

М.В. Воронцова¹, А.А. Обрезан², А.Г. Обрезан^{1,2}
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
В ДИАГНОСТИКЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

¹АО «НОМЕКО», Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Обрезан Андрей Григорьевич: obrezan1@yandex.ru,

СОДЕРЖАНИЕ

- Реферат
- Введение
- Структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в ходе естественного старения
- Методы исследования возрастных изменений миокарда и крупных сосудов, применяемые в клинической практике сегодня
- Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы
- Заключение

Ключевые слова: : ядерная кардиология, радионуклидная диагностика, возрастные изменения, сердечно-сосудистая, система, позитронно-эмиссионная томография

Для цитирования: Воронцова М.В., Обрезан А.А., Обрезан А.Г. Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.59–65.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-59-65

Сокращения:

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнито-резонансная томография
ОТС – относительная толщина стенок
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система
ТМД – тканевая миокардиальная доплерография
ФР – факторы риска
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

Реферат

В связи с увеличением среднего возраста населения планеты на первый план выходит проблема профилактики преждевременного старения и лечения возрастных заболеваний. Основным направлением в реализации этой цели является воздействие на ключевые молекулярные механизмы старения с целью подавления патологических процессов и активации защитных систем клетки и организма в целом. Для того чтобы решить эту грандиозную задачу, необходимо иметь в арсенале не только различные средства интервенций в процессы старения, но и диагностические методики, которые позволяли бы в полной мере верифицировать эти процессы и оценивать эффективность медицинских вмешательств.

Введение

В настоящее время наблюдается повышенный интерес научного сообщества в отношении старения сердечно-сосудистой системы [1]. В этой области сделано немало значимых открытий, как например, существование синдромов раннего (EVA-синдром) и супернормаль-

ного (SUPERNOVA) сосудистого старения [2]. Изучены структурные и функциональные изменения сердечной мышцы, характерные для людей разных возрастных групп. С каждым годом уточняется роль отдельных факторов риска и клинических состояний, оказывающих прямое влияние на старение сердца. Также предприняты шаги к определению конкретного вклада последних в запуск и ускорение процессов возрастной перестройки миокарда и крупных сосудов. В различных исследованиях на данную тему принимают участие как условно здоровые, так и дебютировавшие различными заболеваниями лица.

Методы диагностики, применяемые для изучения последствий старения, имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, а также доказанную клиническую ценность. Однако они по большей части являются рутинными методами практической медицины, такими как эхокардиография (ЭхоКГ), магнито-резонансная томография (МРТ) или КТ-ангиография. Проблема использования вышеупомянутых технологий в том, что они обнаруживают возрастные изменения на довольно поздних стадиях, отражая лишь результат старения и не обладая, по всей видимости, большой прогностической значимостью.

Перспективами в диагностике сердечно-сосудистого старения могут обладать радионуклидные методы исследования. Хотя они не характеризуются высоким пространственным разрешением, их отличительной чертой является высокая функциональность – то есть отражение физиологических и патофизиологических изменений, происходящих в организме на разных уровнях [3]. Такие возможности наводят на мысли о потенциальной ценности ядерных методов обследования для верификации структурных и функциональных изменений сердца и сосудов, ассоциированных с возрастом. На сегодняшний день недостаточно научных работ по данной теме, что безусловно увеличивает интерес к развитию этого направления.

Структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в ходе естественного старения

Возраст является одним из ключевых немодифицируемых факторов риска (ФР) в кардиологии, приводящих к развитию ряда заболеваний и смерти от них [4]. Точные

механизмы влияния возраста на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) раскрыты не полностью. Однако стали известны изменения структуры и функции сердца и крупных сосудов, происходящие с течением времени и без связи с ССЗ. Вместе с тем, пришло понимание того, что эти изменения снижают компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС), способствуя развитию болезней сердца [5].

Рассматривая возрастные изменения ССС, следует достаточно четко понимать, что нарушение структуры не всегда, хотя и очень часто, влечёт за собой нарушение функции. Так, например, имеются довольно противоречивые результаты об изменении массы миокарда и связанные с этим изменения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Первоначально считалось, что масса миокарда ЛЖ значительно увеличивается с возрастом. Однако позже стало ясно, что эта закономерность была выявлена в общей популяции, в то время как в группе людей без ССЗ такая тенденция не наблюдалась. Подобные выводы были подтверждены рядом других ЭхоКГ и МРТ-исследований [6]. Поэтому в изучении старения и его последствий представляется более практичным уделять первостепенное внимание структурным изменениям, происходящим на тканевом и клеточном уровнях, которые зачастую наступают раньше, чем те или иные отклонения в функции органа.

Итак, имеющиеся результаты длительных клинических исследований показали, что при старении происходит ряд изменений, не связанных с присутствием ССЗ. Этими изменениями являются утолщение миокарда, эндокарда и створок клапанов, отложение в них кальция и амилоида, интерстициальный фиброз с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [7]. Большой вклад в изучение возрастных изменений ССС внесло Балтиморское долгосрочное исследование по проблеме старения (Baltimore Longitudinal Study on Aging). В ходе проекта на протяжении более 50 лет проводилась регулярная оценка множества параметров у более чем 3 тыс. условно здоровых лиц в возрастном диапазоне от 20 до 96 лет. Исследование показало, что с возрастом происходит утолщение миокарда ЛЖ преимущественно в области межжелудочковой перегородки (МЖП), а также уменьшение его массы и длины, что характерно для концентрического ремоделирования миокарда [8].

Во многом развитие такого ремоделирования связано с интерстициальным фиброзом. У пожилых людей происходит накопление толстых коллагеновых волокон I типа, и уменьшение тонких волокон III типа. Такая перестройка неизбежно способствует повышению жесткости миокарда и снижению сократительной функции [9]. Также в сердце с течением времени отмечается отложение амилоида и кальция. У лиц старше 80 лет накопление амилоида в интерстиции субэндокардиального слоя левого предсердия выявляется более чем в 80 % случаев. Отложение амилоида у пожилых людей увеличивает риск развития нарушений проводимости, рестриктивной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [10]. Кальций чаще всего откладывается по ходу проводящей системы сердца и на клапанном аппарате. Классические участки кальциноза у пожилых людей располагаются на митральном или аортальном клапане. Не исключается и сочетанное их поражение, что ощутимо увеличивает риск развития ССЗ [11].

Одним из наиболее важных изменений, происходящих во время старения, является накопление внутри кардиомиоцитов нерастворимого пигмента липофуцина. Это приводит к повышенной чувствительности клеток к окислительному повреждению. Механизм действия окислительного стресса осуществляется через воспаление, которое приводит к повреждению тканей, а в дальнейшем

– к повреждению ДНК и апоптозу [12]. Выявлена корреляция между количеством липофуцина и степенью повреждения митохондрий. Помимо этого, в «стареющих» кардиомиоцитах наблюдается снижение экспрессии фибриллярных белков – ламина А и С, участвующих в поддержании формы ядра [5]. Таким образом, специфические возрастные изменения сердца происходят хотя и без влияния ССЗ, однако точно увеличивают вероятность возникновения последних. Процессы структурного изменения миокарда начинаются на клеточном уровне, что задаёт определённые условия для проведения их своевременной или даже ранней предиктивной диагностики.

Возрастные изменения сосудов в каком-то смысле сходны с таковыми изменениями сердца. В процессе старения происходит расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий и повышение их жесткости [13]. Само собой, это приводит к изменению функции сосудов и увеличению суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). Патоморфологическим субстратом старения сосудов является атеросклероз – возраст-зависимый процесс, который характеризуется постепенным уменьшением в сосудистой стенке содержания эластина и повышением содержания коллагена. Данный процесс может приводить к поражению артериальной стенки двух типов. Первый тип заключается в фиброзно-мышечной пролиферации интимы и называется гиперпластическим. Во втором типе преобладает осаждение аморфного материала в стенке артериол, так называемый, «гиалиновый тип» [14]. И тот и другой варианты могут дополнительно сопровождаться инфильтрацией сосудистой стенки гладкими миоцитами и отложением в ней кальция, приводя к ещё большему повышению ригидности артерий. Помимо молекулярно-клеточных нарушений страдает гомеостатическая функция сосудов. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует повышенному тромбообразованию. Также увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как ангиотензин II и эндотелин, при одновременном снижении секреции сосудорасширяющих – оксида азота и простациклина [15]. Все эти нарушения в конечном итоге приводят к стойкой эндотелиальной дисфункции, которая значимо влияет на восстановительные способности клеток сосудистой стенки [16]. В рамках эндотелиальной дисфункции снижение экспрессии CD34 можно рассматривать как маркер старения. Уменьшение экспрессии гликопротеина CD34 клетками эндотелия связано с повышением концентрации агглютининов-I-лектура и эндогенной щелочной фосфатазы – основных активаторов процесса воспаления у пожилых людей [17]. Своевременно идентифицировать вышеперечисленные изменения представляется довольно сложной задачей, не имеющей на данный момент однозначного решения.

Следует отметить, что описанные возрастные изменения ССС являются лишь основной частью того, что происходит в процессе старения. Этот процесс является многокомпонентным и до недавнего времени воспринимался врачебным сообществом недостаточно глубоко. С появлением научно обоснованных данных о конкретных механизмах старения и их «участниках», а также о взаимосвязи этих «участников» между собой, к врачам и ученым пришло некое переосмысление процесса старения, а также осознание возможности потенциального влияния на него [18].

Теперь предполагают, что в ближайшее время сердечно-сосудистое старение может быть замедлено или полностью изменено [19]. Однако, чтобы эффективно влиять на процессы старения, важно научиться своевременно диагностировать их отдельные компоненты, реализующиеся ещё на молекулярно-клеточном, а не на органно-

тканевом уровне. Необходим поиск или создание таких методов диагностики, которые позволяли бы с высокой точностью оценивать изменения строения, функции и метаболизма клеток. На данный момент таким потенциалом в большей мере обладают методы ядерной медицины, такие как перфузионная сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и некоторые другие [20]. Представляется полезным более широкое их применение в направлении изучения возраст-зависимых изменений ССС и накопление достаточного количества достоверных данных о старении сердца и сосудов.

Методы исследования возрастных изменений миокарда и крупных сосудов

В настоящий момент мы имеем достаточно широкий диагностический арсенал для того, чтобы верифицировать изменения ССС, произошедшие в процессе старения. В диагностике возрастных изменений миокарда большую роль сыграли ультразвуковые методы исследования, в частности, эхокардиография. Опубликованные результаты крупного ЭхоКГ-исследования продолжительностью в 16 лет с участием 4062 пациентов показали, что с возрастом сердце подвергается ремоделированию, в частности, происходит увеличение толщины стенок ЛЖ, уменьшение размеров полости ЛЖ и его объемов на фоне сохранения или повышения систолической функции ЛЖ [21]. В оценке ремоделирования миокарда методом ЭхоКГ также имеет значение определение относительной толщины стенок (ОТС), которая определяется как отношение суммы толщины задней стенки ЛЖ и толщины МЖП к конечному диастолическому размеру ЛЖ. С возрастом наблюдается увеличение ОТС на фоне нормальных значений индекса массы миокарда ЛЖ, что подтверждает формирование концентрического ремоделирования миокарда при старении. Наличие такого ремоделирования достоверно связано с повышением риска развития ССЗ и смертности [22].

Ещё одним ультразвуковым методом оценки возрастных изменений является тканевая миокардиальная доплерография (ТМД). По некоторым данным, ТМД имеет ряд преимуществ перед традиционной ЭхоКГ. Данная методика основана на определении скорости движения миокарда вдоль продольной оси в области фиброзных колец клапанов и в сегментах желудочков. ТМД-спектр состоит из систолического (S') и диастолических (E' и A') пиков. Пик E' соответствует раннему диастолическому наполнению ЛЖ, а пик A' – систоле предсердий. Значения исследуемых параметров не зависят от частоты сердечных сокращений, фракции выброса и преднагрузки ЛЖ. Это позволяет использовать ТМД для оценки истинного состояния активного расслабления миокарда. Как и параметры митрального потока, показатели ТМД зависят от возраста. Показатель E' более чувствителен к нарушению релаксации ЛЖ, чем параметры митрального потока. Скорость E' имеет наиболее сильную отрицательную и независимую связь с возрастом, поэтому может быть использована в качестве маркера возраст-ассоциированного изменения диастолической функции ЛЖ [23].

Таким образом, ультразвуковые методы исследования представляют ценность для диагностики структурных и функциональных изменений миокарда, ассоциированных со старением. Однако вопрос отделения истинно возрастных изменений от изменений, происходящих под влиянием факторов риска или ССЗ, остаётся открытым. Для его решения необходимо продолжение многолетних фундаментальных исследований, имеющих разнообразные дизайны и цели в отношении сравнения различных групп испытуемых.

Также для верификации клинических состояний, являющихся следствием естественного старения, может быть использована МРТ сердца и крупных сосудов. В исследовании J. Eng et al при помощи МРТ был сделан ряд наблюдений за возрастным ремоделированием миокарда у лиц обоих полов в возрасте 54–94 лет, не имевших в анамнезе ССЗ. По прошествии декады было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ у мужчин и незначительное её снижение у женщин. Однако наряду с продольным увеличением массы миокарда у мужчин наблюдалось её поперечное уменьшение. У обоих полов уменьшались конечный диастолический и ударный объёмы. Подобные изменения описываются как вышеупомянутое концентрическое ремоделирование миокарда, свойственное пожилым людям [24].

Для исследования возрастных изменений сосудистого русла все чаще используют контурный анализ пульсовой волны, выполняемый с помощью фотоплетизмографии. Последние исследования говорят о том, что в данной методике заложен большой потенциал для диагностики старения сосудов. «Золотым стандартом» на сегодня является анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от общей сонной до бедренной артерии. На основании результатов многоцентрового исследования были установлены нормальные и референсные значения показателя СРПВ для каждого возрастного диапазона среди условно здоровых лиц, не имеющих ФР [25]. Большое проспективное когортное исследование подтвердило увеличение СРПВ с течением времени у обоих полов. Было показано, что систолическое артериальное давление имеет значительное влияние на величину СРПВ, существующее даже в предгипертензивном диапазоне [26]. Однако некоторые показатели фотоплетизмографии, в частности возрастной индекс позволяют более точно оценить параметры жёсткости сосудистой стенки, без связи её с повышением артериального давления [27].

Нельзя забывать и о циркулирующих в крови биомаркерах, имеющих достоверную связь с паспортным возрастом человека. Одной из наиболее просто определяемых молекул является С-реактивный белок. Он признан многими учеными как маркер здорового старения из-за его связи с хроническим асептическим воспалением [28]. Предсердный натрий-уретический пептид (BNP), помимо своих предиктивных свойств в отношении прогноза хронической сердечной недостаточности, также является маркером старения человека. По всей видимости, эта связь реализуется через присутствие в тканях ССС амилоида старческого типа, формирующегося из молекул BNP [29].

Одним из ключевых на сегодня маркеров старения признана длина лейкоцитарных теломер [30]. Теломеры представляют собой повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG), расположенные на концах хромосом, которые защищают ДНК от повреждения. Длина теломер постепенно укорачивается в соматических клетках с увеличением числа клеточных делений. Когда теломеры становятся критически короткими, клетка теряет способность к реплицированию и входит в клеточное старение [31].

Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы

В начале 21 века бурно развивались такие анатомические методы лучевой диагностики, как эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Однако этим методам так и не удалось достичь возможностей, предоставляе-

мых сегодня эмиссионной томографией. Во-первых, методы радионуклидной диагностики концептуально предлагают универсальную парадигму неинвазивной визуализации – отслеживание кинетики и специальных химических соединений с радиоактивной меткой радиофармпрепаратов (РФП). В отличие от других лучевых методов, получающих косвенную информацию о структуре и функции органа, радионуклидная диагностика основана на физиологических и биохимических процессах, протекающих в организме, и максимально приближена к ним. Во-вторых, список используемых соединений и радиоактивных меток постоянно увеличивается, что приводит к прогрессивному расширению возможностей этих методов визуализации. В-третьих, субъективная оценка планарных скинтиграмм, имевшая место в прошлом, в настоящее время уступает точной, воспроизводимой, количественной, стандартизированной оценке томографических изображений [20].

Все эти положения полностью применимы и для более специализированного направления радионуклидной диагностики – ядерной кардиологии. Ядерная кардиология – это совокупность высокоточных, неанатомических, физиологических методов визуализации сердца и крупных сосудов. Использование различных РФП позволяет изучить несколько патофизиологических механизмов развития ССЗ *in vivo*. С помощью методов ядерной кардиологии можно также визуализировать, оценивать и корректировать физиологические эффекты проводимой терапии на клеточном и биохимическом уровне. Из всех применений ядерной медицины в кардиологии перфузионная скинтиграфия миокарда с помощью меченных технецием-^{99m} радиофармпрепаратов, синхронизированная с электрокардиограммой (Gated-SPECT), является наиболее распространенным исследованием в клинической практике.

Таким образом, методы ядерной кардиологии по своей значимости не только не уступают таким методам инструментального исследования, как эхокардиография, рентгеноконтрастная ангиография, магнитно-резонансная томография, но и во многих направлениях превосходят последние [32].

Имея такие возможности, которые предоставляют радионуклидные методы диагностики, можно исследовать ключевые изменения, происходящие в ССС в процессе старения. Эти изменения неизбежно ведут к развитию ССЗ, усугубляя действие различных факторов риска. Многие специалисты рассматривают сердечно-сосудистое старение как субклинически текущее ССЗ, поскольку эти процессы имеют общие пути патогенеза и характеризуются сходными структурно-функциональными изменениями [33]. С клинической точки зрения это не совсем верно, однако использовать РФП как основу для диагностики возрастных изменений представляется возможным.

Так, например, благодаря ядерным методам исследования возможна неинвазивная оценка отложения амилоида в тканях миокарда. Речь идёт, прежде всего, о накоплении «старческого» амилоида типов АТТР и ААНФ. Последние являются не только признаками естественного старения сердца, но и предвестниками таких грозных клинических состояний, как рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. За последние 20 лет было предпринято множество попыток создания РФП на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. Первые попытки позволяли достаточно точно выявлять системный амилоидоз по накоплению РФП в печени, почках, селезенке и костном мозге. Для этого использовались мечен-

ный йодом-123 сывороточный амилоид-Р (SAP) и ^{99m}Tc-апротинин (ингибитор сериновых протеаз), однако эти РФП оказались абсолютно неэффективными в отношении накопления в миокарде.

Совершенно иначе проявили себя меченые производные фосфатов. Первым своё накопление в амилоиде показал ^{99m}Tc-дифосфонат, на основе которого позже были созданы более удачные РФП. Ими явились ^{99m}Tc-пирофосфат (PYP), широко используемый в России, и несколько производных дифосфонатов: ^{99m}Tc-метилендифосфонат (MDP), ^{99m}Tc-гидрокси-метилен-дифосфонат (HDP) и ^{99m}Tc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилат (DPD), используемые в основном в Европе. Среди перечисленных РФП наиболее изучен в качестве маркера амилоидоза сердца ^{99m}Tc-DPD. Более того, в исследованиях с DPD было показано, что его накопление в миокарде специфично именно для АТТР-амилоидоза [10, 34].

Ещё одной точкой приложения ядерных методов в диагностике старения сердца и сосудов является визуализация накопления кальция. Процесс возрастного кальциноза может затрагивать разные участки ССС, поэтому представляется возможным его оценка как в миокарде, так и в сосудах крупного/среднего калибра. Такую оценку, предположительно, можно провести с помощью Na¹⁸F или аналогичных ему РФП, подходящих для подобных целей. Благодаря тропности Na¹⁸F к микрокальцинатам атеросклеротической бляшки удастся визуализировать кальциевые депозиты и верифицировать бляшки, обладающие повышенной склонностью к разрыву [35]. Кроме того, ПЭТ / КТ с использованием ¹⁸F-NaF позволяет различать области макро- и микрокальцификации. Молекулярная визуализация помогает диагностировать кальциноз на более ранней стадии, в том числе у бессимптомных пациентов, и может быть вариантом прогнозирования будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36].

Одним из главных причинных факторов кальциноза, появляющихся задолго до его клинической манифестации, является хроническое воспаление. Оно возникает в ходе длительного повреждения эндотелия и отложения липидов в поражённых участках. Гистологически воспалительные очаги представлены макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, располагающимися в окружении остеобластоподобных клеток и первичных узелков кальцификации. При использовании ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой возможно раннее выявление воспалительных очагов, в которых происходит повышенный захват РФП. Аналогичное накопление ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы створками клапанов наблюдается на стадиях аортального склероза и стеноза [37].

Неинвазивная визуализация воспаления сегодня является одной из важнейших задач радионуклидной диагностики. Визуализация системных воспалительных процессов осуществляется с помощью таких РФП для ОФЭКТ, как меченные ^{99m}Tc фосфонатные комплексы (MDP, DPD), поликлональные иммуноглобулины человека, ⁶⁷Ga-цитрат, лейкоциты, меченные *in vitro* ¹¹¹In-оксидом или ^{99m}Tc-ГМПАО, антигранулоцитарные антитела [38].

Клеточное старение может индуцироваться такими внутренними стимулами, как дисфункция митохондрий [39] и повышение уровня активных форм кислорода [40]. Важным методом оценки подобных патологических процессов может стать ЭКГ-синхронизированное исследование перфузии миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ или тетрафосфонами. Оба этих РФП являются липофильными катионами, проникающими внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией по электрохимическому градиенту, пропорционально миокардиальному кровотоку. Примерно 90 % внутриклеточного ^{99m}Tc-МИБИ накапливается в интактных митохондриях, что отражает сохранность

энергетических цепей клетки. [41]. Возрастные процессы, связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий, что может вызывать снижение захвата ими ^{99m}Tc-МИБИ. Визуально это характеризуется появлением диффузных изменений накопления РФП в миокарде, которые могут быть достоверно оценены на современном уровне качества изображений. [42].

Также метаболическую функцию митохондрий, а именно степень окислительного фосфорилирования, можно оценить *in vivo* с помощью ЯМР-спектроскопии на ядрах фосфора-31 [43]. При старении снижается активность электрон-транспортной цепи и интенсивность окислительного фосфорилирования, в результате чего нарушается выработка NAD⁺ [44]. Дисбаланс в работе электрон-транспортной цепи приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и потенцированию оксидативного стресса [45].

Перечисленные варианты диагностики являются лишь малой частью радионуклидных методик, готовых к использованию уже сегодня. В настоящее время очевидно, что ядерная молекулярная визуализация метаболических процессов имеет большие возможности и пер-

спективы. Они связаны как с более широким внедрением в клинику уже зарекомендовавших себя РФП, так и с разработкой новых экспериментальных соединений. В настоящее время у радионуклидной диагностики имеется огромный потенциал для получения ценной диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии патофизиологических изменений, в том числе касающихся нормального старения [46].

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что старение поддается количественной оценке через использование перечисленных биомаркеров. Более того, возрастные изменения поддаются и модификации под влиянием различных интервенций, отрабатываемых на модельных животных. Не существует какого-то одного надежного биомаркера, характеризующего весь многокомпонентный процесс старения, поэтому необходимо создание комплексных панелей биомаркеров [47]. Предполагается, что большую роль в этом могут сыграть методы ядерной медицины, способные оценивать физиологические и патологические процессы на всех уровнях организации.

Potential Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Diagnostics Age Changes of the Cardiovascular System.

M.V. Vorontsova¹, A.A. Obrezan², A.G. Obrezan^{1,2}

¹JSC NOMEKO, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Contact person: Andrei Andreevich Obrezan: obrezan2@yandex.ru

CONTENT

- Summary
- Introduction
- Structural and functional changes in the cardiovascular system during natural aging
- Methods for the study of age-related changes in the myocardium and large vessels used in clinical practice today
- The potential of nuclear medicine methods in the diagnosis of age-related changes in the cardiovascular system
- Conclusion

Key words: nuclear cardiology, radionuclide diagnostics, age changes, cardiovascular system, positron emission tomography

For citation: Vorontsova MV, Obrezan AA, Obrezan AG. Potential Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Diagnostics Age Changes of the Cardiovascular System. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):59-65.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-59-65

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1 Москалев А.А., Шапошников М.В., Соловьёв И.А. Исследование геропротекторных свойств ингибиторов активности связанных со старением сигнальных каскадов на модельных организмах // Мед. Вест. Сев. Кав. 2017. 12. С. 342-347. DOI:10.14300/mnnc.2017.12090.
- 2 Laurent S, Boutouyrie P, Guimarões Cunha P, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging // Hypertension. 2019. 74. P. 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
- 3 Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., Сазонова С.И., Саушкина Ю.В., Саушкин В.В., Ильющенкова Ю.Н., Гуля М.О., Пешкин Я.А., Мочула А.В. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015. 30(2). С. 21-29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-21-29>.
- 4 Heron M. Deaths: leading causes for 2011 // Natl Vital Stat Rep. 2015. 64. P. 1-96.
- 5 Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Пыхтина В.С., Агальцов М.В., Шарашкина Н.В., Браилова Н.В., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. 14(2). С. 52–57. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57>.
- 6 Cuspidi C, Facchetti R, Sala C et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study // J Hypertens. 2012. 30(5). P. 997-1003. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328352ac39.
- 7 Leibowitz D, Gilon D. Echocardiography and the Aging Heart // Current Cardiovascular Imaging Reports. 2012. 5(6). P. 501-506.
- 8 Shock NW, Greulich RC, Andres RA, et al. Normal human aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Bethesda, MD: NIH Pub No 84-2450; 1984.
- 9 Mendes AB, Ferro M, Rodrigues B, et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly // Medicina (B Aires). 2012. 72(3). P. 216-20. PMID: 22763158.
- 10 Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Паша С.П., Гагарина Н.В., Алиева И.Н., Седов А.В., Царегородцев Д.А., Куликова В.А., Шепелева Н.Е., Саркисова Н.Д. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // Российский кардиологический журнал. 2017. (2): С. 68-79. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>.
- 11 Damy T, Mohty D, Deux JF, et al. Senile systemic amyloidosis: Definition, diagnosis, why thinking about? // Presse Med. 2013. 42(6 Pt 1). P. 1003-14. doi: 10.1016/j.lpm.2013.03.004.
- 12 Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения // Рос вестн перинатол и педиатр 2019. 64:(4). С. 11–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-11-28.
- 13 Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение

- сосудов: основные признаки и механизмы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11(4). С. 93-100. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100>.
- 14 Cunha PG, Olsen MH Chapter 24. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. In: Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S, eds. *Early Vascular Aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection* // Academic Press. 2015. P. 261-271. DOI:10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
 - 15 Tesaro M, Mauriello A, Rovella V et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification // *J. Intern. Med.* 2017. 281(5). P. 471-482. doi: 10.1111/joim.12605.
 - 16 Villa F, Carrizzo A, Spinelli CC, Ferrario A, Malovini A, Maciag A. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angio- genesis // *Circ Res* 2015. 117(4). P. 333-345. DOI: 10.1161/CIR-CRESAHA.117.305875
 - 17 Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Whitmore SS, Wang K, Tucker BA, Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells // *PLoS One* 2014. 9(1). e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538.
 - 18 Anthony J, Donato, Daniel R. Machin, Lisa A. Lesniewski. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease // *Circ Res*. 2018. 123. P. 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
 - 19 Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
 - 20 Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии // *Кардиология*. 2018. 58(6). С. 61-69. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10134.
 - 21 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2010. 122(6). P. 570-578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
 - 22 Pierdomenico SD, Di Nicola M, Pierdomenico AM, et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis // *J. Hum. Hypertens.* 2011. 25(10). P. 585-91. DOI: 10.1038/jhh.2011.24.
 - 23 Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2012. 1. 303(3). P. 15-22. DOI: 10.1152/ajp-heart.00142.2012.
 - 24 John Eng, Robyn L. McClelland, Antoinette S. Gomes, et al. Adverse left Ventricular remodeling and age assessed with cardiac Mr imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Radiology*. 2016. 278(3). P. 714-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150982>.
 - 25 Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // *Eur Heart J*. 2010. 31(19). P. 2338-2350.
 - 26 AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2013. 62(5). P. 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
 - 27 Said MA, Eppinga RN, Lipsic E et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality // *J Am Heart Assoc.* 2018. 7(2). URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621>.
 - 28 Lassale C, David Batty G, Steptoe A, Cadar D, Akbaraly TN, Kivimäki M, Zaninotto P. Association of 10-Year C-Reactive Protein Trajectories With Markers of Healthy Aging: Findings From the English Longitudinal Study of Aging // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019. 74(2). P. 195-203. <https://doi.org/10.1093/geron/gly028>.
 - 29 Ling LH., Kistler PM., Ellims AH., Iles LM., Lee G., Hughes GL., Kalman JM., Kaye DM., Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. 60. P. 2402-2408. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.065.
 - 30 Бекмурзинова Ф.К., Оспанов О.Б., Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е. Оценка изменения длины теломер хромосом как критерий продолжительности жизни в бариатрической практике // *Ожирение и метаболизм*. 2020. 17(2). С. 125-129. <https://doi.org/10.14341/omet10331>.
 - 31 Bressler J, Franceschini N, Demerath EW et al. Sequence variation in telomerase reverse transcriptase (TERT) as a determinant of risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *BMC Med Genet*. 2015. 16. P. 52. DOI: 10.1186/s12881-015-0194-x.
 - 32 Национальное руководство по радионуклидной диагностике 2010. – Т. 2. – 418 с. / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск: ISBN 980-5-93629-427-3.
 - 33 A. Freund. Untangling Aging Using Dynamic, Organism-Level Phenotypic Networks // *Cell Systems*. 2019. 86. P. 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.02.005>.
 - 34 Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018. 14(1). С. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100.
 - 35 Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В: Чазов Е.И., ред. *Руководство по кардиологии*. Том 1. Москва: Практика. 2014. С. 571-612.
 - 36 Moghbel M, Al-Zaghal A, Werner TJ, Constantinescu CM, Høiland-Carlson PF, Alavi A. The role of pet in evaluating atherosclerosis: a critical review // *Semin. Nucl. Med.* 2018. 48(6). P. 488-497. DOI: 10.1053/j.sem-nuclmed.2018.07.001.
 - 37 Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования // *Клиницист*. 2020. 14(1-2). С. 34-41. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
 - 38 Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // *Кардиологический Вестник*. 2016. 11(1). С. 24-33.
 - 39 Chapman J, Fielder E, Passos JF. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship // *FEBS Lett*. 2019. 593. P. 1566-1579. DOI: 10.1002/1873-3468.13498.
 - 40 Korolchuk VI, Miwa S, Carroll B, von Zglinicki T. Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link? // *EBio Medicine*. 2017. 21. P. 7-13. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.020.
 - 41 Sfaee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline induced cardiotoxicity using perfusioncorrected (^{99m}Tc sestamibi) SPECT // *Sci Rep*. 2019. 9(1). P. 216. doi:10.1038/s41598018367215.
 - 42 Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Прус Ю.А., Сергиенко В.Б. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. 20(2). С. 25-37. doi:10.15829/1728880020212537.
 - 43 Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: a quest // *Aging Cell*. 2020. 19. e13080. DOI: 10.1111/accel.13080.
 - 44 Nilsson MI, Tarnopolsky MA. Mitochondria and aging—the role of exercise as a countermeasure // *Biology*. 2019. 8. P. 40. DOI: 10.3390/biology8020040.
 - 45 Moro L. Mitochondrial dysfunction in aging and cancer // *J. Clin. Med.* 2019. 8. P. 1983. DOI: 10.3390/jcm8111983.
 - 46 Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемия*. 2016. 4(25). С. 5-13.
 - 47 Прошкина Е.Н., Соловьёв И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции // *Молекулярная биология*. 2020. 54 (6). С. 883-921. DOI: 10.31857/S0026898420060099.

REFERENCES

- 1 Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Soloviev I.A. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms // *Medical news of North Caucasus*. 2017. 12. P. 342-347. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12090. (in Russian)
- 2 Laurent S, Boutouyrie P, Guimaraes Cunha P, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging // *Hypertension*. 2019. 74. P. 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
- 3 Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I., Saushkina Yu.V., Saushkin V.V., Ilyushenkova Yu.N., Gulya M.O., Peshkin Ya.A., Mochula A.V. PROSPECTS OF NUCLEAR MEDICINE FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES // *Siberian medical journal*. 2015. 30(2). P. 21-29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-21-29>. (in Russian)
- 4 Heron M. Deaths: leading causes for 2011 // *Natl Vital Stat Rep*. 2015. 64. P. 1-96.
- 5 Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Agaltsov M.V., Sharashkina N.V., Brailova N.V., Skvortsov D.A., Boytsov S.A. Age-related remodeling of the left ventricular myocardium: is there a link with cellular aging? // *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015. 14(2). P. 52-57. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57>. (in Russian)
- 6 Cuspidi C, Facchetti R, Sala C et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study // *J Hypertens*. 2012. 30(5). P. 997-1003. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328352ac39.
- 7 Leibowitz D, Gilon D. Echocardiography and the Aging Heart // *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2012. 5(6). P. 501-506.
- 8 Shock NW, Greulich RC, Andres RA, et al. *Normal human aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Bethesda, MD: NIH Pub No 84-2450; 1984.
- 9 Mendes AB, Ferro M, Rodrigues B, et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly // *Medicina (B Aires)*. 2012. 72(3). P. 216-220. PMID: 22763158.

- 10 Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Kogan E.A., Pasha S.P., Gagarina N.V., Alieva I.N., Sedov A.V., Tsaregorodtsev D.A., Kulikova V.A., Shepeleva N.E., Sarkisova N.D. Clinical Masks of Amyloidosis With the Heart Involvement: Modern Diagnostic Issues // *Russian Journal of Cardiology*. 2017. (2). P. 68-79. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>. (in Russian.)
- 11 Damy T, Mohty D, Deux JF, et al. Senile systemic amyloidosis: Definition, diagnosis, why thinking about? // *Presse Med*. 2013. 42(6 Pt 1). P. 1003-14. doi: 10.1016/j.jpm.2013.03.004.
- 12 Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Kovalev I.A. Biomarkers of early cardiovascular aging // *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2019. 64:(4). P. 11-18. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-11-18. (in Russian)
- 13 Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012. 11(4). P. 93-100. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100>. (in Russian)
- 14 Cunha P.G., Olsen M.H. Chapter 24. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. In: Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S., eds. *Early Vascular Aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection* // Academic Press. 2015. P. 261-71. DOI: 10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
- 15 Tesaro M, Mauriello A, Rovella V et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification // *J. Intern. Med*. 2017. 281(5). P. 471-482. doi: 10.1111/joim.12605
- 16 Villa F., Carrizzo A., Spinelli C.C., Ferrario A., Malovini A., Maciag A. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angiogenesis // *Circ Res*. 2015. 117(4). P. 333-345. DOI: 10.1161/CIR-CRESAHA.117.305875
- 17 Sohn E.H., Flamme-Wiese M.J., Whitmore S.S., Wang K., Tucker B.A., Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells // *PLoS One*. 2014. 9(1). e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538.
- 18 Anthony J. Donato, Daniel R. Machin, Lisa A. Lesniewski. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease // *Circ Res*. 2018. 123. P. 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
- 19 Laurent S., Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // *Front. Cardiovasc. Med*. 2020. 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
- 20 Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Current State and Future Technologies of Nuclear Imaging in Cardiology // *Kardiologiya*. 2018. 58(6). P. 61-69. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10134. (in Russian)
- 21 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2010. 122(6). P. 570-578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
- 22 Pierdomenico SD, Di Nicola M, Pierdomenico AM, et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis // *J. Hum. Hypertens*. 2011. 25(10). P. 585-591. DOI: 10.1038/jhh.2011.24.
- 23 Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2012. 303(3). P. 15-22. DOI: 10.1152/ajp-heart.00142.2012.
- 24 John Eng, Robyn L. McClelland, Antoinette S. Gomes, et al. Adverse left Ventricular remodeling and age assessed with cardiac MRI imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Radiology*. 2016. 278(3). P. 714-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150982>.
- 25 Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // *Eur Heart J*. 2010. 31(19). P. 2338-2350.
- 26 M. AlGhatrif, J.B. Strait, C.H. Morrell et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2013. 62(5). P. 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
- 27 Said MA, Eppinga RN, Lipsic E et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality // *J Am Heart Assoc*. 2018. 7(2). URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621>.
- 28 Lassale C, David Batty G, Steptoe A, Cadar D, Akbaraly TN, Kivimäki M, Zaninotto P. Association of 10-Year C-Reactive Protein Trajectories With Markers of Healthy Aging: Findings From the English Longitudinal Study of Aging // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019. 74(2). P. 195-203. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly028>.
- 29 Ling LH., Kistler PM., Ellims AH., Iles LM., Lee G., Hughes GL., Kalman JM., Kaye DM., Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. 60. P. 2402-2408. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.065.
- 30 Bekmurzinova F.K., Ospanov O.B., Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E. The evaluation of chromosome telomere length change as a criterion of life expectancy in bariatric practice // *Obesity and metabolism*. 2020. 17(2). P. 125-129. <https://doi.org/10.14341/omet1033>. (in Russian)
- 31 Bressler J, Franceschini N, Demerath EW et al. Sequence variation in telomerase reverse transcriptase (TERT) as a determinant of risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *BMC Med Genet*. 2015. 16. P. 52. DOI: 10.1186/s12881-015-0194-x.
- 32 National guide to radionuclide diagnostics 2010. - Vol. 2. - 418 p. / ed. by Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov. - In 2 volumes-Tomsk : ISBN 980-5-93629-427-3.
- 33 A. Freund. Untangling Aging Using Dynamic, Organism-Level Phenotypic Networks // *Cell Systems*. 2019. 86. P. 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.02.005>.
- 34 Sergienko V.B., Tereshchenko S.N., Ansheles A.A., Zhirov I.V., Safiullina A.A. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018. 14(1). P. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100. (in Russian)
- 35 Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuclide diagnosis in cardiology. In: Chazov E.I., ed. *Manual of cardiology*. Volume 1. Moscow: Praktika. 2014. P. 571-612. (in Russian.)
- 36 Moghbel M., Al-Zaghal A., Werner T.J., Constantinescu C.M., Høiland-Carlson P.F., Alavi A. The role of PET in evaluating atherosclerosis: a critical review // *Semin. Nucl. Med*. 2018. 48(6). P. 488-497. DOI: 10.1053/j.sem-nuclmed.2018.07.001.
- 37 Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V. et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies // *The Clinician*. 2020. 14(1-2). P. 34-41. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41. (in Russian.)
- 38 Ansheles A. A., Shigoleva Ya. V., Sergienko I. V., Tereshchenko S. N. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016. 11(1). P. 24-33. (in Russian.)
- 39 Chapman J., Fielder E., Passos J.F. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship // *FEBS Lett*. 2019. 593. P. 1566-1579. DOI: 10.1002/1873-3468.13498.
- 40 Korolchuk V.I., Miwa S., Carroll B., von Zglinicki T. Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link? // *EBio Medicine*. 2017. 21. P. 7-13. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.020.
- 41 Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline induced cardiotoxicity using perfusioncorrected (^{99m}Tc sestamibi) SPECT // *Sci Rep*. 2019. 9(1). P. 216. doi:10.1038/s41598018367215.
- 42 Ansheles A.A., Sergienko I.V., Prus Yu.A., Sergienko V.B. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021. 20(2). P. 25-37. doi:10.15829/1728880020212537. (in Russian.)
- 43 Ferrucci L., Gonzalez-Freire M., Fabbri E., Simon-Sick E., Tanaka T., Moore Z., Salimi S., Sierra F., de Cabo R. Measuring biological aging in humans: a quest // *Aging Cell*. 2020. 19. e13080. DOI: 10.1111/acel.13080.
- 44 Nilsson M.I., Tarnopolsky M.A. Mitochondria and aging-the role of exercise as a countermeasure // *Biology*. 2019. 8. P. 40. DOI: 10.3390/biology8020040.
- 45 Moro L. Mitochondrial dysfunction in aging and cancer // *J. Clin. Med*. 2019. 8. 1983. DOI: 10.3390/jcm8111983.
- 46 Sergienko V.B. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis // *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2016. 4(25). P. 5-13. (in Russian)
- 47 Proshkina E.N., Solovev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions // *Molecular biology*. 2020. 54(6). P. 883-921. DOI: 10.31857/S0026898420060099. (in Russian)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.