

## Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике

И.Д. СТРАЖЕСКО, О.Н. ТКАЧЕВА

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Стражеско И.Д. E-mail: istrzhesko@gmail.com

Обсуждаются клеточные и молекулярные механизмы развития морфологических и функциональных изменений артериальной стенки в процессе старения и возможности использования терапии статинами для предупреждения раннего сосудистого старения.

Ключевые слова: ассоциированные с возрастом изменения стенки артерий, жесткость артерий, функция эндотелия, длина теломеров, активность теломеразы, статины.

## Cellular Mechanisms of Morphological and Functional Changes of the Arterial Wall With Age and the Role of Statin Therapy in the Prevention

I.D. STRAZHESKO, O.N. TKACHEVA

Contact information: Strazhesko I.D. E-mail: istrzhesko@gmail.com

We discuss the cellular and molecular mechanisms of morphological and functional changes of the arterial wall in the aging process and the possibility of using statin therapy for the prevention of early vascular aging.

Key words: age-associated changes in the walls of arteries, arterial stiffness, endothelial function in telomere length, telomerase activity, statins.

Успехи медицины за последнее столетие привели к увеличению продолжительности жизни в промышленно развитых странах практически в 2 раза. Ожидается, что к 2025 г. в мире будет насчитываться более 1,2 млрд человек старше 65 лет [1]. Рост численности пожилого населения приводит к росту количества всех ассоциированных с возрастом заболеваний — от сердечно-сосудистых и онкологических до метаболического синдрома и болезни Альцгеймера [1]. При этом рост заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью демонстрирует скачки от 12% среди лиц моложе 40 лет до 38% в возрастной группе 40—60 лет и до 83% среди лиц старше 80 лет.

Очевидно, назрела насущная необходимость более полного понимания молекулярных путей и биологических процессов, лежащих в основе старения, развития ассоциированных с возрастом заболеваний и создания медицинских технологий, оказывающих существенное влияние на поддержание здоровья и благополучие стареющего населения.

Изучение процессов старения затруднено тем, что время наступления и ход развития ассоциированных с возрастом изменений тканей и органов гетерогенны, фенотипические проявления сложны и разнообразны, отсутствуют биомаркеры, оценивающие степень старения на молекулярном и клеточном уровнях. Именно поиск надежных биомаркеров старения организма привел к изучению роли надежных маркеров старения клетки и в целом к изучению процессов клеточного старения как основы старения организма. На этом пути достигнуты серьезные успехи. Доказана безусловная важность в развитии клеточного старения таких процессов, как поддержание целостности генома с помощью аппарата эффективной репарации ДНК и аппарата

антиоксидантной защиты, предупреждение генотоксического стресса, связанного с укорочением теломеров, активацией сигнальных путей p53 и p16, обеспечение надежности митохондриального резерва, обеспечение единства экстрацеллюлярного матрикса и профиля цитокинов, регуляция метаболических изменений, связанных с сигнальным путем фосфатидил-инозитол-3-ОН-киназы (PI3K), активностью сиртуинов [2].

В представленном обзоре мы затронем основные аспекты сосудистого старения на клеточном уровне и возможности предупреждать раннее старение сосудов, используя новые, открытые лишь в последние годы плейотропные эффекты статинов.

**Ассоциированные с возрастом изменения артерий.** Что же такое старение и каковы признаки старения сосудов? Основным проявлением старения служит общее снижение функциональных возможностей различных органов в поддержании базового тканевого гомеостаза и адекватного ответа на физиологические потребности и стресс [2]. На анатомическом и физиологическом уровнях старение связано с уменьшением клеточного состава и неполноценными регенераторными способностями тканей. Именно с этим непосредственно ассоциировано развитие многих, связанных с возрастом состояний (мышечная атрофия, анемия, замедленное заживление ран, сниженный иммунный ответ) и ассоциированных с возрастом болезней, среди которых ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

С возрастом в сосудах происходят изменения, важнейшие из которых — дисфункция эндотелия (ДЭ) и артериосклероз (повышение жесткости артериальной стенки за счет отложения конечных продуктов гликирования и кальцификации). К настоящему времени получено все больше подтверждений тому, что связанные со старением ДЭ, утолщение и повышение жесткости сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует

© Коллектив авторов, 2015

© Кардиология, 2015

Kardiologiya 2015; 7: 89—96

ет началу или прогрессированию заболевания сосудов [3]. Чем сильнее выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развиваются атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения. Некоторые исследователи предполагают, что старение является движущей силой в процессе развития изменений в артериях. Возрастные изменения сосудов образуют альянс с факторами риска развития ССЗ, тем самым существенно повышая риск их развития [3].

Хорошее функционирование артерий в наибольшей степени зависит от состояния эндотелия. Он контролирует практически все процессы, протекающие в артериях, и больше всего страдает с возрастом. В норме повреждение эндотелия в результате хронического воспаления и окислительного стресса должно сопровождаться его восстановлением. Эта функция лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК). Именно они обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. Эндотелиальные клетки происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и эндотелиальным клеткам [4]. ЭПК представлены несколькими фенотипически различными субпопуляциями, у которых был единый источник — костный мозг и общие свойства — способность дифференцироваться в эндотелиоциты и участвовать в ангиогенезе [5]. Мобилизация ЭПК происходит в ответ на гипоксию и повреждение тканей в результате выработки цитокинов и хемоаттрактантов, стимулирующих ангиогенез и репарацию эндотелия [6]. Однако если в условиях острого повреждения количество ЭПК растет, то при хронических дегенеративных состояниях, каковым является старение, число этих клеток уменьшается [7, 8]. Вследствие этого репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой потребностью в них, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные о том, уменьшается ли при старении число ЭПК [9] или же страдает их функция [10]. В любом случае при старении страдают неоангиогенез и репарация эндотелия.

Кальцификация сосудов, одна из главных причин повышения их жесткости, впервые была обнаружена около 100 лет назад [11], а кальцификация коронарных артерий — около 50 лет назад [12]. Кальцификация может независимо затрагивать как интиму, так и медию сосуда. В ходе ряда исследований было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцификации сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название кальцификационного парадокса [13]. Одним из ключевых участников парадокса кальцификации считается остеопрогерин. В экспериментах на грызунах показано, что генетически обусловленный его дефицит сопровождается снижением плотности костной ткани и выраженной кальцификацией меди [14]. Бисфосфонаты, наоборот, увеличивают массу кости и замедляют кальцинирование сосудов [15]. Как отмечалось, основным механизмом медиакальциноза считается фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток (ГМК) и эндотелиальных клеток. ГМК в условиях гиперфосфатемии могут превращаться в остеобласт-подобные

клетки, экспрессирующие маркеры остеогенеза [16]. Свой вклад в кальцинирование вносят и расположенные субэндотелиально стволовые прогениторные клетки — перициты. В 80-х гг. XX века было показано, что перициты могут дифференцироваться в остеопрогениторные клетки и участвовать в формировании костей черепа [17]. Несколькими годами позже была отмечена способность перицитов претерпевать остеобластную трансформацию и способствовать кальцификации в ходе развития атеросклероза [18].

В последние годы появляется все больше данных о роли мутантного белка преламина А (прогерина) в развитии кальцификации артерий.

**Прогерин и кальцификация артерий.** Важным маркером генетического старения клетки, который участвует в старении артериальной стенки, усилении ее кальцификации, является белок прогерин. Существенный прогресс в нашем понимании механизмов нарушения функции стволовых клеток и старения артериальной стенки был достигнут в результате изучения болезней преждевременного старения, таких как синдром Вернера и синдром Хатчинсона—Гилфорда. Пациентов с синдромом Хатчинсона—Гилфорда поражает раннее и неумолимое старение. Они погибают в среднем в возрасте 13 лет от сосудистой катастрофы (инфаркта миокарда и инсульта) [19]. Гистологически этот синдром характеризуется потерей ГМК в меди и выраженными атеросклерозом и фиброзом [20]. Синдром развивается вследствие мутации в гене *LMNA*, кодирующем ламин А, который необходим для поддержания нормальной структуры ядра клетки. При описанной выше мутации он не образуется, а накапливается его предшественник преламина А. Мутантный преламина А (прогерин) не может подвергнуться финальному ферментативному расщеплению с образованием активного ламина А и остается постоянно фарнезилированным. Преламина А ускоряет старение ГМК, вызывая митотические нарушения и повреждение ДНК. Кроме того, он способствует остеогенной дифференциации ГМК, что приводит к их кальцификации и аккумуляции липидов [21]. Показано, что не только клетки пациентов с наследственной прогерией, но и ГМК здоровых пожилых людей в возрасте 81—96 лет способны экспрессировать прогерин с развитием дисфункции ядра, как это наблюдается при синдроме Хатчинсона—Гилфорда [22]. Неудивительно, что в последнее время преламина А признан маркером старения артерий у человека [23].

**Клеточное старение.** Считается, что в развитии старения артериальной стенки ведущую роль играет старение образующих ее клеток.

Старение клетки — это ее неспособность к пролиферации (дальнейшему делению) и репарации повреждений при сохранении метаболической активности. По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения (снижение пролиферативного потенциала ткани и вследствие этого нарушение регенерации, истощение пула стволовых клеток), который приводит к дегенеративным нарушениям. Метаболическая активность сенесцентных клеток связана с секрецией воспалительных цитокинов и металлопротеиназ, разрушающих межклеточный матрикс и приводящих к развитию хронического вялотекущего воспаления. Кроме того, секреторная эпителиальная фактор роста, старые клетки

также стимулируют пролиферацию и малигнизацию соседних клеток [24].

Старение клетки — следствие остановки клеточного цикла — времени существования клетки от деления до деления. Он регулируется разными для каждой стадии циклин-зависимыми киназами, которые активируются циклинами, а инактивируются ингибиторами. Регуляция клеточного цикла обеспечивает синтез ДНК как можно с меньшим числом ошибок. Если в одной из 4 «контрольных точек» цикла обнаруживаются ошибки, то клеточный цикл останавливается и происходит репарация ДНК. После успешной репарации клеточный цикл продолжается. Если репарация прошла неправильно, клетка погибает в результате апоптоза. Остановку клеточного цикла в фазе G1 осуществляет белок p53, действующий через ингибитор циклинзависимой киназы p21. P53 называют «стражем генома», так как он активируется при повреждениях ДНК. Тогда функция его заключается в удалении из пула делящихся клеток, тех, которые являются потенциально онкогенными. Активация p53, таким образом, приводит к остановке роста, началу старения и апоптозу клеток, в первую очередь стволовых/прогениторных.

Клеточное старение может наступить не только в результате прямого и непрямого повреждения ДНК, которое упоминалось ранее, но и в результате истощения репликативного потенциала (репликативное клеточное старение). Феномен старения клеток был впервые открыт в 1961 г. Леонардом Хейфликом на культуре фибробластов. Было показано, что клетки в культуре фибробластов человека живут ограниченное время и способны удваиваться примерно  $50 \pm 10$  раз. Это число стали называть лимитом Хейфлика.

Как в случае повреждения ДНК, так и при развитии репликативного клеточного старения главную роль играет укорочение теломеров [25].

**Теломеры и их роль в клеточном старении.** Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся (1000—2000 раз) нуклеотидных последовательностей (5'-TTAGGG-3'), что обеспечивает общую длину теломеров (ДТ) до 15 тыс. нуклеотидных пар (т.н.п.) на каждую хромосому. На 3'-конце теломеры имеют длинный одноцепочечный участок ДНК (150—200 нуклеотидов), образующий петлю по типу лассо — Т-петлю.

На этом участке с теломерами связано несколько белков (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, TPP1, Rap1), образующих защитный «колпачок» — шелтериновый комплекс. Именно шелтерин, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, участвует в поддержании стабильности генома. При снятии «шелтериновой защиты», критическом укорочении теломеров (что наблюдается в сенесцентных клетках) говорят о развитии дисфункции теломеров. В этом случае кончики хромосом могут «слипаться», подвергаться хромосомным абберациям, что чаще всего приводит к злокачественным новообразованиям [26]. Незащищенные концы хромосом воспринимаются клеткой как повреждение генетического материала, в результате чего активируется репарация ДНК.

В норме каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломеров. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом. После того, как длина тело-

мерной ДНК становится угрожающе низкой, клетка прекращает делиться и входит в состояние сенесцентности.

ДТ поддерживает фермент теломеразы, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы. Предположение о существовании механизма поддержания длины теломеров первым в мире высказал А.М. Оловников. В 1984 г. такой фермент был открыт Кэрл Грейдер и назван теломеразой, а в 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грэйдер и Д. Шостак за открытие этого фермента и цикл работ по изучению теломеров и теломеразы была присуждена Нобелевская премия.

Высокая активность теломеразы (АТ) наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, АТ падает и их теломеры начинают укорачиваться с каждым делением, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. АТ обнаруживается в таких «смертных» клетках, как макрофаги и лейкоциты.

Дисфункция теломеров, которая происходит при их укорачивании либо нарушении работы шелтерина, активирует белок p53 и запускает описанные выше механизмы клеточного старения и апоптоза [1]. Другим последствием активации p53, связанным с преждевременным старением, атрофией тканей, уменьшением резервов стволовых клеток, является нарушение биогенеза митохондрий.

**Дисфункция теломеров и биогенез митохондрий.** Важнейшим последствием дисфункции теломеров считается нарушение биогенеза и функционирования митохондрий. Митохондрии — «энергетические станции» клеток, перерабатывающие химическую энергию, выделяемую при окислительном фосфорилировании питательных веществ, и запаасающие ее путем образования молекул аденозинтрифосфата (АТФ). В качестве побочных продуктов в процессе окисления образуются активные формы кислорода (АФК), избыток которых способен повреждать клетку, приводить к ее старению. Митохондрии очень чувствительны к различным клеточным стрессорам (окислительный стресс, воспалительный стимул, микробная инфекция), приводящим к их повреждению. Для поддержания энергетического баланса, тканевого гомеостаза и защиты от повреждения, а также адаптации организма к необычным условиям клетка запускает механизмы биогенеза (формирования) новых митохондрий. Биогенез митохондрий — сложный многоступенчатый процесс, который проходит с активным участием 3 протеинов: peroxisomeproliferator-activated receptor gamma-coactivator 1 $\alpha$ - и - $\beta$  (PGC-1 $\alpha$  и  $\beta$ ), nuclear respiratory factors (NRF-1 и 2) и mitochondrial transcription factor A (Tfam). Недавно было показано, что дисфункция теломер, активируя белок p53, на транскрипционном уровне, подавляет активность основных регуляторов биогенеза митохондрий, в первую очередь PGC-1 $\alpha$  и - $\beta$ [27], что приводит к уменьшению образования АТФ и вызывает свойственный старению фундаментальный процесс дефицита энергии [28].

Теломераза играет важную роль и в поддержании нормального функционирования митохондрий. Помимо ядра и цитоплазмы теломераза обнаруживается и в митохондриях. Эта локализация, по мнению ученых, в условиях стресса может оказывать протективное воздействие как на митохондрии, так и на клетку в целом. Теломеразная обратная транскриптаза TERT, находящаяся на митохондриях, в своей последовательности имеет N-концевой домен. Благодаря этой последовательности TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при окислительном стрессе и связываться с митохондриальной ДНК. Наблюдения в некоторых лабораториях показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку АФК и защищает митохондриальную ДНК от повреждения [29].

**Сиртуины и состояние артерий.** Ингибирование белка p53 путем его деацетилирования и активация PGC-1 $\alpha$  происходит под влиянием семейства сиртуинов, из которых наиболее хорошо изучен SIRT 1 [30]. Сиртуины определяют активность множества других (помимо p53 и PGC) связанных с регуляцией клеточного цикла белков, таких как FOXO1, NF- $\kappa$ B, эндотелиальная NO-синтаза, гормон роста. SIRT1 оказывает множественные благотворные воздействия на сосудистую стенку, содействуя пролиферации эндотелия, защищая эндотелиальные клетки от старения [31]. Под влиянием SIRT1 происходит капиллярогенез. При нарушении образования SIRT1 формируются дефектные сосуды, и нарушается индуцированная ишемией неоваскуляризация [32]. SIRT1 уменьшает образование АФК в эндотелиоцитах коронарных артерий [33], по крайней мере, частично защищает эндотелий от вызванного курением окислительного стресса [34], повышает биодоступность оксида азота (NO) в эндотелии, обеспечивая тем самым атеропротективное действие [35]. Благодаря этим своим свойствам SIRT1 является и нейропротектором при аксонопатии, нейродегенеративных состояниях, например, болезни Альцгеймера, при боковом амиотрофическом склерозе [36].

**Теломеры, старение артерий и риск развития ССЗ.** У человека длина теломеров варьируется от 15 т.н.п. при рождении до 5 т.н.п. к концу жизни и на фоне хронических заболеваний. ДТ максимальна у 18-месячных детей, затем она быстро уменьшается (до 12 т.н.п.) к 5-летнему возрасту. После этого скорость укорочения теломеров снижается, увеличиваясь в старости [37]. Основной причиной укорочения теломеров в течение жизни являются хроническое воспаление, окислительный стресс и все состояния, с ними связанные (курение, ожирение, инсулинорезистентность, хронический стресс). Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломеров, а окислительный стресс вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломеров при повторных делениях. В клинической практике ДТ определяется в лейкоцитах, и, по существу, она отражает ДТ в стволовых прогениторных клетках. Поэтому укорочение теломеров отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный окислительный стресс в прогениторных клетках. Именно ДТ и АТ служат показателями функционального состояния стволовых прогениторных клеток [38]. Появляется все больше доказательств того, что низкая АТ и укорочение теломеров являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых кле-

ток и ассоциированной с возрастом дегенерации тканей. Стволовые и прогениторные клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе, в стенке сосуда [39].

Связь ДТ со способностью тканей к репарации повреждений и объясняет то, что ДТ и АТ претендуют на роль универсальных маркеров биологического старения организма и старения сердечно-сосудистой системы. Это находит подтверждение в результатах проведенных исследований. У лиц старше 60 лет была выявлена корреляция между низкой ДТ в лейкоцитах и более высокой смертностью [1]. В крупном когортном исследовании была показана взаимосвязь ДТ не со смертностью, а с продолжительностью периода здоровой жизни [40]. У лиц с более длинными теломерами констатирован более благоприятный профиль здоровья (меньшее число ассоциированных с возрастом заболеваний, лучшие когнитивные функции и липидный состав крови).

Хотя следует признать, что вопрос о взаимосвязи ДТ и АТ со старением сосудистой стенки изучен недостаточно, в ряде работ демонстрируется четкая связь ДТ с жесткостью артериальной стенки, ДЭ [41, 42]. Можно предположить, что взаимосвязь жесткости артерий и биологии теломер опосредована, в том числе, усилением синтеза прогерина на фоне дисфункции теломер. Так, Кан Сао и соавт. показали, что синтез прогерина активизируется на фоне дисфункции теломеров и, наоборот, экспрессия теломеразы приводит к значительному сокращению производства прогерина [43]. Менее однозначны выводы работ, посвященных изучению взаимосвязи ДТ и субклинического атеросклероза. Согласно «теломерной» теории атеросклероза [44], у людей с более короткими теломерами имеется врожденная предрасположенность к раннему старению сосудов с последующим развитием атеросклероза. В то же время Т. De Meyer и соавт. в 2009 г. показали, что субклинический атеросклероз лишь в минимальной степени связан с короткими теломерами [45]. Изучение роли биологии теломер в развитии изменений артериальной стенки может дать ответ на один из самых интригующих вопросов: «Почему маммарная артерия защищена от атеросклероза?». В работах Е. Chang и С.В. Harley [46] *ex vivo* показано, что степень укорочения теломеров в подвздошной артерии была существенно больше, чем в маммарной артерии, и эта разница увеличивалась с возрастом. Коронарные артерии по сравнению с маммарной характеризуются более высокой выраженностью старения эндотелиальных клеток, и этот фенотип старения подвергается обратному развитию на фоне повышения АТ [47].

После проведения нескольких поперечных [48, 49] и продольных [50, 51] исследований достаточно уверенно можно говорить о взаимосвязи биологии теломеров с риском развития и прогнозом ССЗ, причем прогностическая значимость биологии теломеров сохраняется и после учета клинических, эхокардиографических, воспалительных маркеров риска [51]. У людей с более короткими теломерами риск развития ИБС выше [50]. У лиц с ранним развитием ИБС и инфаркта миокарда теломеры короче [48], как и у пациентов с атеросклерозом сонных артерий [52].

При этом АТ может оказаться даже более чувствительным и модифицируемым, чем ДТ, маркером процессов старения и болезни. Обнадеживающие результаты получены как в экс-



периментальных, так и в клинических работах. Повышение АТ *in vitro* способствует увеличению продолжительности жизни клетки и стабильности генома [53]. Снижение АТ, приводящее к укорочению теломеров независимо от хронологического возраста, связано с повышенным риском развития ССЗ [54]. У здоровых женщин не ДТ, а АТ коррелирует с основными факторами риска развития ССЗ [55].

В целом длина теломеров как маркер риска развития ССЗ имеет целый ряд преимуществ, поскольку отражает как врожденную предрасположенность к ускоренному клеточному старению (длина теломеров — наследственная черта), так и накопившийся в течение жизни груз окислительного стресса.

**Статины и процессы клеточного старения.** В поисках путей замедления возникновения ассоциированных с возрастом изменений артерий ученые обратились к изучению возможности влияния на биологию теломеров, в первую очередь АТ. Многочисленные усилия прилагались к поиску модуляторов АТ. В экспериментальных работах исследовались возможности генной терапии [56], специфических стимуляторов теломеразы [57]. Не так давно было показано, что АТ связана с образом жизни и мышления [58–61]. Модификация образа жизни в течение 3 мес, включающая диету с низким содержанием жира, регулярную физическую нагрузку, снижение уровня психоэмоционального стресса, привела к статистически значимому повышению АТ в мононуклеарах. В другом исследовании было показано, что соблюдение средиземноморской диеты также привело к повышению АТ [61]. Важными активаторами теломеразы, как показывают последние исследования, могут оказаться и статины.

Как известно, статины удлиняют продолжительность жизни у низших организмов [62] и снижают общую смертность у человека даже при наличии нормального уровня липидов [63], являются препаратами первого ряда в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Во многом это объясняется плеiotропными, т.е. не связанными с гиполлипидемическими, эффектами статинов. Плеiotропные эффекты наблюдаются во многих типах клеток, включая эндотелиальные, лейкоциты, фибробласты и ГМК [64]. Наиболее изученными плеiotропными эффектами считаются уменьшение степени воспаления сосудистой стенки [65], уменьшение образования внутриклеточных АФК [66], повышение биодоступности NO [67], уменьшение агрегации тромбоцитов [68], стимуляция ангиогенеза [69], модуляция иммунного ответа [70], уменьшение уровня холестерина в мембране эритроцитов — маркера клинической нестабильности при ИБС [71]. Самый последний из открытых плеiotропных эффектов — предупреждение клеточного старения, уменьшение апоптоза в ЭПК, зрелых эндотелиоцитах и ГМК [48, 72, 73]. На нем и остановимся более детально.

Число экспериментальных работ, в которых изучалось влияние статинов на молекулярные механизмы клеточного старения, невелико. Еще в 2003 г. в одном из первых исследований на эту тему сообщалось о способности статинов влиять на процессы старения в ЭПК [72]. Авторы показали, что *ex vivo* инкубация ЭПК в присутствии статинов не только увеличивала их число, но и отдала наступление состояния сенесцентности.

В дальнейшем было показано, что статины влияют практически на все ключевые звенья клеточного старения. Вмешиваясь в транскрипционные механизмы, они влия-

ют на экспрессию многочисленных регуляторов клеточного цикла, включая циклины и ингибиторы клеточного цикла [72]. Статины индуцируют активацию сигнального пути P13K/Akt с последующим усилением экспрессии SIRT1, eNOS, каталазы [74].

Статины эффективно ингибируют кальцификацию в сенесцентных ГМК *in vitro* и поэтому могли бы быть полезны в предупреждении и лечении кальцификации артерий, связанной со старением [75]. Механизм этого влияния неясен, хотя предполагают ведущую роль влияния статинов на сигнальный путь P13K/Akt и синтез преламина А [76]. Показано, что статины предупреждают вызванные накоплением преламина А дефекты в ядре ГМК и связанную с этим ассоциированную с возрастом дисфункцию ГМК [23].

Статины защищают ДНК от повреждения. Главную роль в этом играет их способность уменьшать окислительный стресс, ингибировать пренилирование белков, вовлеченных в повреждение ДНК, блокировать сигнальные пути, запускаемые поврежденной ДНК, и ускорять репарацию поврежденной ДНК [64, 77].

Одним из важнейших плеiotропных эффектов статинов можно считать их способность предупреждать укорочение теломеров как непосредственно, так и поддерживая стабильность шелтеринового комплекса и повышая активность теломеразы. В культуре ГМК лечение аторвастатином замедляет клеточное старение и предупреждает укорочение теломеров независимо от уменьшения степени окислительного стресса [49]. В культуре ЭПК, выделенных у пациентов с ИБС, интенсивная терапия аторвастатином в течение года в отличие от среднеинтенсивной терапии правастатином предупреждала укорочение теломеров [73].

Статины усиливают экспрессию TRF2 — ключевого белка шелтеринового комплекса, повышая степень защищенности теломеров [78]. Аторвастатин усиливает репарацию ДНК, вызывая стабилизацию белка NBS-1, связанного с TRF2 [79].

Статины замедляют репликативное старение клеток за счет повышения активности теломеразы вследствие подавления в эндотелиальных клетках ядерного экспорта TERT [78].

Активация теломеразы у мышей под влиянием статинов замедляла наступление физиологического старения и увеличивала продолжительность жизни [57].

Немногочисленные клинические исследования последних лет подтверждают положительное влияние статинов на ДТ [50, 80]. Одной из основных гипотез является предположение о том, что статины повышают АТ. Возможно, именно изменением активности теломеразы можно объяснить ослабление влияния коротких теломеров на развитие и прогноз ИБС под влиянием статинов и регулярной физической нагрузки [81]. Подтверждением возможности модулировать АТ могут служить работы D. Ornish и соавт., которые показали положительное влияние диеты с низким содержанием жира и физической активности на активность теломеразы [82].

Следует признать, что клинических работ, посвященных влиянию терапии статинами на АТ, практически нет. В единственном найденном нами исследовании V. Vassardi и соавт. [83] показано, что лечение статинами у лиц старше 65 лет было связано с более высокой АТ и более длинными теломерами независимо от таких показателей, как возраст, пол, статус курения, индекс массы тела, выраженность

воспаления, уровень глюкозы, холестерина, артериальное давление. Кроме того, лечение статинами было связано с более медленным укорочением теломеров. Влияние статинов на длину теломеров было опосредовано их влиянием на АТ. На основании полученных данных авторы делают вывод о независимом от других плеiotропных влияний воздействии статинов на биологию теломеров и о том, что теломераза может быть важной мишенью лечения статинами.

## Заключение

Успехи последних научных исследований в области изучения клеточного и сосудистого старения позволяют наметить наиболее перспективные направления развития трансляционного подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Важной задачей представляется

изучение возможностей влияния на процессы клеточного старения, перспектив использования регуляции клеточного старения в терапии ассоциированных с возрастом заболеваний. Наибольший интерес в этой связи представляет регуляция активности теломеразы, которая обладает способностью не только поддерживать длину теломеров, но и оказывать благотворные антиоксидантное и антиапоптотическое действия.

Предварительные результаты наблюдений открывают возможность использования статинов в качестве активаторов теломеразы и эффективных геропротекторов. Для получения более обоснованных заключений в дальнейшем необходимо провести крупные исследования, которые должны показать, могут ли статины считаться целевыми препаратами для профилактики клеточного и сосудистого старения.

## Сведения об авторах:

**ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва**

*Отдел изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний*

Стражеско И.Д. - к.м.н., вед.н.с. отдела.

Ткачева О.Н. - д.м.н., проф., руков. отдела.

E-mail: istrzhesko@gmail.com

## Information about the authors:

**National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia**

*Department study the aging process and prevent age-related diseases*

Strazhesko I.D. – MD, PhD.

E-mail: istrzhesko@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

- Sahin E., Ronald A., De Pinho. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010; 464: 520–528
- Finkel T., Serrano M., Blasco M. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007;448: 767–774.
- 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):93–100. (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;4: 93–100).
- Basak G.W., Yasukawa S., Alfaro A., Halligan S., Srivastava A.S., Min WP. Human embryonic stem cells hemangioblast express HLA-antigens. *J Transl Med* 2009; 7:27.
- Korbling M., Reuben J.M., Gao H. Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized and apheresis-collected endothelial progenitor cells: a novel blood cell component for therapeutic vasculogenesis. *Transfusion* 2006;46:1795–1802.
- Andrassy M., Volz H.C., Igwe J.C., Funke B., Eichberger S.N., Kaya Z., Buss S., Autschbach F., Pleger S.T., Lukic I.K., Bea F. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation* 2008;117:3216–3226.
- Sobrinho T., Hurtado O., Moro M.A., Rodríguez-Yáñez., Castellanos M., Brea M. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke* 2007; 38: 2759–2764.
- Hatada T., Wada H., Nobori T. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:975–979.
- Shimada T., Takeshita Y., Murohara T. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation* 2004;110:1148–1155.
- Spyridopoulos I., Isner J.M., Losordo D.W. Oncogenic ras induces premature senescence in endothelial cells: role of p21(Cip1/Waf1). *Basic Res Cardiol* 2002; 97:117–124.
- Druke T.B. Arterial Intima and Media Calcification: Distinct Entities with Different Pathogenesis or All the Same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1583–1584.
- Blankenhorn D.H., Stern D. Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol Radium the Nucl Med* 1959;81:772–777.
- Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med.* 2009;15(9):405–16.
- Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., Corti R., Badimon J.J. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;937–954.
- Elmariah S., Delaney J.A.C., O'Brien K.D. Bisphosphonate Use and Prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 1752–1759.
- Giachelli C.M. Vascular Calcification: In Vitro Evidence for the Role of Inorganic Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S300–S304.

17. Sato K., Urist M.R. Induced regeneration of calvaria by bone morphogenetic protein (BMP) in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1985;197: 301–311.
18. Demer L.L. A Skeleton in the Atherosclerosis Closet. *Circulation* 1995;92:2029–2032.
19. Hennekam R.C. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet* 2006;140:2603–2624.
20. Olive M., Harten I., Mitchell R., Beers J.K., Djabali K., Cao K., Erdos M.R., Blair C., Funke B. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2010;30:2301–2309.
21. Mounkes L.C., Kozlov S., Hernandez L., Sullivan T., Stewart C.L. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. *Nature* 2003;423:298–301.
22. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 2006;312:1059–1063.
23. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y., McNair R., Tajsic T., Figg N. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010;121:2200–2210.
24. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad Neighbors. *Cell* 2005;120:513–522.
25. Shammass M.A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *CurrOpinClinNutrMetab Care* 2011;14:28–34.
26. Deng Y., Chang S. Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer. *Lab. Invest* 2007;87:1071–1076 .
27. Sahin E., DePinho R.A. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2012;13:397–404.
28. Sahin E., Colla S., Liesa M., Moslehi J., Müller F.L., Guo M., Cooper M., Kotton D. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011;470: 359–365.
29. Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Agaltsov M.V., Tkacheva O.N. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular senescence: their interaction during the vascular ageing. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(3):312–316.
30. (Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(3):312–316).
31. Jaskeloff M., Muller F.L., Paik J.H., Thomas E., Jiang S., Adams A.C. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 2011;469:102–106.
32. Zu Y., Liu L., Lee M.Y., Xu C., Liang Y., Man R.Y., Vanhoutte P.M., Wang Y. SIRT1 promotes proliferation and prevents senescence through targeting LKB1 in primary porcine aortic endothelial cells. *Circ Res* 2010;106:1384–1393.
33. Potente M., Ghaeni L., Baldessari D., Mostoslavsky R., Rossig L. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev* 2007; 21:2644 –2658.
34. Ungvari Z., Labinsky N., Mukhopadhyay P., Pinto J.T., Bagi Z., Ballabh P., Zhang C., Pacher P., Csiszar A. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. *Am J PhysiolHeartCircPhysiol* 2009;297:H1876–H1881.
35. Csiszar A., Labinsky N., Podlutzky A., Kaminski P.M., Wolin M.S., Zhang C. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2008;294:H2721–H2735.
36. Zhang Q.J., Wang Z., Chen H.Z., Zhou S., Zheng W., Liu G., Wei Y.S., Cai H. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res* 2008;80:191–199.
37. Donmez G., Wang D., Cohen D.E., Guarente L. SIRT1 suppresses betaamyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell* 2010;142:320–332.
38. Frenck RW, Blackburn EH, Shannon KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1998;95: 5607–5610.
39. Oeseburg H, Westenbrink BD, de Boer RA, van Gilst W.H. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure. *J Am CollCardiol* 2007;50: 1911–1912.
40. Boytsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013;4:91–97.
41. (Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;4:91–97).
42. Njajou, O. T., Hsueh W.C., Blackburn E.H. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol* 2009;64:860–864.
43. Nilsson P.M., Tufvesson H., Leosdottir M., Melander O. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Translational research* 2013;6:371–380.
44. Jeanclous E., Schork N.J., Kyvik K.O., Kimura M., Skurnick J.H., Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000;36(2):195–200.
45. Kan Cao, Blair C.D., Faddah D.A., Kieckhafer J.E., Olive M., Erdos M.R. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest* 2011;121(7): 2833–2844.
46. Fitzpatrick A. L., Kronmal R.A., Kimura M., Gardner J.P., Psaty B.M., Jenny N.S., Tracy R.P., Hardikar S., Aviv A. Leukocyte Telomere Length and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66A(4):421–429.
47. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Langlois M.R. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *European Heart Journal* 2009;30: 3074–3081.
48. Chang E., Harley C.B. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1995;92:11190–11194.
49. Minamino T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;105:1541–1544.
50. Brouillette S., Singh R.K., Thompson J.R. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2003;23:842–846.
51. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. *ClinSci (Lond)* 2009;116:827–835.
52. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I., Shepherd J. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet* 2007;369:107–114.
53. Farzaneh-Far R., Cawthon R.M., Na B., Browner W.S., Schiller N.B., Whooley M.A. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2008;28:1379–1384.

54. Nzietchueng R., Elfarrar M., Nlaga J., Labat C., Carreaux J.P., Maureira P. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. *J Nutr Health Aging* 2011;15(2):153–156.
55. Zhu X.D., Kuster B., Mann M., Petrini J.H., deLange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. *Nat Genet* 2000; 25: 347–52.
56. Serrano A.L., Andrés V. Telomeres and cardiovascular disease: does size matter? *Circ Res* 2004;94 (5):575–584.
57. Epel E.S., Lin J., Dhabhar F.S. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* 2010;24(4):531–539.
58. Boccardi V., Herbig U. Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. *EMBO Mol Med* 2012;4:685–687.
59. Bernardes de Jesus B., Blasco M.A. Potential of telomerase activation in extending health span and longevity. *Current Opinion in Cell Biology* 2012;24:1–5.
60. Daubenmier J., Lin J., Blackburn E. Changes in stress, eating and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:917–928.
61. Lavretsky H., Epel E.S., Siddarth P. A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;28:57–65.
62. Jacobs T.L., Epel E.S., Lin J. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:664–681.
63. Boccardi V., Esposito A., Rizzo M.R., Marfella R., Barbieri M., Paolisso G. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One* 2013;8:e62781.
64. Spindler S.R., Li R., Dhahbi J.M., Yamakawa A., Mote P., Bodmer R., Ocorr K., Williams R.T., Wang Y., Ablao K.P. Statin treatment increases lifespan and improves cardiac health in *Drosophila* by decreasing specific protein prenylation. *PLoS One* 2012;7:e39581.
65. Taylor F., Ward K., Moore T. H., Burke M., Davey Smith G., Casas J.P., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19: CD004816.
66. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A.M., Recchioni R., Marcheselli F., Procopio A.D., Antonicelli R. Telomere/Telomerase System: A New Target of Statins Pleiotropic Effect? *Current Vascular Pharmacology* 2012;10:216–224.
67. Bu D.X., Griffin G., Lichtman A.H. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:165–70.
68. Hong H., Zeng J.S., Kreulen D.L., Kaufman D.I., Chen A.F. Atorvastatin protects against cerebral infarction via inhibition of NADPH oxidase-derived superoxide in ischemic stroke. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2210–5.
69. Ni W., Egashira K., Kataoka C., Kitamoto S., Koyanagi M., Inoue S., Takeshita A. Anti-inflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Circ Res* 2001;89:415–421.
70. Casani L., Sanchez-Gomez S., Vilahur G., Badimon L. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost* 2005;94:1035–1041.
71. Shen W., Shi H.M., Fan W.H., Luo X.P., Jin B., Li Y. The effects of simvastatin on angiogenesis: studied by an original model of atherosclerosis and acute myocardial infarction in rabbit. *Mol Biol Rep* 2011;38: 3821–3828.
72. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399–1402.
73. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Stakos D., Tentis I.K., Chatzikyriakou S.V. Statin use is associated with a significant reduction in cholesterol content of erythrocyte membranes. A novel pleiotropic effect? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:471–480.
74. Assmus B., Urbich C., Aicher A. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;92: 1049–1055.
75. Satoh M., Minami Y., Takahashi Y., Tabuchi T., Itoh T., Nakamura M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:827–835.
76. Ota H., Eto M., Kano M.R. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2205–2211.
77. Nakano-Kurimoto R., Ikeda K., Uraoka M. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1673–684.
78. Son B.K., Kozaki K., Iijima K., Eto M., Nakano T., Akishita M., Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2007;556:1–8.
79. Wassmann S., Laufs U., Müller K., Konkol C., Ahlborn K., Bäumer A.T., Linz W., Böhm M., Nickenig G. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300–305.
80. 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: 3136–3142.
81. Zhu X.D., Kuster B., Mann M., Petrini J.H., deLange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. *Nat Genet* 2000;25:347–352.
82. Saliques S., Teyssier J.R., Vergely C., Lorgis L., Lorin J., Farnier M., Donzel A. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy. *Atherosclerosis* 2012; 219:753–760.
83. Gleichmann U., Gleichmann U.S., Gleichmann S. From cardiovascular prevention to anti-aging medicine: influence on telomere and cell aging. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(38):1913–1916.
84. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G., Epel E., Kemp C. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9(11):1048–57.
85. Boccardi V., Barbieri M., Rizzo M.R., Angellotti E., Marfella R., Paolisso G. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J* 2013; 27(9):3879–3885.

Поступила 20.03.15 (Received 20.03.15)