

УДК 616.1:57.017.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-186-194>

Механизмы сосудистого старения

Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Рагино Ю.И.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТГиПМ – ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1*

РЕЗЮМЕ

Старение сосудистой системы играет ключевую роль в заболеваемости и смертности среди пожилых людей. С возрастом сосудистая сеть претерпевает изменения, характеризующиеся дисфункцией эндотелия, утолщением стенок, снижением растяжимости и артериальной жесткостью. В данном обзоре уделяется внимание основным клеточным и молекулярным механизмам старения, включая окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, повышенную артериальную жесткость; молекулярно-генетическим аспектам. Рассматривается их роль в патогенезе заболеваний, связанных со старением. Некоторые молекулярные механизмы, лежащие в основе этих процессов, включают повышенную экспрессию и активацию матричных металлопротеиназ, активацию передачи сигналов трансформирующего фактора роста $\beta 1$, повышение концентрации С-реактивного протеина, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и натрийуретического пептида N-концевого про-В-типа, активацию провоспалительных сигнальных путей. Эти события могут быть вызваны вазоактивными агентами, такими как ангиотензин II, эндотелин-1, концентрация которых увеличивается при старении. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний важно понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений сосудов.

Ключевые слова: сосудистое старение, сердечно-сосудистые заболевания, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (рег. № 122031700094-5) и гранта РНФ (21-15-00022).

Для цитирования: Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Рагино Ю.И. Механизмы сосудистого старения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):186–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-186-194>.

Mechanisms of vascular aging

Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Ragino Yu.I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

Vascular aging plays a key role in morbidity and mortality in the elderly. With age, the vasculature undergoes changes characterized by endothelial dysfunction, wall thickening, decreased elongation, and arterial stiffness. The review focuses on the main cellular and molecular mechanisms of aging, including oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammation, increased arterial stiffness, and molecular genetic aspects. Their role in the pathogenesis of diseases associated with aging is considered. Some of the molecular mechanisms underlying these processes include increased expression and activation of matrix metalloproteinases, activation of transforming growth factor β 1 signaling, increased levels of C-reactive protein, interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) α , and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP), and activation of proinflammatory signaling pathways. These events can be caused by vasoactive agents, such as angiotensin II and endothelin-1, the levels of which increase with aging. For prevention of cardiovascular diseases, it is important to understand the mechanisms underlying age-related pathophysiological changes in the blood vessels.

Keywords: vascular aging, cardiovascular disease, oxidative stress, endothelial dysfunction

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the budgetary theme under the state assignment No. 122031700094-5 and within the Russian Science Foundation project No. 21-15-00022.

For citation: Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Ragino Yu.I. Mechanisms of vascular aging. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):186–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-186-194>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это наиболее распространенная причина смертности во всем мире. При этом старение сосудистой системы является основным и необратимым фактором риска развития заболевания [1–4]. Очевидно, что старение приводит к определенным изменениям, которые делают сердечно-сосудистую систему предрасположенной к заболеваниям даже при отсутствии традиционных факторов риска, таких как гипертония, сахарный диабет, курение и т.д. [5]. Хотя старение является неизбежным процессом, расширение знаний о механизмах, лежащих в основе процесса старения в сердечно-сосудистой системе, привело к изменению взглядов на старение сосудов как на модифицируемый фактор риска [6]. На молекулярном и клеточном уровнях старение связано со структурными, механическими и функциональными изменениями сосудов, характеризующимися повышенной жесткостью артерий, снижением продукции оксида азота, повышением образования активных форм кислорода (окислительный стресс), эндотелиальной дисфункцией.

Сердечно-сосудистое старение снижает сократительную и механическую эффективность сосудов. Специфические изменения включают повышение тонуса гладких мышц, повышение коллагенолитической и эластолитической активности и утолщение артериальной стенки. Эти изменения способствуют повышению систолического артериального давления, увеличению сердечной нагрузки и системного сосудистого сопротивления [7]. Прогрессирующая гипертрофия кардиомиоцитов, воспаление и постепенное развитие сердечного фиброза являются признаками сердечного старения [8]. Возрастное ремоделирование артериальной стенки закладывает основу для патогенеза сосудистых заболеваний, ведущих к увеличению заболеваемости и смертности.

Таким образом, артериальное старение является основным фактором, способствующим увеличению заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, в основном за счет наличия хронического воспаления артерий. Воспалительная передача сигналов, управляемая каскадом ангиотензина II, вызывает неблагоприятное возрастное структурное и функциональное ремоделирование артерий [9].

Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений сосудов, включая окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, хроническое воспаление, необходимо для профилактики роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у стареющего населения.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СТАРЕНИИ

Артериальный эндотелий – динамичная структура, которая выполняет множество жизненно важных функций. Эндотелий сосудов должен постоянно поддерживать баланс между оксидантами и антиоксидантами, вазодилататорами и вазоконстрикторами, про- и противовоспалительными молекулами, а также про- и антитромботическими сигналами. Функция эндотелия у молодых людей регулируется традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но пожилой возраст независимо связан с развитием дисфункции эндотелия сосудов [10]. Увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний при старении является следствием старения сосудистых эндотелиальных клеток и связанной с ними сосудистой дисфункции. Старение эндотелиальных клеток представляет собой патофизиологический процесс функциональных и структурных изменений, включающий нарушение регуляции тонуса сосудов, повышение проницаемости эндотелия, жесткость артерий, нарушение ангиогенеза и восстановления сосудов, а также снижение биогенеза митохондрий эндотелиальных клеток [11].

Среди различных механизмов, приводящих к дисфункции сосудов, повреждение эндотелия – одно из самых ранних и важных событий. Нарушение эндотелиальной вазодилатации – ранний признак старения артерий, предшествующий клиническим проявлениям сосудистой дисфункции, первый шаг к сердечно-сосудистым заболеваниям. [6]. В сосудистую дисфункцию, связанную со старением, вносят вклад многие патофизиологические изменения эндотелия, такие как снижение продукции оксида азота (NO) и активация передачи сигналов кальция (Ca^{2+}), повышенная проницаемость эндотелия, нарушение ангиогенеза и восстановления сосудов, а также снижение биогенеза митохондрий эндотелиальных клеток. Таким образом, в патофизиологический процесс вовлечена регуляция клеточного цикла, окислительный стресс, измененная передача сигналов Ca^{2+} и сосудистое воспаление [11]. Кроме того, накопление генетических повреждений изменяет нормальную экспрессию и активность генов, что приводит к клеточному старению и сосудистой дисфункции [11]. И макрососудистая, и микрососудистая эндотелиаль-

ная дисфункция являются ключевыми показателями здоровья эндотелия и независимыми предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [12].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ СТАРЕНИИ

Окислительный стресс вовлечен в патологию многих заболеваний человека. Окислительный стресс признан основным фактором патофизиологии и патогенеза возрастных заболеваний, таких как метаболический синдром, атеросклероз, остеопороз, ожирение, деменция, диабет, рак и артрит [7, 13, 14]. Постоянное образование свободных радикалов, в основном активных форм кислорода, является основной характеристикой всех живых систем, которые используют кислород для своего основного метаболизма. Наиболее распространенными АФК являются супероксидный радикал (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2), которые могут стимулировать последовательные реакции, приводящие к дальнейшему производству свободных радикалов, и связанное с ним окислительное повреждение клеточных компонентов.

Окислительный стресс и воспаление индуцируют эндотелиальную дисфункцию, возникающую в результате снижения биодоступности оксида азота [10]. Окислительный стресс играет роль в патогенезе жесткости артерий, поскольку окислительное повреждение может привести к усилению воспаления сосудов и увеличению клеточной пролиферации, что впоследствии может способствовать нарушению эластичности артерий [15]. Усиление эндотелиального окислительного стресса с возрастом является результатом увеличения производства внутриклеточных ферментов НАДФН-оксидазы и несвязанной эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также митохондриального дыхания в отсутствие соответствующего повышения антиоксидантной защиты, регулируемого соответствующими факторами транскрипции [10].

ВОСПАЛЕНИЕ СОСУДОВ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ

Старение связано с хроническим воспалением низкого уровня (стерильное воспаление), т. е. видом воспаления, вызванного механической травмой, ишемией, стрессом. Хроническое воспаление связано со многими патологическими состояниями, связанными со старением, такими как атеросклероз, болезнь Альцгеймера и т.д. [16]. Воспаление характеризуется повышенной экспрессией воспалительных цитокинов, молекул адгезии и хемоки-

нов эндотелиальных клеток. Старение обусловлено увеличенным уровнем циркулирующих цитокинов и провоспалительных маркеров. Связанные с возрастом изменения иммунной системы, известные как иммуностарение, и повышенная секреция цитокинов жировой тканью являются основными причинами хронического воспаления [17]. Считается, что хроническое воспаление ассоциировано с нарушением функций иммунных клеток, таких как миграция клеток и передача сигналов рецепторов распознавания образов (PRR), которые необходимы для ответа на патогены. Эта иммунная дисрегуляция может влиять на состояния, связанные с хроническим воспалением (атеросклероз и болезнь Альцгеймера). Механизмы, лежащие в основе этого воспаления, по-видимому, включают изменения в количестве и функциях клеток врожденного иммунитета, активацию PRR эндогенными лигандами, которые приводят к секреции цитокинов [18].

Кроме того, провоспалительный ответ связан с активацией передачи сигналов ядерного фактора-каппа В (NF- κ B), который является важным фактором ядерной транскрипции, способствующим экспрессии воспалительных цитокинов при эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваниях [10]. Вклад в старение вносят алармины, являющиеся медиаторами стерильного воспаления. При этом привлекает внимание активация металлопротеиназы-2 (MMP-2), ответственной за деградацию алармина S100A9, что влечет ограничение сигналов, вызывающих воспаление [16].

Среди наиболее изученных маркеров старения – возрастное увеличение воспалительных пептидных биомаркеров: интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухоли α (TNF α) и С-реактивного протеина [19]. Более высокие концентрации в плазме воспалительных факторов, таких как IL-6 и TNF α , были связаны с более низкой мышечной массой и более низкой мышечной силой (меньшую мышечную площадь, меньшую мышечную массу аппендикуляра с более низкой силой хвата), демонстрируя взаимосвязь между иммунным и функциональным статусом в организме пожилого человека [20]. С-реактивный протеин был связан со всеми причинами и смертностью, а IL-6 оказался предиктором смертности [21, 22]. Тем не менее при изучении маркеров воспаления выяснилось, что у долгожителей меньше признаков воспаления [23, 24]. Воспалительные пептиды либо отсутствуют, либо их количество ниже, чем в более молодых когортах, при одновременном увеличении уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста β у долгожителей [25].

Адипокины, такие как адипонектин, лептин и висфатин, являются регуляторами воспаления [26]. Интересно, что концентрация адипонектина изменяется с возрастом и связана с возрастными последствиями для здоровья [27]. В исследовании здоровых пожилых людей (69–79 лет) более высокие уровни адипонектина были связаны с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности [28].

Традиционно натрийуретический пептид N-концевого про-В-типа (NT-proBNP) и тропонин связывают с повреждением миокарда и сердечной недостаточностью. Измерение NT-proBNP предоставляет прогностическую информацию о смертности и серьезных сердечно-сосудистых событиях, помимо традиционных факторов риска. NT-proBNP был более сильным биомаркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, чем С-реактивный протеин, у негоспитализированных лиц в возрасте 50–89 лет [29]. В исследовании 4 979 респондентов (2 567 мужчин и 2 412 женщин), разделенных на шесть возрастных групп, было отмечено, что возраст старше 70 лет и мужской пол были связаны с повышенным уровнем NT-pro-BNP (> 400 пг/мл) (отношение шансов 1,41; 95%-й доверительный интервал 1,20–1,65 для мужского пола) [30]. Несмотря на достоверность в качестве предикторов сердечного повреждения и сердечно-сосудистых заболеваний, уровень NT-proBNP и тропонина увеличивается с возрастом, что успешно характеризует их как биомаркеры старения человека [31].

ПОВЫШЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ ПРИ СТАРЕНИИ

Повышенная жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, не зависящим от артериального давления. С возрастом сосуды претерпевают структурные и функциональные изменения, характеризующиеся ремоделированием (утолщением) артерий, фиброзом сосудов и жесткостью, которые проявляются при старении и гипертонии. Жесткость артерий – обычное явление, встречается у более 60% людей старше 70 лет и является основным независимым предиктором серьезных сердечно-сосудистых событий [32].

Жесткость артерий оценивают путем измерения скорости пульсовой волны, анализа пульсовой волны, анализа жесткости артерий с использованием 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления и оценки функции эндотелия. Жесткость стенки аорты вызывает увеличение скорости пульсовой волны и преждевременные отраженные волны с повышенной центральной гемодинамической нагрузкой, что приводит к повреждению

периферических мелких артерий [33]. Пациенты с синдромом раннего сосудистого старения имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а основным его компонентом является жесткость артерий, измеряемая по повышенной скорости сонно-бедренной пульсовой волны [34].

Профибротические процессы играют значительную роль в развитии жесткости сосудов. Фиброз возникает как в крупных, так и в мелких артериях. В крупных сосудах жесткость сосудов приводит к гемодинамическому повреждению периферических тканей, что влечет нарушение функции эндотелия, повышение вазомоторного тонуса [32].

На молекулярном и клеточном уровнях старение артерий и сосудистые изменения связаны с повышенной экспрессией и активацией матричных металлопротеиназ (ММП), активацией передачи сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, активацией галектина-3 и активацией провоспалительных и профибротических сигнальных путей. Эти события могут быть вызваны вазоактивными агентами, такими как ангиотензин II, эндотелин-1 (ЕТ-1) и альдостерон, количество которых увеличивается с повышением возраста [32].

РОЛЬ МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СОСУДОВ

В здоровых сосудах отложение и обмен белков внеклеточного матрикса регулируются, и соотношение коллагена и эластина остается относительно постоянным. Дисбаланс этих процессов приводит к чрезмерному отложению белков внеклеточного матрикса, особенно коллагена и фибронектина, что способствует фиброзу сосудов и их жесткости при старении [32]. Регуляция белков внеклеточного матрикса происходит с помощью металлопротеиназ, которые активируются, в свою очередь, многими факторами, связанными со старением, такими как интерлейкины, факторы роста, вазоактивные агенты.

Активированные ММП способны разрушать коллаген, эластин и другие белки внеклеточного матрикса, что вызывает старение и атеросклеротические эффекты в стенке артерии, такие как фиброз, кальцификация, эндотелиальная дисфункция, и увеличение толщины комплекса «интима – медиа», что дополнительно влияет на ремоделирование сосудов и жесткость артерий [35–37]. Ремоделирование артерий, опосредованное активацией ММП, является гистопатологическим признаком старения артерий, гипертонии и атеросклероза [35]. Дисбаланс между активностью ММП и их эндогенными тканевыми ингибиторами (ТИМП), которые продуцируются раз-

личными типами клеток, включая фибробласты и макрофаги, важен для ремоделирования внеклеточного матрикса и артериальной жесткости [15]. ММП-1 усиливает старение эндотелиальных клеток через активацию p53 [38].

При ишемической кардиомиопатии с нарастанием сердечной недостаточности преобладают процессы разрушения коллагена во внеклеточном матриксе, сопровождаемые повышенным содержанием ММП-1 [39]. ММП-2 играет главную роль в деградации внеклеточного матрикса, поддерживая как ангиогенез, так и апоптоз эндотелиальных клеток. Промежуточная форма ММП-2 способствует выживанию и миграции, а полностью активная форма ММП-2 приводит к гибели эндотелиальных клеток. Апоптолитический путь p38 усиливает синтез и активацию промежуточной формы ММП-2, в то время как каспазы увеличивают синтез и полную активацию ММП-2, но снижают промежуточную форму ММП-2 [40]. Кроме того, ММП-2 способствует агрегации тромбоцитов и образованию тромбов в ответ на повреждение артерии, а инактивация гена ММП-2 предотвращает тромбоз, вызванный слабыми раздражителями у мышей [41]. При изучении возрастных изменений активности ММП на моделях животных обнаружено снижение активности ММП-2 и повышение активности ММП-9 с увеличением возраста [42].

При изучении патофизиологии старения у людей на примере разновозрастной выборки здорового населения, включающей долгожителей (≥ 95 лет), обнаружено, что сывороточная активность ММП-2 повышена у долгожителей по сравнению с более молодыми субъектами. Авторы предположили, что наблюдаемое увеличение ММП-2 в пожилом возрасте может играть положительную роль в достижении долголетия [43].

ММП-9 является основным медиатором повышенной жесткости стареющего левого желудочка. Старение ассоциируется с повышенной экспрессией ММП-9 в левом желудочке и снижением сердечной функции [44]. Повышенные уровни ММП-9 и МСР-1 в крови положительно коррелируют с увеличением конечного диастолического размера, указывая на то, что МСР-1 и ММП-9 являются потенциальными циркулирующими биомаркерами сердечного старения. А повышенная плотность макрофагов в левом желудочке и устойчивая совместная локализация ММП-9 в макрофагах указывают на то, что макрофаги являются основным источником ММП-9 в левом желудочке и, возможно, обеспечивают основной воспалительный механизм сердечного старения [45].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТАРЕНИЯ

Старение можно описать как многофакторный процесс, включающий сложные взаимодействия между биологическими и молекулярными механизмами [2]. Способность различать нормальное биологическое старение и нарушение здоровья – важная область, по которой существует мало экспериментальных данных. Важной целью остается обеспечение точных показателей или предикторов возникновения плохого состояния здоровья, а также способность охарактеризовать состояние оптимального здоровья, соответствующего возрасту [2].

Старение является главным фактором риска почти всех неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и др. Предлагаемые механизмы, которые способствуют процессу старения и развитию этих хронических, связанных с возрастом заболеваний, включают повреждение ДНК, митохондриальную дисфункцию, изменения в экспрессии генов и некодирующих РНК, генотоксичность, окислительный стресс и укорочение теломер [46–48]. Известно, что производство АФК митохондриями накапливается в течение жизни, что приводит к состоянию хронического окислительного стресса в пожилом возрасте. Поскольку механизмы антиоксидантной защиты и способность к репарации ДНК у пожилых людей, по-видимому, нарушены, повреждение ДНК считается следствием старения [49].

Нарушение стабильности ДНК тесно связаны с возрастными заболеваниями. В возрасте 60 лет хромосомные повреждения перестают накапливаться, но у людей старше 85 лет частота повреждений уменьшается [50]. Теломеры укорачиваются из-за деления клеток и окислительного стресса и удлиняются за счет фермента теломеразы и обмена ДНК во время митоза. Более длинные теломеры и более высокая активность теломеразы способствуют стабильности генома, целостности ДНК. Короткие теломеры являются индикатором окислительного стресса и биомаркером старения [51].

В старении задействовано несколько генетических путей. Большое количество микроРНК (miRs) по-разному экспрессируются во время старения [52]. Отмечено, что miRs представляют собой стабильные молекулы даже в сыворотке крови, поэтому они рассматриваются как многообещающие маркеры в клинических условиях. При этом возраст и пол могут влиять на паттерн циркулирующих miRs [53]. Также микроРНК являются важными посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов в скелетных

мышцах и связаны со старением. МикроРНК играют важную роль в возрастных изменениях массы, состава и функции скелетных мышц [54, 55].

Концентрация miR-126-3p в крови достоверно повышается с возрастом, и была значительно выше у самых старых по сравнению с самыми молодыми здоровыми субъектами (<45 против >75 лет; относительная экспрессия: $0,27 \pm 0,29$ против $0,48 \pm 0,39$, $p = 0,047$) [56]. Более того, некоторые miRs могут служить циркулирующими прогностическими биомаркерами сердечно-сосудистого старения [57].

ПРОТЕОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ СОСУДИСТОМ СТАРЕНИИ

В стареющих сосудах происходят структурные и функциональные изменения, которые отражаются в протеоме составляющих ее типов клеток. Развитие протеомных технологий сделало возможным анализ количества белков, связанных с естественной историей старения аорты. Эти изменения отражают молекулярные и клеточные механизмы старения и могут дать возможность прогнозировать здоровье сосудов [58]. Характеристики возрастного ремоделирования артерий включают утолщение стенки аорты, повышенную жесткость сосудов, эндотелиальную дисфункцию, увеличение пролиферации (инвазии и (или) секреции гладкомышечных клеток сосудов), фрагментацию эластических волокон, отложение коллагена.

Провоспалительное ремоделирование артерий развивается с возрастом и у людей, и у животных. Ремоделирование приводит к изменениям содержания ключевых регуляторных белков, участвующих в патофизиологических процессах. Центральным в этом процессе является сигнальный путь ангиотензина II. Многочисленные белковые молекулы в сигнальном пути ангиотензина II активируются и влияют на ремоделирование сосудов при старении и ассоциированных с ним заболеваниях [58].

Для идентификации биомаркеров, связанных со старением, проведено исследование образцов крови 1 890 человек (1 136 мужчин и 754 женщины) в возрасте от 18 до 82 лет, использовался масс-спектрометрический анализ MALDI-TOF. В ходе исследования было выявлено 44 пептида, концентрация которых различалась в разных возрастных группах. Концентрация аполипопротеина А-I (ApoA1) постепенно увеличивалась между 18 и 50 годами, уровень фибриногена α снижался в течение того же возраста, в то время как альбумин значительно разлагался у людей среднего возраста. Кроме того, уровень фибриногена, альбумина и ApoA1 значительно коррелирует с возрастом [1].

При сравнении молодых и старых крыс идентифицировали 18 белков, концентрация которых значительно изменяется с возрастом. Анализ транскрипции и трансляции показал, что уровень мРНК и белка MFG-E8 (milk fat globule protein-epidermal growth factor-8) в аорте повышается с возрастом. Двойная иммунная метка показывает, что MFG-E8 колокализуется как с ангиотензином II, так и с моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 в гладкомышечных клетках сосудов утолщенной стареющей стенки аорты [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что ССЗ, связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах. Одной из причин заболеваемости считается неуклонное старение населения. Накопленные данные свидетельствуют, что артериальная жесткость, ремоделирование стенки артерий, эндотелиальная дисфункция являются независимыми факторами риска ССЗ у пожилых людей. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска – повышенное давление, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, курение и другие – взаимодействуют с возрастными изменениями, внося вклад в активизацию атеросклеротического процесса. Поэтому для профилактики развития и роста сердечно-сосудистых заболеваний пожилого населения необходимо понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений сосудов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Lu J., Huang Y., Wang Y., Li Y., Zhang Y., Wu J. et al. Profiling plasma peptides for the identification of potential ageing biomarkers in Chinese Han adults. *PLoS One*. 2012;7(7):e39726. DOI: 10.1371/journal.pone.0039726.
- Wagner K.H., Cameron-Smith D., Wessner B., Franzke B. Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*. 2016;8(6):338. DOI: 10.3390/nu8060338.
- Laina A., Stellos K., Stamatelopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Exp. Gerontol*. 2018;109:16–30. DOI: 10.1016/j.exger.2017.06.007.
- Sepúlveda C., Palomo I., Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis. *Mech. Ageing Dev*. 2017;164:91–99. DOI: 10.1016/j.mad.2017.04.011.
- Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of vascular aging. *Circ. Res*. 2018;123(7):849–867. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- El Assar M., Angulo J., Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic. Biol. Med*. 2013;65:380–401. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003.
- Tan B.L., Norhaizan M.E. Carotenoids: How effective are they to prevent age-related diseases? *Molecules*. 2019;24(9):1801. DOI: 10.3390/molecules24091801.
- Meschiari C.A., Ero O.K., Pan H., Finkel T., Lindsey M.L. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *GeroScience*. 2017; 39(1):7–18. DOI: 10.1007/s11357-017-9959-9.
- Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrinol. Metab*. 2014;25(2):72–79. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002.
- Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ. Res*. 2018;123(7):825–848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
- Jia G., Aroor A.R., Jia C., Sowers J.R. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis*. 2019;1865(7):1802–1809. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.08.008.
- Rossmann M.J., LaRocca T.J., Martens C.R., Seals D.R. Healthy lifestyle-based approaches for successful vascular aging. *J. Appl. Physiol*. 2018;125(6):1888–1900. DOI: 10.1152/jappphysiol.00521.2018.
- Giudetti A.M., Salzet M., Cassano T. Oxidative stress in aging brain: nutritional and pharmacological interventions for neurodegenerative disorders. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2018;2018:3416028. DOI: 10.1155/2018/3416028.
- Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C., Dimitrion P., Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017;2017:2525967. DOI: 10.1155/2017/2525967
- Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med. J*. 2012;53(2):258–261. DOI: 10.3349/yymj.2012.53.2.258.
- Feldman N., Rotter-Maskowitz A., Okun E. DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies. *Ageing Res. Rev*. 2015;24(Pt.A):29–39. DOI: 10.1016/j.arr.2015.01.003.
- Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B. et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2013;14(12):877–882. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
- Shaw A.C., Goldstein D.R., Montgomery R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13(12):875–887. DOI: 10.1038/nri3547.
- Tuttle C.S.L., Thang L.A.N., Maier A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev*. 2020;64:101185. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101185.
- Visser M., Pahor M., Taaffe D.R., Goodpaster B.H., Simonick E.M., Newman A.B. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2002;57(5):M326–332. DOI: 10.1093/gerona/57.5.m326.
- Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- Kabagambe E.K., Judd S.E., Howard V.J., Zakai N.A., Jenny N.S., Hsieh M. et al. Inflammation biomarkers and risk of all-cause mortality in the reasons for geographic and racial differ-

- ences in stroke cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2011;174(3):284–292. DOI: 10.1093/aje/kwr085.
23. Cohen A.A., Milot E., Li Q., Bergeron P., Poirier R., Duseault-Bélanger F. et al. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116489. DOI: 10.1371/journal.pone.0116489
 24. Arai Y., Martin-Ruiz C.M., Takayama M., Abe Y., Takebayashi T., Koyasu S. et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. *EBioMedicine.* 2015;2(10):1549–1558. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.029.
 25. Salvioli S., Capri M., Bucci L., Lanni C., Racchi M., Uberti D. et al. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009;58(12):1909–1917. DOI: 10.1007/s00262-008-0639-6.
 26. Ragino Y.I., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V. The role of secretory activity molecules of visceral adipocytes in abdominal obesity in the development of cardiovascular disease: a review. *Biomolecules.* 2020; 10(3):374–392. DOI:10.3390/biom10030374.
 27. Gulcelik N.E., Halil M., Ariogul S., Usman A. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(2):203–210.
 28. Poehls J., Wassel C.L., Harris T.B., Havel P.J., Swarbrick M.M., Cummings S.R. et al. Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetologia.* 2009;52(4):591–595. DOI: 10.1007/s00125-009-1261-7.
 29. Kistorp C., Raymond I., Pedersen F., Gustafsson F., Faber J., Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005;293(13):1609–1616. DOI: 10.1001/jama.293.13.1609.
 30. Nadrowski P., Chudek J., Grodzicki T., Mossakowska M., Skrzypiek M., Wiecek A. et al. Plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in elderly population in Poland--the PolSenior Study. *Exp. Gerontol.* 2013;48(9):852–857. DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.060.
 31. Clerico A., Fortunato A., Ripoli A., Prontera C., Zucchelli G.C., Emdin M. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008;46(6):804–808. DOI: 10.1515/CCLM.2008.162.
 32. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., Rios F., Touyz R.M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(5):659–668. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
 33. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kotsis V., Narkiewicz K., Parati G. et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J. Hypertens.* 2013;31(8):1517–1526. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
 34. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.
 35. Wang M., Kim S.H., Monticone R.E., Lakatta E.G. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension.* 2015;65(4):698–703. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.03618.
 36. Carrick-Ranson G., Spinale F.G., Bhella P.S., Sarma S., Shibata S., Fujimoto N. et al. Plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs and aging and lifelong exercise adaptations in ventricular and arterial stiffness. *Exp. Gerontol.* 2019;123:36–44. DOI: 10.1016/j.exger.2019.05.004.
 37. Panwar P., Butler G.S., Jamroz A., Azizi P., Overall C.M., Brömme D. Aging-associated modifications of collagen affect its degradation by matrix metalloproteinases. *Matrix. Biol.* 2018;65:30–44. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.06.004.
 38. Struewing I.T., Durham S.N., Barnett C.D., Mao C.D. Enhanced endothelial cell senescence by lithium-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *The Journal of Biological Chemistry.* 2009; 284(26):17595–17606. DOI: 10.1074/jbc.M109.001735.
 39. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Вестник новых медицинских технологий.* 2016;23(4):50–53. DOI: 10.12737/23850.
 40. Shapiro S., Khodalev O., Bitterman H., Auslender R., Lahat N. Different activation forms of mmp-2 oppositely affect the fate of endothelial cells. *American journal of physiology. Cell Physiology.* 2010;298(4):C942–951. DOI: 10.1152/ajpcell.00305.2009.
 41. Momi S., Falcinelli E., Giannini S., Ruggeri L., Cecchetti L., Corazzi T. et al. Loss of matrix metalloproteinase 2 in platelets reduces arterial thrombosis in vivo. *The Journal of Experimental Medicine.* 2009; 206(11):2365–2379. DOI: 10.1084/jem.20090687.
 42. Kollarova M., Puzserova A., Balis P., Radosinska D., Tothova L., Bartekova M. et al. Age- and phenotype-dependent changes in circulating MMP-2 and MMP-9 activities in normotensive and hypertensive rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7286. DOI: 10.3390/ijms21197286.
 43. Cancemi P., Aiello A., Accardi G., Caldarella R., Candore G., Caruso C. et al. The role of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in ageing and longevity: focus on sicilian long-living individuals (LLIs). *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8635158. DOI: 10.1155/2020/8635158.
 44. Iyer R.P., Chiao Y.A., Flynn E.R., Hakala K., Cates C.A., Weintraub S.T. et al. Matrix metalloproteinase-9- dependent mechanisms of reduced contractility and increased stiffness in the aging heart. *Proteomics Clin. Appl.* 2016;10(1):92–107. DOI:10.1002/prca.201500038.
 45. Chiao Y.A., Dai Q., Zhang J., Lin J., Lopez E.F., Ahuja S.S 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):455–462. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959981.
 46. Franzke B., Neubauer O., Wagner K.H. Super DNAGing-New insights into DNA integrity, genome stability and telomeres in the oldest old. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015;766:48–57. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.08.001.
 47. Lovell M.A., Markesbery W.R. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease.

- Nucleic. Acids Res.* 2007;35(22):7497–7504. DOI: 10.1093/nar/gkm821.
48. Martin-Ruiz C., Dickinson H.O., Keys B., Rowan E., Kenny R.A., Von Zglinicki T. Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann. Neurol.* 2006;60(2):174–180. DOI: 10.1002/ana.20869.
49. Hazane F., Sauvaigo S., Douki T., Favier A., Beani J.C. Age-dependent DNA repair and cell cycle distribution of human skin fibroblasts in response to UVA irradiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2006;82(3):214–223. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.10.004.
50. Franzke B., Halper B., Hofmann M., Oesen S., Peherstorfer H., Krejci K. et al. Vienna Active Ageing Study Group. The influence of age and aerobic fitness on chromosomal damage in Austrian institutionalised elderly. *Mutagenesis.* 2014;29(6):441–445. DOI: 10.1093/mutage/geu042.
51. Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 2013;35(1):112–131. DOI: 10.1093/epirev/mxs008.
52. Inukai S., Slack F. MicroRNAs and the genetic network in aging. *J. Mol. Biol.* 2013;425(19):3601–3608. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.01.023.
53. Keller A., Meese E. Can circulating miRNAs live up to the promise of being minimal invasive biomarkers in clinical settings? *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2016;7(2):148–156. DOI: 10.1002/wrna.1320
54. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
55. McGregor R.A., Poppitt S.D., Cameron-Smith D. Role of microRNAs in the age-related changes in skeletal muscle and diet or exercise interventions to promote healthy aging in humans. *Ageing Res. Rev.* 2014;17:25–33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.05.001.
56. Olivieri F., Bonafè M., Spazzafumo L., Gobbi M., Prattichizzo F., Recchioni R. et al. Age- and glycemia-related miR-126-3p levels in plasma and endothelial cells. *Ageing (Albany NY).* 2014;6(9):771–787. DOI: 10.18632/aging.100693.
57. Seeger T., Boon R.A. MicroRNAs in cardiovascular ageing. *J. Physiol.* 2016;594(8):2085–2094. DOI: 10.1113/JP270557.
58. Fu Z., Wang M., Everett A., Lakatta E., Van Eyk J. Can proteomics yield insight into aging aorta? *Proteomics Clin. Appl.* 2013;7(7–8):477–489. DOI: 10.1002/prca.201200138.
59. Fu Z., Wang M., Gucek M., Zhang J., Wu J., Jiang L. et al. Milk fat globule protein epidermal growth factor-8: a pivotal relay element within the angiotensin II and monocyte chemoattractant protein-1 signaling cascade mediating vascular smooth muscle cells invasion. *Circ. Res.* 2009;104(12):1337–1346. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187088.

Вклад авторов

Стахнёва Е.М., Шрамко В.С. – разработка концепции и дизайна. Каштанова Е.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Полонская Я.В. – обоснование рукописи. Рагино Ю.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) Стахнёва Екатерина Михайловна, stahneva@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.08.2021;
одобрена после рецензирования 10.09.2021;
принята к публикации 05.10.2021