

УДК 616.1; 612.6

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.Р. Салахов^{2,3}, А.В. Понасенко¹ ✉

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», ул. Набережная реки Ушайки, 10, Томск, Российская Федерация, 634050; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

- Предельное количество делений всех типов соматических клеток ограничено длиной теломерных участков хромосом, которые укорачиваются с каждым последующим клеточным циклом.
- Индивидуальные особенности скорости укорочения теломерных участков хромосом связывают с преждевременным развитием процессов, ассоциированных со старением.
- Прослеживается зависимость между темпами развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза и скоростью укорочения длины теломер.

Резюме

Известно, что в течение жизни у людей происходит укорочение длины теломерных участков хромосом, ограничивающих количество делений клеток, которые имеют свой предел (предел Хейфлика). Считается, что эволюционно этот феномен является компромиссом для предотвращения риска развития рака. В то же время в современном обществе, в котором продолжительность жизни значительно возросла, укорочение теломерных участков хромосом может играть важную роль в развитии заболеваний, связанных со старением, и в первую очередь с такой группой патологий, как сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся в 35% случаев причиной смерти в пожилом возрасте. В обзоре представлена информация, посвященная исследованиям, направленным на определение роли длины теломер в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и описание факторов, оказывающих влияние на изменение длины теломерных участков хромосом, а также возможных причин формирования геномной нестабильности вследствие повреждения теломерных участков хромосом.

Ключевые слова

Теломеры • ДНК • Сердечно-сосудистые заболевания • Окислительный стресс • Геномная нестабильность

Поступила в редакцию: 12.09.18; поступила после доработки: 05.12.18; принята к печати: 26.12.18

TELOMERE LENGTH AND CARDIOVASCULAR DISEASES

R.R. Salakhov^{2,3}, A.V. Ponasenkov¹ ✉

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., 650002, Kemerovo, Russian Federation; ²Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" "Research Institute of Medical Genetics", 10, nab. R. Ushayki, 634000, Tomsk, Russia; ³Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, 634055, Tomsk, Russia

Highlights

- The maximum number of divisions of all types of somatic cells is limited by the length of the telomeric regions of chromosomes, which are shortened with each subsequent cell cycle.
- The speed of telomeric shortening is associated with the premature aging processes.
- The relationship between the progression of clinical and subclinical atherosclerosis and the speed of telomeric shortening has been reported.

Для корреспонденции: Понасенко Анастасия Валериевна, e-mail: ponaav@kemcardio.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы бульвар, 6

Corresponding author: Ponasenkov Anastasia V. e-mail: ponaav@kemcardio.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd.

Abstract

Human telomere length shortens with aging and limits the number of cell divisions (Hayflick limit). This phenomenon is believed to be an evolutionary compromise to prevent the risk of cancer. However, the shortening of telomeres can play an important role in the development of age-associated diseases in the modern society with significantly increased life expectancy and, particularly, cardiovascular diseases, causing 35% of deaths among the elderly. The review provides the latest data from the studies aimed at determining the role of telomeres in the risk of developing cardiovascular diseases and describing the factors affecting the telomere length as well as possible causes of genomic instability due to the damage of telomeric regions.

Keywords

Telomeres • DNA • Cardiovascular diseases • Oxidative stress • Genomic instability

Received: 12.09.18; received in revised form: 05.12.18; accepted: 26.12.18

Список сокращений

АФК — активные формы кислорода
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
LINE-1 — Long interspersed nuclear elements

Введение

Теломеры представляют собой нуклеопroteinидные комплексы, состоящие из двухцепочечных повторов TTAGGG протяженностью до 15 килобаз и гуанин-богатых одноцепочечных повторов на 3'-концах. Протяженность таких концевых участков составляет до 150 оснований. Нуклеотидные основания, соединяясь со специфичными белками, образуют комплекс, составляющий телосому (шелтерин), необходимый для предотвращения деградации ДНК, рекомбинации и блокирующий слияние с другими хромосомами [1].

В активно делящихся клетках (эпидермальные клетки, клетки эпителия кишечника, активированные лимфоциты и клетки сперматогенеза, стволовые клетки, а также раковые и иммортализованные клетки) происходит восстановление длины теломер за счет специфического фермента теломеразы. В тканях, где клетки находятся в состоянии относительного покоя (большинство соматических клеток организма), активность фермента теломеразы либо отсутствует, либо значительно снижена [2, 3]. При недостаточной активности теломеразы постепенно происходит укорочение теломер. Укорочение происходит по завершении каждого клеточного цикла за счет потери небольшого участка ДНК на отстающей нити во время репликации. В обычных условиях чрезмерная репликация клеток и истощение теломер приводят к старению клеток, которое характеризуется остановкой клеточного цикла, уменьшением жизнеспособности клеток, а также изменениями в экспрессии генов. Впервые теоретическое предположение об ограниченности клеточного деления было высказано советским ученым Оловниковым [4, 5]. Данный феномен ограниченного клеточного деления был экспериментально подтвержден и получил название предел Хейфлика. Стареющие клетки могут сохраняться в естественных условиях достаточ-

но долго, прежде чем наступают патологические изменения, после чего они подвергаются апоптозу и поглощению фагоцитами [6].

Существует множество данных о динамике длины теломер с возрастом и их ассоциации с заболеваниями человека. К ним относятся ряд расстройств, связанных со старением, относящихся к двум категориям заболеваний, которые в значительной степени определяют продолжительность жизни людей в странах с высоким и средним уровнем дохода: рак и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Тем не менее, нет четкой концептуальной основы для биологической роли теломер в эволюции здоровья и болезней человека [7].

Поиск публикаций по теме статьи осуществлен с использованием библиотеки PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] по ключевым словам «telomeres», «DNA», «cardiovascular diseases», «oxidative stress» без ограничения по времени публикации.

Сердечно-сосудистые заболевания и роль теломер в развитии геномной нестабильности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистой патологии умирает до 17,3 млн человек в год [8]. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний вызвано изменениями эндотелия сосудов, в том числе нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, перепроизводством провоспалительных и протромботических молекул, а также окислительным стрессом [9]. При оценке в баллах риска возраст является самым сильным независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний как для лиц среднего возраста, так и среди населения в возрасте 65 лет или старше [10, 11]. При старении происходит сложное взаимодействие

клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к набору функциональных проблем, включающих ухудшение вазодилатации, увеличение жесткости артерий и ремоделирование внеклеточного матрикса, диффузное утолщение интимы и дисфункцию эндотелия [11]. Конкретные механизмы, с помощью которых возраст способствует сердечно-сосудистому риску, остаются предметом спекуляций. С классической точки зрения, факторы риска модулируют молекулярные механизмы производства активных форм кислорода (АФК) (супероксид-анионов, перекиси водорода и гидроксильных радикалов), которое с течением времени достигает высшей точки [12, 13] и выражается в эндотелиальной дисфункции, хроническом воспалении, репликативном старении и апоптозе эндотелиальных клеток. Постепенно формируется патологический фенотип сосудистой системы, что приводит к развитию сердечно-сосудистых событий.

Однако существуют альтернативные механизмы сосудистого старения, в условиях невозможности объяснения с помощью традиционных факторов риска, которые могут быть связаны с наличием геномной нестабильности, связанной с нарушением процессов репарации ДНК, вследствие повреждения как эндогенными факторами клеточного метаболизма, так химическими и физическими факторами [14]. При геномной нестабильности возникает повышенный уровень мутаций (изменение нуклеотидной последовательности, различные хромосомные перестройки, анеуплоидии). В последнее время все чаще появляется информация о том, что геномная нестабильность является основным фактором не только канцерогенеза, но и других патологических состояний организма, старения [14, 15.]. В настоящее время это направление привело к поиску и обсуждению возможных путей реализации патологических процессов, опосредованных последствиями геномной нестабильности на локальном сосудистом и системном уровнях, в ходе процессов старения. Изменение длины концевых участков хромосом – теломер является одним из механизмов клеточного старения и может приводить к потере функции клетки с последующим развитием различных патологических состояний, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Показано, что у добровольцев с неспецифическими хромосомными aberrациями (aberrации хромосомного типа и хроматидного типа) существует связь с относительной длиной теломерных участков хромосом. Авторы сделали предположение, что образование хромосомных aberrаций связано со структурой теломер, а именно с формированием теломерных анафазных мостиков различных хромосом. Тем самым показывая, что повреждение теломерных участков, в частности двухнитевых разрывов, – aberrации хромосомного типа, хотя изначально предполагалось,

что наибольшее значение будет идти по типу нарушения репликации и образования aberrаций по хроматидному типу [18]. В другом исследовании при изучении роли теломерных участков хромосом в формирование геномной нестабильности проводили воздействие рентгеновским излучением и протонным излучением на фибробласты. В результате было установлено, что рентгеновское излучение проводило к укорочению теломерных участков хромосом, а протонное облучение, наоборот, вызывало удлинение теломер. Кроме того, количество анафазных мостиков на 4 сутки после рентгеновского облучения было в 4 раза выше по сравнению с протонным, что также указывает на формирование aberrаций вследствие укорочения теломерных участков и формирования мостиков в результате двухнитевых разрывов [19]. В еще одном исследовании, выполненном на когорте здоровых норвежских мужчин ($n = 364$), набранных в 1980–1999 годах, и у лиц с злокачественными новообразованиями ($n = 49$) была проанализирована частота хромосомных aberrаций в фитогемагглютинин-стимулированных лимфоцитах периферической крови в зависимости от относительной средней длины теломер и метилирования ретротранспозона LINE-1. Были оценены aberrации хромосомного типа или хроматидного типа. Показано, что короткая относительная длина теломер и высокий уровень метилирования LINE-1 были связаны с высокой частотой полных хромосомных aberrаций. Кроме того, короткие теломеры связаны с aberrациями по хромосомному типу, а уровень метилирования – с aberrациями по хроматидному типу [20].

Теломеры и многофакторные заболевания

В ряде работ было показано, что теломеры являются очень чувствительными к окислительному стрессу. Было высказано предположение, что повреждение ДНК, опосредованное окислительным стрессом, является важным фактором, определяющим укорочение теломер [21, 22]. Укорочение теломер вследствие действия свободных радикалов может объяснить разницу между расчетной потерей нуклеотидов в каждом делении (20 пар оснований) и фактическим укорочением (50–100 пар оснований) [23]. Популяционные исследования показали наличие связи между потреблением антиоксидантов и длиной теломер. Так, при сравнении выборки женщин с раком молочной железы ($n = 1061$) с контрольной выборкой ($n = 1108$), проживающих на территории двух округов штата Нью-Йорк (США), было показано, что короткие длины теломер были ассоциированы с более низким потреблением с пищей таких антиоксидантов, как бета каротин, витамин С и Е [24]. В другом исследовании при сравнении длин теломерных участков хромосом в выборке мужчин с раком предстательной железы ($n = 612$) и контрольной выборке ($n = 1049$) в зависимости

от образа жизни и диеты было показано, что употребление фруктов и овощей, а также физические упражнения ассоциированы с более высокими значениями длины теломер [25]. Кроме того, в одном пилотном исследовании было показано, что у мужчин повышение активности теломеразы коррелирует с более низкими концентрациями липопротеидов низкой плотности [26]. Психологический стресс также оказывает влияние на изменение длины теломер [27, 28].

Результаты исследований позволяют предположить, что укорочение теломер играет определенную роль в возникновении сосудистых фенотипов, связанных со старением. Люди с короткой средней длиной теломер демонстрируют двукратный риск аневризмы брюшной аорты ($n = 190$) по сравнению с контрольной выборкой ($n = 180$), у кого высокая средняя длина теломер ($OR = 2,30$, $p = 0,005$). Обе выборки на 93% состояли из мужчин со средним возрастом 69 лет [29; 30]. Кроме того, показана связь между укорочением теломер и факторами риска ССЗ: атеросклерозом [31, 32], жесткостью артериальной стенки (оценивается путем измерения скорости сонной-бедренной пульсовой волны), курением [33], ожирением [33], резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 1 и 2 типа, гипертонией [34] и дисрегуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [35]. Кроме того, повышенная скорость укорочения теломер, за счет окислительного повреждения ДНК, была идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках (ЕРС) у больных ИБС с метаболическим синдромом. Эти наблюдения указывают на то, что укорочение теломер в ЕРС через окислительное повреждение ДНК может ускорить сосудистую дисфункцию, способствуя развитию и прогрессированию ИБС [36]. В исследовании Weischer и соавт. проверена гипотеза о вкладе короткой длины теломер на риск развития инфаркта миокарда, ИБС и ранней смерти на 19838 добровольцах из двух проспективных исследований, наблюдаемых в течение 19 лет. За время наблюдения у 929 человек развился инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца диагностирована у 2038 лиц, и смерть наступила у 4342 человек. Исследователи показали, что длина теломер линейно уменьшается с увеличением возраста у мужчин и женщин ($p = 7 \times 10^{-74}$ и $p = 3 \times 10^{-125}$, соответственно) на 14,5–20 оснований в год. Отношение риска (HR) развития конечных точек составил: 1,10 (1,01–1,19) для инфаркта миокарда, 1,06 (1,00–1,11) для ишемической болезни сердца, и 1,09 (1,05–1,13) для ранней смерти в зависимости длины теломер от укорочения на 1000 пар оснований [37]. Похожие результаты были получены в ходе мета-анализа двадцати четырех исследований (общее число обследованных 43725), из которых у 5566 человек была ИБС, и у 2834 человек были зарегистрированы цереброваскулярные заболевания в зависимости от

длины теломерных участков хромосом. Так, относительный риск развития ишемической болезни сердца при сравнении носителей коротких длин теломер с лицами, имеющими длинные теломерные участки, составил 1,54 (1,30–1,83) во всех исследованиях, 1,40 (1,15–1,70) в проспективных исследованиях и 1,80 (1,32; 2,44) в ретроспективных исследованиях. Относительный риск заболеваний сосудов головного мозга составил 1,42 (1,11–1,81). Короткие теломеры не были значимо связаны с риском цереброваскулярных заболеваний в проспективных исследованиях 1,14 (0,85–1,54), тем самым показав наличие обратной связи между длиной теломер лейкоцитов и риском развития ИБС [38].

В некоторых исследованиях [39, 40] показано, что больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями особенно восприимчивы к воздействию стресса, а наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких) часто приводят к ухудшению качества жизни. Так было продемонстрировано, что короткие длины теломер наблюдались у больных с хронической сердечной недостаточностью имеющих депрессивные расстройства или тип личности Д. Авторы исследования [41] предположили, что хронический стресс оказывает негативное влияние на процессы биологического старения. Снижение психического здоровья и наличие симптомов депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями также связаны с более быстрым прогрессированием заболевания и развитием неблагоприятного исхода [42].

Заключение

В целом прослеживается связь между длиной теломер и развитием атеросклеротического поражения. Причем эта зависимость наблюдается как у лиц с клиническими [32, 43, 44] и субклиническими проявлениями атеросклероза [35, 45], так и при наличии таких факторов риска, как повышенные значения ИМТ [33, 46], сидячий образ жизни [47], резистентность к инсулину [33, 34, 48], курение [33]. Так, отрицательный эффект курения на длину теломер может быть обусловлен опосредованным действием табачного дыма как провоспалительного фактора и источника прооксидантов [49], а поскольку само атеросклеротическое поражение тоже представляет собой воспалительный процесс [50], то укорочение длины теломер, возможно, может происходить за счет вовлечения лейкоцитов в процесс воспаления и чувствительности теломер к воздействию АФК [51, 52]. Однако само по себе ускоренное укорочение длины теломер не может объяснить клинические проявления атеросклероза. Поскольку выявлено, что у людей, с короткими теломерами при рождении, во взрослом возрасте также будут короткие теломеры, независимо от темпов возраст-зависимого укорочения в течение жизни [53–55].

Приведенные экспериментальные работы в оценке роли теломер в геномной нестабильности показывают опосредованное влияние окислительного стресса на процессы укорочения теломер, что отражают результаты повреждения теломерных участков хромосом под воздействием радиационного излучения (накопления повреждений вследствие действия гидроксильных радикалов) и последующего нарушения восстановления теломер. Кроме того, принимая во внимание тот факт, что окислительный стресс является причиной укорочения теломер и развития возраст-зависимых заболеваний [56], существуют предположения о значимости длины теломер, которая может быть индикатором воздействия окислительного стресса и более высокого риска развития хронических заболеваний [57, 58]. Несмотря на то, что ассоциации между укорочением

теломер и сосудистыми нарушениями были продемонстрированы во многих исследованиях, потенциальное использование длины теломер в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, а также других заболеваний, связанных с возрастом, остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Р. Р. Салахов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта № 16-003 Фонда «Поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук».

Информация об авторах

Рамиль Ринатович Салахов, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинко-диагностической лаборатории, врач клинко-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация;

Понасенко Анастасия Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, врач клинко-диагностической лаборатории, врач-лабораторный генетик Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

PPC – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Information Form

Salakhov Ramil R., PhD, researcher at the Laboratory of Population Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences” “Research Institute of Medical Genetics”, Tomsk, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Ponassenko Anastasia V., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Author Contribution Statement

RRS – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PAV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Xin H., Liu D., Songyang Z. The telosome/shelterin complex and its functions. *Genome Biol.* 2008; 9(9):232. doi:10.1186/gb-2008-9-9-232.
- Bougel S., Renaud S., Braunschweig R., Loukinov D., Morse H.C. 3rd, Bosman F.T., Lobanenko V., Benhattar J. PAX5 activates the transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene in B cells. *J Pathol.* 2010 Jan;220(1):87-96. doi: 10.1002/path.2620.
- de Lange T. How telomeres solve the end-protection problem. *Science.* 2009 Nov 13;326(5955):948-52. doi: 10.1126/science.1170633.
- Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973 Sep 14;41(1):181-90.
- Olovnikov A.M. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol.* 1996 Jul-Aug;31(4):443-448.
- Pfeiffer V., Lingner J. Replication of telomeres and the regulation of telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 May 1;5(5):a010405. doi: 10.1101/cshperspect.a010405.
- Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L. et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):422-7, 427e1-2. doi: 10.1038/ng.2528.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Despres J.-P., Fullerton H.J., Howard V.J. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-e322. doi:10.1161/CIR.000000000000152.
- Hadi H.A.R., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome.

Vasc. Health Risk Manag. 2005;1:183–198.

10. Cooney M.T., Dudina A.L., Graham I.M. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: A review for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:1209–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.

11. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2012;110:1097–1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.

12. Donato A.J., Black A.D., Jablonski K.L., Gano L.B., Seals D.R. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell.* 2008 Dec;7(6):805–12. doi:10.1111/j.1474-9726.2008.00438.x.

13. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C., Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10:4–18.

14. Wu H., Roks A.J. Genomic instability and vascular aging: a focus on nucleotide excision repair. *Trends Cardiovasc Med.* 2014 Feb;24(2):61–8. doi:10.1016/j.tcm.2013.06.005.

15. Stone R.C., Horvath K., Kark J.D., Susser E., Tishkoff S.A., Aviv A. Telomere Length and the Cancer-Atherosclerosis Trade-Off. *PLoS Genet.* 2016 Jul 7;12(7):e1006144. doi: 10.1371/journal.pgen.1006144.

16. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.

17. Stanley S.E., Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev.* 2015 Aug;33:1–9. doi: 10.1016/j.gde.2015.06.004.

18. Hemminki K., Rachakonda S., Musak L., Vymetalkova V., Halasova E., Försti A., Vodickova L., Buchancova J., Vodicka P., Kumar R. Telomere length in circulating lymphocytes: Association with chromosomal aberrations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015 Mar;54(3):194–6. doi: 10.1002/gcc.22225.

19. Berardinelli F., Antocchia A., Buonsante R., Gerardi S., Cherubini R., De Nadal V., Tanzarella C., Sgura A. The role of telomere length modulation in delayed chromosome instability induced by ionizing radiation in human primary fibroblasts. *Environ Mol Mutagen.* 2013 Apr;54(3):172–9. doi: 10.1002/em.21761.

20. Li H., Hilmarsen H.T., Hossain M.B., Björk J., Hansteen I.L., Albin M., Furu Skjelbred C., Broberg K. Telomere length and LINE1 methylation is associated with chromosomal aberrations in peripheral blood. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013 Jan;52(1):1–10. doi: 10.1002/gcc.22000.

21. Richter T., von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Exp Gerontol.* 2007;42:1039–1042. doi: 10.1016/j.exger.2007.08.005.

22. DiLoreto R., Murphy C.T. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell.* 2015 Dec 15;26(25):4524–31. doi: 10.1091/mbc.E14-06-1084.

23. Muraki K., Nyhan K., Han L., Murnane J.P. Mechanisms of telomere loss and their consequences for chromosome instability. *Front Oncol.* 2012 Oct 4;2:135. doi: 10.3389/fonc.2012.00135.

24. Shen J., Gammon M.D., Terry M.B., Wang Q., Bradshaw P., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1637–43. doi: 10.1002/ijc.24105.

25. Mirabello L., Huang W.Y., Wong J.Y., Chatterjee N., Reding D., Crawford E.D., De Vivo I., Hayes R.B., Savage S.A. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell.* 2009 Aug;8(4):405–13. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00485.x.

26. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G., Epel E., Kemp C., Magbanua M.J., Marlin R., Yglecias L., Carroll P.R., Blackburn E.H. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008 Nov;9(11):1048–57. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70234-1.

27. Shalev I., Entringer S., Wadhwa P.D., Wolkowitz O.M., Puterman E., Lin J., Epel E.S. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology.* 2013

Sep;38(9):1835–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.010.

28. Haussmann M.F., Heidinger B.J. Telomere dynamics may link stress exposure and ageing across generations. *Biol Lett.* 2015 Nov;11(11). pii: 20150396. doi:10.1098/rsbl.2015.0396.

29. Butt H.Z., Atturu G., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. Telomere length dynamics in vascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Jul;40(1):1726. doi:10.1016/j.ejvs.2010.04.012.

30. Atturu G., Brouillette S., Samani N.J., London N.J., Sayers R.D., Bown M.J. Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 May;39(5):559–64. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.01.013.

31. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., Matsuo T., Kayo S., Yoshimi N., Hai E., Shirai N., Ehara S., Komatsu R., Naruko T., Ueda M. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):546–50. doi: 10.1161/01.ATV.0000117200.46938.e7.

32. Samani N.J., Boulby R., Butler R., Thompson J.R., Goodall A.H. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001 Aug 11;358(9280):472–3. doi:10.1016/S0140-6736(01)05633-1.

33. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., Kimura M., Oelsner E., Cherkas L.F., Aviv A., Spector T.D. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005 Aug 20;366(9486):662–4. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5.

34. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J., Cupples L.A., Gardner J.P., Herbert A., Kimura M., Larson M.G., Meigs J.B., Keaney J.F., Aviv A. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell.* 2006 Aug;5(4):325–30. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x.

35. Vasan R.S., Demissie S., Kimura M., Cupples L.A., Rifai N., White C., Wang T.J., Gardner J.P., Cao X., Benjamin E.J., Levy D., Aviv A. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Mar 4;117(9):113844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794.

36. Satoh M., Ishikawa Y., Takahashi Y., Itoh T., Minami Y., Nakamura M. Association between oxidative DNA damage and telomere shortening in circulating endothelial progenitor cells obtained from metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2008 Jun;198(2):347–53. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.040.

37. Weischer M., Bojesen S.E., Cawthon R.M., Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Mar;32(3):8229. doi:10.1161/ATVBAHA.111.237271.

38. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S., Butterworth A.S., Thompson A., Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Jul 8;349:g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.

39. Gott M., Barnes S., Parker C., Payne S., Seamark D., Gariballa S., Small N. Predictors of the quality of life of older people with heart failure recruited from primary care. *Age Ageing.* 2006 Mar;35(2):172–7. doi: 10.1093/ageing/afj040.

40. Lesman-Leegte I., Jaarsma T., Coyne J.C., Hillege H.L., Van Veldhuisen D.J., Sanderman R. Quality of life and depressive symptoms in the elderly: a comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail.* 2009 Feb;15(1):17–23. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.09.006.

41. Huzen J., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., van der Harst P. The emerging role of telomere biology in cardiovascular disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010 Jan 1;15:35–45.

42. Lesman-Leegte I., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., Moser D., Sanderman R., Jaarsma T. Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: data from the COACH study. *Eur J Heart Fail.* 2009 Dec;11(12):1202–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp155.

43. Brouillette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I., Shepherd J., Packard C.J., Samani N.J., West of Scotland

Coronary Prevention Study Group. 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 Jan 13;369(9556):107-14.

44. van der Harst P., van der Steege G., de Boer R.A., Voors A.A., Hall A.S., Mulder M.J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J.; MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 3;49(13):1459-64.

45. Mainous A.G., Codd V., Diaz V.A., Schoepf U.J., Everett C.J., Player M.S., Samani N.J. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):262-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.047.

46. Prescott J., McGrath M., Lee I.M., Buring J.E., De Vivo I. Telomere length and genetic analyses in population-based studies of endometrial cancer risk. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4275-82. doi: 10.1002/cncr.25328.

47. Cherkas L.F., Hunkin J.L., Kato B.S., Richards J.B., Gardner J.P., Surdulescu G.L., Kimura M., Lu X., Spector T.D., Aviv A. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168(2):154-8. doi: 10.1001/archinternmed.2007.39.

48. Aviv A., Valdes A., Gardner J.P., Swaminathan R., Kimura M., Spector T.D. Menopause modifies the association of leukocyte telomere length with insulin resistance and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):635-40.

49. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wesseling G., Wouters E.F. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.

50. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 340 (1999), pp. 115-126.

51. Sitte N., Saretzki G., von Zglinicki T. Accelerated telomere shortening in fibroblasts after extended periods of confluency. *Free Radic Biol Med*. 1998 Apr;24(6):885-93.

52. Tchirkov A., Lansdorp P.M. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mol Genet*. 2003 Feb 1;12(3):227-32.

53. Youngren K., Jeanclous E., Aviv H., Kimura M., Stock J., Hanna M., Skurnick J., Bardeguet A., Aviv A. Synchrony in telomere length of the human fetus. *Hum Genet*. 1998 Jun;102(6):640-3.

54. Okuda K., Bardeguet A., Gardner J.P., Rodriguez P., Ganesh V., Kimura M., Skurnick J., Awad G., Aviv A. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*. 2002 Sep;52(3):377-81.

55. Kimura M., Gazitt Y., Cao X., Zhao X., Lansdorp P.M., Aviv A. Synchrony of telomere length among hematopoietic cells. *Exp Hematol*. 2010 Oct;38(10):854-9. doi: 10.1016/j.exphem.2010.06.010.

56. Richardson A.G., Schadt E.E. The role of macromolecular damage in aging and age-related disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S28-32. doi:10.1093/gerona/glu056.

57. Eisenberg D.T. An evolutionary review of human telomere biology: the thrifty telomere hypothesis and notes on potential adaptive paternal effects. *Am J Hum Biol*. 2011 Mar-Apr;23(2):149-67. doi:10.1002/ajhb.21127.

58. Trusina A. Stress induced telomere shortening: longer life with less mutations? *BMC Syst Biol*. 2014 Mar 1;8:27. doi:10.1186/1752-0509-8-27.

Для цитирования: Р.Р. Салахов, А.В. Понасенко. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 101-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107

To cite: R.R. Salakhov, A.V. Ponasenko. Telomere length and cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 101-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-101-107