

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

Развитие и прогрессирование атеросклероза в большинстве случаев происходит на протяжении десятилетий и на ранних стадиях не всегда имеет клинические проявления. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что длина теломер отражает суммарную степень повреждения ДНК факторами, которые ответственны за развитие атеросклероза и его осложнений. Скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 84–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-84-89>

Ключевые слова: атеросклероз, теломеры, клеточное старение, окислительный стресс.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, заместитель директора по научной и лечебной работе, Шепель Р.Н.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, АФК — активные формы кислорода, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИР — инсулинорезистентность, МАУ — микроальбуминурия, омега-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные кислоты, п.н. — пары нуклеотидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, т.п.н. — тысяч пар нуклеотидов.

Рукопись получена 16.06.2015

Рецензия получена 11.07.2015

Принята к публикации 20.07.2015

TELOMERE LENGTH AND ATHEROSCLEROSIS

Drapkina O. M., Shepel R. N.

The development and progression of atherosclerosis in most cases takes decades, and at early stages does not present clinically. Multiple studies results witness that telomere length reflects total grade of DNA damage by the factors that are responsible for atherosclerosis and its complications. Velocity of telomeres shortening increases even before the disease onset that may play diagnostic and predictive role.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 84–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-84-89>

Key words: atherosclerosis, telomeres, cellular ageing, oxidative stress.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

2015г назван Национальным годом Борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Действительно, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и их осложнения по-прежнему представляют большую проблему не только в России, но и во всем мире. В большинстве случаев причиной ССЗ служит атеросклероз. Становится очевидным, что в борьбе с заболеваниями ССС и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг доклинических форм атеросклероза и эффективную медикаментозную и немедикаментозную терапию его клинических проявлений.

В то же время появляются новые данные о патогенезе атеросклероза, анализ которых, возможно, найдет отражение в подходе к лечению данной группы пациентов. Атеросклероз представляется возраст-ассоциированным заболеванием [1]. Можно сделать вывод о том, что преждевременное биологическое старение (которое обычно отличается от показателей хронологического старения) вносит свой вклад в патогенез атеросклероза. Это подтверждают результаты клинических исследований, свидетельствующие о том, что в стабильных атеросклеротических бляш-

ках присутствует небольшое количество старых клеток, в то время как в осложненных атеросклеротических бляшках происходит депонирование старых клеток [2]. Укорочение теломер служит триггерным биологическим механизмом, который объясняет клеточное старение.

Структура и функции теломерного комплекса

Теломеры представляют собой концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т — тимин, А — аденин, G — гуанин) [3]. Та цепь ДНК, которая обогащена остатками гуаниловой кислоты, называется G — богатой цепью, а комплементарная цепь ДНК, которая обогащена остатками цитидиловой кислоты, получила название C-богатой цепи. Теломеры заканчиваются однонитевым нависающим 3'-концом, который, образуя T-петлю, прилегает к двунитчатому участку теломеры, формируя D-петлю. В то время как молекула ДНК несет генетический код и имеет длину около 100 млн пар нуклеотидов, длина теломер в нормальных соматических

клетках у человека составляет от 5 до 15 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) [4]. В процессе репликации клеток, из-за проблемы концевой репликации, при каждом делении происходит укорочение теломер на 100–200 пар нуклеотидов (п.н.), что приводит к прогрессирующему укорочению последних. В тот момент, когда в соматической клетке длина теломер достигает критической отметки (менее 2 т.п.н.), наступает резкое изменение метаболизма клетки (происходит нарушение репликации ДНК, запускаются механизмы клеточного сенесенса и апоптоза), за которыми следует гибель клетки. Это влечет за собой морфологические и функциональные изменения, которые с возрастом приводят к снижению функций органов и систем (например, старение эндотелиальных клеток в атеросклеротических бляшках).

У человека концевые участки канонических теломер (удлиняющихся теломеразой) в отличие от других областей ДНК, для которых характерна нуклеосомная организация, имеют ненуклеосомную организацию. Ненуклеосомная организация характерна для небольшого количества теломерных последовательностей, которые расположены в терминальной части теломерной ДНК. Все остальные теломерные последовательности, расположенные в направлении к центромере, имеют нуклеосомную организацию [5]. Таким образом, в состав теломер, помимо нуклеотидной последовательности, входят специфически связанные белки.

Комплекс shelterin состоит из 6 связанных с теломерами белков, которые защищают теломеры от действия нуклеаз и слияния друг с другом: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1), TRF2 (Telomere repeat binding factor 2), TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2), RAP1 (Rap80-associated protein), POT1 (Protection of telomeres), TPP1 (Telomere protected protein 1) [6]. Так формируется нуклеопротеиновый комплекс, который выполняет защитную функцию посредством влияния на активность теломеразы и собственно структурной протекции теломер.

Кроме вышеперечисленных, существуют вспомогательные белки, которые периодически оказывают влияние на теломеры и не находятся в постоянной связи с последними (белки, не входящие в состав шелтерин): белок защиты теломер 1 (POT1), трипептидилпептидаза I, ядерный белок II, Ku 70/86, поли-АДФ-рибозаполимераза-1 (PARP-1) и др. [7]. Белки, не входящие в состав комплекса шелтерин, оказывают влияние на контроль длины теломер и защищают ДНК от повреждений.

Помимо комплекса шелтерин, за стабильность теломер отвечает комплекс из трех белков CST (CST1-STN1-TEN1). Комплекс CST регулирует репликацию теломер и активность теломеразы (истощение комплекса CST ассоциируется с увеличением активности теломеразы).

Говоря о концевых участках хромосом, следует отметить, что теломеры могут существовать в двух

состояниях: в “закрытом” (защищенном) и “открытом” [8]. При “открытом” состоянии фермент теломераза осуществляет восстановление длины теломер, “закрытое” состояние необходимо для сохранения целостности геномного материала (доступ теломеразы заблокирован). Теломераза, которая функционально является обратной транскриптазой, синтезирует повторяющиеся нуклеотидные звенья, из которых состоит G-богатая цепь теломерной ДНК.

Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых: сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом [5], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [9], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [10], влияние на экспрессию генов [11], определение репликационного потенциала клетки [12] и многие другие.

Различные факторы, оказывая влияние на теломеры, могут способствовать уменьшению или увеличению (сохранению) длины теломер. Среди основных факторов, влияющих на длину теломер, можно выделить следующие:

- a) недорепликация концов теломер при каждом делении клетки;
- b) окислительный стресс — окислительные повреждения ДНК, которые возникают преимущественно в теломерных участках ДНК;
- c) специфические экзонуклеазы — способствуют деградации РНК-праймеров, участвующих в процессах репликации ДНК;
- d) дефицит Rad 54, который участвует в репарации ДНК;
- e) гистоны: метилирование гистонов H3 и H4 уменьшает активность теломеразы [13].

Среди факторов, которые поддерживают длину теломер, можно выделить:

- a) влияние теломеразы: помимо собственно уровня и активности фермента в клетке следует отметить важную роль большого числа ассоциированных белков, которые стимулируют или ингибируют активность теломеразы в клетке [14];
- b) процесс рекомбинации теломер, который получил название альтернативного удлинения теломер (англ. alternative lengthening of telomeres, ALT) — при 10% онкологических заболеваний сохранение длины теломер осуществляется именно этим путем [15].

Если анализировать механизмы, ведущие к укорочению теломер, а, следовательно, и к старению, то наиболее значимыми (среди всех известных на данный момент) являются проблема концевой репликации и окислительный стресс. Укорочение теломер из-за проблемы концевой репликации относительно

небольшое и происходит постоянно в каждой клетке независимо от длины теломер, в то время как укорочение теломер, индуцированное окислительным стрессом, пропорционально длине теломеров, т.к. более длинные теломеры чаще поражаются свободными радикалами [16, 17].

Окислительный стресс, атеросклероз и длина теломер

Окислительный стресс служит общим патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие возраст-ассоциированных заболеваний и прогрессирование старения [18, 19]. При высоком локальном уровне активных форм кислорода (АФК) их биологические эффекты заключаются в прямом окислительном воздействии на все компоненты клетки (включая белки, липиды и ДНК), что ведет к инициации цепных химических реакций, таких как перекисное окисление липидов, происходящее, в основном, внутри бислоя мембран, ядер и митохондрий.

Кроме того, АФК инициируют процессы, вовлеченные в атерогенез, посредством:

- оксида азота (NO): АФК служат основной причиной снижения биодоступности NO, который играет ключевую роль в поддержании нормальной функции эндотелия, эластичности артерий, стимулировании процессов расширения и расслабления сосудов, препятствии адгезии тромбоцитов и лейкоцитов;

- NADPH-оксидазы: ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, в результате чего образуется свободный супероксид радикал. При взаимодействии с NO образуется пероксинитрит, который агрессивно поражает эндотелий. Взаимодействуя с нитритами и белками, пероксинитрит разрушает их, концентрация NO в эндотелиальных клетках снижается, в результате чего последние становятся более уязвимыми;

- ксантинооксидазы: фермента, который превращает пурины в мочевую кислоту и восстанавливает кислород до супероксида.

В то же время следует отметить негативное влияние окислительного стресса на ДНК. Высокое содержание гуанина в теломерах (GGG-участки) делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, т.к. АФК избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе [18]. Этому есть несколько объяснений: а) гуанин является наиболее легко окисляемым основанием ДНК — его окислительный потенциал ниже, чем у остальных трех оснований (аденин < цитозин < тимин); б) гуанин имеет высокую реакционную способность, что обусловлено его структурой. Именно поэтому электроны, расположенные на 5'-GG-цепи в первую очередь подвергаются окислению; с) АФК имеют различные окислительно-восстановительные потенциалы, которые

могут определять специфичность окисления. Например, свободные гидроксильные радикалы вызывают повреждение ДНК без заметной специфичности, в то время как бензолоксильные радикалы оказывают избирательное повреждение 5'-GG-цепи теломер.

Теломеры и факторы риска атеросклероза

Курение. Между табакокурением и оксидативным стрессом существует прямая корреляционная связь [20]. Именно этим можно объяснить результаты многочисленных исследований, которые свидетельствуют о меньшей длине теломер у лиц, которые курят табак.

Valders AM, et al. установили, что женщины, которые никогда не курили, имеют большую длину теломер по сравнению с курящими [21]. При этом у курящих женщин длина теломер уменьшается пропорционально количеству выкуренных сигарет — каждая пачка выкуренных сигарет эквивалентна потере 5 п.н. (или 18% от среднегодовой потери) длины теломер.

Morla M, et al. определяли связь между курением и скоростью укорочения теломер среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [22]. С этой целью в исследование было включено 76 мужчин, из них: 26 человек — никогда не курили; 24 человека — курили, но имели нормальные показатели функции легких; 26 человек — больные ХОБЛ. Возраст участников исследования от 40 до 75 лет. Установлено, что лица, которые курят табак (вне зависимости от наличия или отсутствия признаков ХОБЛ) имеют меньшую длину теломер в сравнении с некурящими пациентами.

Результаты 10-летнего исследования под руководством J. Huzen также свидетельствуют о том, что курение способствует укорочению теломер [23]. При изучении 16 783 образцов ДНК у 8074 участников в возрасте от 39 до 60 лет было установлено, что активное курение является основным независимым фактором, определяющим скорость истощения теломер. Кроме того, значительную роль (но в меньшей степени) играют компоненты метаболического синдрома (показатель окружности талии, уровень глюкозы в крови, уровень холестерина ЛПВП).

Артериальная гипертензия. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что существует связь между длиной теломер и уровнем артериального давления, при этом укорочение теломер, вызывая изменения фенотипической экспрессии в клетках сосудов, может способствовать развитию гипертонии [24].

Подтверждением вышесказанному являются результаты исследования под руководством E. Jeanclous, в котором принимали участие 98 здоровых близнецов в возрасте от 18 до 44 лет [25]. Было установлено, что показатели пульсового давления обратно коррели-

ругуют с длиной теломер. Более того, корреляция длины теломер и пульсового давления была независима от пола, т.е. с высокой вероятностью можно предположить, что оба параметра имеют наследуемый характер. Кроме того, установлена положительная корреляционная связь между длиной теломер и диастолическим артериальным давлением и отрицательная — с систолическим артериальным давлением, что подтверждает отрицательную связь между длиной теломер и пульсовым давлением.

Группа ученых во главе с А. Venetos получили подобные результаты — у 120 мужчин и 73 женщин (возраст 56 ± 11 лет), которые не принимали антигипертензивные препараты, длина теломер достоверно коррелировала со скоростью пульсовой волны и у мужчин, и у женщин, а показатели пульсового давления коррелировали с длиной теломер только у мужчин [26].

Ожирение. Не вызывает сомнения, что ожирение тесно связано с риском развития ССЗ. Пациент с избыточной массой тела обычно имеет такие факторы риска, как гипертония, метаболический синдром, дислипидемия. Жировая ткань является источником АФК, провоспалительных цитокинов и множества биоактивных молекул (в том числе ангиотензиногена, лептина, адипонектина, резистина и PAI-1), которые оказывают влияние на функцию и структурную целостность ССС [27]. Вышеперечисленные молекулы нарушают обмен глюкозы, систему свертывания крови, эндотелиальную функцию и показатели артериального давления, что, в конечном счете, ускоряет развитие атеросклероза.

Ретроспективный анализ Heart Study Bogalusa показал, что увеличение веса связано с увеличением скорости истощения теломер [28]. В исследовании Valdes AM, et al. с участием 1 122 здоровых женщин-близнецов (средний возраст — 47 лет) было установлено, что у женщины-близнеца с ожирением теломеры имеют длину на 240 п.н. меньше, чем у близнеца, который не страдает ожирением [21]. Авторы предположили, что данная связь может быть объяснена не значением индекса массы тела, как такового, а повышенным уровнем лептина (который связан с активацией транскрипционного фактора NF- κ B) у участников с признаками ожирения.

Сахарный диабет. Ожирение является только началом каскада физиологических событий, которые ведут к различным ассоциированным с возрастом заболеваниям, включая сахарный диабет (СД). В настоящее время известно, что гипергликемия, даже на стадии предиабета (нарушении толерантности к глюкозе), увеличивает окислительный стресс и, в конечном счете, приводит к клеточному старению [29]. Клеточное старение и апоптоз происходят не только в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, но и в эндотелиальных клетках-предшественниках [30]. Именно поэтому СД 2 типа необхо-

димо рассматривать не только как фактор риска развития ССЗ, но и как фактор, способствующий преждевременному старению.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что существует обратная корреляционная связь между наличием СД 2 типа и короткими теломерами [31-33]. Olivieri F, et al. удалось установить, что у пациентов с СД 2 типа длина теломер связана с продолжительностью диабета: пациенты с 10-летним “стажем” и более имеют меньшую длину теломер по сравнению с пациентами с более короткой продолжительностью диабета [34]. Кроме того, авторы исследования предположили, что длина теломер может использоваться в качестве маркера общего состояния пациентов — лейкоциты пациентов, которые имеют осложнения СД 2 типа, обладают меньшей длиной теломер по сравнению с группой контроля. А группа ученых во главе с F. Fyhrquist предложили использовать длину теломер в качестве независимого предиктора прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа [35].

Более короткая длина теломер отмечается у пациентов с сочетанием предиабета/диабета и атеросклеротических заболеваний по сравнению со случаями изолированного наличия СД или ССЗ. Olivieri F, et al. показано, что меньшую длину теломер имели пациенты, страдающие СД, которые перенесли инфаркт миокарда, в сравнении с теми, кто болеет СД, но не имеет в анамнезе инфаркт миокарда [34]. В другом исследовании подобная ситуация прослеживается в отношении микроальбуминурии (МАУ): длина теломер была меньше у пациентов с СД 2 типа и МАУ, чем у пациентов с СД 2 типа и без МАУ [36]. Однако в данной ситуации необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с СД 2 типа отмечаются высокие показатели сосудистой жесткости, которые могут объяснять меньшую длину теломер в указанной группе. Меньшая длина теломер отмечалась и у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими бляшками, по сравнению с теми, кто не имел последних [37].

Инсулинорезистентность. Наличие инсулинорезистентности (ИР) оказывает негативное влияние на функцию эндотелия. Эта связь объясняется влиянием инсулина на митогенез. В условиях гипоксии избыток инсулина способствует секреции различных факторов роста и цитокинов, что приводит к патологическому сосудистому ремоделированию сосудов (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению интимы-медиа), развитию атеросклероза и увеличению скорости сосудистого старения.

В крупном популяционном исследовании была установлена обратная корреляционная связь между длиной теломер и ИР [30]. ИР тесно связана с хроническим воспалением и окислительным стрессом, которые влияют на длину теломер. Это подтвердили результаты Фремингемского исследования, которые

свидетельствовали о том, что уменьшение длины теломер у пациентов с артериальной гипертонией в большей степени ассоциировано с ИР [38]. Группа ученых во главе с О. Al-Attas также подтвердили наличие связи между длиной теломер лейкоцитов и резистентностью к инсулину. В исследовании приняли участие арабы среднего возраста (мужчины и женщины) с/без сахарного диабета [39]. Длина теломер обратно коррелировала с уровнем инсулина натощак и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, причем индекс НОМА-IR оказался наиболее значимым предиктором длины теломер у мужчин.

Влияние ИР прослеживается и на активности фермента теломеразы — у 47 пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе активность теломеразы была значительно ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [40].

Способы защиты от клеточного старения

Медикаментозная и немедикаментозная терапия клинических проявлений атеросклероза косвенно может влиять и на процессы клеточного старения.

Среди немедикаментозных методов следует отметить активный образ жизни и высокий уровень физической активности, здоровое питание и снижение потребления поваренной соли [41, 42].

В исследовании Cherkas LF, et al. было доказано, что малоподвижный образ жизни (в дополнение к курению, высокому индексу массы тела и низкому социально-экономическому статусу) оказывает влияние на длину теломер и может ускорить процесс старения [43]. В исследование были включены 2401 близнец из Англии (2152 женщины и 249 мужчин в возрасте от 18 до 81 года). Оказалось, что длина теломер у более активных участников была на 200 нуклеотидов больше, чем у менее активных (7,1 и 6,9 килобазы, соответственно).

Аналогичные результаты получены в исследовании J. Krauss, et al., которые проанализировали длину теломер у больных 944 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца [44]. Длина теломер у лиц с низким уровнем физической активности была меньше, чем у лиц с высоким уровнем физической активности (5349±3781 п.о. и 5566±3829 п.о., соответственно).

Долго оставался неясным вопрос, насколько полезны в долгосрочной перспективе многократные и регулярные аэробные физические упражнения на сверхвыносливость (например, бег на длинные дистанции в марафоне). С этой целью были обследованы 67 участников марафонов [45]. После поправки на возраст, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеры воспаления (С-реактивный белок, IL-6, лептин, Е-селектин и др.) удалось установить, что у марафонцев длина теломер была на 11% больше ($T/S=3,5\pm 0,68$), чем в контрольной группе ($T/S=3,1\pm 0,41$).

Немаловажным является вопрос рационального питания, в частности, достаточный уровень в рационе омега-3 полиненасыщенных кислот (омега-3 ПНЖК). Присутствие в рационе достаточного количества омега-3 ПНЖК ассоциируется с низким уровнем F2-изопропанов (стандартный индикатор системного окислительного стресса), а также с более высоким уровнем антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксид дисмутаза), что снижает выраженность окислительного стресса [46].

Особого внимания заслуживают лекарственные препараты, которые назначаются для лечения заболеваний ССЗ.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), как известно, обладает антитромботическим и противовоспалительным эффектами. Помимо этого, АСК уменьшает синтез диметиларгинина, который является эндогенным ингибитором NO-синтазы, тем самым снижая окислительный стресс и скорость старения эндотелиальных клеток [47].

Ингибиторы АПФ (особенно те, которые содержат сульфгидрильную группу), также снижают скорость старения клеток эндотелия путем активации фосфорилирования киназой АКТ и усилением экспрессии NO-синтазы [48].

Некоторые ученые выдвигают гипотезу о том, что увеличение показателей выживаемости кардиологических пациентов, длительно принимающих статины, может быть объяснено воздействием препаратов данной группы на теломеры. Spyridopoulos I, et al. доказали, что статины способны повысить миграционную способность эндотелиальных клеток-предшественниц посредством влияния через TRF2-белок, входящий в состав шелтерин-комплекс Т-петли теломер [49].

Заключение

Развитие и прогрессирование атеросклероза в большинстве случаев происходит на протяжении десятилетий и на ранних стадиях не всегда имеет клинические проявления. Анализ отдельных факторов риска атеросклероза не всегда обладает высокой эффективностью. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что длина теломер отражает суммарную степень повреждения ДНК в течение всей жизни человека факторами, которые ответственны за развитие атеросклероза и его осложнений. Скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала клинического заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение — измерение длины теломер в первые годы жизни может указывать на генетическую предрасположенность к ССЗ и служить сигналом к своевременному началу профилактических и лечебных мероприятий (в том числе с использованием новых методов лечения, направленных на задержку клеточного старения путем воздействия на теломеры и/или теломеразу).

Литература

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.
2. Willeit P, Willeit J, Brandstatter A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1649-56.
3. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(1): 70-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015, 14(1): 70-7).
4. Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, et al. Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. *Blood* 2005; 105: 4807-12.
5. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106(6): 661-73
6. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19(18): 2100-10.
7. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet* 2008; 42: 301-34.
8. De Boeck G, Forsyth RG, Praet M, et al. Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms. *J Pathol* 2009; 217: 327-44.
9. Rose A, Patel S, Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta* 2004; 218: 327-36.
10. Pennaneach V, Putnam C D, Kolodner RD. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Microbiol* 2006; 59: 1357-68.
11. Pedram N, Sprung CN, Gao Q, et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol. Cell. Biol* 2006; 26: 1865-78.
12. Olvnik AI. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol* 1973; 41: 181-90.
13. Brouillette SW, Whittaker A, Stevens SE, et al. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis. *Heart* 2008; 94: 422-5.
14. Stewart JA, Chaiken MF, Wang F, et al. Maintaining the end: Role of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation. *Mutat Res: Fundam Mol Mech Mutagen* 2011, doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.08.011.
15. Gilson E, Segal-Bendirdjian E. The telomere story or the triumph of an open-minded research. *Biochimie* 2010; 92: 321-6.
16. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 339-44.
17. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 3074-81.
18. Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1019: 278-84.
19. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
20. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 79-90.
21. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-4.
22. Morla M, Busquets X, Pons J, et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 525-8.
23. Huzen J, Wong LSM, van Veldhuisen DJ, et al. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *Journal of Internal Medicine* 2014; 275(2): 155-63.
24. Drapkina OM, Shepel RN. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial hypertension* 2013; 19(4): 290-8. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013, 19(4): 290-8).
25. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36: 195-200.
26. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-5.
27. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue. *Clin Endocrinol* 2006; 64(4): 355-65.
28. Gardner JP, Shengxu L, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171-7.
29. Su Y, Liu XM, Sun YM, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and pre-diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 877-82.
30. Brodsky SV, Gealekman O, Chen J, et al. Prevention and reversal of premature endothelial cell senescence and vasculopathy in obesity-induced diabetes by ebselen. *Circ Res* 2004; 94: 377-84.
31. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Mohan V. Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 1151-6.
32. Zee RL, Castonguay AJ, Barton NS, et al. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Translational Res* 2010; 155: 166-9.
33. Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 42-50.
34. Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, et al. Leukocyte telomere shortening in elderly Type2DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2009; 206(2): 588-93.
35. Fyhrius F, Tiitu A, Sajonmaa O, et al. Telomere Length and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2010; 267(3): 278-86.
36. Tentolouris N, Nzietchueng R, Cattani V, et al. (2007). White blood cells Telomere Length is shorter in males with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2909-15.
37. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 195: 83-9.
38. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-30.
39. Al-Attas O, Al-Daghri N, Bamakrahmah A, et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr* 2010; 99: 896-9.
40. Daubenmiera J, Linb J, Blackburnb E, et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 917-28.
41. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci* 2011; 120: 427-440.
42. Drapkina OM, Shepel RN. Low sodium diet: pros and cons. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(2): 190-5. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015, 11(2): 190-5).
43. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168: 154-8.
44. Krauss J, Farzaneh-Far R, Puterman E, et al. Physical Fitness and Telomere Length in Patients with Coronary Heart Disease: Findings from the Heart and Soul Study. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e26983. doi:10.1371/journal.pone.0026983
45. Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, et al. Longer Leukocyte Telomeres Are Associated with Ultra-Endurance Exercise Independent of Cardiovascular Risk Factors. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e69377. doi:10.1371/journal.pone.0069377
46. Farzaneh-Far R, Lin J, E. pel ES, et al. Association of marine omega — 3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303: 250-7.
47. Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Tager M, et al. Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1226-32.
48. 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 crosstalk. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332 (3): 776-84.
49. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110: 3136-42.