

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1-092:612.67

## Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения

Е. Н. Дудинская<sup>1</sup>, О. Н. Ткачева<sup>1</sup>, Л. В. Мачехина<sup>1</sup>,  
Ю. В. Котовская<sup>1</sup>, И. В. Леонтьева<sup>2</sup>,  
И. А. Ковалев<sup>2</sup>, М. А. Школьникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева», Москва, Россия

### Контактная информация:

Дудинская Екатерина Наильевна,  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр,  
1-ая Леонова ул., д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
E-mail: katharina.gin@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
16.04.19 и принята к печати 08.08.19.

### Резюме

В обзоре изложены основные сведения о процессах репликативного клеточного и сосудистого старения. Особое внимание уделяется проблеме артериальной гипертензии (АГ) и инсулинорезистентности (ИР). Обсуждаются механизмы возникновения ИР и АГ, их роль в развитии основных возраст-ассоциированных изменений сосудов, трансформации старения сосудов в болезнь, вклад в продолжительность жизни. Рассматриваются возможные пути воздействия на данные процессы.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, активность теломеразы, сосудистое старение, артериальная гипертензия, жесткость сосудов

Для цитирования: Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Леонтьева И. В., Ковалев И. А., Школьникова М. А. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231

## Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension

E. N. Dudinskaya<sup>1</sup>, O. N. Tkacheva<sup>1</sup>, L. V. Matchekhina<sup>1</sup>,  
Yu. V. Kotovskaya<sup>1</sup>, I. V. Leonteva<sup>2</sup>, I. A. Kovalev<sup>2</sup>,  
M. A. Shkolnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
of Ministry of Health of Russian federation “Russian  
Gerontology Research and Clinical Centre”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
of Ministry of Health of Russian federation “The Research  
and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician  
Yuri Veltischev”, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Dudinskaya,  
Pirogov Russian National Research  
Medical University of Ministry  
of Health of Russian Federation  
“Russian Gerontology Research  
and Clinical Centre”,  
16, 1<sup>st</sup> Leonov street, Moscow,  
129226 Russia.  
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Received 16 April 2019;  
accepted 8 August 2019.

### Abstract

The review presents basic information about the processes of replicative cellular and vascular aging. Special attention is paid to the problem of hypertension and insulin resistance. The mechanisms of the onset of insulin resistance and hypertension, their role in the development of major age-related vascular changes, the transformation of vascular aging into disease, and their contribution to life expectancy are discussed. Possible ways of influencing these processes are considered.

**Key words:** insulin resistance, telomerase activity, vascular ageing, hypertension, arterial stiffness

*For citation: Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, Kotovskaya YuV, Leonteva IV, Kovalev IA, Shkolnikova MA. Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231*

### Артериальная гипертензия — ведущая причина старения сосудистой стенки

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что доказано многочисленными исследованиями и неизбежно приводит к развитию сосудистых осложнений, повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, ухудшает течение и прогноз ССЗ и занимает одно из ведущих мест в структуре смертности (Всемирная организация здравоохранения, 2012) [1].

Изменения сосудов на фоне АГ включают в себя повышение жесткости артерий, утолщение стенки артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы, появление признаков субклинического атеросклероза [2, 3].

Само по себе длительное хроническое повышение АД приводит к утолщению сосудистой стенки (преимущественно меди). АГ-индуцированное ремоделирование стенки артерий является компенсаторной реакцией, направленной на нормализацию ее повышенного напряжения. В отличие от возрастных изменений, внутренняя жесткость компонентов меди у пациентов с АГ практически не отличается от таковой у здоровых лиц [4].

### Инсулинорезистентность и состояние сосудистой стенки

Возможно, ключевую роль в изменениях сосудистой стенки играет не только наличие АГ, но и наличие инсулинорезистентности (ИР), которая путем активации окислительного стресса и усиления

хронического воспаления индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки — основу для развития ССЗ [5].

Но неблагоприятное воздействие ИР простирается шире и затрагивает многие звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР затрагивает ряд механизмов регуляции артериального давления (АД) [6, 7]. ИР может приводить к повышению артериальной жесткости еще до развития предиабета и сахарного диабета (СД), что было установлено в группе пожилых пациентов с АГ [8]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением продуктов гликирования, механизмов повышения артериальной жесткости при ИР, которая может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития, в виде нарушений суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы (ночная гипертония) [9, 10].

Известно, что в условиях ИР происходит снижение количества эндотелиальных прогениторных клеток, что приводит к снижению активности репаративных процессов в эндотелии при повреждениях и еще более усугубляет хронические дегенеративные состояния [11].

### **Биология теломер — маркер биологического возраста сосудистой стенки**

Возможно, одной из причин разной скорости сосудистых изменений у пациентов с ИР и АГ является изначально разная «генетическая защищенность» сосудов от воздействия внешних повреждающих факторов. Поэтому все больше внимания в последнее время уделяется изучению роли репликативного клеточного старения в развитии изменений стенки сосудов. В качестве биомаркеров репликативного клеточного старения используются длина теломер (ДТ) и активность теломеразы (АТ), которые составляют понятие «биология теломер». Теломеры — это концевые участки молекулы ДНК, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Теломеры поддерживают стабильность генома, защищая линейные концы хромосом от слияния. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков. Как только длина теломерной ДНК становится критически низкой, наступает постарение клетки, то есть неспособность ее к дальнейшему делению и репарации повреждений. При этом постаревшая (сенесцентная) клетка сохраняет свою метаболическую активность, являясь источником провоспалительных цитокинов и «замусоривания» внутри- и внеклеточной среды [12]. В работе

А. G. Vodnar и соавторов (1998) теломера была названа «молекулярными часами», определяющими время жизни клеток [13].

Поддерживает ДТ фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК, относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз и включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [14]. Высокая АТ наблюдается в эмбриональных, стволовых, раковых клетках и половых клетках человека на протяжении всей его жизни. В клетках с завершенной дифференцировкой АТ снижается и теломеры начинают укорачиваться. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения: например, высокая АТ выявляется в макрофагах и лейкоцитах [15].

Существующие данные свидетельствуют о связи укорочения теломер с процессами сосудистого старения и развития ССЗ [16]. «Короткие» теломеры связаны с увеличением жесткости сосудистой стенки и ускоренным сосудистым старением. У людей с «короткими» теломерами риск развития ССЗ выше [17, 18]. У лиц с ранним развитием инфаркта миокарда теломеры короче, так же, как у пациентов с каротидным атеросклерозом [19, 20].

АТ по немногочисленным данным является более чувствительным маркером риска развития ССЗ, чем ДТ. Снижение АТ связано с повышенным риском ССЗ, в то время как увеличение АТ *in vitro* способствует увеличению продолжительности жизни клетки [21]. Показано, что ИР и последующее усиление окислительного стресса связаны с ускоренным укорочением теломер [22, 23]. При изучении биомаркеров репликативного старения обнаружена обратная взаимосвязь ДТ с ИР и индексом системного окислительного стресса. У лиц с АГ ДТ и АТ оказались существенно короче и слабее, чем у лиц с нормальным уровнем АД ( $p = 0,025$ ).

### **Что в большей степени связано с ускоренными изменениями артерий при ИР — репликативное клеточное старение или воздействие гиперинсулинемии?**

Гиперинсулинемия, присущая ИР, может сенсбилизировать гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию, развитию раннего атеросклероза и ускоренным сосудистым изменениям. С одной стороны, ИР вследствие усиления хронического воспаления может оказывать негативное влияние на ДТ и АТ и способствовать укорочению теломер в стволовых клетках с последующим сни-

жением их функциональной способности. С другой стороны, сама по себе ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной исходно небольшой длине теломер в стволовых клетках.

В работе А. Fitzpatrick и соавторов (2007) установлена обратная взаимосвязь между ДТ и риском развития СД, выраженностью гипергликемии, степенью повышения диастолического АД, степенью утолщения интима-медиа сонных артерий. Отмечено, что каждое сокращение теломер на 1000 нуклеотидов связано с тройным увеличением риска инфаркта миокарда (отношение рисков (ОР) 3,08, 95%, доверительный интервал (ДИ) 1,22–7,73) и инсульта (ОР 3,22, 95%, ДИ 1,29–8,02) [18]. Таким образом, гипотеза о том, что укорочение теломер может быть связано с процессами старения через механизмы с участием окислительного стресса, хронического воспаления и прогрессирования ССЗ, находит подтверждение в последних экспериментальных и клинических исследованиях.

#### **Возможности влияния на процессы старения сосудистой стенки**

Поскольку ИР является важным фактором в развитии изменений стенки артерий и биологии теломер, именно она представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств.

Многочисленными исследованиями доказано, что у большинства больных СД 2-го типа снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, снизить выраженность ИР. Кроме снижения массы тела, снижение калорийности питания и увеличение физической активности также улучшают инсулиночувствительность [24]. Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения организма была показана в работе I. Vogacka и соавторов (2005). Было установлено, что регенерация митохондрий происходит в ответ не только на ограничение калорийности питания, но и вследствие приема метформина — препарата, снижающего ИР. Этими же авторами было показано, что терапия метформином была связана с более высокой АТ и более длинными теломерами [25].

В экспериментальных исследованиях на червях *Caenorhabditis elegans* прием метформина в зависимости от дозы увеличил продолжительность их жизни на 18–36% по сравнению с контрольной группой. У мышей увеличение продолжительности жизни отмечалось на 5% [26]. В российском исследовании изучались не обычные крысы, а биологическая модель, созданная специально для изучения АГ

и ССЗ. Показано, что средняя продолжительность жизни увеличилась на 37,8% [27].

В ретроспективном клиническом исследовании были проанализированы данные 180000 человек: 78000 с СД 2-го типа, находящиеся на терапии метформином, 12000 человек с СД 2-го типа и терапией препаратами сульфонилмочевины и 90500 здоровых лиц. Результаты показали, что лица с СД 2-го типа, получающие метформин, живут на 15% дольше здоровых людей. Однако многими диабетологами данное исследование было раскритиковано, особенно учитывая имеющийся конфликт интересов, и его результаты по сей день не считаются однозначными [28].

Большие надежды возлагаются на исследование Targeting age with Metformin (TAME). Это неспонсируемое независимое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, инициированное FDA, с участием 3000 человек в возрасте от 65 до 79 лет. Целью исследования является определение возможностей метформина замедлить развитие возраст-ассоциированных заболеваний: ССЗ, неврологических, онкологических и других. Результаты исследования ожидаются в 2022–2023 годах [29].

Положительное влияние на АТ могут оказывать и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Подтверждением тому могут служить результаты работы F. Xin с соавторами (2011) [30]. Они изучали ДТ в гломерулярных мезангиальных клетках, ускоренно стареющих под влиянием ангиотензина II (АП II), и роль антагониста АТ-рецептора лозартана в замедлении этого процесса. Клетки были разделены на 3 группы: контрольную группу, группу, на которую воздействовал АП II (10–6 моль/л), и группу АП II + лозартан (лозартан, 10–5 моль/л), затем их культивировали в течение 72 часов. ДТ анализировалась с помощью Саузерн-блоттинга, кроме того изучали клеточную морфологию, определяли β-галактозидазу, экспрессию белков P53 и P21 оценивали с помощью Вестерн-блоттинга. По сравнению с контрольной группой, группа клеток, обработанная АП II, демонстрировала заметно более короткую ДТ, остановку клеточного цикла, усиленное окрашивание β-галактозидазой и повышенную экспрессию P53 и P21. В клетках группы АП II + лозартан отмечались более длинные теломеры, уменьшение β-галактозидазы и P53 и P21. Авторы высказали предположение, что влияние лозартана на ДТ опосредовано его влиянием на АТ [30].

Важными активаторами теломеразы можно считать статины. В исследовании V. Vercardi и соавторов (2013) терапия статинами у пожилых людей

(средний возраст 64 года) была связана с более высокой АТ, более длинными теломерами и более медленным укорочением теломер по сравнению с контрольной группой, не принимающей этот препарат [31]. Влияние статинов на ДТ было опосредовано АТ независимо от возраста, пола и статуса курения. Кроме того, в этом исследовании наблюдалось повышение уровня АТ с увеличением возраста. Учитывая, что в исследованиях на модельных животных и в культуре клеток теломеразы преимущественно действует на более короткие теломеры, авторы высказали предположение о том, что небольшое увеличение АТ с возрастом может способствовать восстановлению более коротких и дисфункциональных теломер. Исследование не только подтвердило роль статинов как новых модуляторов АТ, но и продемонстрировало уменьшение степени укорочения теломер при активации теломеразы.

В российском исследовании показано, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 12 месяцев была единственным независимым предиктором ( $p = 0,05$ ) изменений АТ (независимо от маркеров хронического воспаления и окислительного стресса) у 100 пациентов с гиперхолестеринемией [32].

Идентификация путей, которые регулируют долголетие, имеет решающее значение для разработки стратегий увеличения продолжительности жизни и улучшения здоровья. Теломеразы представляется выигрышным кандидатом для таких вмешательств. Активация теломеразы химическим или природным активатором может привести к более длительной продолжительности жизни и успешному старению, профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

### Заключение

Перспективной областью для исследований является поиск эффективной терапии основных хронических заболеваний, нацеленной не только на лечение непосредственно заболевания, но и на замедление процессов старения. Хотя этот процесс и является многофакторным, вышеперечисленные исследования позволяют характеризовать ИР как важнейший фактор возрастных сосудистых изменений в организме: повышение жесткости сосудистой стенки, укорочение ДТ, развитие и усиление хронического воспаления и окислительного стресса и другое. Это позволяет утверждать, что ИР и является моделью ускоренного преждевременного старения организма. Изменение образа жизни, снижение калорийности питания и увеличение физической нагрузки, применение медикаментозных методов позволяют не только нормализовать углеводный

обмен, но и замедлить скорость развития возраст-ассоциированных изменений сосудов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. WHO, World Heart Federation, World Stroke Organization. 2017; p. 155.
- Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111(17):2171–2177. doi:10.1161/01.cir.0000163550.70487.0b
- Akashcheva DU, Plokhova EV, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Dudinskaya EN, Kruglikova AS et al. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135883. doi.org/10.1371/journal.pone.0135883
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91(7):1981–1987. doi:10.1161/01.cir.91.7.1981
- Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2823–2827. doi:10.1210/jc.2004-1686
- 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;12(4):91–97. [Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Tkacheva ON. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2013;12(4):91–97. In Russian].
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584\_2016\_90
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393–395. doi:10.1016/S0140-6736(03)12384-7
- Iellamo F, Caminiti G, Sposato B, Vitale C, Massaro M, Rosano G et al. Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med*. 2014;9(5):547–552. doi:10.1007/s11739-013-0980-4
- Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Дудинская Е. Н., Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д. и др. Возрастные изменения variability ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломеров. *Кардиология*. 2017;7(57):52–60. doi:10.18087/cardio.2017.7.10006 [Streltsova LI, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, Akasheva DU, Plokhova EV, Strazhesko ID et al. Age-related changes of heart rate variability at various insulin sensitivity and telomere length. *Cardiology*. 2017;7(57):52–60. doi:10.18087/cardio.2017.7.10006 In Russian]
- Wang X, Häring MF, Rathjen T, Lockhart SM, Sørensen D, Ussar S et al. Insulin resistance in vascular endothelial cells promotes intestinal tumour formation. *Oncogene*. 2017;36(35):4987–4996. doi:10.1038/ncr.2017.107

12. Verhulst S, Dalgård C, Labat C, Kark JD, Kimura M, Christensen K et al. A short leucocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia*. 2016;59(6):1258–1265. doi:10.1007/s00125-016-3915-6
13. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279(5349):349–352.
14. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*. 2006;12(10):1133–1138.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(5):274–283.
16. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD. 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(9556):107–114.
17. Nzietchueng R, Elfarra M, Nloga J. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(2):153–156.
18. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiology*. 2007;165(1):14–21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj346>
19. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1165–1171.
20. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):842–846.
21. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):E58. doi:10.3390/genes7090058
22. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325–330. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x
23. Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. *Nutr J*. 2016;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0157-x>
24. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017184. doi:10.1136/bmjopen-2017-017184
25. Bogacka I, Ukropcova B, McNeil M, Gimble JM, Smith SR. Structural and functional consequences of mitochondrial biogenesis in human adipocytes in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6650–6656.
26. De Haes W, Frooninckx L, Van Assche R, Smolders A, Depuydt G, Billen J et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(24):E2501–E2509. doi:10.1073/pnas.1321776111
27. Anisimov VN, Berstein LM, Egorin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle*. 2008;7(17):2769–2773. <https://doi.org/10.4161/cc.7.17.6625>
28. Bannister SE, Holden S, Jenkins-Jones CL, Morgan JP, Halcox G, Scherthaner J et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1165–1173. <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
29. Justice JN, Ferrucci L, Newman AB, Aroda VR, Bahnsen JL, Divers J et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *Geroscience*. 2018;40(5–6):419–436. doi:10.1007/s11357-018-0042-y
30. Xin F, Lining W, Yao L. Change of telomere length in angiotensin ii-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan. *Mol Med Rep*. 2011;4(2):255–260. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.436>
31. Boccardi V, Barbieri M, Rizzo M, Marfella R, Esposito A, Marano L et al. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J*. 2013;27(9):3879–3885.
32. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS et al. Atorvastatin therapy modulates telomerase activity in patients free of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2016;7:347. doi:10.3389/fphar.2016.00347

#### Информация об авторах

Дудинская Екатерина Наильевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0001-7891-6850;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-4193-688X;

Мачехина Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-2028-3939;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-1628-5093;

Леонтьева Ирина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева;

Ковалев Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева, ORCID ID: 0000-0001-8491-0228;

Школьникова Мария Александровна — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева ORCID ID: 0000-0001-7115-0186.

**Author information**

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD, Head, Laboratory of the Age-related Metabolic and Endocrine Disorders, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0001-7891-6850;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-4193-688X;

Lyubov V. Matchekhina, MD, PhD, Researcher, Laboratory of the Age-related Metabolic and Endocrine Disorders, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-2028-3939;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director on Research, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-1628-5093;

Irina V. Leontieva, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Paediatrics Cardiology and Arrhythmology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”;

Igor A. Kovalev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Paediatrics Cardiology and Arrhythmology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”, ORCID ID: 0000-0001-8491-0228;

Maria A. Shkolnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Research Leader, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”, ORCID ID: 0000-0001-7115-0186.