

Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Драпкина О.М. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Шепель Р.Н. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

В эру высокотехнологичной медицины ученым предоставляется возможность открывать ранее неизвестные механизмы развития, течения и исхода заболеваний. К таким высокоинформативным методам относится исследование активности теломеразы и измерение длины теломер при гипертонической болезни. Изменение длины теломер в клетках отражает процессы развития и деградации клетки, а также этапы ее жизненного цикла. Изучение генетических дефектов в теломерах и механизмов восстановления теломер имеют большое практическое значение в подходах к лечению и в прогнозе течения гипертонической болезни. Измерение длины теломер лейкоцитов периферической крови может служить скрининговым методом исследования для прогноза, мониторинга, генетического консультирования и лечения пациента. По состоянию теломер можно оценить также риск развития и прогноз при гипертонической болезни. Определение длины теломер в динамике заболевания позволяет оценить эффективность проводимого лечения. В данном обзоре рассматриваются молекулярные механизмы действия теломер и теломеразы, а также патофизиологические механизмы нарушения восстановления теломер и активности теломеразы, которые приводят к развитию гипертонической болезни.

Ключевые слова: теломера, теломераза, гипертоническая болезнь, старение.

The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension

O.M. Drapkina, R.N. Shepel

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2 Trubetskaya st., Moscow, Russia, 119991. E-mail: drapkina@bk.ru (Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics at Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

In this era of high-tech medicine, scientists have the opportunity to discover previously unknown mechanisms of development throughout the course and outcome of the disease. These methods include a highly informative study of telomerase activity and telomere length measurement in hypertension. The change of the telomere length in cells reflects the processes of the development and degradation of cells, as well as the stages of their life cycle. The study of genetic defects in telomeres and telomere repair mechanisms are of great practical importance for treatment approaches and making prognosis in hypertension. Measurement of telomere length of peripheral blood leukocytes may serve as a screening method for the prediction of examination, monitoring, genetic counselling

and treatment of a patient. As telomeres can help in estimating risks in hypertension, determining the length of telomeres in the course of the disease to evaluate the effectiveness of the treatment is of great importance. This review discusses the molecular mechanisms of telomeres and telomerase, as well as pathophysiological mechanisms, disorders, recovery of telomerase activity, and telomere that lead to the development of hypertension.

Key words: telomeres, telomerase, hypertension, ageing.

Статья поступила в редакцию: 22.08.13. и принята к печати: 30.08.13.

Введение

В 1938 году генетики Барбара Мак-Клинток и Герман Меллер независимо друг от друга установили, что фрагментация хромосом и появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и деградации хромосом. В сохранности остаются лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер, хромосомы начинают сливаться с большей частотой, что ведет к формированию тяжелых генетических аномалий. Ученые пришли к выводу, что естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами. Г. Меллер предложил называть их теломерами (от греч. «telos» — конец и «meros» — часть). С того времени проблемой изучения роли теломер и фермента теломеразы в клеточном цикле занимались многие ученые, что позволило накопить немалый объем знаний по этому вопросу.

Во многих современных учебниках теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Однако это определение неполное. В состав теломер входят также многие белки, специфически связывающиеся с теломерными ДНК-повторами. Таким образом, теломеры (так же, как и другие хромосомы эукариот) построены из дезоксинуклеопротеидов, то есть комплексов ДНК с белками (рис. 1). Теломерные повторы — весьма консервативные последовательности. К примеру, повторы всех позвоночных состоят из шести нуклеотидов (TTAGGG)_n, повторы всех насекомых — из пяти (TTAGG)_n, повторы большинства растений — из семи (TTTAGGG)_n. Длина теломерных ДНК у человека колеблется от 2 до 20 тысяч пар нуклеотидных остатков (т.н.п.), а у некоторых видов мышей может достигать до сотен т.н.п. [1].

Благодаря наличию в теломерах устойчивых повторов клеточная система репарации не путает теломерный участок со случайным разрывом. Таким путем обеспечивается стабильность хромосом: конец одной хромосомы не может соединиться с разрывом другой [2]. Кроме этого, среди основных

функций теломер можно выделить следующие:

1. Механические. Теломеры участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу. Это важно для правильной ориентации хромосом в ядре, и данное обстоятельство особенно проявляется в мейозе. На зиготенной стадии профазы мейоза происходят направленные перемещения концов хромосом на поверхности ядерной мембраны так, что концы гомологичных хромосом смыкаются, и с них начинается спаривание (конъюгация) этих хромосом строго однородными участками.

2. Стабилизационные. А) Если в клетке нет теломеразы (или ALT), то наличие теломер предохраняет от недорепликации генетически значимые отделы ДНК. Б) Если же в клетке есть теломеразная активность, то появляется еще одна возможность — стабилизация концов разорванных хромосом. Так, при случайном разрыве хромосомы образуются фрагменты, на одном или на обоих концах которых нет теломерных повторов. В отсутствие теломеразы эти фрагменты претерпевают слияние и деградацию, что блокирует клеточный цикл и ведет клетку к гибели. В присутствии же теломеразы к местам разрыва присоединяется теломерная ДНК. Это стабилизирует хромосомные фрагменты и позволяет им функционировать.

3. Влияние на экспрессию генов. Активность генов, расположенных рядом с теломерами, снижена (репрессирована). Такой эффект часто обозначается как транскрипционное молчание, или сайленсинг. При значительном же укорочении теломер эффект положения пропадает и прителомерные гены активируются.

4. «Счетная» функция. Теломерные отделы ДНК выступают в качестве часового устройства (репликометра), которое отсчитывает количество делений клетки после исчезновения теломеразной активности. Причем гораздо важнее для клетки не то, сколько делений уже прошло, а сколько еще осталось до критического укорочения теломеры. Поэтому можно сказать, что теломеры — это «устройства», определяющие количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы. Достигая критически короткой длины, теломеры теряют возможность выполнять все (или многие) из вышперечисленных

функций. Нарушается клеточный цикл и, в конечном счете, клетка погибает.

Теломераза — это РНК-зависимая ДНК-полимераза (или обратная транскриптаза). Основное назначение этого фермента — синтезировать тандемно повторяющиеся сегменты ДНК, из которых состоит цепь теломерной ДНК. В обычных (соматических) клетках, из которых в основном и состоит организм, теломераза «не работает», поэтому теломеры при каждом делении клетки укорачиваются, что в конечном итоге приводит к состоянию ее «ареста» (cell senescence — старение, дряхление клетки), когда клетка больше не способна делиться (рис. 2).

В эмбриональных и полипотентных стволовых клетках благодаря экспрессии теломеразы поддерживается постоянный уровень длины теломер. Теломераза существенно экспрессирована в этих клетках. Кроме того, повышенные уровни теломеразы содержатся в гемопоэтических стволовых клетках, в активированных Т-лимфоцитах и в большинстве опухолей человека.

Структура теломеразы и составляющих ее белков впервые описана профессором Скордалакесом и его коллегами. В состав теломеразы входят: белок TERT (который имеет домен, гомологичный обратной транскриптазе), теломеразная рибонуклеиновая кислота (РНК, hTR или TERC) и дискерин (рис. 3). Две субъединицы фермента теломеразы кодируются двумя различными генами. Кодированный регион для TERT имеет длину 3396 аминокислот, TERT содержит 1131 аминокислоту. Этот белок (молекулярная масса > 100 кД) по своей структуре напоминает форму рукавицы, которая позволяет ему прикрепляться к хромосоме и добавлять к ней участки теломер, состоящие из одной цепочки. TERT захватывает TERC (имеющий длину 451 нуклеотид), которая не транслируется, оставаясь РНК [3, 4]. Теломераза синтезирует теломерные ДНК-последовательности, идущие от 5' к 3' концу по направлению к окончаниям хромосом. Регулируемое восстановление хромосомной ДНК необходимо, чтобы компенсировать укорочение, которое возникает в результате активности нуклеазы и неполной концевой ДНК-репликации. Многокомпонентная система «гомеостаза теломер» предотвращает, с

одной стороны, чрезмерное удлинение теломер, а с другой стороны, — критическое укорочение, которое может привести к поломкам ДНК и нестабильности генома. Несмотря на участие теломеразы в процессах восстановления длины теломер в каждом клеточном цикле, восстановление в соматических клетках, в отличие от эмбриональных стволовых клеток, не является полным, и большинство соматических клеток с каждым циклом репликации теряют участки теломер. Длина теломер уменьшается с возрастом. Наиболее интенсивное сокращение длины теломер у человека происходит в первые годы жизни (в связи с потребностями организма в росте) и после 60 лет (в связи с нарушениями механизма восстановления теломер) [5, 6]. В-лимфоциты составляют исключение из этого правила. Удлинение теломер в В-клеточной линии лимфоцитов отражает необходимость экстенсивного деления этих клеток (обусловленного особенностями их функций — клональной секрецией, а также синтезом и продукцией антител). Активация теломеразы запускается по принципу обратной связи в ответ на укорочение длины теломер. Однако этот механизм имеет предел во всех клетках, с течением времени происходит снижение активности теломеразы и, как следствие, — уменьшение средней длины теломер, а также уменьшение возможности ее восстановления. Таким образом, создается барьер для опухолевого перерождения клетки [5].

«Изнашивание» теломер играет важную роль в предотвращении нестабильности генома. Когда длина теломер в соматической клетке достигает критического укорочения (менее 2 кб), наступает резкое изменение метаболизма клетки, и в первую очередь нарушение репликации ДНК, запускаются механизмы клеточного сенесенса и апоптоза, за которым следует гибель клетки. Период от критического укорочения теломер до гибели клетки может длиться в течение нескольких месяцев и даже лет. Клетка теряет способность делиться, но может сохранять метаболическую активность. Активация теломеразы в соматической клетке, имеющей критическую длину теломер, приводит к опухолевой трансформации этой клетки.

Половые клетки имеют наибольшую теломеразную активность в течение всей жизни (табл.).

Таблица

ДЛИНА ТЕЛОМЕРНОЙ ДНК И АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Тип клеток	Теломеры, т.н.п.	Теломеразная активность
Половые	15-20	Высокая
Соматические	10-20 при рождении, уменьшаются с возрастом	Отсутствует
Раковые	4-6, 10-15	Присутствует в 80 % случаев

Их теломеры состоят из наибольшего числа ДНК-повторов и содержат все необходимые белки для нормальной пролиферации клеток. Аналогичная ситуация наблюдается и у стволовых клеток. Напомним, что стволовые клетки делятся неограниченно долго. Однако у стволовой клетки всегда есть возможность дать две дочерние клетки, одна из которой останется стволовой («бессмертной»), а другая вступит в процесс дифференцировки. Благодаря этому, стволовые клетки служат постоянным источником разнообразных клеток организма. Как только потомки половых и стволовых клеток начинают дифференцироваться, активность теломераз падает и их теломеры укорачиваются. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломераз падает до нуля. С каждым делением они неизбежно приближаются к состоянию сенесенса, то есть перестают делиться. После этого большинство клеток погибают (рис. 4). Такая картина характерна для большинства клеток эукариот [1].

Таким образом, подводя итог вышесказанного, становится очевидным, что биологическая функция теломер выходит за рамки защиты концов хромосом от деградации и имеет весомое значение в процессе старения клетки.

Теломеры и гипертоническая болезнь

В последние годы активно изучается вопрос взаимосвязи между длиной теломер и риском наступления сердечно-сосудистых заболеваний. От длины теломер зависит время наступления процесса старения клетки [7]. В то же время и повышенное артериальное давление (АД) является характерной чертой старения [8]. Возникло предположение, что существует связь между длиной теломер и уровнем АД ввиду того, что выявлена значительная отрицательная корреляция между уровнем систолического кровяного давления и длиной теломер у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [9]. Суммируя эту информацию, можно предположить, что укорочение теломер, вызывая изменения фенотипической экспрессии в клетках сосудов, может способствовать развитию АГ.

АГ — один из самых важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Достаточно хорошо изучены механизмы ремоделирования сосудистой стенки при АГ, однако молекулярные основы аномалии при гипертонической болезни до конца не определены.

На рисунке 5 представлены результаты исследований, проводившихся на животных и в популяции

Рисунок 5. Гипотетическая модель изменений теломер и теломеразы на различных стадиях развития гипертонической болезни



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГБ — гипертоническая болезнь.

больных АГ, которые показывают взаимосвязь между длиной теломер и активностью теломеразы на различных стадиях развития гипертонической болезни.

Ying Cao и соавторы (2002) установили, что в аорте (но не в других органах!) крыс со спонтанной гипертензией, теломераза избирательно активируется и теломеры удлиняются (в естественных условиях и в пробирке) [10]. Активация теломераз с последующим удлинением теломер в гладкомышечных клетках среднего слоя стенки аорты стимулирует дисбаланс между апоптозом клеток и их пролиферацией, что в свою очередь приводит к ремоделированию сосудов при генетически обусловленной АГ. По мнению авторов, именно этот механизм представляет собой потенциально новую терапевтическую мишень при АГ.

Gema Pérez-Rivero и соавторы (2006) анализировали влияние дефицита теломеразы и укорочение теломер на АД у мышей [11]. Все процедуры были выполнены на 6-месячных мышах. В трех экспериментальных группах были использованы мыши дикого типа (WT), мыши первого поколения (G1) — с отсутствием активности теломеразы и без значительного сокращения теломер, и мыши третьего поколения (G3) — лишённые активности теломеразы и со значительным укорочением теломер. Каждая группа имела одинаковое количество особей мужского и женского пола. Мыши группы G1 показали увеличение уровня систолического АД (САД) по сравнению с мышами группы WT. В группе G3 в сравнении с группами WT и G1 увеличилось как САД, так и диастолическое АД (ДАД). Затем авторы исследования попытались определить роль вазоактивных эндотелиальных факторов в генезе

АГ среди мышей групп G3 и WT. Мыши обеих групп показали аналогичные ответы на ацетилхолин, NG-нитро-L-аргинин метиловый эфир, ангиотензин II и лозартан (что не подтверждает главной роли данных факторов в генезе АГ у теломераза-дефицитных мышей). Показатели среднего АД в группе G3 (в отличие от мышей группы WT) не увеличились после стимуляции эндотелином-1 (ЭТ-1). При лечении бозентаном (неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ETA и ETB) показатели среднего АД снизились только в группе G3. Концентрация ЭТ-1 (так же, как и концентрация эндотелинконвертирующего фермента-1) в плазме крови и моче была выше в группе G3, чем в группе WT. Таким образом, результаты исследования позволили авторам подтвердить существование прямой связи между дефицитом теломеразы и развитием АГ. В самом деле у теломераза-дефицитных мышей определяются более высокие показатели АД, чем у мышей группы WT. Данные исследования также указывают на то, что эндотелинконвертирующий фермент выступает в качестве одного из факторов, ответственных за высокий уровень АД. С помощью этих данных авторы предполагают, что дефицит теломеразы и укорочение теломер может вызвать изменения в фенотипической экспрессии эндотелинконвертирующего фермента-1 в клетках сосудов с последующим повышением уровня циркулирующего ЭТ-1 и развитием АГ.

Группа ученых во главе Е. Jeanclos проводила исследование (2000), основной задачей которого являлось установление связи между уровнем САД, ДАД, пульсового давления и длиной теломер [12]. В исследовании участвовали 98 здоровых близнецов (10 пар монозиготных и 39 пар дизиготных близ-

Рисунок 6. Взаимосвязь между длиной теломер и величиной пульсового давления

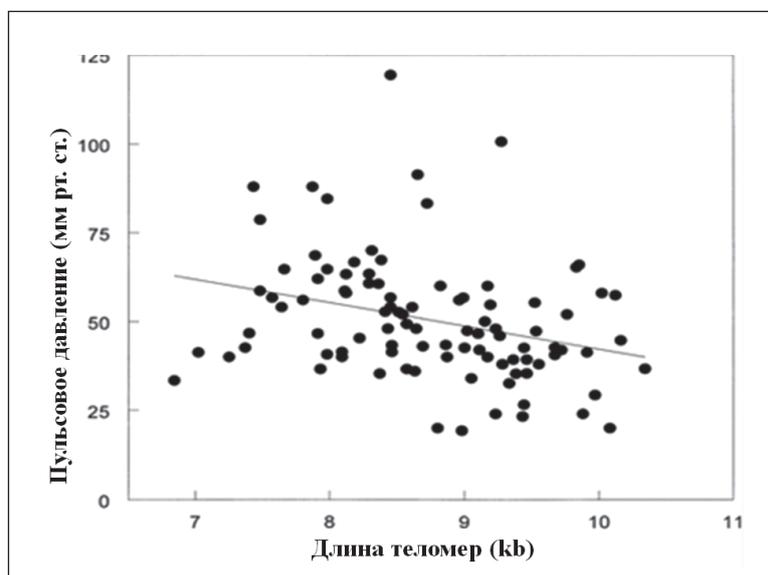


Рисунок 7. Взаимосвязь между возрастом и длиной теломер у мужчин (а) и женщин (б)

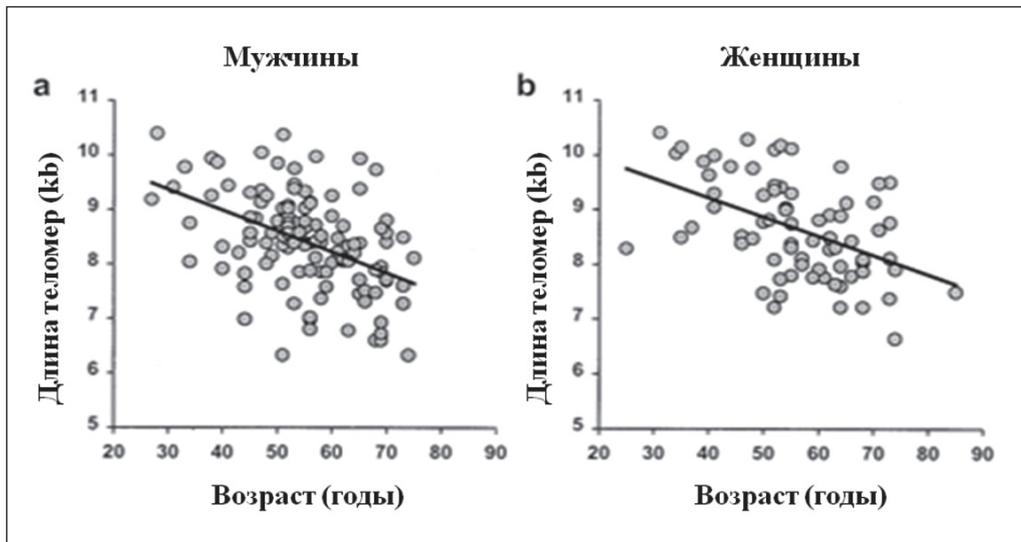
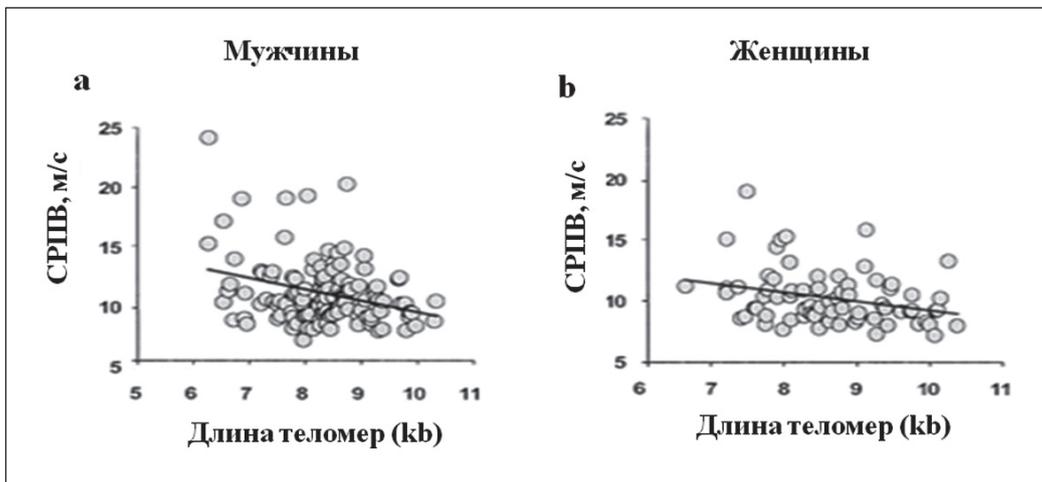
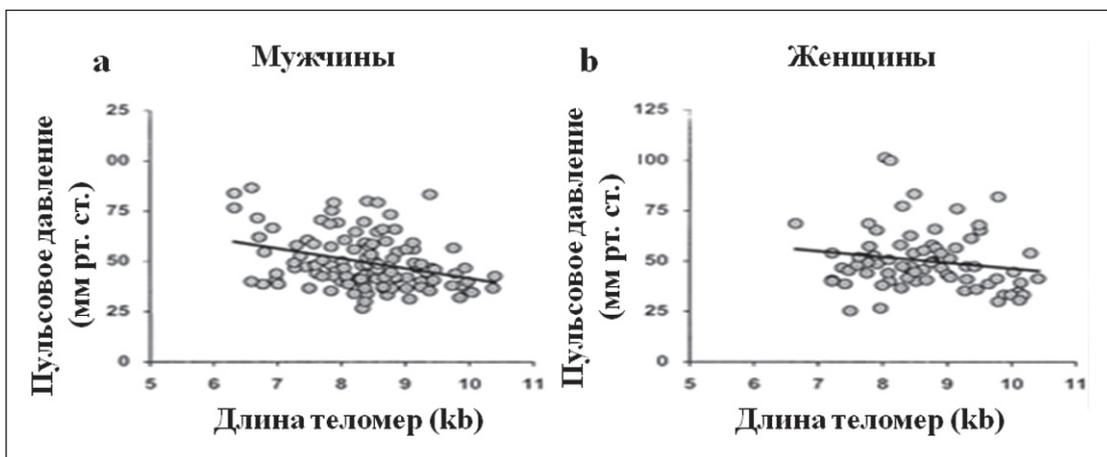


Рисунок 8. Взаимосвязь между скоростью пульсовой волны и длиной теломер у мужчин (а) и женщин (б)



Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Рисунок 9. Взаимосвязь между величиной пульсового давления и длиной теломер у мужчин (а) и женщин (б)



нецов). Изучались образцы ДНК белых кровяных телец (лейкоцитов). Возраст испытуемых был от 18 до 44 лет. Авторы установили, что показатели пульсового давления обратно коррелируют с длиной теломер в белых кровяных тельцах (рис. 6). Более того, корреляция длины теломер и пульсового давления была независима от пола, то есть с высокой вероятностью можно предположить, что оба параметра имеют наследуемый характер. Также установлена положительная корреляция длины теломер в лейкоцитах периферической крови с ДАД и отрицательная — с САД, что подтверждает отрицательную связь между длиной теломер и пульсовым давлением.

А. Venetos и соавторы (2001) в своем исследовании также определяли длину теломер в лейкоцитах периферической крови и АД, которые были ассоциированы с показателями жесткости сосудистой стенки (пульсовое давление и скорость распространения пульсовой волны) у пациентов, которые не принимали антигипертензивные препараты (120 мужчин и 73 женщины, средний возраст 56 ± 11 лет) [13]. При внесении поправки на возраст длина теломер была больше у женщин, чем у мужчин: $8,67 \pm 0,09$ против $8,37 \pm 0,07$ кб, $p = 0,016$ (рис. 7). Длина теломер коррелировала со скоростью пульсовой волны и у мужчин, и у женщин (рис. 8). В то же время показатели пульсового давления коррелируют с длиной теломер только у мужчин (рис. 9). Длина теломер не коррелировала с индексом массы тела, уровнем общего холестерина, частотой сердечных сокращений и показателем липопротеинов высокой плотности.

В данном исследовании достаточно малый размер выборки (особенно женщин). Тем не менее наблюдение за гендерными различиями в длине теломер позволяет установить, что связи между длиной теломер и показателями жесткости сосудистой стенки не могут быть одинаковыми у мужчин и женщин. Согласно результатам многочисленных ранее проведенных исследований, жесткость стенок крупных артерий (с оценкой пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны) является фенотипом биологического старения артериальной системы. Несмотря на отрицательную корреляцию длины теломер с возрастом независимо от пола, при мультивариантном анализе А. Venetos и соавторами (2001) установлено, что уменьшение длины теломер способствует увеличению пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны только у мужчин.

Большинство современных теорий старения являются продолжением теории, которую в 1956 году предложил Harman [14], и постулируют то,

что окислительный стресс служит основным фактором, определяющим продолжительность жизни (так как он является ключевым элементом заболеваний сердечно-сосудистой системы), и, в конечном итоге, приводит к смерти людей и других млекопитающих [15, 16]. Процесс воспаления, который, как правило, связан с окислительным стрессом, также является важным элементом в жизни человека [17]. С этой точки зрения, процесс старения, в конечном счете, может быть связан с окислительным стрессом и воспалением. В свою очередь, ученым удалось проследить связь между гипертонической болезнью, резистентностью к инсулину и окислительным стрессом [18–20]. Биомаркеры, которые используются для определения резистентности к инсулину, окислительного стресса и процесса воспаления в клинических условиях, в значительной степени отражают метаболические и воспалительные состояния на момент отбора образцов. Вопрос о том, существуют ли биомаркеры, которые фиксируют совокупное пожизненное время окислительного стресса и воспаления, остается открытым. Некоторые ученые предполагают, что одним из таких биомаркеров является длина теломер лейкоцитов.

S. Demissie и соавторы (2006) утверждают, что инсулинорезистентность и окислительный стресс связаны с ускоренным укорочением длины теломер в лейкоцитах [21]. Авторы подтвердили взаимосвязь между длиной теломер лейкоцитов, резистентностью к инсулину, окислительным стрессом и АГ. В исследовании принимали участие 327 мужчин со средним возрастом 62,2 года (диапазон 40–89 лет). Установлено, что длина теломер обратно коррелирует с возрастом, обратно коррелирует с гомеостатической моделью оценки инсулинорезистентности и индексом системного окислительного стресса. При сравнении участников исследования с их сверстниками (у которых отмечались нормальные показатели АД) у больных АГ длина теломер короче, чем у лиц с нормальным уровнем АД (у лиц с АГ — $5,93 \pm 0,042$ кб, у лиц с нормальными показателями АД — $6,07 \pm 0,040$ кб, $p = 0,025$). В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что а) АГ, повышенная резистентность к инсулину и окислительный стресс связаны с более короткой длиной теломер лейкоцитов; б) более короткая длина теломер лейкоцитов у лиц с АГ во многом связана с резистентностью к инсулину.

Подобное исследование провела группа ученых во главе с Annette L. Fitzpatrick (2007). Авторы попытались установить связь между длиной теломер лейкоцитов и отдельными субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями/факторами риска

сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании участвовало 419 человек (средний возраст — 74,2 года), средняя длина теломер лейкоцитов у которых составляла 6,3 тысячи пар оснований. По результатам проведенного исследования, установлена обратная корреляция между длиной теломер лейкоцитов и риском развития сахарного диабета, степенью повышения уровня глюкозы крови, степенью повышения ДАД, степенью увеличения толщины интима-медиа сонных артерий, уровнем интерлейкина-6. Отмечено, что у молодых участников исследования каждое сокращение теломер на 1 000 нуклеотидов (1 килобаза, кб) ассоциируется с тройным увеличением риска инфаркта миокарда (ОР 3,08, 95 % доверительный интервал 1,22–7,73) и инсульта (ОР 3,22, 95 % доверительный интервал 1,29–8,02). Таким образом, результаты исследования Annette L. Fitzpatrick и соавторов еще раз подтверждают гипотезу о том, что укорочение теломер может быть связано с процессами старения через механизмы с участием окислительного стресса, воспаления и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение активности теломеразы и длины теломер при гипертонической болезни позволит разработать современные подходы к лечению, мониторингу заболевания. По состоянию теломер врач может оценить риск развития гипертонической болезни, прогноз течения и исхода заболевания и оценить эффективность проводимого лечения. Кроме того, изучение генетических нарушений теломеразы и теломер, возникающих под влиянием экзогенных факторов, позволит воздействовать на факторы риска развития заболеваний и разработать меры профилактики развития гипертонической болезни, а также выявить группы риска развития этого заболевания. Исследования в области механизмов функционирования теломер и теломеразы является перспективным направлением для разработки новых лекарственных препаратов в кардиологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Богданов А.А. Теломеры и теломеразы // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 12. — С. 12–18. / Bogdanov A.A. Telomeres and telomerases // Soros Educational Journal [Sorosovskiy Obrazovatelniy Zhurnal]. — 1998. — № 12. — P. 12–18 [Russian].
2. Альбертс Б., Брей Б., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. — М.: Мир, 1994. — С. 1–3. / Alberts B., Brey B., Luis G. et al. Molecular cell biology. — Moscow: Mir, 1994. — P. 1–3 [Russian].

3. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions // FEBS Letters. — 2005. — Vol. 579, № 4. — P. 859–862.
4. Calado R.T., Young N.S. Telomere diseases // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361, № 24. — P. 2353–2365.
5. Jiang H., Schiffer E., Song Z. et al. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105, № 32. — P. 11299–11304.
6. Stewart S.A., Weinberg R.A. Telomeres: cancer to human aging // Annu Rev. Cell. Dev. Biol. — 2006. — Vol. 22. — P. 531–57.
7. Karlseder J., Smogorzewska A., de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss // Science. — 2002. — Vol. 295, № 5564. — P. 2446–2449.
8. Lakatta E.G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age // Physiol. Rev. 1993. — Vol. 73, № 2. — P. 413–465.
9. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere // Cell. — 2001. — Vol. 106, № 6. — P. 661–673.
10. Cao Y., Li H., Mu F.-T., Ebisui O., Funder J.W., Liu J.-P. Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension // FASEB J. — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 96–98.
11. Perez-Rivero G., Ruiz-Torres M.P., Rivas-Elena J.V. et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production // Circulation. — 2006. — Vol. 114, № 4. — P. 309–317.
12. 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. — Vol. 36, № 2. — P. 195–200.
13. Benetos A., Okuda K., Lajemi M. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, № 2, Pt. 2. — P. 381–385.
14. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. — 1956. — Vol. 11, № 3. — P. 298–300.
15. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, № 2. — P. 547–581.
16. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidant, oxidative stress and the biology of ageing // Nature. — 2000. — Vol. 408, № 6809. — P. 239–247.
17. Finch C.E., Crimmins E.M. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans // Science. — 2004. — Vol. 305, № 5691. — P. 1736–1739.
18. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 10. — P. 3264–3265.
19. Facchini F.S., Hua N., Abbasi F., Reaven G.M. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 8. — P. 3574–3578.
20. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 4–7.
21. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study // Aging Cell. — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 325–330.
22. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 165, № 1. — P. 14–21.
23. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Estrogen reduces endothelial progenitor cell senescence through augmentation of telomerase activity // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, № 9. — P. 1699–1706.