

Активность теломеразы, гиперлипидемия и особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом

Е.Б. Петрова^{1, 2} ✉, О.Н. Шишко^{1, 3}, С.Э. Огурцова⁴, О.Н. Попель², Н.П. Митьковская^{1, 2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет; Республика Беларусь, г. Минск

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; Республика Беларусь, г. Минск

³ Минский городской клинический эндокринологический центр; Республика Беларусь, г. Минск

⁴ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси; Республика Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить активность теломеразы, липидемию и оценить выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом.

Дизайн. Поперечное когортное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы данные 131 человека трудоспособного возраста (32 мужчин и 99 женщин) с различным гормональным статусом щитовидной железы без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения. На основании оценки гормонального статуса щитовидной железы сформированы 2 группы пациентов: 87 человек — с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона $> 4,0$ мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов), 44 — без дисфункции щитовидной железы. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий, курению. Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, определение липидного спектра и концентрации теломеразы. Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

Результаты. В группе лиц с субклиническим гипотиреозом был выше удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением — 34,5% ($n = 30$) против 13,6% ($n = 6$), $\chi^2 = 6,37$; $p < 0,05$, одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности атеросклеротической бляшки — 41,4% ($n = 36$) против 18,2% ($n = 8$), $\chi^2 = 7,05$; $p < 0,01$. У пациентов с субклиническим гипотиреозом прецеребральный атеросклероз протекал на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии — 67,8% ($n = 59$) против 34,1% ($n = 6$), $\chi^2 = 13,52$ ($p < 0,001$) в сочетании с недостаточностью антиатерогенных липопротеинов высокой плотности — 74,7% ($n = 65$) против 45,5% ($n = 20$), $\chi^2 = 10,98$; $p < 0,001$, более низкими значениями концентрации теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции щитовидной железы — 8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл ($p < 0,001$). Установлена взаимосвязь между уровнем теломеразной активности ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и наличием у пациентов субклинического гипотиреоза, атеросклеротического поражения прецеребрального русла ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Заключение. У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста в впервые выявленном, медикаментозно не скорректированным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с ультразвуковыми признаками многососудистого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а прецеребральный атеросклероз протекает на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, более низкими значениями активности теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции щитовидной железы. Верификация стенозирующего гемодинамически значимого или негемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного бассейна, независимо от клинической составляющей, является фактором высокого сердечно-сосудистого риска, требующего незамедлительной коррекции гиперлипидемии.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гиперлипидемия, атеросклероз, прецеребральные (брахиоцефальные) артерии, активность теломеразы, коморбидная патология.

Для цитирования: Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Огурцова С.Э., Попель О.Н., Митьковская Н.П. Активность теломеразы, гиперлипидемия и особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом. Доктор.Ру. 2024;23(4):45–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-45-53

Telomerase Activity, Hyperlipidemia and Features of Atherosclerotic Lesions of the Brachiocephal Arteries in Asymptomatic Patients of Working Age with Subclinical Hypothyroidism

E.B. Petrova^{1, 2} ✉, O.N. Shishko^{1, 3}, S.E. Ogurtsova⁴, A.N. Popel², N.P. Mitkovskaya^{1, 2}

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinskiy Ave, Minsk, Republic of Belarus 220083

² Republican Scientific and Practical Center "Cardiology"; 110B Roza Luxemburg Str., Minsk, Republic of Belarus 220036

³ Minsk City Endocrinology Center; 7 Kiseleva Str., Minsk, Republic of Belarus 220029

⁴ Institute of Bioorganic Chemistry; 5 build. 2, Academician V.F. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus 220084

✉ Петрова Екатерина Борисовна / Petrova, E.B. — E-mail: katrin.sk-81@tut.by

ABSTRACT

Aim. To study telomerase activity, lipidemia and to assess the severity of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism.

Design. A cross-sectional cohort study.

Materials and methods. Data on 131 patients of working age (32 men and 99 women) with different hormonal status of the thyroid gland (thyroid) without clinical signs of chronic cerebral circulatory insufficiency were analyzed. Based on the assessment of the hormonal status of the thyroid gland, 2 groups of patients were formed: 87 with laboratory-confirmed hypertension (thyroid-stimulating hormone level > 4.0 mMU/l with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) and 44 patients without thyroid dysfunction. The groups formed were comparable in age, gender composition, presence and severity of hypertension, aggravated family history of early cardiovascular events, and smoking. All patients underwent ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, determination of the lipid spectrum and telomerase concentration. The processing of the obtained data was carried out using statistical packages Excel, Statistica v. 10.0. The data obtained were interpreted as reliable, and the differences between the indicators were considered significant when the error-free prediction value was equal to or greater than 95% ($p < 0.05$).

Results. In the group of people with hypothyroidism, the proportion of people with multivessel atherosclerotic lesion was higher (34.5% ($n = 30$) vs. 13.6% ($n = 6$) ($\chi^2 = 6.37$; $p < 0.05$)), one or a combination of several signs of instability of atherosclerotic plaque (41.4% ($n = 36$) vs. 18.2% ($n = 8$) ($\chi^2 = 7.05$; $p < 0.01$)). In patients with subclinical hypothyroidism, precerebral atherosclerosis occurs against the background of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia (67.8% ($n = 59$) vs. 34.1% ($n = 6$) ($\chi^2 = 13.52$; $p < 0.001$)) in combination with insufficiency of antiatherogenic high density lipoproteins (74.7% ($n = 65$) vs. 45.5% ($n = 20$) ($\chi^2 = 10.98$; $p < 0.001$)), lower values of telomerase concentration in comparison with the group of people without thyroid dysfunction: (8.2 (7.4–9.5) vs. 10.8 (10.1–12.2) ng/ml ($p < 0.001$)). The relationship between the level of telomerase activity ($r = -0.72$; $p < 0.05$) and the presence of subclinical hypothyroidism, atherosclerotic lesions of the precerebral bed in patients ($r = -0.33$; $p < 0.05$) was established.

Conclusion. In clinically healthy patients of working age with newly diagnosed, medically uncorrected subclinical hypothyroidism, the proportion of persons with ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries is higher, and precerebral atherosclerosis occurs against the background of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia in combination with insufficiency of antiatherogenic high density lipoproteins, lower values of telomerase activity in comparison with the group of persons without thyroid dysfunction. Etiopathogenetic mechanisms of "early vascular aging", the criteria for stratification of risk groups for atherosclerosis-associated cardiovascular disease, the choice of diagnostic algorithms for visualizing preclinical stages of atherogenesis, and timely antiatherogenic tactics in asymptomatic patients with comorbid thyroid pathology require further study. Verification of a stenosing hemodynamically significant or non-hemodynamically significant atherosclerotic lesion of the coronary basin, regardless of the clinical component, is a factor of high cardiovascular risk requiring immediate correction of hyperlipidemia.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, hyperlipidemia, atherosclerosis, precerebral (brachiocephalic) arteries, telomerase activity, comorbid pathology.

For citation: Petrova E.B., Shishko O.N., Ogurtsova S.E., Popel A.N., Mitkovskaya N.P. Telomerase activity, hyperlipidemia and features of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism. Doctor.Ru. 2024;23(4):45–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-45-53

Несмотря на активное развитие системы здравоохранения, наблюдается высокий уровень распространенности и рост летальности по причине атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый второй представитель развитых стран в возрасте старше 40 лет погибает от последствий атеротромбоза¹. За последние 10–20 лет отмечен рост числа летальных исходов, что на настоящий момент составляет около 9 млн в год [1]. По прогнозам ВОЗ к 2030 г. от атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения и их осложнений в мире будут умирать более 20 млн человек в год. В борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг доклинических форм атеросклероза, выработать единую эффективную медикаментозную и немедикаментозную профилактическую стратегию, терапию его клинических проявлений и осложнений.

В последние десятилетия практическое здравоохранение все чаще сталкивается с проблемами «омоложения» и бессимптомным течением атеросклероза, мультифокальным поражением сосудистого русла. Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант.

Неослабевающий научный и практический интерес представляет изучение первичного вклада в процессы «раннего сосудистого старения» сопутствующей эндокринной патологии. Все чаще у этой категории лиц диагностируется ухуд-

шение перфузии коронарного или церебрального бассейна, не сопровождающееся дискомфортом или болью [2, 3]. Отсутствие клинических проявлений нередко ведет к позднему обращению пациентов за медицинской помощью [4].

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено исследованию нарушения обмена липидов и выраженности атеросклероза при различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ). По данным ВОЗ, патология ЩЖ занимает «почетное» второе место в перечне эндокринопатий после сахарного диабета. Каждый третий житель планеты имеет эндемический зоб или страдает другими тиреоидными заболеваниями [5, 6]. Распространенность гипотиреоза в популяции колеблется от 0,2–2,0% среди лиц молодого и среднего возраста до 2–4% среди пожилых. У женщин патология диагностируется в 3 раза чаще, преимущественно в возрасте 40–60 лет. Показатель распространенности среди женщин старшей возрастной группы достигает 12%. Согласно данным официальной государственной отчетности, на всей территории России среди лиц обоего пола и всех возрастов за 10-летний период (2009–2018 гг.) произошел статистически значимый рост распространенности гипотиреоза (медиана распространенности — 324,6 случая на 100 тыс. человек, медиана ежегодного прироста — 24,9 случая на 100 тыс. человек, $p < 0,001$) [7].

Результаты многих исследований по всему миру указывают на отрицательное влияние манифестного и субклинического гипотиреоза (СГ) на течение атерогенеза, выраженность дислипидемии, развитие сердечной недостаточности,

¹ ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 15.03.2024).

артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [2, 8–11]. Вместе с тем ряд исследований, в том числе одно из первых поперечных когортных, проведенное в 1977 г. в Великобритании², отрицают связь между СГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 13]. Таким образом, вклад СГ в механизмы «раннего сосудистого старения», критерии стратификации групп кардиоваскулярного и церебрального риска, алгоритмы доклинической верификации атеросклеротического поражения, выбор сроков и способов профилактической антиатерогенной терапии у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ требует уточнения.

Отражением ранних, доклинических процессов сосудистого старения могут служить генетические биомаркеры: убедительно доказанное в теории маргинотомии А.М. Оловникова (1971) временное изменение длины теломер [14, 15] и активность теломеразы (АТ), отражающая пролиферативный клеточный потенциал [16]. Анализ ряда отечественных и зарубежных публикаций продемонстрировал ассоциацию укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ишемической болезни сердца [15, 17, 18], но не ответил на вопрос о вкладе в формирование синдрома раннего сосудистого старения ряда коморбидных состояний, в том числе дисфункции ЩЖ.

Теломераза, представляющая собой совокупность теломеразной обратной транскриптазы и теломеразной рибонуклеиновой кислоты, достраивает теломерные повторы ДНК, замедляет процесс старения клетки, выполняет функции контроля клеточного размножения и функционирования митохондрий, защиты клеток от окислительного стресса и уменьшения апоптоза [16, 19]. Снижение АТ может быть одной из причин сравнительно быстрого развития прогностически неблагоприятных сосудистых изменений у коморбидных пациентов. Согласно данным ряда наблюдений, высокая АТ в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф играет протективную роль, восстанавливая структурно-функциональное состояние эндотелия, и, независимо от длины теломер, ингибируя патологическую гиперэкспрессию белков, связанных со старением гладкомышечных клеток [15, 16, 20].

Цель исследования — изучить АТ, липидемию и оценить выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с СГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное когортное исследование с анализом данных 131 человека трудоспособного возраста (32 мужчин и 99 женщин) с различным гормональным статусом ЩЖ без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения. Скрининг пациентов осуществляли на этапе первичного выявления тиреоидной патологии врачами-эндокринологами или врачами общей практики с последующим направлением их на консультацию в Минский городской клинический эндокринологический центр. Согласно действующему клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями ЩЖ (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021 № 85), действующим клиническим рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013) и Американской тиреологической ассоциации по лечению

гипотиреоза (2014) проходили подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии.

На основании анализа лабораторных показателей уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина и трийодтиронина были сформированы 2 группы, куда вошли 87 пациентов с СГ (уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 44 пациента без дисфункции ЩЖ. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних кардиоваскулярных событий, курению (табл. 1).

Критерии не включения/исключения из исследования:

- наличие неврологической симптоматики различного генеза и/или перенесенный инсульт, или транзиторные ишемические эпизоды в анамнезе;

Таблица 1. Характеристики пациентов с субклиническим гипотиреозом, повышающие сердечно-сосудистые риски*

Table 1. Characteristics of patients with asymptomatic hypothyroidism which contribute to cardiovascular risks

Признак	Субклинический гипотиреоз (n = 87)	Нормальная функциональная активность щитовидной железы (n = 44)
Мужчины, % (n)	24,1 (21)	25,0 (11)
Женщины, % (n)	75,9 (66)	75,0 (33)
Возраст, лет	52,0 ± 9,57	51,4 ± 11,51
Наследственный анамнез ранней ишемической болезни сердца, % (n)	70,1 (61)	72,7 (32)
Курение, % (n)	5,7 (5)	6,8 (3)
Артериальная гипертензия:	73,6 (64)	70,5 (31)
1 степени, % (n)	33,4 (29)	29,6 (13)
2 степени, % (n)	40,2 (35)	40,9 (18)
3 степени, % (n)	—	—
Ожирение I степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²)	47,1 (41)	40,1 (18)
Ожирение II степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²)	—	—
Ожирение III степени (ИМТ > 40,0 кг/м²)	—	—

Примечание. *По основным характеристикам групп пациентов статистически значимых различий не выявлено; ИМТ — индекс массы тела.

Note. * There were no statistically significant differences in key characteristics of patient groups.

² Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1977;7:481–493.

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- артериальная гипертензия 3 степени;
- индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$;
- иммунодефицитные состояния;
- онкопатология;
- заболевания соединительной ткани;
- терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек;
- отказ от участия в исследовании.

На момент включения в исследование заместительную терапию левотироксином, лечение йодсодержащими или антигиперлипидными препаратами, гиполипидемическую терапию вышеозначенные лица не получали.

Для уточнения кардиоваскулярных рисков пациенты проходили дообследование в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология». Все пациенты проконсультированы психиатром и неврологом на предмет исключения клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Для ультразвукового исследования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий применяли линейный датчик 11L-D с частотой 4,5–12,0 МГц и размером контактной поверхности $12 \times 47 \text{ мм}$, который позволяет визуализировать исследуемые объекты в режиме 2D (В), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине после кратковременного отдыха с анализом структурно-функционального состояния общей, внутренней и наружных сонных, подключичных и позвоночных артерий в сегментах V1 и V2. Оценивали проходимость, анатомические особенности, скоростные и спектральные доплеровские параметры прецеребрального бассейна, толщину комплекса интима — медиа общей сонной артерии, наличие атеросклеротического поражения с характеристикой его протяженности, процент стеноза, состояние поверхности, экзогенности, гетерогенности и признаки кальциноза атеросклеротической бляшки (АСБ).

АСБ считали структуру, выступающую в просвет анализируемой артерии прецеребрального бассейна на 0,5 мм и более (или 50% и более) по сравнению с величиной толщины интима — медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [20]. Выраженность стеноза прецеребральных артерий определяли согласно методу ECST как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимали характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная, гетерогенная структура и признаки неровной поверхности.

Биохимические характеристики липидного спектра определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott). Забор материала для исследования выполняли из кубитальной вены утром строго натощак. Липидемию диагностировали с учетом характеристик липидограммы: уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипипропротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ и АпоА1).

Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit (Elabscience). Принцип

работы набора заключался в использовании «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. В работе использовали микроплату ELISA, изначально покрытую антителом, специфичным к теломеразе человека. Образцы сыворотки пациентов добавляли в лунки микроплаты ELISA, которые объединялись со специфическим антителом. Затем в каждую лунку микроплаты ELISA последовательно добавляли следующие реагенты: биотинилированное детектирующее антитело, специфичное к человеческой теломеразе и авидин пероксидазы хрена (Avidin-HRP) с последующей инкубацией. Свободные компоненты смывались. В каждую лунку добавляли раствор субстрата. Лунки планшета, содержащие теломеразу, биотинилированное антитело и конъюгат Avidin-HRP, окрашивались в синий цвет. Реакцию субстрат — фермент останавливали стоп-раствором с образованием желтой окраски. Оптическую плотность регистрировали на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 3200 (Awareness, USA) при 450 нм. Концентрацию ТЕ рассчитывали по многоточечной калибровке, построенной от 10 до 0,16 нг/мл путем последовательных разведений стандартного раствора. Значения оптической плотности были пропорциональны концентрациям ТЕ человека.

Полученные данные обрабатывали с использованием статистических пакетов Excel, Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc.). Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или превышающей 95% ($p < 0,05$). Статистическое описание количественных характеристик проводили в зависимости от вида их распределения. Изучение соответствия распределения признака закону нормального распределения включало построение гистограммы распределения и расчет критерия Шапиро — Уилка. Для выборок с нормальным распределением применяли расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). В случае статистической обработки количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и межквартильный размах (25–75-й процентиля).

Полученные данные двух анализируемых групп в контрольных точках наблюдения по количественному признаку сопоставляли при помощи критерия Стьюдента (t) с соблюдением условия нормального распределения признака в обеих группах. С целью сравнения обследуемых контингентов по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака. Оценка различий между независимыми выборками проводилась по частоте исследуемого признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точного критерия Фишера (F).

Для определения обоюдного влияния двух признаков был выполнен корреляционный анализ с использованием метода Спирмена. Оценивалась значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,30$ — слабая, 0,3–0,69 — умеренная, 0,7 и более — сильная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (табл. 2), наличие признаков негемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения зафиксировано у 58,6% ($n = 51$) обследованных с СГ против 36,4% ($n = 16$) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($\chi^2 = 5,79$; $p < 0,05$). В структуре поражения у пациентов обеих групп

Таблица 2. Характеристика атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения

Table 2. Brachiocephalic artery sclerotic disease in patients of working age with various thyroid gland hormone status and without clinical signs of chronic cerebrovascular insufficiency

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n = 87)	Нормальная функция щитовидной железы (n = 44)	p
Наличие АСБ, % (n)	58,6 (51)	36,4 (16)	0,016
Однососудистое поражение, % (n)	24,1 (21)	22,7 (10)	0,857
Многососудистое поражение (более 2 сосудов), % (n)	34,5 (30)	13,6 (6)	0,012
АСБ (0–50%), % (n)	50,6 (44)	31,8 (14)	0,041
АСБ (50–70%), % (n)	8,1 (7)	5,0 (2)	0,364
АСБ (более 70%), % (n)	–	–	–
Признаки нестабильной АСБ, % (n)	41,4 (36)	18,2 (8)	0,008
Гетерогенная структура АСБ, % (n)	37,9 (33)	18,2 (8)	0,021
Неровность поверхности АСБ, % (n)	3,4 (3)	–	0,289

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка.

преобладали АСБ с уменьшением просвета сосуда менее 50%. Признаков гемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения прецеребрального русла (АСБ > 70%), у обследованных пациентов не выявлено. В группе лиц с СГ был выше удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением — 34,5% (n = 30) против 13,6% (n = 6); $\chi^2 = 6,37$ (p < 0,05), одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ — 41,4% (n = 36) против 18,2% (n = 8); $\chi^2 = 7,05$ (p < 0,01).

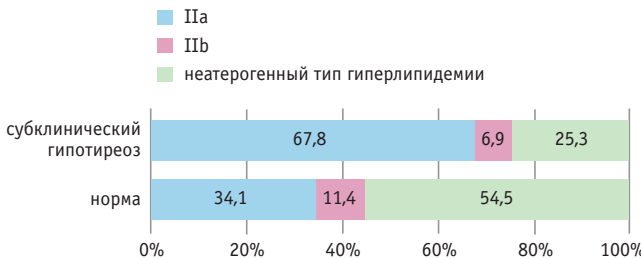
Анализ характеристик липидного спектра продемонстрировал статистически значимо выше среднегруппового показатель общего ХС ($5,7 \pm 0,18$ ммоль/л против $4,9 \pm 0,22$ ммоль/л; p < 0,05), ХС-ЛПНП ($4,0 \pm 0,24$ ммоль/л против $2,8 \pm 0,13$ ммоль/л; p < 0,01), уровня АпоВ ($1,2 \pm 0,03$ против $0,9 \pm 0,02$; p < 0,05) и значений отношения АпоВ/АпоА1 ($0,9 \pm 0,05$ против $0,5 \pm 0,03$; p < 0,05), коэффициента атерогенности ($4,7 \pm 0,12$ против $2,9 \pm 0,18$; p < 0,01) и более низкие среднегрупповые значения проатерогенных ХС-ЛПВП ($1,0 \pm 0,09$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,06$ ммоль/л; p < 0,05) в группе пациентов с СГ относительно результата группы без дисфункции ЩЖ.

У лиц трудоспособного возраста без клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ статистически значимо выше был удельный вес лиц с повышением уровня общего ХС (74,7% (n = 65) против 52,3% (n = 23); $\chi^2 = 6,67$; p < 0,01) и фракции атерогенного ХС-ЛПНП (74,7% (n = 65) против 43,2% (n = 19); $\chi^2 = 12,63$; p < 0,001). Согласно принятой ВОЗ классификации³ у пациентов с СГ удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии статистически значимо был выше в сравнении с пациентами без дисфункции ЩЖ (74,7% (n = 65) против 45,5% (n = 20); $\chi^2 = 10,98$; p < 0,001; рис. 1).

Гиперлипидемия IIa типа диагностирована у 67,8% (n = 59) пациентов в группе с СГ против 34,1% (n = 6) лиц без дисфункции ЩЖ ($\chi^2 = 13,52$; p < 0,001). Гиперлипидемия

Рис. 1. Характеристика гиперлипидемии по классификации ВОЗ в обследованных группах пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом и без дисфункции щитовидной железы

Fig. 1. WHO characteristics of hyperlipidemia in examined groups of patients of working age with asymptomatic hypothyroidism and without thyroid dysfunctions



IIb типа диагностирована у 6,9% (n = 6) пациентов с СГ и 11,4% (n = 5) пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

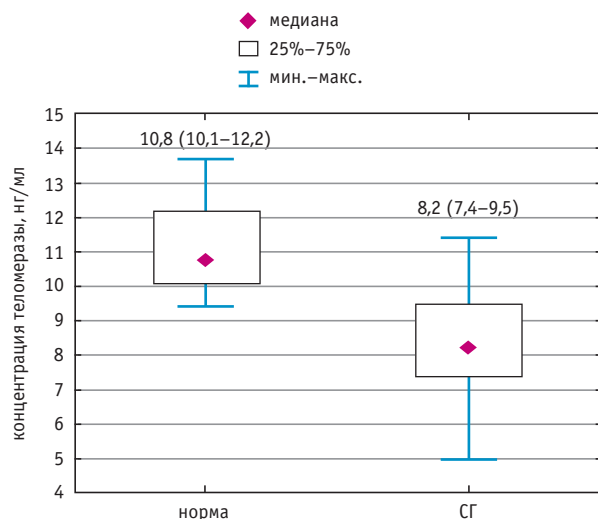
Концентрацию теломеразы определяли у всех включенных в исследование пациентов. У лиц с СГ концентрация теломеразы статистически значимо была ниже в сравнении с группой пациентов без дисфункции ЩЖ: 8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл (U = 232,5; p < 0,001; рис. 2).

Медиана концентрации теломеразы в обследованной когорте пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ составила 9,5 (7,7–10,4) нг/мл. Пациенты со значением концентрации теломеразы менее медианы (48,9% (n = 64) обследованных) составили группу с низкой АТ, равной и более медианы — группу с высокой АТ (51,1% (n = 67) обследованных). Удельный вес лиц с самой низкой АТ, что соответствовало 1-му квартилю распределения (Q₁ АТ),

³ Fredrickson D.S. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias Ann. Intern. Med. 1971;75(3):471–472. DOI: 10.7326/0003-4819-75-3-471

Рис. 2. Характеристика активности теломеразы в группах пациентов с субклиническим гипотиреозом и без дисфункции щитовидной железы, $p < 0,001$

Fig. 2. Telomerase activity in groups of patients with asymptomatic hypothyroidism and without thyroid dysfunctions, $p < 0.001$



был статистически значимо выше в группе пациентов с СГ, с самой высокой АТ (Q_4 АТ) — в группе пациентов без дисфункции ЩЖ: 40,2% ($n = 35$) против 2,3% ($n = 1$); $F = 0,161$; $p < 0,001$ и 9,2% ($n = 8$) против 61,4% ($n = 27$); $\chi^2 = 40,62$; $p < 0,001$ соответственно (табл. 3).

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом дислипидемии ($r = 0,63$; $p < 0,05$), наличием признаков атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов ($r = 0,53$; $p < 0,05$), многососудистым характером поражения прецеребрального русла ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между характеристиками теломеразной концентрации и лабораторно подтвержденным СГ, наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом ЩЖ представлен в табл. 4.

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между низкой концентрацией теломеразы, Q_1 (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл) и лабораторно подтвержденным СГ ($r = 0,66$; $p < 0,05$ и $r = 0,40$; $p < 0,05$), наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ($r = 0,38$; $p < 0,05$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$) соответственно. Установлена обратная сильная ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и средней силы ($r = -0,33$; $p < 0,05$) взаимосвязь между уровнем теломеразной концентрации и наличием СГ, атеросклеротического поражения прецеребрального русла.

Таблица 3. Характеристика активности теломеразы у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом щитовидной железы

Table 3. Telomerase activity in examined groups of patients with various thyroid gland hormone status

Показатель	Субклинический гипотиреоз ($n = 87$)	Нормальная функция щитовидной железы ($n = 44$)	p
Концентрация теломеразы, нг/мл, Me (25–75)	8,2 (7,4–9,5)	10,8 (10,1–12,2)	$< 0,001$
Низкая АТ (концентрация теломеразы $< 9,5$ нг/мл), % (n)	72,4 (63)	2,3 (1)	$< 0,001$
Q_1 АТ (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл), % (n)	40,2 (35)	2,3 (1)	$< 0,001$
Q_4 АТ (концентрация теломеразы $\geq 10,4$ нг/мл), % (n)	9,2 (8)	61,4 (27)	$< 0,001$

Примечание. АТ — активность теломеразы.

Таблица 4. Взаимосвязь между характеристиками теломеразной концентрации и лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом, наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом щитовидной железы (коэффициент корреляции Спирмена, r)

Table 4. Relationship between telomerase levels and laboratory-confirmed asymptomatic hypothyroidism, brachiocephalic artery sclerotic disease in examined groups of patients with various thyroid gland hormone status (Spearman's rank correlation, r)

Показатель	Субклинический гипотиреоз	Атеросклеротическая бляшка
Концентрация теломеразы	$-0,72^*$	$-0,33^*$
Концентрация теломеразы $< 9,5$ нг/мл	$0,66^*$	$0,38^*$
Q_1 АТ (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл)	$0,40^*$	$0,51^*$
Q_4 АТ (концентрация теломеразы $\geq 10,4$ нг/мл)	$-0,57^*$	$0,02$

Примечание. АТ — активность теломеразы. $*p < 0,05$.

Note. $*p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кардио- и цереброваскулярным событиям принадлежит главенствующая роль в определении продолжительности и качества жизни пациентов терапевтического профиля, формировании хронической сердечной и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Изучению ключевых моментов «раннего сосудистого старения», вклада сопутствующих состояний в механизмы атерогенеза, особенности течения и развитие клинических исходов у представителей различных возрастных и этнических групп посвящено множество отечественных и зарубежных публикаций. Последние эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали у лиц с манифестным гипотиреозом обратную связь между величиной ТТГ и рядом значений липидограммы: ОХ и ХС-ЛПНП [3, 10, 21], развитием атеротромботических осложнений. Малоизученными и крайне дискуссионными остаются вопросы вторичной гиперлипидемии при СГ, в том числе влияние уровня ТТГ на формирование атерогенной гиперлипидемии и имеющие не менее убедительную доказательную базу значения проатерогенных аполипопротеинов, антиатерогенные значения ХС-ЛПВП [6].

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу формирования у считающих себя «абсолютно здоровыми» пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ вторичной атерогенной гиперлипидемии (74,7% (n = 65) против 45,5% (n = 20); $p < 0,001$) в сочетании с недостаточностью ЛПВП ($1,0 \pm 0,09$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$); и подтверждают более агрессивное течение процессов «раннего сосудистого старения» на примере ультразвуковой визуализации атеросклеротических изменений в прецеребральном бассейне (58,6% (n = 51) против 36,4 (n = 16); $p < 0,05$) в сравнении с лицами без дисфункции ЩЖ.

Ранее в наших работах мы уже отражали вклад тиреоидной патологии в характеристики липидного спектра, масштабы атеросклеротического поражения коронарного бассейна и риск развития кардиоваскулярных осложнений [2, 4].

Полученные результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов кардио- и цереброваскулярных катастроф у данной категории лиц. Еще раз подчеркивают нежелательные перспективы «выжидательной» стратегии в отношении гиполипидемической терапии у бессимптомных коморбидных пациентов с низким, согласно оценочным шкалам, риском сердечно-сосудистых катастроф.

Одной из причин разной скорости сосудистого старения является изначально разная генетическая защищенность

от воздействия сопутствующих факторов, в том числе наследственных и приобретенных эндокринопатий. Теломераза является маркером пролиферативной активности клеток на молекулярном уровне, и снижение ее активности может быть одной из причин сравнительно быстрого развития сосудистых изменений у пациентов. В нашей работе у лиц с СГ концентрация теломеразы была статистически значительно ниже в сравнении с группой пациентов без дисфункции ЩЖ: (8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл; $p < 0,001$), установлена взаимосвязь между концентрацией теломеразы ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и наличием у пациентов СГ, атеросклеротического поражения прецеребрального русла ($r = -0,33$; $p < 0,05$). К сожалению, крайне мало публикаций отражают вопросы вклада тиреоидной патологии в вопросы «раннего сосудистого старения», что заставляет авторов с осторожностью интерпретировать полученные данные и целеустремленно продолжать научный поиск в данном направлении.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи атеросклероза и биологии теломер у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией до конца не изучен. Крайне мало публикаций о прямом или опосредованном влиянии АТ на патогенез атеросклероза. Для уточнения роли биологии теломер в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудов, в частности атеросклеротических, необходимы дальнейшие крупные проспективные клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ выше удельный вес лиц с ультразвуковыми признаками многососудистого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а прецеребральный атеросклероз протекает на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП, более низкими значениями концентрации теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции ЩЖ. Этиопатогенетические механизмы «раннего сосудистого старения», критерии стратификации групп риска развития атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения, выбор диагностических алгоритмов с целью визуализации доклинических стадий атерогенеза, своевременная антиатерогенная тактика у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией ЩЖ требуют дальнейшего изучения. Верификация стенозирующего гемодинамически значимого или негемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного бассейна, независимо от клинической составляющей, является фактором высокого кардиоваскулярного риска, требующего незамедлительной коррекции гиперлипидемии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Петрова Е.Б. — разработка концепции, планирование научной работы, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Шишко О.Н. — отбор, обследование и лечение пациентов, участие в подготовке текста рукописи; Огурцова С.Э. — обследование пациентов, участие в подготовке текста рукописи, редактирование рукописи; Попель О.Н. — обследование пациентов, участие в подготовке текста рукописи, Митковская Н.П. — утверждение дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Petrova, E.B. — concept and design of the article, selection, examination and treatment of patients, material collection, processing, writing; Shishko, O.N. — selection, examination and treatment of patients, material collection and processing, text preparation; Ogurtsova, S.E. — examination of patients, material collection and text preparation for printing; Popel, A.N. — examination of patients, text preparation; Mitkovskaya, N.P. — article concept, data analysis, editing and text approval.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р по заданию 02.32 «Разработать и внедрить метод прогнозирования развития атеросклероза у пациентов с гипо- и гипертиреозом» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия», государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

The study was conducted within the Research and Development framework under task 02.32 "Develop and implement a method for predicting the development of atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism" of the subprogram "Cardiology and Cardiac Surgery" under the guidelines of the state scientific and technical program "Scientific and technical support of quality and availability of healthcare services", 2021–2025. However, the authors did not receive financial support from drug and medical device manufacturing companies.

Этическое утверждение / Ethics approval

Цели, задачи и дизайн исследования, список сотрудников, вошедших в состав исполнителей, бланк индивидуальной регистрационной карты участника исследования, форма анкеты пациента, информация для участника исследования и форма информированного согласия рассмотрены на заседаниях независимых этических комитетов государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (протокол заседания № 1 от 18.01.2022) и учреждения здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр» (протокол № 1 от 31.03.2022). Все участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования, предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The goals, objectives and design of the study, the list of employees included in the executors, the form of the individual registration card of the study participant, the patient questionnaire form, information for the study participant and the informed consent form were considered at meetings of the independent ethical committees of the state institution "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" (the protocol of a meeting No. 1 dated 01/18/2022) and the health care institution "Minsk City Clinical Endocrinology Center" (the protocol of a meeting No. 1 dated 03/31/2022). All study participants were informed about the purposes and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; сотрудникам кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета; администрации и сотрудникам 4-й Городской клинической больницы им. Н.Е. Савченко, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска, Минского городского клинического эндокринологического центра, Солигорской центральной районной больницы, поликлиники ОАО «Беларускалий» за помощь в наборе пациентов.

The authors express their gratitude to the administration and staff of the "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", the Department of cardiology and internal diseases of the Belarusian State Medical University, 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk City Endocrinology Dispensary, Salihorsk Central District Hospital, Polyclinic of Belaruskali JSC to assist in material collection.

Об авторах / About the authors

Петрова Екатерина Борисовна / Petrova, E.B. — к. м. н., доцент, ученый секретарь РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6013-9366. <https://orcid.org/0000-0003-2890-2930> E-mail: katrin.sk-81@tut.by

Шишко Ольга Николаевна / Shishko, O.N. — к. м. н., доцент, доцент кафедры эндокринологии БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 9490-2929. <https://orcid.org/0000-0002-1484-8876>. E-mail: shyshko.volha@tut.by

Огурцова Светлана Эдуардовна / Ogurtsova, S.E. — к. б. н., заведующий отделом фармакологии и фармации Института биоорганической химии. 220084, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4088-6759. <https://orcid.org/0000-0003-2612-1823>. E-mail: svetaogurtsova2011@mail.ru

Попель Оксана Николаевна / Popel, A.N. — научный сотрудник лаборатории коморбидной кардиологии, врач отделения ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б. <https://orcid.org/0009-0009-2948-7979>. E-mail: kifara013@gmail.com

Митьковская Наталья Павловна / Mitkovskaya, N.P. — д. м. н. профессор, директор РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6237-2736. <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Антюх К.Ю., Митьковская Н.П. Кардиоваскулярные риски и нерешенные вопросы гиполлипидемической стратегии у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом. *Рецент.* 2023;26(5):541–550. Petrova E., Shishko O., Antyukh K., Mitkovskaya N. Cardiovascular risks and unresolved issues of hypolipidemic strategy in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Recipe.* 2023;26(5):541–550. (in Russian). DOI: 10.34883/PI.2023.26.5.003

3. Marouli E., Kus A., Del Greco M.F. et al. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a mendelian randomization study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(8):2634–2641. DOI: 10.1210/clinem/dgaa239
4. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В. и др. Особенности липидемии и атеросклеротического поражения коронарного русла у лиц с острым коронарным синдромом и субклиническим гипотиреозом. *Вестник Авиценны.* 2022;24(3):306–316. Petrova E.B., Shishko O.N., Statkevich T.V. et al. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin.* 2022;24(3):306–316. (in Russian). DOI: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316

5. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M. et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6): 530–545. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
6. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В. и др. Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы. *Кардиология в Беларуси.* 2022;14(6):814–829. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(6):814–829. (in Russian). DOI: 10.34883/PI.2022.14.6.010
7. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):10–19. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Probl Endocrinol.* 2021;67(2): 10–19. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12433
8. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. et al. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review. *In Vivo.* 2020;34(6):3127–3136. DOI: 10.21873/invivo.12147
9. Dong T.A., Sandesara P.B., Dhindsa D.S. et al. Intermittent fasting: a heart healthy dietary pattern? *Am. J. Med.* 2020;133(8): 901–907. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030
10. Wang Y., Guo P., Liu L. et al. Mendelian randomization highlights the causal role of normal thyroid function on blood lipid profiles. *Endocrinology.* 2021;162(5):bqab037. DOI: 10.1210/endo/bqab037
11. Corona G., Croce L., Sparano C. et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(12): 2535–2544. DOI: 10.1007/s40618-021-01590-9
12. Kim H., Kim T.H., Kim H.I. et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0182090. DOI: 10.1371/journal.pone.0182090
13. Su X., Chen X., Peng H. et al. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2022;22(3):326–339. DOI: 10.17305/bjbms.2021.6606
14. Olovnik A.I. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 1973. 41(1):181–190. DOI: 10.1016/0022-5193(73)90198-7
15. Kumar A., Thirumurugan K. Understanding cellular senescence: pathways involved, therapeutics and longevity aiding. *Cell Cycle.* 2023;22(20):2324–2345. DOI: 10.1080/15384101.2023.2287929
16. Smith E.M., Pendlebury D.F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol. Life Sci.* 2020;77(1):61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x
17. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и атеросклероз. *Рос. кардиолог. журнал.* 2016;9(137):84–89. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomere length and atherosclerosis. *Russ. J. Cardiol.* 2016;9(137):84–89. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-84-89
18. Останина Ю.О., Яхонтов Д.А. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. *Вестн. современной клин. медицины.* 2018;11(1):44–49. Ostanina Yu.O., Yakhontov D.A. Telomere length in patients of different age with coronary heart disease. *Bul. Contemporary Clin. Med.* 2018;11(1): 44–49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49
19. Engin A.B., Engin A. The connection between cell fate and telomere. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1275:71–100. DOI: 10.1007/978-3-030-49844-3_3
20. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. DOI: 10.1159/000343145
21. Kuś A., Marouli E., Del Greco M.F. et al. Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure, and type 2 diabetes risk: a Mendelian randomization study. *Thyroid.* 2021;31(5):721–731. DOI: 10.1089/thy.2020.0393 

Поступила / Received: 16.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2024