

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

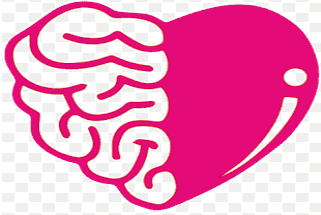
Особенности теломер и теломеразы у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

доц. к.м.н. Стуликова Е.Л.

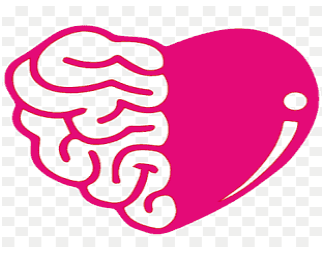
«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»

Донецк, 13 мая 2022 г



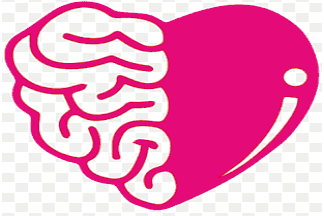
- ▶ Цереброваскулярные заболевания – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения, особенно пожилого возраста.
- ▶ Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения, является атеросклероз.
- ▶ У пациентов старшей возрастной группы хроническая ишемия мозга часто развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа - одного из наиболее распространенных заболеваний во всем мире.
- ▶ Число больных СД стремительно растет. По прогнозам экспертов ВОЗ к 2025 году общее число больных может достичь 380 миллионов.
- ▶ Наличие СД 2-го типа определяет увеличение риска смерти от ишемического инсульта более, чем в 3 раза.





- ▶ В настоящее время СД 2-го типа рассматривается не только как самостоятельный фактор риска развития инсульта, но и как обязательный компонент метаболического синдрома, с которым ассоциируются наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз ишемического инсульта.
- ▶ В ряде исследований установлена значительно более высокая частота обнаружения окклюзии и резко выраженного атеросклеротического стеноза экстракраниальных частей внутренних сонных и позвоночных артерий у больных с СД 2-го типа, чем у пациентов без него. В связи с этим у лиц с СД 2-го типа наиболее часто ведущим патогенетическим подтипом ишемического инсульта является атеротромботический.





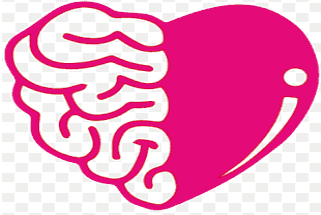
- ▶ Представление о взаимосвязи кардиальной и церебральной патологии вызывают несомненный интерес у врачей различных специальностей, динамично расширяясь вследствие совершенствования методов инструментальной диагностики и роста кардиоваскулярной смертности.
- ▶ Изменение функции и структуры сердечной мышцы в ответ на острую и хроническую ишемию головного мозга уже в течение многих лет рассматривают в рамках **цереброкардиального синдрома** - сложного комплекса метаболических, структурных и электрофизиологических сдвигов, возникающих в миокарде по причине нарушения перфузии головного мозга.
- ▶ Одним из важнейших направлений **нейрокардиологии** является совершенствование методов диагностики, профилактики и терапии объединенных кардиальных и церебральных заболеваний.





- ▶ Цереброкардиальные нарушения, возникающие в остром периоде ишемического инсульта, многогранны. Инсульт с функционально-морфологическим поражением мозга провоцирует кардиальные нарушения (электрическая неомогенность, ишемия миокарда).
- ▶ Установлены полушарные особенности влияния инсульта на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.
- ▶ Степень и характер нарушения функционального состояния сердца у больных инсультом в значительной мере определяет клиническое и прогностическое оформление течения как острого, так и реабилитационного периода.
- ▶ В связи с современными патогенетическими представлениями о механизмах развития ишемического инсульта ранняя диагностика этого заболевания приобретает еще большую значимость.
- ▶ Несмотря на сравнительную «молодость» нейрокардиологии как научного направления, определена роль патологии сердца в патогенезе инсульта, изучены некоторые центральные механизмы нервной регуляции деятельности сердца и особенности кардиоцеребральных взаимосвязей в острый период заболевания.





▶ Актуальность проблемы сочетания артериальной гипертензии (АГ) и СД 2-го типа обусловлена не только большой распространенностью данной нозологической комбинации, но и многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

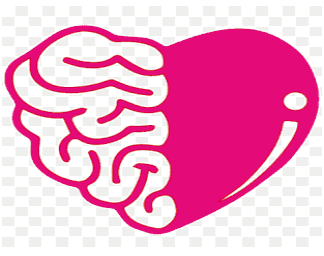
▶ Показано, что одним из важнейших механизмов указанных осложнений являются процессы патологической перестройки (ремоделирования) сердечно-сосудистой системы.

▶ Под термином «ремоделирование сердца» подразумевают изменение геометрии левого желудочка (ЛЖ) с развитием его гипертрофии. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца часто обнаруживается у больных с СД 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями.

▶ Установлено, что прогноз АГ во многом зависит от типа геометрии ЛЖ. Так, у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ отмечается наименьшая частота сердечно-сосудистых осложнений, а при концентрическом или эксцентрическом типе ГЛЖ — наибольшая.

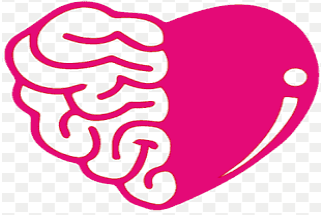
▶ В случае сочетания АГ и СД ГЛЖ формируется намного раньше, выявляется чаще, чем у пациентов с АГ без нарушения углеводного обмена, и сопровождается существенно большим риском внезапной кардиальной смерти.





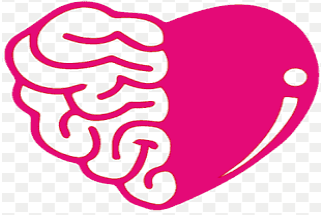
- ▶ Хроническая ишемия мозга – медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функционирования с развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения вследствие хронической гипоперфузии церебральных структур и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений.
- ▶ Термин «хроническая ишемия мозга » введен в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10): Рубрика 167.8 - ишемия мозга хроническая (Other specified cerebrovascular diseases: Cerebral ischaemia (chronic)).
- ▶ В настоящее время этот термин используется вместо более широкого определения, включающего в том числе последствия острых сосудистых мозговых нарушений – «дисциркуляторная энцефалопатия».





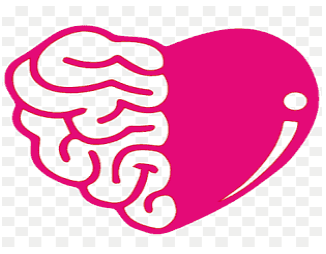
- ▶ Развитие современных методов нейровизуализации показало, что существует возможность оценки снижения мозгового кровотока и метаболизма, и подтвердило правомерность выделения хронической ишемии мозга.
- ▶ Механизмы, по которым формируется хроническое ишемическое поражение головного мозга, включают элементы нейродегенерации и воспаления преимущественно в белом веществе мозга.
- ▶ Гипоперфузия сопровождается вовлечением в патологический процесс коры больших полушарий в относительно меньшей степени.
- ▶ Таким образом, ключевая роль в ряде изменений вследствие хронической ишемии мозга у подавляющего большинства больных принадлежит не первичному поражению тех или иных корковых зон или систем, а нарушению связей между различными корковыми отделами и корковыми образованиями и субкортикальными структурами, приводящему к их разобщению.





- ▶ Выяснение механизмов биохимических изменений при развитии цереброваскулярных заболеваний - одна из главных проблем современной медицины.
- ▶ Доказано, что ишемическое повреждение мозга играет важную роль в развитии электрической нестабильности миокарда, одним из проявлений которой является снижение вариабельности ритма сердца, используемое для прогнозирования тяжести и исхода заболевания.
- ▶ Острое и/или хроническое нарушение мозгового кровообращения приводит к изменению автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, повышению уровня катехоламинов плазмы крови и увеличению случаев кардиальных аритмий, что в свою очередь может обусловить увеличение вероятности внезапной смерти.





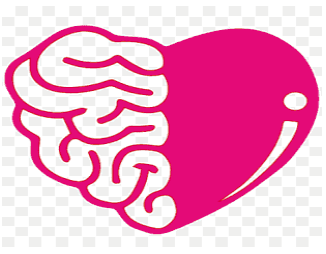
- ▶ Известно, что в последние годы среди сосудистых болезней мозга отмечается увеличение ишемических форм. С учетом прогрессирующего старения населения планеты проблема цереброваскулярных заболеваний обещает оставаться актуальной и в будущем.
- ▶ В условиях хронической церебральной ишемии запускается каскад биохимических реакций в ткани головного мозга, приводящий к внутриклеточному накоплению свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов, избыточной генерации активных форм кислорода и, как следствие, гибели нейронов.
- ▶ Как и в других тканях, в мозге есть антиоксидантная система (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион – GSH), которая защищает его от свободных радикалов. Церебральная ткань восприимчива к окислительному стрессу из-за ее высокой потребности в кислороде. Система GSH необходима для защиты нейронов в условиях окислительного стресса.





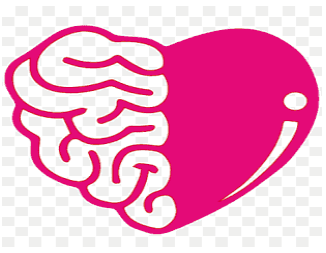
- ▶ Важнейшая роль GSH как антиоксиданта объясняется высоким восстановительным потенциалом молекулы и высокой внутриклеточной концентрацией (миллимолярный уровень). Система GSH связывает свободные радикалы, восстанавливает перекиси, а также продукты перекисного окисления липидов, фосфолипидов мембран, белков, нуклеиновых кислот и выводит их из организма в виде нетоксичных конъюгатов.
- ▶ Синтез и метаболизм GSH изменяется при церебральном атеросклерозе и СД. Увеличение количества активных форм кислорода в условиях гипергликемии приводит к разрушению клеток. Установлено снижение концентрации GSH в эритроцитах и плазме крови пациентов с СД, что связано с увеличением количества активных форм кислорода.
- ▶ Причины усиления свободнорадикального окисления при СД 2-го типа многочисленны. Важнейшие из них - гипергликемия, гликирование белков и активация сорбитолового пути.
- ▶ Снижение уровня глутатиона и антиоксидантных ферментов - один из ведущих факторов в развитии процессов хронической церебральной ишемии и СД 2-го типа, а также старения.





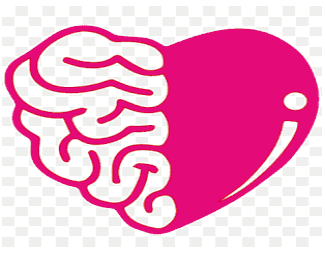
- ▶ При сочетании хронической ишемии мозга и СД нарушается баланс в системе оксиданты/антиоксиданты.
- ▶ Установлено, что механизмы антиоксидантной защиты универсальны для всех живых организмов.
- ▶ По мере развития современных представлений становится все более понятной роль оксидативного стресса, представляющего собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантными защитными механизмами организма как центрального звена патогенеза ряда острых и хронических состояний и заболеваний, таких как атеросклероз, СД, ишемия и др.
- ▶ В конечном итоге все эти воздействия могут приводить к напряжению и последующей декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты организма и развитию оксидативного стресса, проявляющегося на клеточном, тканевом и органном уровнях.





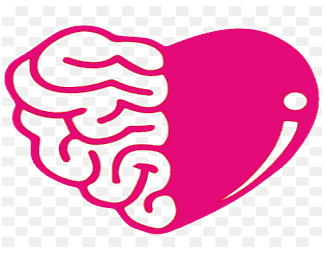
- ▶ *Полагают, что одной из причин разной скорости старения сердца и сосудов у пациентов с СД 2-го типа является изначально разная генетическая защищенность от воздействия внешних факторов.*
- ▶ *Длина теломер и активность теломеразы могут претендовать на роль генетических маркеров биологического возраста сосудов.*
- ▶ Теломеры — это концевые участки молекулы ДНК - белковые комплексы, которые действуют как «защитные колпачки» линейных хромосом.
- ▶ Теломеры укорачиваются с возрастом, а определение длины теломер необходимо, как предполагают некоторые исследователи, чтобы предсказать оставшуюся продолжительность жизни.





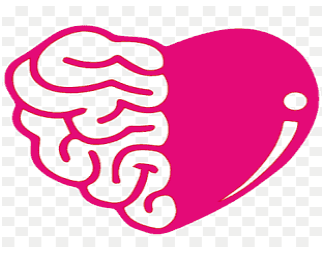
- ▶ Теломеры постепенно укорачиваются при каждом делении клеток.
- ▶ Как только длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, запускается p53/p21-индуцированное старение клетки при сохранении ее метаболической активности.
- ▶ Другие авторы полагают, что длина теломер лейкоцитов ассоциируется с окислительным стрессом и воспалением даже у здоровых людей, что позволяет предположить, что связанные с сердечно-сосудистым риском системный окислительный стресс и воспаление могут ускорить укорочение теломер, тем самым смягчая воздействие наследственного компонента длины теломер.





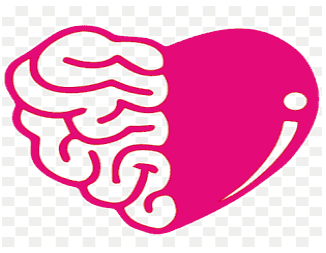
- ▶ Учитывая системное воздействие окислительного стресса и воспаления и сходные показатели укорочения длины теломер в соматических тканях, полагают, что скорость укорочения длины теломер в клетке крови отражает это в сосудистой ткани.
- ▶ *Эта теория подразумевает, что скорость укорочения длины теломер может служить клиническим биомаркером кардиоваскулярной смертности.*





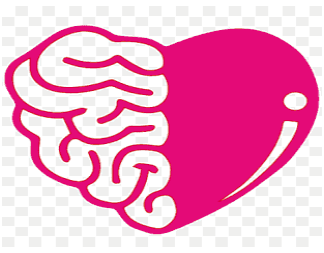
- ▶ Имеются данные о том, что длина теломер в лейкоцитах отражает длину теломер в стволовых клетках и соответствует их длине в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать данный параметр как биомаркер старения сосудов.
- ▶ Однако обнаружено, что изменение скорости укорочения теломер лейкоцитов у взрослых слишком низкое, чтобы существенно изменить длину теломер по сравнению с наследованием.
- ▶ Поскольку вариация слишком мала, чтобы существенно модулировать связь между длиной теломер и клиническим атеросклерозом, этот результат предполагает, что более высокая скорость укорочения длины теломер в крови является скорее эпифеноменом.





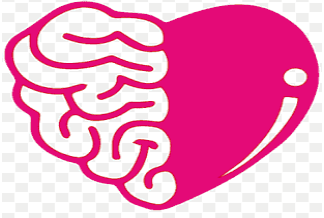
- ▶ В последнее время отсутствие взаимосвязи между скоростью укорочения лейкоцитарных теломер и атеросклерозом также продемонстрирована в небольшом лонгитудинальном исследовании.
- ▶ В тоже время полагают, что укорочение теломер не является основной причиной окислительного стресса, и, скорее всего, окислительный стресс будет являться потенциальной причиной укорочения теломер при тех заболеваниях, при которых нарушена теломеразная активность.
- ▶ Выявление механизмов укорочения теломер на данный момент представляет особый интерес, потому что это может способствовать выявлению физиологических процессов, лежащих в основе изменения в здоровье и продолжительности жизни.





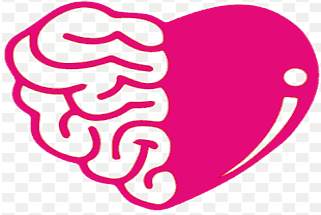
- ▶ Механизмы укорочения теломер хорошо изучены в культуре клеток, где показано, что окислительный стресс является ключевым фактором, который ускоряет истощение теломер.
- ▶ Тем не менее, клеточные культуры не являются организмами, и уровни окислительного стресса в пробирке трудно масштабировать до окислительного стресса в целом организме.
- ▶ В связи с этим возникает вопрос, является ли окислительный стресс также фактором укорочения теломер *in vivo*.
- ▶ Известно о шести недавних исследованиях связи между окислительным стрессом и укорочением теломер *in vivo* с противоречивыми результатами, но размеры выборки были скромными, и исследования включали мало параметров окислительного стресса, которые были измерены после того, как укорочение теломер уже произошло, т.е. не в период между базовой линией и последующим ростом теломер.





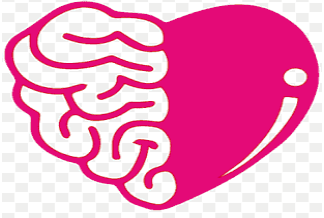
- ▶ В связи с этим можно сказать, что роль окислительного стресса в укорочении теломер *in vivo* в настоящее время не ясна, и требуются более масштабные исследования.
- ▶ Количество теломер, потерянных во время каждого деления клеток, варьирует у разных людей.
- ▶ Продемонстрировано, что увеличение окислительного стресса и хронического воспаления связаны с более высокой потерей теломер и ускоренным их укорочением.
- ▶ Несколько общих факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, СД, гиперхолестеринемия, гипертензии, ожирение, низкая физическая активность, потребление алкоголя и наличие психосоциальных проблем, были связаны с короткой длиной теломер.
- ▶ Однако механизм, лежащий в основе объединения укорочения длины теломер с этими факторами риска, остается гипотетическим.





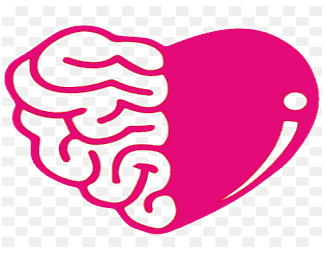
- ▶ Полагают, что теломера и ее целостность регулируются через взаимодействие теломеразы и определенных белков.
- ▶ Теломераза человека отвечает за поддержание и удлинение теломер и состоит из теломеразного РНК-компонента (TERC) и теломеразной обратной транскриптазы (TERT), каталитического компонента.
- ▶ TERT использует TERC в качестве шаблона для синтеза новых теломерных повторений ДНК при одноцепочечном повторении для поддержания длины теломер.
- ▶ Некоторые клетки (стволовые, кроветворные клетки-предшественники, активированные лимфоциты и большинство раковых клеток) имеют высокий уровень деятельности теломеразы для того, чтобы укорачивать теломеры и поддерживать безграничное деление клетки.
- ▶ Однако соматические клетки вообще имеют низкий, или «undetectable», уровень деятельности теломеразы с лимитированной долговечностью.
- ▶ Активность теломеразы снижается с возрастом, но заметно увеличивается в ответ на повреждение.





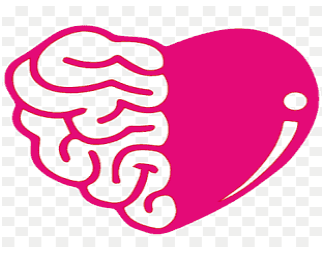
- ▶ Укорочение теломер ниже определенного уровня приводит к возникновению клеток, которые перестают делиться и избегают апоптоза, так называемых сенесцентных клеток, с присущим им измененным метаболическим профилем, в частности, увеличением секреции провоспалительных цитокинов.
- ▶ Такие клетки формируют вокруг себя очаги хронических воспалительных процессов и, соответственно, усиленное генерирование активных форм кислорода.
- ▶ Рост уровня активных форм кислорода ведет к деградации полиненасыщенных липидов и росту уровня TBARS (побочного продукта перекисного окисления липидов), который служит маркером оксидативного стресса.
- ▶ Следует отметить, что высокий уровень активных форм кислорода является известным фактором укорочения теломер.





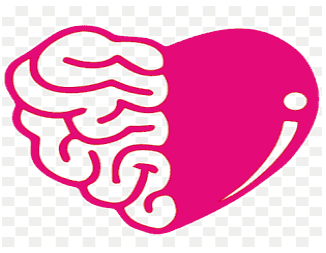
- ▶ Таким образом, возникает обратная положительная связь между длиной теломер и количеством сенесцентных клеток, которая может лежать в основе патогенеза возрастзависимых заболеваний.
- ▶ Клинические работы по изучению взаимосвязи длины теломер с показателями variability ритма сердца немногочисленны.
- ▶ Было обнаружено, что у мужчин с более короткой длиной теломер отмечается замедленное восстановление временных параметров variability ритма сердца и систолического артериального давления в ответ на стресс по сравнению с группой мужчин с более длинными теломерами.





- ▶ Существует предположение, что длина теломер как маркер биологического возраста связана с возрастными изменениями вегетативной регуляции ритма сердца.
- ▶ Полагают, что прогноз укорочения длины теломер ассоциирован с общей мощностью спектра воздействия обоих отделов вегетативной нервной системы.
- ▶ Механизмом связи длины теломер с НЧ/ВЧ может быть репликативное старение нейронов вегетативной нервной системы и кардиомиоцитов.





- ▶ Выявлено, что у детей 5-6 лет с короткими теломерами в ответ на задания (стресс) отмечалась более высокая симпатическая и низкая парасимпатическая активность. Эти данные дают основания предполагать, что реакция вегетативной нервной системы в ответ на стресс генетически предопределена и связана с длиной теломер .
- ▶ Результаты исследований демонстрируют, что изменения variability ритма сердца и TBARS у пациентов с церебральным атеросклерозом связаны с длиной теломер — маркером клеточного старения.
- ▶ Длина теломер может стать ранним маркером ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст вегетативной нервной системы.





***Спасибо
за внимание!***