

Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения

Дудинская Е. Н.¹, Мачехина Л. В.¹, Ерусланова К. А.¹, Доготарь О. А.², Рыльцева Л. П.², Лызлова Н. Ю.², Щепин Н. А.², Котовская Ю. В.¹, Ткачева О. Н.¹

Обзор включает в себя данные за последние 20 лет о механизмах влияния артериальной гипертензии и таких взаимообуславливающих состояний, связанных с ней, как инсулинорезистентность, хроническое воспаление и окислительный стресс на старение сосудистой стенки. Также в обзоре рассмотрены современные представления о взаимовлиянии биологического и сосудистого старения, а также возможные пути их реверсии. Основными индикаторами биологического старения в обзоре выступают длина теломера, а также активность теломеразы как фермента, ответственного за удлинение этих самых теломер. В статье в качестве возможного пути замедления как сосудистого, так и биологического старения, рассмотрена антигипертензивная терапия и описаны результаты современных исследований по влиянию различных антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны и другие, на биологию теломер.

Ключевые слова: старение, теломеры, теломераза, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, окислительный стресс.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; ²ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Дудинская Е. Н.* — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Мачехина Л. В. — к.м.н., н.с. лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0002-2349-8740, Ерусланова К. А. — н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения, ORCID: 0000-0003-0048-268X, Доготарь О. А. — к.м.н., доцент Центра симуляционного обучения медицинского института, ORCID: 0000-0002-2349-8740, Рыльцева Л. П. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0001-6153-360X, Лызлова Н. Ю. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0003-0140-3509, Щепин Н. А. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0002-4089-3144, Котовская Ю. В. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
katharina.gin@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АТ — активность теломеразы, АТ1 — рецепторы ангиотензина 1 типа, АТII — ангиотензин II, АФК — активные формы кислорода, ГМК — гладкомышечные клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, НАДФН-оксидаза (NOX) — никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СРПВ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны, СРПВм — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны сосудов мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны сосудов эластического типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ФРФ-2 — фактор роста фибробластов-2, АР-1 — активаторный белок 1, ВМ-ЕРС — эндотелиальные клетки-предшественники, полученные из костного мозга, ЕРС — эндотелиальные клетки-предшественники, NF-κB — ядерный фактор "каппа-би", Nrf2 — ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2, TERC — теломеразные РНК-компоненты, TERT — компонент теломерной обратной транскриптазы, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1.

Рукопись получена 15.06.2020

Рецензия получена 21.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



Для цитирования: Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3974. doi:10.15829/1560-4071-2020-3974

Antihypertensive therapy: controlling the processes of replicative cell senescence

Dudinskaya E. N.¹, Machekhina L. V.¹, Eruslanova K. A.¹, Dogotar O. A.², Ryltseva L. P.², Lyzlova N. Yu.², Shchepin N. A.², Kotovskaya Yu. V.¹, Tkacheva O. N.¹

The review includes data over the past 20 years on the mechanisms of the influence of hypertension and related interdependent conditions, such as insulin resistance, chronic inflammation and oxidative stress on the vascular ageing. The review also discusses modern concepts of the interaction of biological and vascular aging, as well as possible ways of their reversal. The central indicators of biological aging in this review are telomere length and telomerase activity. The article discusses antihypertensive therapy as a possible way to slow down both vascular and biological aging, and describes the results of modern studies on the effect of various antihypertensives, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans and others, on the telomeres.

Key words: aging, telomeres, telomerase, hypertension, insulin resistance, oxidative stress.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dudinskaya E. N.* ORCID: 0000-0001-7891-6850, Machekhina L. V. ORCID: 0000-0002-2349-8740, Eruslanova K. A. ORCID: 0000-0003-0048-268X, Dogotar O. A. ORCID: 0000-0002-2349-8740, Ryltseva L. P. ORCID: 0000-0001-6153-360X, Lyzlova N. Yu. ORCID: 0000-0003-0140-3509, Shchepin N. A. ORCID: 0000-0002-4089-3144, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Corresponding author: katharina.gin@gmail.com

tihypertensive therapy: controlling the processes of replicative cell senescence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):3974. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3974

Received: 15.06.2020 Revision Received: 21.07.2020 Accepted: 01.08.2020

For citation: Dudinskaya E. N., Macheikhina L. V., Eruslanova K. A., Dogotar O. A., Ryltseva L. P., Lyzlova N. Yu., Shchepin N. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N. An-

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в развитых странах. Около 1 млрд человек во всем мире страдают артериальной гипертензией (АГ) — хроническим, медленно прогрессирующим заболеванием, с которым непосредственно связана смерть примерно 7,1 млн людей ежегодно. Клинические исследования показывают значительную взаимосвязь между старением и повышением артериального давления (АД), причем пожилой возраст является основным немодифицируемым фактором риска (ФР) развития гипертензии. Следовательно, необходимо изучать индикаторы старения. Теломеры являются защитными нуклеопротеинами на концевых участках эукариотических хромосом, а теломераза поддерживает длину теломер. Вместе они играют важную роль в поддержании стабильности концов хромосом. Последние данные свидетельствуют о том, что изменения в активности теломеразы (АТ) и длине теломер могут быть вовлечены в патогенез АГ. Изучение показателей длины теломер, АТ, количества и старения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, которые считаются маркерами сосудистого старения, дают ценную информацию о патогенезе связанных с возрастом состояний подобных гипертензии и облегчают понимание механизмов, лежащих в основе заболевания.

Актуальность. Эпидемиологические исследования показали, что частота и распространенность таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, АГ, инсульт, резко возрастают с возрастом, который считается основным необратимым ФР ССЗ. Учитывая, что население мира непрерывно стареет, и доля людей старше 65 лет к 2050г составит приблизительно 1 млрд человек согласно прогнозам Организации Объединенных Наций, ожидается, что ежегодные показатели ССЗ будут расти еще больше. Более полное понимание процессов старения, лежащих в основе патогенеза АГ, поможет улучшить как диагностику, так и подбор антигипертензивных препаратов (АГП), что приведет к снижению частоты заболеваемости.

Цель: проанализировать исследования за последние два десятилетия о клинической и биологической значимости теломер как биологического индикатора старения, при АГ. Основной целью этого обзора было изучить антигипертензивную терапию в роли геронтопротектора.

АГ — важнейший фактор старения сосудистой стенки

Старение связано с функциональными, структурными и механическими изменениями в артериях, которые очень напоминают сосудистые изменения при АГ. Характерные особенности, возникающие в крупных и мелких артериях при старении и во время развития гипертензии, включают эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов, воспаление, кальцификацию и повышение жесткости. На клеточном уровне наблюдается повреждение эндотелиальных клеток, увеличение роста клеток гладких мышц сосудов, миграция клеток воспаления, отложение внеклеточного матрикса, фиброз и кальцификация [1]. У молодых пациентов с повышенным АД наблюдаются артериальные изменения, сходные с таковыми у пожилых людей с нормальным АД, что говорит о “преждевременном” старении сосудов при гипертензии [2]. Гипертензия ускоряет возрастные сосудистые изменения, процессы, которые ослабляются при нормализации АД. Прямая связь между старением и здоровьем сосудов проявляется при синдроме прогерии, где у пациентов наблюдается ускоренное старение, дисфункция эндотелия, ускоренный атеросклероз и преждевременная смерть от таких осложнений ССЗ, как инсульт и инфаркт миокарда [3]. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе сосудистых изменений при старении и гипертензии, являются общими и включают aberrantную сигнальную трансдукцию, окислительный стресс и активацию провоспалительных и профибротических факторов транскрипции [1].

Влияние окислительного стресса, хронического воспаления и инсулинорезистентности на старение сосудов

Общим для многих молекулярных и клеточных процессов, описанных выше, которые лежат в основе изменений в сосудистой сети при старении, является окислительный стресс. Концепция о том, что активные формы кислорода (АФК) связаны со старением, была предложена Харманом в 1956г, когда он выдвинул свободно-радикальную теорию старения, заявив, что накопление свободных радикалов во время старения вызывает повреждение биомолекул, развитие патологических расстройств, способствующих старению клеток и организма. Чрезмерное производство АФК и активных форм азота приводит к окислительной модификации белков, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и липидов, которые накапливаются в клетках, что приводит к нарушению клеточной

и сосудистой функции. Кроме того, при изучении аорты пожилых грызунов выявлено повышение уровня АФК в сосуде, снижение концентрации оксида азота, что нарушает его вазодилатационное действие и способствует образованию сильного окислителя — пероксинитрита [4]. Окислительный стресс играет важную роль во многих молекулярных процессах старения сосудов, включая

- усиление провоспалительных реакций в клетках сосудов;
- дисфункцию сосудов посредством окислительной модификации структурных и функциональных белков, регулирующих сокращение и расслабление сосудов;
- изменение гомеостаза кальция в сосудистых клетках;
- активацию молекулярных механизмов, приводящих к старению и аутофагии в клетках эндотелия и гладких мышц сосудов.

Изменения в клеточных антиоксидантных системах также важны, т.к. экспрессия и активность антиоксидантных ферментов в тканях, включая супероксиддисмутазу, снижаются с возрастом. Уменьшение антиоксидантной способности способствует также подавлению Nrf2 — ядерного фактора, связанного с эритроидным фактором 2, главного фактора транскрипции, регулирующего антиоксидантные гены [5]. Множество оксидаз генерируют АФК в сосудистой стенке и эндотелии, включая НАДФН-оксидазу (NOX), ксантинооксидазу и митохондриальные оксидазы. Существует 7 изоформ NOX (NOX 1-5, DUOX1, DUOX2), которые способствуют окислительному стрессу при старении сосудов. В частности, у пожилых крыс со спонтанной АГ в аорте экспрессия NOX1 и NOX2 была увеличена. Эта активация NOX была связана с эндотелиальной дисфункцией, которая была устранена VAS2870, ингибитором NOX. По-видимому, NOX важна при патологическом ремоделировании сосудов, связанном с гипертензией и ССЗ. Сосудистая ксантинооксидаза и цитохром P450 эпоксигеназа, по-видимому, менее важны, т.к. экспрессия и активность этих систем не изменяются при старении у человека [6].

С биологическим старением митохондрии становятся нефункциональными, что приводит к снижению выработки энергии и увеличению образования АФК. Механизмы, связанные с дисфункцией митохондрий во время старения, включают снижение синтеза аденозинтрифосфата, усиление апоптоза и мутации митохондриальной ДНК при окислении. Во время старения поток электронов в митохондриях уменьшается, изменяя потребление кислорода и вызывая генерацию АФК. Проокислительная среда увеличивает повреждение митохондриальной ДНК, что ведет к дальнейшему нарушению функции дыхательной цепи и увеличению выработки АФК. Следова-

тельно, скорость апоптоза увеличивается, высвобождая избыточное количество АФК в цитозоль, что дополнительно способствует окислительному стрессу и повреждению сосудистых клеток [7].

По мере старения наблюдается сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа сосудов с активацией воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в стенке сосудов. К провоспалительным факторам транскрипции и белкам, которые были идентифицированы в стареющих сосудистых средах, относятся: хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) является одним из ключевых хемокинов, которые регулируют миграцию и инфильтрацию моноцитов, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, участвует в иммунном ответе, матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2) играет роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. AP-1 — активаторный белок 1 является транскрипционным фактором, контролирует ряд клеточных процессов, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз, NF- κB — ядерный фактор “каппа-би”, универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Экспрессия и активация этих молекул увеличивается со старением, также эти процессы связаны с увеличением образования АФК. В состаренных артериях наблюдается пониженная экспрессия фактора транскрипции Nrf2, который стимулирует экспрессию антиоксидантных ферментов, тем самым приводя к снижению антиоксидантного потенциала и повышенной биодоступности АФК с последующим окислительным стрессом. Окислительный стресс является мощным индуктором провоспалительных сигнальных путей, способствуя дальнейшему воспалению и повреждению сосудов при старении [8].

Также в процессах старения сосудов важную роль занимает инсулинорезистентность (ИР), которая способствует активации окислительного стресса и усилению хронического воспаления. Так, ИР снижает количество прогениторных эндотелиальных клеток, что снижает репаративную активность и способствует развитию дегенеративных состояний в сосудах.

Гиперинсулинемия на фоне ИР усиливает синтез липопротеинов очень низкой плотности, увеличивает перенос холестерина на гладкомышечные клетки (ГМК) артерий, стимулирует их пролиферацию, усиливает синтез коллагена и активирует гены, участвующие в воспалении. ИР также связана с уменьшением синтеза NO и усилением образования АФК. Также увеличивается высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, которые нару-

шают функцию эндотелия и индуцируют хроническое вялотекущее воспаление [9].

Коррекция АГ как путь к реверсии признаков сосудистого старения

В основе диагностики возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки лежат: измерение лодыжечно-плечевого индекса (заболевание периферических артерий), скорости пульсовой волны (жесткость артерий), толщины интимы сонной артерии (атеросклероз) и дилатации артерий (эндотелиальная дисфункция). Артериальная жесткость является маркером ССЗ. Усиление сосудистого старения — это ускорение артериальной жесткости, не подходящее для данного хронологического возраста. Лечение раннего старения сосудов представляется важным для первичной профилактики ССЗ. К факторам, которые замедляют прогрессирование старения сосудов, относятся изменение образа жизни, например, увеличение физической активности, умеренное употребление алкоголя, снижение потребления соли, снижение веса. Гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), обструктивное апноэ во сне и дислипидемия являются факторами, ускоряющими повреждение сосудов, и их следует лечить и держать под контролем в течение долгого времени [10].

Так, при гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возникает риск развития ССЗ. При чрезмерной стимуляции рецепторов ангиотензина 1 типа (АТ1) и минералокортикоидных рецепторов происходит рост клеток, воспаление сосудов, а также происходит возникновение окислительного стресса, что приводит к артериальной ригидности и ускорению процессов старения сосудов [11]. Таким образом, блокада АТ1 лекарственными препаратами при коррекции АГ препятствует развитию эффектов ангиотензина II (АПГ), опосредуемых этими рецепторами, что предотвращает неблагоприятное влияние АПГ на сосудистый тонус и сопровождается снижением повышенного АД, способствуя расширению сосудов, натрийурезу и уменьшению отложения коллагена, таким образом, ослабляя артериальную жесткость и улучшая эндотелиальную функцию.

В исследовании Стаценко М. Е. и др. с участием 30 больных в возрасте 40-70 лет с АГ 2-3 стадии и СД 2 типа изучили влияние АГ терапии на состояние крупных сосудов. Пациентам была назначена терапия эналаприлом с индапамидом. Эластические свойства артерий анализировали при измерении скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) сосудов эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов. Через 12 нед. проводимой терапии отмечено значимое уменьшение СРПВэ на 10,8%, СРПВм на 10,1% ($p < 0,05$). Данное лечение достоверно уменьшает жесткость сосудистой стенки крупных артерий [12]. Исследование

Ливенцевой М. М. и др. с участием 40 пациентов с АГ 2-3 степени от 18 до 65 лет также показало уменьшение артериальной жесткости при приеме фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприла и антагониста кальция амлодипина в течение 3 мес. Повышенная артериальная жесткость связана с дисфункцией эндотелия, а амлодипин реализует своё антигипертензивное действие через влияние на эндотелий, что и позволяет улучшить эндотелиальную функцию. При измерении СРПВ спустя 3 мес. приема препарата показатель жесткости сосудистой стенки уменьшился с $10,1 \pm 0,3$ м/с до $8,1 \pm 0,2$ м/с ($p < 0,001$) [13].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что коррекция АГ положительно влияет на состояние стенок артерий, т.е. приводит к замедлению признаков сосудистого старения.

Влияние на биологию теломер — возможный путь к замедлению старения

Так как старение является основным ФР АГ, необходимо изучать индикаторы старения, одним из которых является длина теломер, зависящая от возраста и АТ. Установлена связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих болезней, в т.ч. сердечно-сосудистой системы.

Теломеры — это концевые участки хромосом, которые образованы специфической теломерной ДНК и белками. Функциональные теломеры являются основным механизмом предотвращения клеточного ДНК-ответа на повреждение, возникающее в результате рекомбинации и деградации хромосом [14]. При каждом митозе укорачиваются теломеры, что обуславливает неспособность клеток делиться бесконечно и, соответственно, служит причиной естественного старения организма. При достижении критической длины, или так называемого предела Хейфлика, теломеры не могут выполнять свои функции. Нарушается клеточный цикл, затем клетка погибает, что приводит к старению и гибели организма. Среди основных функций теломер можно выделить следующие: обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке; облегчение гомологичной рекомбинации при мейозе; сохранение целостности генома; обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом; регуляция экспрессии генов; определение репликативного потенциала клетки [15]. Предполагается, что в патогенезе АГ имеет значение уменьшение длины теломер и нарушение АТ. Теломераза — это фермент, который добавляет особые повторяющиеся последовательности ДНК к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер. Функционально теломераза — особая обратная транскриптаза, которая работает в комплексе со специальной теломеразной РНК. К теломер-ассоциированным белкам относятся теломеразные компоненты TERC (теломеразные РНК-компоненты, которые

являются матричной телемеразной РНК) и TERT (компонент теломерной обратной транскриптазы, являющийся теломеразной обратной транскриптазой). Синтез данного фермента происходит в цитоплазме, TERC экспрессируется во всех клетках, а TERT — в гаметках и в трансформированных клетках [16]. Наибольшую теломеразную активность имеют половые и стволовые клетки, в то время как соматические клетки взрослого человека имеют низкую активность данного фермента [17].

Результаты исследований свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между показателями длины теломер и значениями пульсового давления (ПД) и СРПВ [18]. АГ — гемодинамическое нарушение, а увеличение жесткости сосудистой стенки, рост ПД и СРПВ являются отличительными гемодинамическими особенностями повышенного уровня АД. Следовательно, факторами, влияющими на прогноз риска ССЗ, являются показатели ПД и скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны.

В исследовании Jeanclos E, et al. приняли участие 98 здоровых близнецов в возрасте 18–44 лет. Установлено, что показатели ПД обратно коррелируют с длиной теломер в лейкоцитах. Длина теломер и уровень ПД носили наследственный характер, обнаруженная связь не зависела от пола [19].

При исследовании Balistreri CR, et al. биомаркеров старения сосудов, включающих ширину распределения эритроцитов по объему, длину теломер и АТ, а также эндотелиальных клеток-предшественников (ЕРС). Для этого были отобраны 80 пожилых ($72 \pm 4,8$ лет) и 80 молодых ($26,2 \pm 3,4$ лет) здоровых пациентов и 80 пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Полученные основные результаты показали, что повышенные значения ширины распределения эритроцитов по объему наряду с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка в крови и сниженные средние значения длины теломер в лейкоцитах, АТ и ЕРС независимо связаны с высоким риском старения сосудов [20].

В исследовании McDonnell BJ, et al. участвовали 904 пациента, которые были поделены на две возрастные группы (младше 30 лет и старше 50 лет) с равным соотношением полов. Данное исследование показало, что в более молодой группе длина теломер была значительно короче у пациентов с высоким уровнем СРПВ в аорте по сравнению с пациентами с низким уровнем ($p=0,017$). Напротив, у пожилых людей длина теломер была значительно больше у пациентов с высоким уровнем СРПВ в аорте ($p=0,001$). Возраст значительно изменил отношения между СРПВ в аорте и длиной теломер ($p<0,001$) [21].

Текущие исследования и результаты, представленные в отношении длины теломер, могут указывать на то, что короткие теломеры являются ФР ССЗ,

частично через инсулин-опосредованные пути. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования с уточненными методами количественного определения и более многочисленными когортами пациентов, чтобы прояснить дополнительную роль длины теломер в прогнозировании будущих рисков ССЗ в дополнение к существующим биомаркерам риска [22].

Влияние блокаторов РААС на биологию теломер

РААС — сложноустроенная гормонально-ферментативная система, нарушение работы которой играет решающую роль в развитии АГ. Эффекты главных участников РААС разнообразны и не ограничиваются повышением общего периферического сопротивления и задержкой ионов натрия и воды. Ангиотензиновые рецепторы широко представлены практически во всех органах и тканях, опосредуя многогранность влияния РААС на физиологию человеческого организма. В т.ч. ряд исследований доказывают взаимосвязь РААС со старением.

Впервые такая взаимосвязь была продемонстрирована Benigni A, et al. (2009), которые в своем исследовании продемонстрировали, что прицельное блокирование генов, кодирующих АТ1-рецепторы, увеличивает продолжительность жизни у мышей. В популяции таких мышей было меньше ССЗ, а также менее выражены явления окислительного стресса в органах и тканях [23]. В последующем многочисленные исследования определили возможные контуры влияния РААС на сосудистое старение: активация окислительного стресса в ГМК сосудов, вызывающее в т.ч. хроническое репликативное старение, связанное со стиранием теломер [24, 25]; влияние на биологию сиртуинов [26–29]; воздействие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) [30] и др. В клинической практике главными мишенями фармакологического воздействия в системе РААС являются АПФ (иАПФ) и АТ1 (блокаторы АТ1). Возможным преимуществом иАПФ перед блокаторами АТ1 является повышение под действием первых концентрации брадикинина в тканях, ввиду идентичности ферменту киназа II, участвующему в деградации брадикинина, АПФ. В ряде исследований было продемонстрировано, что брадикинин замедляет клеточное старение посредством регуляции окислительно-восстановительного состояния в тканях, но при этом его изолированное влияние на биологию теломер еще не рассматривалось [31, 32].

Влияние иАПФ на биологию теломер

Исследования по влиянию иАПФ на биологию теломер проводились как *ex vivo*, так и *in vivo*.

В исследованиях *ex vivo* неоднократно было продемонстрировано положительное влияние ингибиторов РААС на биологию теломер, в т.ч. были исследованы блокаторы АТ1: валсартан и лозартан [33–35]. Кроме того, проводилось экспериментальное исследование *ex vivo* Donnini S, et al. по влиянию различ-

ных иАПФ на культуру эндотелиальных клеток пост-капиллярных сосудов быка, культивированных в сыворотке с чрезвычайно низкой концентрацией (0,1%) и лишенной питательных веществ. Таким образом, условия культивирования были максимально приближены к условиям окислительного стресса, возникающим при ишемической болезни сердца. При этом оценивались функциональные параметры эндотелия (выживаемость, образование новых капилляров), а также маркеры апоптоза, старения и деления клеток (АКТ, NO/ц-ГМФ, ФРФ-2, TERT и каспаза-3) в условиях воздействия иАПФ, содержащих SH-группу в своей структуре (каптоприл, зофеноприлат) и лишенных ее (эналаприлат, лизиноприл). По результатам исследования содержащие сульфгидрильную группу иАПФ показали более выраженные протективные свойства в отношении эндотелиальных клеток, причем наибольшую эффективность показал зофеноприлат. В отношении биологии теломер зофеноприлат также был успешен, увеличив экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) TERT в 6 раз в культуре исследуемых клеток, тогда как эналаприл оказался самым слабым в отношении индукции экспрессии среди всех препаратов. Вероятнее всего, зофеноприлат индуцирует экспрессию мРНК TERT через активацию генов ФРФ-2 (фактор роста фибробластов-2). Так, в эксперименте было показано, что сайленсинг генов ФРФ-2 при воздействии зофеноприлатом не обнаруживает увеличения мРНК TERT в ответ на препарат, что предполагает наличие причинной связи между этими событиями [36].

Также большой научный интерес представляет периндоприл. Проводилось достаточно много исследований доказывающих плеiotропный эффект периндоприла, в т.ч. в отношении показателей, напрямую или косвенно связанных с дисфункцией теломер. Положительное влияние периндоприла на параметры старения сосудов было, к примеру, продемонстрировано в исследованиях PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation) и DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness). По результатам исследования DAPHNET было показано, что 6-месячная терапия периндоприлом в дозировке 8 мг/сут. уменьшает жесткость сосудов у больных с АГ и СД [37]. Анализ исследования PERSPECTIVE продемонстрировал, что периндоприл может подвергать обратному развитию некальцифицированные бляшки при атеросклерозе [38].

Исследование влияния периндоприла непосредственно на биологию теломер, а именно, на АТ, проводилось в открытом сравнительном рандомизированном исследовании, проведенном в рамках исследования Стражеско И.Д. (2019). В исследовании первоначально участвовало 52 пациента с диагностиро-

ванной АГ. Участники исследования были поровну рандомизированы в группу периндоприла и в группу, получающую любую другую антигипертензивную терапию, за исключением препаратов, влияющих на РААС. В течение года из исследования по разным причинам выбыло 11 человек, таким образом, в группе периндоприла осталось 24 пациента, а в группе с другими АГП осталось 17 человек. По результатам исследования лечение периндоприлом не привело к статистически значимому изменению АТ. Тем не менее, наблюдались улучшения со стороны параметров старения сосудов: улучшение эластичности сосудов (снижение СРПВ на 9,5%, $p=0,035$), уменьшение толщины комплекса интима-медия (на 7,9%, $p=0,034$). Отсутствие статистически значимого влияния на биологию теломер может быть связано с отсутствием гиперактивации РААС в органах мишенях и, как следствие, отсутствием хронического воспаления и окислительного стресса. Для более достоверных результатов требуется более масштабное рандомизированное исследование [39].

Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину

АТII модифицирует клеточную пролиферацию путем индукции TGF- β 1 и прямой модуляции фазы G1 путем активации циклинов и циклинзависимых киназ; они как комплекс приводят к фосфорилированию белка ретинобластомы, который ингибирует клеточный цикл путем создания "точки невозврата" в фазе G1.

Хроническое ингибирование АПФ, независимо от уровня АД, уменьшает повреждение сосудов при старении. Это подчеркивает роль РААС как потенциального посредника в процессе ускоренного клеточного обмена у молодых крыс со спонтанной АГ. Эта идея подкрепляется наблюдением, что первоначальное увеличение пролиферации клеток у крыс со спонтанной АГ совпадает с временным окном, в котором сверхактивируется АТII [40]. Кроме того, ингибирование РААС в течение этого временного окна приводит к защите сердечно-сосудистой системы вплоть до преклонного возраста без длительного снижения АД [41].

В исследовании Baumann M, et al. [41] изучались группы крыс со спонтанной АГ, которым проводилась терапия лозартаном, и без терапии. Контроль данных производили на 8 и 72 нед. жизни. У молодых крыс систолическое АД значительно снижалось в результате антигипертензивного воздействия препарата по сравнению с крысами, не получающими терапии ($P<0,05$). Уровни TGF- β 1 в плазме были оценены как маркер пролиферации и были самыми высокими у крыс, не получающих терапию. Лозартан значительно снижал уровни TGF- β 1 в плазме до нормальных значений. Также отличалась и длина теломер у крыс, получающих терапию лозартаном и не получающих терапию (без терапии $1,0\pm 0,1$ т.п.н., лозартан $2,8\pm 0,3$ т.п.н., $P<0,01$). Более того, окислительное повреждение было

снижено в группе, принимающей лозартан, в течение всего периода наблюдения.

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод, что усиление пролиферации при АГ приводит к усилению клеточного оборота, впоследствии приводит к клеточному старению, что определяется уменьшением длины теломер. Так, у крыс, которым проводили терапию лозартаном, снижается пролиферация из-за преходящего антагонизма рецепторов АТII, что ассоциируется с большей длиной теломер и указывает на замедление процессов старения [40].

В исследовании Wang L, et al. изучалось изменение длины теломер в культуре почечных мезангиальных клеток человека при старении, индуцированном АТ II, и эффекты лозартана на них. Являясь антагонистом рецептора АТII типа I, лозартан блокирует связывание АТII и его рецептора. Анализ клеточного цикла показал, что группа АТII + лозартан показала значительно более низкое соотношение клеток в фазе G0/G1 и более высокое отношение клеток в фазе S и G2/M по сравнению с группой АТII. Эти изменения указывают на то, что лозартан задерживает клеточное старение в ГМК, индуцированном АТII. Группа АТII + лозартан показала заметно более увеличенную длину теломер ($3,99 \pm 0,066$ т.п.н.), чем в группе АТII ($3,03 \pm 0,096$ т.п.н.), но все же короче, чем в контрольной группе. Эти изменения подтверждают, что АТII индуцирует укорочение длины теломер в ГМК.

Таким образом, данные исследования подтверждают, что АТII является дополнительным фактором окружающей среды, ускоряющим укорочение теломер, связанное со старением. Лозартан уменьшает АТII-индуцированное укорочение теломер в мезангиальных клетках, тем самым замедляя старение клеток [34].

Проводилось исследование группой Zhou H, et al., в котором были получены схожие результаты: АТII индуцирует старение ГМК в мезангиальных клетках человека, в этот процесс вовлечен путь JAK2/STAT — сигнальный путь, который представляет собой цепь взаимодействий между белками в клетке, где JAK — это янус-киназы, нереперторные тирозинкиназы, а STAT — члены семейства белков сигнального преобразования и активатора транскрипции, являющиеся внутриклеточными факторами транскрипции, которые обеспечивают многие аспекты клеточного иммунитета, пролиферации, поптоза и дифференцировки, в основном активируются мембранными рецептор-ассоциированными янус-киназами. Применяя лозартан и блокируя путь JAK2/STAT, можно задержать старение ГМК [42].

В исследовании Kobayashi K, et al. изучалось влияние АТII на дифференцировку и старение эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs), полученных из костного мозга (BM-EPCs) крыс. Способность

EPC участвовать в эндотелиальной репарации нарушается АТII и другими атерогенными факторами. Крысам линии Вистар ($n=40$) вводили АТII, один или в комбинации с блокатором АТ1 (валсартан). Клетки костного мозга были получены из голени и бедер. У крыс из группы лечения валсартаном было значительно меньше количество дифференцированных адгезивных BM-EPCs, чем у контрольной группы, не получавшей лечения. Добавление валсартана восстанавливало уровень прикрепленных дифференцированных BM-EPCs до уровня контрольной группы. Количество стареющих BM-EPCs было значительно больше в группе, содержащей только АТII, чем в группе с добавлением валсартана. Анализ на основе полимеразной цепной реакции — ELISA, показал, что АТ была значительно ниже у BM-EPCs из группы АТII в одиночку, а добавление валсартана значительно увеличивало эту активность. Анализ показал, что обработка АТII значительно снижает функциональную активность в BM-EPCs, и этот эффект значительно снижается применением валсартана [43].

Влияние других АГП на биологию теломер

Исследований по влиянию АГП, не относящихся к блокаторам РААС, на биологию теломер крайне мало. Перспективным препаратом в отношении снижения клеточного старения является моксонидин. Имеются многочисленные исследования, по результатам которых моксонидин зарекомендовал себя как лекарственное средство, способное разносторонне модифицировать патологические состояния, ведущие к старению сосудов, а именно, различные компоненты метаболического синдрома, включая АД, ожирение и ИР [44–47].

По изучению влияния моксонидина и биспролола в т.ч. на АТ, Дудинской Е. Н. и др. проводилось рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое было включено 114 пациенток, находящихся в постменопаузе и имеющих диагностированную первичную АГ и остеопению/остеопроз. Хотя целью же исследования являлась оценка влияния терапии моксонидином на показатели костного метаболизма и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы, АТ также оценивалась. При этом пациентки были рандомизированы в две группы: получающих биспролол в дозировке 5 мг ($n=46$) или 7,5 мг ($n=11$) и получающих моксонидин в дозировке 0,4 мг ($n=49$) или 0,6 мг ($n=8$). После года терапии в группе моксонидина отмечалось значимое повышение АТ с 0,87 до 1,15 ($p<0,01$), в отличие от группы терапии биспрололом, где АТ совсем наоборот значительно уменьшилась с 0,89 до 0,64 ($p=0,01$); дельта АТ в группе терапии моксонидином составила 45,46%, в то время как дельта АТ в группе терапии биспрололом составила 13,99%. В ходе исследования был показан плеiotропный эффект моксонидина, включающий в себя

в т.ч. повышение АТ. Вероятнее всего, благоприятное влияние моксонидина на биологию теломер реализовано за счет снижения ИР, т.к. терапия моксонидином повлекла за собой снижение веса (исходный индекс массы тела: $29,3 \pm 4,7$, через 12 мес. терапии: $28,9 \pm 3,8$) [44]. Ожирение у женщин — одна из достоверных причин окислительного стресса, приводящего к снижению длины теломер. Избыточная масса тела и ожирение нередко ассоциированы с ИР, а возникающая на этом фоне гиперинсулинемия способна оказывать влияние на биологию теломер, будучи взаимосвязана с хроническим воспалением, губительно действующим на активность теломеразы.

Исследования о влиянии диуретиков на длину теломер и активность теломеразы на данный момент не проводились. Однако имеются данные о том, что индапамид положительно влияет на состояние сосудистой стенки. Кроме того, описано, что индапамид способствует повышению синтеза простаглицина, снижению агрегации тромбоцитов и выделения тромбосана А2, что приводит к вазодилатации и уменьшению нагрузки на сердце [48].

В исследовании Семенкина А. А. и др. с участием 50 пациентов с гипертонической болезнью изучали влияние антигипертензивных и метаболических эффектов тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазида и индапамида) на функцию эндотелия сосудов и коронарный риск у пациентов с эссенциальной АГ в течение 12 нед. Эффект препаратов на эндотелий-зависимую вазодилатацию улучшался при приеме индапамида ($+8,9\%$; $p=0,10$) и был значительно хуже при применении гидрохлоротиазида ($-17,0\%$; $p<0,05$) [49].

Заключение

АГ и такие состояния, как ИР и окислительный стресс, непосредственно сопряженные с этим заболеванием, являются основными причинами сосудистого старения. Такие параметры, как СРПВ, ПД, лодыжечно-плечевой индекс, толщина комплекса интима-медиа и эндотелий-зависимая вазодилатация,

отражают функциональные, структурные и механические изменения в артериях, ассоциированные с возрастом, но основным индикатором биологического старения организма является длина теломер. Взаимовлияния сосудистого старения и биологии теломер нуждаются в дальнейших массовых исследованиях, но имеющиеся результаты позволяют предположить, что возраст-ассоциированные изменения сосудов более выражены у пациентов с короткими теломерами. Неразрешенным все же остается вопрос о том, являются ли короткие теломеры ФР развития ССЗ.

Наличие коротких теломер сопряжено со снижением репликативного потенциала клеток, что влечет за собой снижение регенеративных способностей всех систем организма и лежит в основе старения. На данном этапе тезис о том, что биологический возраст является немодифицируемым ФР ССЗ, все еще остается состоятельным, но результаты рассмотренных исследований позволяют предположить, что перспективной группой АГП в улучшении биологии теломер являются блокаторы РААС. Вероятная эффективность рассмотренных препаратов как геропротекторов связана с блокадой путей гиперактивации АТ1 и АТII, что влечет за собой снижение активации различных сигнальных путей, ведущих к избыточной пролиферации клеток стенки сосудов, и уменьшение продукции АФК НАДФН-оксидазой. Для подтверждения эффективности этой группы препаратов требуются масштабные исследования на людях. Нельзя исключать эффективности других АГП в отношении снижения клеточного старения, включая моксонидин, который уже показал свою эффективность в увеличении АТ у женщин с первичной АГ, но и эти эффекты требуют подтверждения в более масштабных клинических испытаниях.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing—Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:112–21. doi:10.1016/j.jmcc.2015.04.011.
- Kotsis V, Staboulis S, Karafilis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* 2011;29(10):1847–53. doi:10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, et al. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Hypertension.* 2012;59(1):92–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180919.
- Fan Q, Chen L, Cheng S, et al. Aging aggravates nitrate-mediated ROS/RNS changes. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:376515. doi:10.1155/2014/376515.
- Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D, et al. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(2):H363–H372. doi:10.1152/ajpheart.01134.2010.
- Wind S, Beuerlein K, Armitage ME, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in aortas of aged spontaneously hypertensive rats by NOX1/2 is reversed by NADPH oxidase inhibition. *Hypertension.* 2010;56(3):490–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149187.
- Eskurza I, Kahn ZD, Seals DR. Xanthine oxidase does not contribute to impaired peripheral conduit artery endothelium-dependent dilatation with ageing. *J Physiol.* 2006;571(Pt 3):661–8. doi:10.1111/j.physiol.2005.102566.
- Lakatta EG. The reality of aging viewed from the arterial wall. *Artery Res.* 2013;7(2):73–80. doi:10.1016/j.artres.2013.01.003.
- Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, et al. Insulin resistance: good or bad? Mechanisms of development and relationship with age-associated vascular changes. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2013;12(4):91–7. (In Russ.) Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–7. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97.
- Antza C, Doundoulakis I, Natsis M, Kotsis V. Treatment of Early Vascular Ageing. *Curr Pharm Des.* 2018;24(37):4385–90. doi:10.2174/1381612825666181204120506.
- Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):137–45. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of large vessels and microcirculation — a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):21–5. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние крупных сосудов и микроциркуля-

- ции — новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):21-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-21-25.
13. Liventseva MM, Chernyak SV, Nechesova TA. Characterization of the properties of the vascular wall in arterial hypertension and correction of the revealed violations by the drug "Equator". International Reviews: Clinical Practice and Health. 2015;6(18):79-87. (In Russ.) Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений препаратом "Экватор". Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015;6(18):79-87.
 14. Kobalava ZD, Kotovskaya YV. Telomeres and arterial hypertension: pathophysiology and clinical perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2014;6(77-84). (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Теломеры и артериальная гипертензия: патофизиология и клинические перспективы. Российский кардиологический журнал. 2014;6(77-84). doi:10.15829/1560-4071-2014-6-77-84.
 15. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestations of genetic failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):70-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):70-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-70-77.
 16. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure, Cardiology. 2014;4(4):60-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. 2014;4(4):60-7. doi:10.18565/cardio.2014.4.60-67.
 17. Egorov EE. Telomeres, telomerase, carcinogenesis and a measure of health. Clinical hematology oncology. Basic Research and Clinical Practice. 2010;3(2):184-97. (In Russ.) Егоров Е.Е. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010;3(2):184-97.
 18. Kruglikova AS, Strazhesko ID, Tkacheva ON, et al. The relationship of cardiovascular risk factors and telomere biology with signs of vascular aging. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(3):11-7. (In Russ.) Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):11-7. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-11-17.
 19. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. Hypertension. 2000;36(2):195-200. doi:10.1161/01.hyp.36.2.195.
 20. Balistreri CR, Pisano C, Bertoldo F, et al. Red Blood Cell Distribution Width, Vascular Aging Biomarkers, and Endothelial Progenitor Cells for Predicting Vascular Aging and Diagnosing/Prognosing Age-Related Degenerative Arterial Diseases. Rejuvenation Res. 2019;22(5):399-408. doi:10.1089/rej.2018.2144.
 21. McDonnell BJ, Yasmin, Butcher L, et al. The age-dependent association between aortic pulse wave velocity and telomere length. J Physiol. 2017;595(5):1627-35. doi:10.1113/JP273689.
 22. Zhan Y, Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. Curr Opin Cardiol. 2019;34(3):270-4. doi:10.1097/HCO.0000000000000613.
 23. Benigni A, Corna D, Zoja C, et al. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. J Clin Invest. 2009;119(3):524-30. doi:10.1172/JCI36703.
 24. Tsai IC, Pan ZC, Cheng HP, et al. Reactive oxygen species derived from NADPH oxidase 1 and mitochondria mediate angiotensin II-induced smooth muscle cell senescence. J Mol Cell Cardiol. 2016;98:18-27. doi:10.1016/j.jmcc.2016.07.001.
 25. Patrusev N, Seidel-Rogol B, Salazar G. Angiotensin II requires zinc and downregulation of the zinc transporters ZnT3 and ZnT10 to induce senescence of vascular smooth muscle cells. PLoS One. 2012;7(3):e33211. doi:10.1371/journal.pone.0033211.
 26. Wei T, Huang F, Gao J, et al. Sirtuin 3 Deficiency Accelerates Hypertensive Cardiac Remodeling by Impairing Angiogenesis. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006114. doi:10.1161/JAHA.117.006114.
 27. Liu Y, Wang TT, Zhang R, et al. Calorie restriction protects against experimental abdominal aortic aneurysms in mice. J Exp Med. 2016;213:2473-88. doi:10.1084/jem.20151794.
 28. Gao P, Xu TT, Lu J, et al. Overexpression of SIRT1 in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling and hypertension in mice. J Mol Med. 2014;92:347-57. doi:10.1007/s00109-013-1111-4.
 29. Li DJ, Huang F, Ni M, et al. $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Relieves Angiotensin II-Induced Senescence in Vascular Smooth Muscle Cells by Raising Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Dependent SIRT1 Activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1566-76. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307157.
 30. De Cavanagh EM, Inseña F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309(1):15-44. doi:10.1152/ajpheart.00459.2014.
 31. Fu C, Li B, Sun Y, et al. Bradykinin inhibits oxidative stress-induced senescence of endothelial progenitor cells through the B2R/AKT/RB and B2R/EGFR/RB signal pathways. Oncotarget. 2015;6(28):24675-89. doi:10.18632/oncotarget.5071.
 32. Dong R, Xu X, Li G, et al. Bradykinin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocytes senescence via regulating redox state. PLoS One. 2013;8(10):e77034. doi:10.1371/journal.pone.0077034.
 33. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. J Hypertens. 2005;23(1):97-104. doi:10.1097/00004872-200501000-00018.
 34. Feng X, Wang L, Li Y. Change of telomere length in angiotensin II-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan. Mol Med Rep. 2011;4(2):255-60. doi:10.3892/mmr.2011.436.
 35. Pérez-Rivero G, Ruiz-Torres MP, Rivas-Elena JV, et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production. Circulation. 2006;114(4):309-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611111.
 36. Donnini S, Terzuoli E, Ziche M, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes endothelial cell survival through nitric-oxide synthase, fibroblast growth factor-2, and telomerase cross-talk. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2010;332:776-84. doi:10.1124/jpet.109.159178.
 37. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension. 2006;48(1):80-6. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.763478c.
 38. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. Coron Artery Dis. 2009;20(6):409-14. doi:10.1097/MCA.0b013e3283283fa9b8.
 39. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. The relationship between risk factors for cardiovascular disease and leukocyte telomere length. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(3):52-7. (In Russ.) Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У. и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(3):52-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-52-57.
 40. Baumann M, Janssen BJ, Hermans JR, et al. Transient AT1 receptor-inhibition in prehypertensive spontaneously hypertensive rats results in maintained cardiac protection until advanced age. J Hypertens. 2007;25:207-15. doi:10.1097/HJH.0b013e3280102bfb.
 41. Baumann M, Bartholome R, Peutz-Kootstra CJ, et al. Sustained tubulo-interstitial protection in SHR by transient losartan treatment: an effect of decelerated aging? Am J Hypertens. 2008;21(2):177-82. doi:10.1038/ajh.200730.
 42. Zhou H, Huang B, Du J, Wang L. Role of the JAK2/STAT pathway and losartan in human glomerular mesangial cell senescence. Mol Med Rep. 2010;3(3):393-8. doi:10.3892/mmr.00000270.
 43. Kobayashi K, Imanishi T, Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model. Hypertens Res. 2006;29(6):449-55. doi:10.1291/hyres.29.449.
 44. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in the control of blood pressure in patients with osteopenia. Cardiology. 2018;58(S7):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018;58(S7):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
 45. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. J Hum Hypertens. 2004;18(9):669-75. doi:10.1038/sj.jhh.1001676.
 46. Podzolkov VI, Bragina AE, Gladysheva EA. The role of moxonidine in combined antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2008;4:37-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Гладышева Е.А. Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2008;4:37-9. doi:10.18705/1607-419X-2007-13-4-246-249.
 47. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet. 2005;366(9486):662-4. doi:10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
 48. Semenkina AA. Possibilities of Using Indices of Vascular Wall Function as Markers of Negative Metabolic Effects of Treatment With Thiazide Diuretics in Patients With Essential Hypertension. Ter Arkh. 2007;79(4):31-8. (In Russ.) Семенкина А.А. Возможности использования показателей функции сосудистой стенки в качестве маркеров негативных метаболических эффектов лечения тиазидными диуретиками больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2007;79(4):31-8.
 49. Semenkina AA, Zhenatov AB, Zhivilova LA, et al. Direct Comparison of Endothelial and Metabolic Effects of Perindopril Combination With Indapamide Retard or Hydrochlorothiazide. Kardiologiya. 2014;54(11):25-9. (In Russ.) Семенкина А.А., Женазов А.В., Живилова Л.А. и др. Прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или гидрохлоротиазидом. Кардиология. 2014;54(11):25-9. doi:10.18565/cardio.2014.11.25-29.