

Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава
России. Москва, Россия

В настоящее время наблюдается рост популяции пожилых людей. Возраст является одним из основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, основные усилия специалистов профилактической медицины направлены на "модифицируемые" ФР, такие как артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, курение и т. д., в то время как возраст рассматривается как не модифицируемый, не поддающийся коррекции ФР. В связи с чем, представляется важным определение механизмов старения сердца и возможных способов влияния на него. Все известные на сегодня

методы воздействия на процессы старения сердца не имеют до сих пор клинического применения и требуют дальнейшего изучения. Основные методы воздействия представлены в данной статье.

Ключевые слова: старение, сердце, теломеры, митохондрии, окислительный стресс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 91-96

Поступила 21/06-2013

Принята к публикации 20/08-2013

Heart and age (Part III): modifying ageing processes

Akasheva D. U., Plokhova E. V., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The share of elderly people in the general population has been steadily increasing. Age is one of the main risk factors (RFs) of cardiovascular disease. However, the current focus of preventive medicine is on modifiable RFs, such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, and smoking, while age is regarded as a non-modifiable, non-correctable RF. This emphasises the importance of the identification of cardiac ageing mechanisms and potential

modifying interventions. All the existing methods which target cardiac ageing processes have not been used in the clinical settings and require further research. The key intervention methods are described in the paper.

Key words: ageing, heart, telomeres, mitochondria, oxidative stress.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 91-96

Известно, что изменения структуры и функции сердца с возрастом во многом обусловлены нарушением процессов жизнедеятельности на клеточном и молекулярном уровнях, что приводит к повышению восприимчивости к возраст-ассоциированным заболеваниям сердца. В настоящее время уделяется большое внимание изучению механизмов старения сердца на молекулярно-генетическом уровне, а также разработке методов, способных его замедлить и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость.

В этой части обзора остановимся на обсуждении ряда потенциальных мишеней и путей воздействия на них в рамках так называемой целевой терапии старения сердца. Следует отметить, что все исследования в основном выполнялись на моделях животных или в культуре клеток с использованием технологий геной инженерии и молекулярной биологии. Некоторые подходы в целевой терапии оказались перспективными в изменении определенных аспектов старения. Основные мишени и цели в терапии старения сердца, их взаимодействие представлены на рисунке 1.

Коррекция структурно-функциональных нарушений митохондрий

Существуют данные, указывающие на связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), возрастными изменениями миокарда и гибелью клеток [2]. Это дало основание для поиска методов, способных предотвратить клеточные потери с возрастом и снизить частоту ССЗ [3].

Митохондрии (Мтх) играют ключевую роль в гибели клетки. Физиологическое старение клетки, как правило, сопровождается дисфункцией Мтх. Одним из ключевых моментов клеточной смерти считают увеличение проницаемости мембраны Мтх с возрастом; этот процесс опосредован открытием специальных каналов [4]. Многочисленные исследования показали, что такие каналы могут стать мишенью в терапии клеточного старения [5]. Разработаны соединения, способные снижать их проницаемость. Например, такие свойства были описаны у иммунодепрессанта – циклоспорина А, прием которого увеличивал продолжительность жизни клетки, уменьшал повреждение миокарда при ишемии/реперфузии у мышей [6]. Такой подход нуждается в дальнейших экспериментальных подтверждениях.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8-903-526-44-81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru; ekaterina.naydenko@gmail.com

[Акашева Д. У.* – к. м. н., с. н. с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Плохова Е. В. – аспирант отдела, Стражеско И. Д. – к. м. н., в. н. с. отдела, Дудинская Е. Н. – к. м. н., н. с. отдела, Ткачева О. Н. – д. м. н., проф., руководитель отдела].



Примечание: SERCA – кальциевый насос (sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATP).

Рис. 1 Целевая терапия старения сердца.

Воспроизведено с изменениями из José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View Springer 2008; 443–444 [1].

Старение клетки также может быть обусловлено накоплением мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку мтДНК располагаются в Мтх, т. е. вблизи места производства активных форм кислорода (АФК), постоянное воздействие АФК с возрастом приводит к изменению структуры ДНК. Повышенный уровень мутаций мтДНК у мышей заметно сокращал продолжительность жизни и способствовал появлению признаков преждевременного старения [7].

Одним из подходов к исправлению дефектов мтДНК является усиление систем “ремонта”, к которым относят ферменты репарации – ДНК-гликозилазы. Метод основан на внедрении в Мтх немутированных генов этих ферментов. Среди четырех оснований ДНК гуанин является наиболее чувствительным к окислению, а продукт его окисления – 8-охоГ – частым повреждением в ДНК, способным вызвать мутации. С возрастом его уровень повышается. Восстановление гуанина осуществляет фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза, активность которого снижается в процессе старения [8]. Введение в Мтх гена этого фермента сопровождалось активным восстановлением поврежденной мтДНК и повышением жизнеспособности клеток [9]. Насколько известно, такие испытания *in vivo* еще не проводились.

Другим способом борьбы со старением митохондриального генома стал транспорт новой Мтх в клетку. Ученые осуществили перенос нормальных мышечных Мтх в клетки человека, в которых находились поврежденные Мтх. В таких клетках восстанавливались нарушенные функции. Этот феномен возможен благодаря обмену мтДНК и ее продуктами между Мтх. Данное исследование требует дальнейшего изучения [10].

Разрабатываемым подходом целевой терапии является также восстановление функции митохондриальных белков, улучшение энергетического обмена Мтх с применением различных соединений: креатин, Гинго билоба,

коэнзим Q10, карнитин, липоевая кислота, пируват и др. Однако четких доказательств эффективности этих препаратов пока не получено [11]. Рассматривается также метод избирательной доставки соединений в Мтх: антиапоптозные препараты, антиоксиданты [12].

Митохондриальная генная терапия в настоящее время изучена мало и имеет ряд ограничений, тем не менее, представляет собой перспективное направление борьбы с клеточным старением.

Снижение уровня АФК и окислительного повреждения

Существует множество доказательств причастности АФК к старению сердца и ряду ССЗ [13]. В связи с чем были поставлены цели снизить уровень АФК в стареющих клетках и уменьшить вызываемые ими окислительные повреждения.

В живом организме есть собственная система защиты от окислительного повреждения, к которой относят ферментные антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГОП), гемоксигеназа (ГО), каталаза и др., а также ряд низкомолекулярных соединений: глутатион, аскорбат, токоферол, каротиноиды, убихинон и др. Антиоксиданты нейтрализуют АФК и уменьшают интенсивность свободно-радикального окисления. Однако с возрастом их активность постепенно снижается. Экспериментально показано, что повышение антиоксидантной защиты (АОЗ) увеличивает продолжительность жизни млекопитающих. Был разработан метод генной терапии, основанный на “переносе” генов антиоксидантов в клетки животных и их повышенной экспрессии (реализации) [14]. Мыши с избыточной экспрессией генов СОД, ГОП и каталазы в Мтх миокарда обладали высокой устойчивостью к окислительному повреждению, развитию сердечной патологии, а при снижении активности этих генов у животных развивались признаки преждевременного старения [15]. Гиперэкспрессия гена СОД в сердце крыс приводила к восстановлению сократительной функции миокарда и уменьшению повреждения при ишемии/реперфузии [16].

Повышение экспрессии гена гемоксигеназы-1 (ГО-1) также показало свой кардиопротективный эффект за счет снижения окислительного стресса (ОС) и связанной с ним гибели клеток [17]. Активация ГО-1 в сердце крыс способствовала уменьшению постинфарктного ремоделирования, снижению фиброза в миокарде и улучшению сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [18].

Альтернативным методом воздействия на АФК может быть экзогенный прием антиоксидантов. Оценено положительное влияние коэнзима Q10 на миокард при ряде возраст-ассоциированных ССЗ [19]. На фоне приема ацетил-L-карнитина и альфа-липоевой кислоты наблюдалось улучшение энергетических процессов в миокарде, усиление β -окисления жирных кислот (ЖК) и повышение устойчивости к ишемическому повреждению [20]. В сердце старых крыс восстанавливалась функция Мтх, уменьшалось окислительное повреждение [21]. Витамин Е (синтетический аналог) после приема *per os* способен накапливаться в тканях сердца и снижать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в Мтх, повреждение белков [22].

Тем не менее, в настоящее время нет четких доказательств положительного влияния антиоксидантов на процессы старения миокарда человека и на продолжительность жизни, что не позволяет их рекомендовать к использованию.

Ограничение повреждений ДНК, восстановление роста и функций теломер

Функцию защиты молекулы ДНК от повреждений осуществляют теломеры – концевые участки хромосом, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов. Однако с каждым делением клетки их длина уменьшается, что приводит к появлению соматических мутаций и клеточному старению. В связи с чем теломеры были названы биомаркерами биологического старения *in vivo*. Нормальные соматические клетки имеют длину теломер в диапазоне от 5 до 15 нуклеотидных пар [23]. Как известно, основной механизм поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов ДНК ферментом теломеразой. В кардиомиоцитах (КМЦ), как и в других соматических клетках, исходно активность теломеразы является недостаточной, что со временем ведет к укорочению теломер и клеточной гибели. Более короткие теломеры были найдены у лиц пожилого возраста, а также при различных ССЗ [24].

Основная стратегия, направленная на поддержание длины теломер, заключается в повышении активности теломеразы. Гиперэкспрессия белкового компонента теломеразы – TERT, в сердце мышей приводит к удлинению теломер. КМЦ этих мышей показали устойчивость к стрессу и улучшенную функциональную активность [25]. Экзогенный TERT с помощью генной инженерии может быть введен в человеческие мезенхимальные клетки *in vivo*. Такие клетки способны обеспечить адекватную активность теломеразы и служить источником новых КМЦ [26].

АФК являются основным фактором, способным укорачивать теломеры, в то время как антиоксиданты вызывают обратный эффект. При добавлении антиоксиданта N-ацетилцистеина в эндотелиальные клетки наблюдалось уменьшение внутриклеточного образования АФК, увеличение активности теломеразы и удлинение теломер [27]. Было показано положительное влияние статинов и ω -3-ЖК на активность теломеразы и длину тело-

мер [28]. Регулярная физическая активность (ФА) в течение не менее 3 нед. также способствовала увеличению средней длины теломер и снижению апоптоза КМЦ [29]. Поддержание длины теломер может стать перспективной стратегией, способной замедлить появление возрастных изменений в сердце. В связи с чем ведутся активные поиски экзогенных и генетических регуляторов длины теломер и активности теломеразы.

Восстановление функции саркомера и кальциевых каналов

Старение сердца сопровождается снижением деятельности саркоплазматических кальциевых насосов SERCA, что является одним из факторов развития диастолической дисфункции. SERCA могут стать новой мишенью в целевой терапии, направленной на улучшение сократительной функции миокарда у пожилых людей. Доклинические исследования, основанные на генной терапии, оказались успешными в восстановлении диастолической функции стареющего сердца. “Перенос” гена SERCA из миокарда молодой крысы в сердце старых крыс привел к нормализации времени изоволюмического расслабления (ВИВР) и улучшению диастолической функции миокарда [30]. Гиперэкспрессия гена SERCA в КМЦ животных, имеющих признаки сердечной недостаточности (СН), улучшала как диастолическую, так и систолическую функции миокарда [31].

Другим подходом к восстановлению сократительной функции миокарда может стать воздействие на кальций-связывающий белок саркомера – парвальбумин. Парвальбумин за счет связывания ионов кальция в саркомере усиливает релаксацию миокарда. Экспериментально доказано, что гиперэкспрессия гена парвальбумина в сердце крыс приводит к снижению диастолического давления в ЛЖ и улучшению диастолической функции в целом [32]. Введение гена парвальбумина в КМЦ взрослого человека, имеющего признаки диастолической СН, способствовало уменьшению сократительных нарушений [33]. Результаты исследований показывают, что гиперэкспрессия парвальбумина и SERCA в КМЦ может стать еще одним путем воздействия на процесс старения сердца, направленным преимущественно на поддержание сократительной функции миокарда ЛЖ с возрастом.

Активация механизмов утилизации клеточного “мусора”

Функцию удаления “изношенных”, дефектных макромолекул и органелл в клетке выполняют протеазы (каталитические ферменты) и лизосомы посредством аутофагии (“самопереваривания”). Эта функция играет важную роль в обновлении КМЦ. С возрастом наблюдают снижение активности аутофагии и избыточное накопление в клетке окисленных белков, поврежденных молекул и органелл [34]. Клетки не справляются с возрастающим количеством “биологического мусора” и стареют. Были предложены методы, позволяющие стимулировать эти процессы в КМЦ.

Было показано, что прием препаратов, снижающих уровень глюкозы и инсулина в крови, активизирует аутофагию и обеспечивает антивозрастной эффект [35, 36].

Интересно, что стимуляция аутофагии наблюдалась при приеме антибиотика рапамицина. Было выяснено, что рапамицин блокирует mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень для рапамицина у млекопитающих, которая считается основным ингибитором аутофагии. И такая мишень является в своем роде сенсором уровня питательных веществ в клетке. Питательные вещества и инсулин активируют mTOR. Подавление функции mTOR приводит

к физиологическим изменениям, которые имитируют питательный голод, к остановке клеточного деления и переключению клетки на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, вызывая активацию аутофагии. Уменьшение калорийности пищи приводит к блокаде mTOR и способствует повышению аутофагии [37]. Введение рапамицина животным способствовало активации аутофагии и увеличению продолжительности жизни [38]. Прием рапамицина улучшает сократительную функцию миокарда у старых грызунов [39].

Несмотря на способность рапамицина увеличивать продолжительность жизни млекопитающих, в ряде исследований было отмечено, что длительный прием его высоких доз приводил к снижению секреции инсулина, развитию инсулинорезистентности (ИР) и “сахарного диабета голодания” у мышей [40]. Может ли данное состояние, вызванное рапамицином, перейти в сахарный диабет 2 типа (СД-2) или предотвратить его? Ответа на этот вопрос пока нет. Обсуждалась возможность применения комбинации рапамицина с метформинем, который будет блокировать метаболически неблагоприятные состояния [41].

Интересно, что фактор mTOR блокируется также ресвератролом — веществом, содержащимся в красном вине, винограде, ягодах, арахисе [42]. Ресвератрол способен влиять на продолжительность жизни и замедлять возрастную дисфункцию [43]. К дополнительным антивозрастным механизмам относят его противовоспалительное и антиокислительное действия [44, 45]. Рапамицин и ресвератрол могут стать перспективными средствами, действующими на молекулярные механизмы старения.

Еще одним способом борьбы с ослаблением процессов аутофагии может стать повышение активности каталитических процессов с помощью прямого введения экзогенных гидролитических микробных ферментов в лизосомы [46].

Таким образом, активация процессов утилизации “клеточного мусора” также заслуживает дальнейшего изучения в рамках целевой терапии старения.

Роль ограничения калорийности питания в целевой терапии

Ограничение калорийности питания (ОКП) является наиболее доступным и воспроизводимым методом, позволяющим увеличить продолжительность жизни грызунов. Экспериментально установлено, что ОКП уменьшает возникновение возраст-ассоциированных заболеваний сердца и снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [47]. Важно отметить, что голод и недоедание не имеют ничего общего с ОКП. Необходимым условием является адекватное поступление в организм витаминов, минералов, незаменимых аминокислот и ЖК. Большое значение в низкокалорийной диете придается ограничению поступления белка и метионина [48]. Сокращение калорийности питания грызунов на 40–60% позволяет добиться продления жизни до 65%. В настоящее время подобные исследования проводятся с участием приматов. ОКП приводит к подавлению окислительного повреждения [49], уменьшению инсулина в крови, снижению температуры тела, а также к повышению гормона коры надпочечников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Возможно, эти механизмы опосредуют влияние ОКП на продолжительность жизни человека. По результатам Балтиморского исследования, наибольшую продолжительность жизни имели мужчины с повышенным уровнем ДГЭА, низким уровнем инсулина в крови и более низкой температурой тела [50].

ОКП, начатое в среднем возрасте мышей, способно замедлить процессы старения сердца, что может быть обусловлено следующими возможными механизмами:

- уменьшение продукции АФК, окислительного повреждения Мтх, мтДНК и митохондриальных белков;
- рост числа Мтх в клетках, нормализация их функций, увеличение синтеза АТФ;
- активация процессов аутофагии, уменьшение поврежденных органелл и ДНК в клетке;
- снижение процессов апоптоза КМЦ, реорганизации цитоскелета, ремоделирования миокарда;
- уменьшение коллагена и эластических волокон в интерстициальном пространстве [51–53].

В настоящее время получены соединения, которые имитируют эффекты ОКП в отсутствие диеты — миметики ОКП [54]. К примеру, метформин снижает уровень глюкозы и инсулина в крови и используется в лечении СД-2. Прием метформина увеличивает активность антиокислителей (СОД, ГПО), уменьшает ПОЛ и улучшает работу Мтх. Длительный прием метформина увеличивает продолжительность жизни грызунов [55]. Ресвератрол и рапамицин, описанные выше, также относятся к ОКП миметикам. Роль ОКП и его миметиков в лечении старения сердца человека еще предстоит выяснить.

Роль физической активности в целевой терапии

Доказано, что регулярная ФА связана с уменьшением сердечно-сосудистых событий. Результаты исследований показали, что физические нагрузки (ФН) способны замедлять как возраст-ассоциированные изменения в сердце, так и влиять на общую продолжительность жизни [56]. У пожилых физически активных людей отмечается некоторое улучшение сократительной функции сердца [57]. Было также описано, что физические упражнения способствуют снижению жесткости и улучшению податливости миокарда ЛЖ [58]. По данным исследования [59], физические тренировки уменьшают возрастное ремоделирование миокарда ЛЖ и развитие диастолической дисфункции. Следует отметить, что для реализации своих эффектов ФА должна быть аэробной и регулярной [60].

Хотя о пользе ФА известно давно, молекулярные механизмы этого явления до конца не ясны. Экспериментально установлено, что регулярные ФН улучшают работу Мтх, уменьшают производство АФК, повышают выработку эндогенных антиокислителей (СОД, каталазы) в сердце [61]. Одним из механизмов улучшения сократительной функции ЛЖ может быть повышение активности кальциевых каналов SERCA в миокарде на фоне постоянных тренировок [62].

Неоднократно было показано, что физические упражнения увеличивают продолжительность жизни грызунов. Одной из причин может быть высокая устойчивость к ОС, индуцированная повышенной ФА. В ряде исследований была установлена связь ФА с маркерами клеточного старения. Регулярные тренировки у крыс приводили к повышению активности теломеразы, увеличению длины теломер и снижению апоптоза клеток. Чем выше уровень физической тренированности крыс, тем длиннее у них теломеры [63]. Такие результаты позволяют предположить возможное влияние ФА на процессы клеточного старения.

Заключение

Механизмы старения сердца многообразны и взаимосвязаны между собой. Понимание таких механизмов важно для поиска способов воздействия на продолжи-

тельность не только работы сердца, но и продления жизни в целом. Вряд ли воздействие на одну потенциальную мишень способно решить проблему старения. Для эффективной борьбы с возрастными изменениями сердца нужен системный подход с учетом всех связей на клеточном, молекулярном и органном уровнях.

Литература

1. José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. Springer 2008; 443–4.
2. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 460–73.
3. Duque G. Apoptosis in cardiovascular aging research: future directions. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 263–4.
4. Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death. *Apoptosis* 2007; 12 (5): 835–40.
5. Atlante A, Seccia TM, Marra E, et al. The rate of ATP export in the extramitochondrial phase via the adenine nucleotide translocator changes in aging in mitochondria isolated from heart left ventricle of either normotensive or spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2011; 132 (10): 488–95.
6. Giorgio V, Soriano ME, Basso E, et al. Cyclophilin D in mitochondrial pathophysiology. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797 (6–7): 1113–8.
7. Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, et al. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17993–8.
8. Faucher F, Doublié S, Jia Z. 8-oxoguanine DNA glycosylases: one lesion, three subfamilies. *Int J Mol Sci* 2012; 13 (6): 6711–29.
9. Dobson AW, Xu Y, Kelley MR, et al. Enhanced mitochondrial DNA repair and cellular survival after oxidative stress by targeting the human 8-oxoguanine glycosylase repair enzyme to mitochondria. *J Biol Chem* 2000; 275: 37518–23.
10. Sato A, Nakada K, Hayashi J. Mitochondrial dynamics and aging: Mitochondrial interaction preventing individuals from expression of respiratory deficiency caused by mutant mtDNA. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763 (5–6): 473–81.
11. Frantz MC, Wipf P. Mitochondria as a target in treatment. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51 (5): 462–75.
12. Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 343–75.
13. Melov S. Mitochondrial oxidative stress. Physiologic consequences and potential for a role in aging. *Ann NY Acad Sci* 2000; 908: 219–25.
14. Tang YL, Qian K, Zhang YC, et al. A vigilant, hypoxia-regulated heme oxygenase-1 gene vector in the heart limits cardiac injury after ischemia-reperfusion in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: 251–63.
15. Linford NJ, Schriener SE, Rabinovitch PS. Oxidative damage and aging: spotlight on mitochondria. *Cancer Res* 2006; 66 (5): 2497–9.
16. Abunasra HJ, Smolenski RT, Morrison K, et al. Efficacy of adenoviral gene transfer with manganese superoxide dismutase and endothelial nitric oxide synthase in reducing ischemia and reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 153–8.
17. Melo LG, Agrawal R, Zhang L, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of hemeoxygenase gene. *Circulation* 2002; 105: 602–7.
18. Liu X, Pachori AS, Ward CA, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) inhibits postmyocardial infarct remodeling and restores ventricular function. *FASEB J* 2006; 20: 207–16.
19. Littarru GP, Tiano L, Belardinelli R, et al. Coenzyme Q (10), endothelial function, and cardiovascular disease. *Biofactors* 2011; 37 (5): 366–73.
20. Lesnfsky EJ, He D, Moghaddas S, et al. Reversal of mitochondrial defects before ischemia protects the aged heart. *FASEB J* 2006; 20: 1543–5.
21. Kumaran S, Savitha S, Anusuya Devi M, et al. L-carnitine and DL-alpha-lipoic acid reverse the age-related deficit in glutathione redox state in skeletal muscle and heart tissues. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 507–12.
22. Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 343–75.
23. SofieBekaert, Tim De Meyer. Telomere Attrition as Ageing Biomarker. *Anticancer Research* 2005; 25: 3011–22.
24. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med* 2012; 44 (1): S138–42.
25. Oh H, Taffet GE, Youker KA, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10308–13.
26. Madonna R, De Caterina R, Willerson JT, et al. Biologic function and clinical potential of telomerase and associated proteins in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Eur Heart J* 2011; 32 (10): 1190–6.
27. Voghel G, Thorin-Trescases N, Farhat N, et al. Chronic treatment with N-acetyl-cystein delays cellular senescence in endothelial cells isolated from a subgroup of atherosclerotic patients. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 261–70.
28. Gleichmann U, Gleichmann US, Gleichmann S. From cardiovascular prevention to anti-aging medicine: influence on telomere and cell aging. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136 (38): 1913–6.
29. Werner Ch, Hanhoun M. Effects of Physical Exercise on Myocardial Telomere-Regulating Proteins. *JACC* 2008; 52: 470–82.
30. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto MI, et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca (2+) -ATPase. *Circulation* 2000; 101 (7): 790–6.
31. Xin W, Lu XC, Li XY, et al. Effects of sarcoplasmic reticulum Ca (2+) -ATPase gene transfer in a minipig model of chronic ischemic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011; 39 (4): 336–42.
32. Schmidt U, Zhu X, Lebeche D, et al. In vivo gene transfer of parvalbumin improves diastolic function in aged rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005; 66 (2): 318–23.
33. Wang W, Martindale J, Metzger JM. Parvalbumin: Targeting calcium handling in cardiac diastolic dysfunction. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28 Spec No Focus: F3–6.
34. Terman A, Brunk UT. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc Res* 2005; 68 (3): 355–65.
35. Donati A. The involvement of macroautophagy in aging and anti-aging interventions. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 455–70.
36. Donati A, Cavallini G, Carresi C, et al. Anti-aging effects of anti-lipolytic drugs. *Exp Gerontol* 2004; 39 (7): 1061–7.
37. Nair S, Ren J. Autophagy and cardiovascular aging: Lesson learned from rapamycin. *Cell Cycle* 2012; 11 (11): 2092–9.
38. Katewa SD, Kapahi P. Role of TOR signaling in aging and related biological processes in *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol* 2011; 46 (5): 382–90.
39. Inuzuka Y, Okuda J, Kawashima T, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase prevents cardiac aging in mice. *Circulation* 2009; 120 (17): 1695–703.
40. Blagosklonny MV. Once again on rapamycin-induced insulin resistance and longevity: despite of or owing to. *Aging* 2012; 4 (5): 350–8.
41. Blagosklonny MV. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today* 2007; 12 (5–6): 218–24.
42. Liu M, Liu F. Resveratrol inhibits mTOR signaling by targeting DEPTOR. *Commun Integr Biol* 2011; 4 (4): 382–4.
43. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs life span and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006; 16: 296–300.

44. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans* 2007; 35 (5): 1156–60.
45. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287 (4): L774–83.
46. de Grey AD, Alvarez PJ, Brady RO, et al. Medical bioremediation: prospects for the application of microbial catabolic diversity to aging and several major age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2005; 4 (3): 315–38.
47. Dhahbi JM, Tsuchiya T, Kim HJ, et al. Gene expression and physiologic responses of the heart to the initiation and withdrawal of caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 218–31.
48. Richie JP, Leutzinger Y, Parthasarathy S, et al. Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats. *FASEB J* 1994; 8: 1302–7.
49. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, et al. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *FASEB J* 2000; 14: 1825–36.
50. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297 (5582): 811.
51. Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol Rev* 2004; 79: 235–51.
52. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science* 2005; 310: 314–7.
53. Donati A, Taddei M, Cavallini G, et al. Stimulation of macroautophagy can rescue older cells from 8-OHdG mtDNA accumulation: a safe and easy way to meet goals in the SENS agenda. *Rejuvenation Res* 2006; 9: 408–12.
54. Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell* 2006; 5: 97–108.
55. Bulterijs S. Metformin as a geroprotector. *Rejuvenation Res* 2011; 14 (5): 469–82.
56. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, et al. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 768–78.
57. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1696–705.
58. Armin Arbab-Zadeh, Erika Dijk, Anand Prasad, et al. Effect of Aging and Physical Activity on Left Ventricular Compliance. *Circulation* 2004; 110: 1799–805.
59. Choi SY, Chang HJ, Choi SI, et al. Long-term exercise training attenuates age-related diastolic dysfunction: association of myocardial collagen cross-linking. *J Korean Med Sci* 2009; 24 (1): 32–9.
60. Conti V, Corbi G, Russomanno G, et al. Oxidative stress effects on endothelial cells treated with diener athletes' sera. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2013; 44 (1): 39–49.
61. Graziamaria Corbi, Valeria Conti, Giusy Russomanno, et al. Is Physical Activity Able to Modify Oxidative Damage in Cardiovascular Aging? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 2012: 728547.
62. Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, et al. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15 (2): 145–8.
63. Christian Werner, Milad Hanhoun, Thomas Widmann, et al. Effects of Physical Exercise on Myocardial Telomere-Regulating Proteins, Survival Pathways, and Apoptosis. *JACC* 2008; 52 (6): 470–82.

Подписка-2014 на журналы через сайт издательства*

Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	6 номеров (годовая подписка)		890-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1400-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	700-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1500-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		800-00 руб
Англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	2 номера (полугодовая подписка)		200-00 руб
	4 номера (годовая подписка)		400-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.scardio.ru. При оплате подписки необходимо указать номер членского билета.

***Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.