускоренного сосудистого старения с уровнями АД, показателями метавоспаления

и параметрами висцерального ожирения, в частности, характеристиками периваскулярной жировой ткани. Следует отметить, что особенности данного эктопического жирового депо у пациентов с микро- и макроваскулярной патологией коронарных артерий практически не изучены.

Получение новых знаний о связях ускоренного сосудистого старения с АГ, метавоспалением и ожирением имеет существенное значение для разработки эффективных методов профилактики и борьбы с возраст-ассоциированными заболеваниями у коморбидных пациентов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы № 122020300043–1 «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств». / The work was carried out within the framework of the research topic No. 122020300043–1 “Molecular and cellular mechanisms of the development of cardiovascular diseases of ischemic and non-ischemic genesis. Fundamental aspects of the implementation of organoprotective effects of medical interventions”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lind L, Sundström J, Ärnlov J, Lampa E. Impact of aging on the strength of cardiovascular risk factors: a longitudinal study over 40 years. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1): e007061. doi:10.1161/JAHA.117.007061
2. Baba M, Maris M, Jianu D, Luca CT, Stoian D, Mozos I. The impact of the blood lipids levels on arterial stiffness. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(3):127. doi:10.3390/jcdd10030127
3. Vakka A, Warren JS, Drosatos K. Cardiovascular aging: from cellular and molecular changes to therapeutic interventions. *J Cardiovasc Aging.* 2023;3(3):23. doi:10.20517/jca.2023.09
4. Аникин Д. А., Соловьева И. А., Демко И. В., Собко Е. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):306–316. doi:10.14341/omet12804 [Anikin DA, Solovyeva I. A., Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYU, Gordeeva NV. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2022;19(3):306–316. doi:10.14341/omet12804. In Russian].
5. Canugovi C, Stevenson MD, Vendrov AE, Hayami T, Robidoux J, Xiao H. et al. Increased mitochondrial NADPH oxidase 4 (NOX4) expression in aging is a causative factor in aortic stiffening. *Redox Biol.* 2019;26:101288. doi:10.1016/j.redox.2019.101288
6. Абаленихина Ю. В., Ерохина П. Д., Сеидулиева А. А., Завьялова О. А., Шулькин А. В., Якушева Е. Н. Внутриклеточ-

ная локализация и функция ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) в условиях моделирования окислительного стресса in vitro. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2022;30(3):296–304. doi:10.17816/PAVLOVJ105574 [Abalenikhina YV, Erokhina PD, Seidkuliyeveva AA, Zav'yalova OA, Shchul'kin AV, Yakusheva EN. Intracellular location and function of nuclear factor of erythroid origin 2 (Nrf2) in modeling oxidative stress in vitro. IP Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(3):296–304. doi:10.17816/PAVLOVJ105574. In Russian].

7. Yang X, Jia J, Ding L, Yu Z, Qu C. The role of Nrf2 in D-galactose-induced cardiac aging in mice: involvement of oxidative stress. *Gerontology*. 2021;67(1):91–100. doi:10.1159/000510470

8. Vilchez D, Saez I, Dillin A. The role of protein clearance mechanisms in organismal ageing and age-related diseases. *Nat Commun*. 2014;8(5):5659. doi:10.1038/ncomms6659. PMID: 25482515

9. Wang S, Kandadi MR, Ren J. Double knockout of Akt2 and AMPK predisposes cardiac aging without affecting lifespan: Role of autophagy and mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1865–1875. doi:10.1016/j.bbdis.2018.08.011

10. Verhulst S, Dalgård C, Labat C, Kark JD, Kimura M, Christensen K. et al. A short leucocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia*. 2016;59(6):1258–1265. doi:10.1007/s00125-016-3915-6

11. Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S. et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. *Nutr J*. 2016;15:39. doi:10.1186/s12937-016-0157-x

12. Bhayadia R, Schmidt B.M, Melk A, Hömme M. Senescence-induced oxidative stress causes endothelial dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):161–9. doi:10.1093/gerona/glv008

13. de Lucia C, Piedepalumbo M, Wang L, Carnevale Neto F, Raftery D, Gao E. et al. Effects of myocardial ischemia/reperfusion injury on plasma metabolomic profile during aging. *Aging Cell*. 2021; e13284. doi:10.1111/acer.13284

14. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Браилова Н. В., Стражеско И. Д., Шестакова М. В. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(4):35–44. doi:10.14341/probl12510 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, Strazhesko ID, Shestakova MV. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35–44. doi:10.14341/probl12510. In Russian].

15. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):423–434. doi:10.1093/cvr/cvaa217

16. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1–4. doi:10.1172/JCI92035

17. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5–13. doi:10.1172/JCI88876

18. Johnson SC. Nutrient sensing, signaling and ageing: the role of IGF-1 and mTOR in ageing and age-related disease. *Subcell Biochem*. 2018;90:49–97. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_3

19. Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Heberle AM, Humnig A, Pendl T, Durand S. et al. Fine-tuning cardiac insulin-like growth factor 1 receptor signaling to promote health and longevity. *Circulation*. 2022;145(25):1853–1866. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059863

20. Логвинов С. В., Мустафина Л. Р., Курбатов Б. К., Сиrotина М. А., Горбунов А. С., Нарыжная Н. В. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на возрастные изменения

миокарда у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):90–98. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98 [Logvinov SV, Mustafina LR, Kurbatov BK, Sirotina MA, Gorbunov AS, Naryzhnaya NV. Influence of a high-carbohydrate high-fat diet on age-related changes in the myocardium in rats. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):90–98. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98. In Russian].

21. Carbone F, Liberale L, Bonaventura A, Cea M, Montecucco F. Targeting inflammation in primary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des*. 2016;22(37):5662–5675. doi:10.2174/1381612822666160822124546

22. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi:10.1093/eurheartj/ehz961.

23. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wiczerowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing*. 2016;13:21. doi:10.1186/s12979-016-0076-x

24. Csiszar A, Smith K, Labinskyy N, Orosz Z, Rivera A, Ungvari Z. Resveratrol attenuates TNF-alpha-induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF-kappaB inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1694–9. doi:10.1152/ajpheart.00340.2006

25. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116(6A):9S–16S. doi:10.1016/j.amjmed.2004.02.006

26. Saraswati S, Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota—from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. doi:10.3389/fmicb.2014.00764

27. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H. et al. Source of chronic inflammation in aging. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:12. doi:10.3389/fcvm.2018.00012

28. Liu Y, Xu X, Lei W, Hou Y, Zhang Y, Tang R. et al. The NLRP3 inflammasome in fibrosis and aging: The known unknowns. *Ageing Res Rev*. 2022;79:101638. doi:10.1016/j.arr.2022.101638

29. Chiao YA, Dai Q, Zhang J, Lin J, Lopez EF, Ahuja SS. et al. Multi-analyte profiling reveals matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 as plasma biomarkers of cardiac aging. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):455–62. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959981

30. Derangeon M, Montnach J, Cerpa CO, Jagu B, Patin J, Toumaniantz G. et al. Transforming growth factor β receptor inhibition prevents ventricular fibrosis in a mouse model of progressive cardiac conduction disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(5):464–474. doi:10.1093/cvr/cvx026

31. Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Толстов С. Н., Ключков В. А., Денисова Т. П. Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра). *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37 [Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Tolstov SN, Klockov VA, Denisova TP. Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37. In Russian].

32. Гапон Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. doi:10.15829/1560-4071-2024-5924 [Gapon LI. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian*

Journal of Cardiology. 2024;29(5):5924. doi:10.15829/1560-4071-2024-5924. In Russian].

33. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009–1023. doi:10.1093/cvr/cvx108

34. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, Itani HA, Montaniel KR, Xiao L. et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1607. doi:10.1172/JCI87425

35. Trębacz H, Barzycka A. mechanical properties and functions of elastin: an overview. *Biomolecules*. 2023;13(3):574. doi:10.3390/biom13030574

36. Kopalani I, Martin M, Zatschler B, Bortlik K, Muller B, Deussen A. Cell-specific and endothelium-dependent regulations of matrix metalloproteinase-2 in rat aorta. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:419. doi:10.1007/s00395-014-0419-8

37. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А. и др. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(2):18–22. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-18-22 [Zyubanova IV, Mordovin VF, Falkovskaya AY, Pekarsky SE, Ripp TM, Lichikaki VA. et al. The effects of renal denervation on dynamics of biochemical indicators of vascular fibrosis in patients with resistant hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):18–22. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-18-22. In Russian]

38. Wang M, Kim SH, Monticone RE, Lakatta EG. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension*. 2015;65(4):698–703. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618

39. Bouvet C, Moreau S, Blanchette J, de Blois D, Moreau P. Sequential activation of matrix metalloproteinase 9 and transforming growth factor beta in arterial elastocalcinosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008(5):856–62. doi:10.1161/ATVBAHA.107.153056

40. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. doi:10.1016/j.metabol.2021.154766

41. Sang Y, Cao M, Wu X, Ruan L, Zhang C. Use of lipid parameters to identify apparently healthy men at high risk of arterial stiffness progression. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):34. doi:10.1186/s12872-020-01846-x

42. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Леонтьева И. В., Ковалев И. А. и др. Роль инсулино-резистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, Kotovskaya Yu V, Leonteva IV, Kovalev IA et al. Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231. In Russian].

43. Mulè G, Nardi E, Geraci G, Schillaci MK, Cottone S. The relationships between lipid ratios and arterial stiffness. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(8):777–779. doi:10.1111/jch.13030

44. Авдеева К. С., Петелина Т. И., Гапон Л. И., Мусихина Н. А., Зуева Е. В. Особенности артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):103–113. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113

[Avdeeva KS, Petelina TI, Gapon LI, Musikhina NA, Zueva EV. Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):103–113. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113. In Russian].

45. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr)*. 2016;38(1):23. doi:10.1007/s11357-016-9884-3

46. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev*. 2020;21(4): e12991. doi:10.1111/obr.12991

47. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):339–48. doi:10.1016/j.arr.2009.06.001

48. Wang Y, Wang X, Chen Y, Zhang Y, Zhen X, Tao S et al. Perivascular fat tissue and vascular aging: A sword and a shield. *Pharmacol Res*. 2024;203:107140. doi:10.1016/j.phrs.2024.107140

49. Virdis A, Duranti E, Rossi C, Dell'Agnello U, Santini E, Anselmino M et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J*. 2015;36(13):784–94. doi:10.1093/eurheartj/ehu072

50. Adachi Y, Ueda K, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nat Commun*. 2022;13(1):5117. doi:10.1038/s41467-022-32658-6

51. Mu WJ, Song YJ, Yang LJ, Qian SW, Yang QQ, Liu Y et al. Bone morphogenetic protein 4 in perivascular adipose tissue ameliorates hypertension through regulation of angiotensinogen. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1038176. doi:10.3389/fcvm.2022.1038176

52. Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res*. 2009;105(9):906–11. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.199653

53. Ying R, Li SW, Chen JY, Zhang HF, Yang Y, Gu ZJ et al. Endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue promotes destabilization of atherosclerotic plaque by regulating GM-CSF paracrine. *J Transl Med*. 2018;16(1):105. doi:10.1186/s12967-018-1481-z

54. Yun CH, Longenecker CT, Chang HR, Mok GS, Sun JY, Liu CC et al. The association among peri-aortic root adipose tissue, metabolic derangements and burden of atherosclerosis in asymptomatic population. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(1):44–51. doi:10.1016/j.jcct.2015.10.002

55. Du W, Wong C, Song Y, Shen H, Mori D, Rotllan N et al. Age-associated vascular inflammation promotes monocyteosis during atherogenesis. *Aging Cell*. 2016;15(4):766–77. doi:10.1111/acer.12488

56. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586

57. Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2983–2996. doi:10.1093/eurheartj/ehz919

58. Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Звонкова А. В., Журавлева И. И., Дуничева О. В., Яхонтова П. К. Системное воспаление у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):97–102. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102 [Ostanina Yu O, Yakhontov DA, Zvonkova AV, Zhuravleva II,

Dunicheva OV, Yakhontova PK. Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):97–102. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102. In Russian]

59. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. *Clin Cardiol*. 2003;26(2):55–9. doi:10.1002/clc.4960260203

Информация об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Манукян Мушег Айкович — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru;

Хунхинова Симжит Андреевна — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Солонская Екатерина Игоревна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Руденко Вероника Владимировна — студентка, ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0009-0009-7346-9786, e-mail: Veronikavr01@gmail.com

Фальковская Алла Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Author information

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Victor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Valeriya A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Musheg A. Manukyan, MD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru;

Simzhit A. Khunkhinova, Clinical Research Laboratory Assistant, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Ekaterina I. Solonskaya, MD, PhD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Veronica V. Rudenko, student, Siberian State Medical University, ORCID: 0009-0009-7346-9786, e-mail: Veronikavr01@gmail.com

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, DSc, Head, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.