

ТЕЛОМЕРЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.

Старение — основной фактор риска артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний. Естественное старение при нормальном АД сопровождается параллельными структурными и функциональными изменениями в крупных артериях (ригидность), миокарде (гипертрофия) и процессах расслабления и наполнения сердечной мышцы (диастолическая дисфункция). При АГ эти изменения начинаются раньше, прогрессируют с возрастом быстрее, наблюдаются при старении с нормальным давлением и при АГ в любом возрасте. Длина теломер — особых концевых структур хромосом соматических клеток — зависит от возраста и укорачивается по мере старения. Данный обзор посвящен современным представлениям о роли теломер как биологических индикаторов старения для понимания патофизиологии эссенциальной АГ как синдрома ускоренного старения сердечно-сосудистой системы.

Российский кардиологический журнал 2014, 6 (110): 77–84**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, теломеры, ускоренное сердечно-сосудистое старение.

ФПК МР Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, Котовская Ю. В.* — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН, профессор кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kotovskaya@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГМК — гладкомышечные клетки, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, ЭПФ — эндотелин-превращающий фермент, SHR — спонтанно-гипертензивные крысы, TERC — теломеразные РНК-компоненты, TERT — теломерная обратная транскриптаза, TRF — фактор связывания повторов теломер, WKY — крысы Wistar-Kyoto.

Рукопись получена 30.04.2014

Рецензия получена 12.05.2014

Принята к публикации 19.05.2014

TELOMERES AND ARTERIAL HYPERTENSION: PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL PERSPECTIVES

Kobalava J. D., Kotovskaya Yu. V.

The ageing is the main risk factor for arterial hypertension (AH) and cardiovascular diseases. Natural ageing with normal BP is followed by changes in large arteries (rigidity), myocardium (hypertrophy) and diastolic relaxation and filling of cardiac muscle (diastolic dysfunction). In AH these changes develop earlier and progress faster. These can be found at any age in AH. The telomere length (TL) — a special terminal structures on somatic cells chromosomes — is dependent on the age and is being shortened with age. This review concerns modern views on the role of telomeres as biological markers of ageing to understand the pathophysiology of

essential arterial hypertension as a syndrome of accelerated cardiovascular system ageing.

Russ J Cardiol 2014, 6 (110): 77–84**Key words:** arterial hypertension, telomeres, accelerated cardiovascular ageing.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Старение является основным фактором риска артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Параллельные структурные и функциональные изменения в крупных артериях (ригидность), миокарде (гипертрофия) и процессах расслабления и наполнения сердечной мышцы (диастолическая дисфункция) наблюдаются при старении с нормальным давлением и при АГ в любом возрасте. Эти зависимые от возраста изменения просто ускоряются у пациентов с длительной АГ и, таким образом, аналогичные изменения появляются в более раннем возрасте или в более выраженной степени. Сходство между процессом старения и АГ настолько велико, что процесс старения может рассматриваться, как “немая гипертензия”, тогда как АГ можно сравнить с “ускоренным старением”. Следовательно, необходимо введение биологических индикаторов старения в модели, разработанные для обеспечения лучшего понимания патофизиологии эссенциальной АГ. В качестве одного из таких индикаторов может быть длина теломер соматических клеток, зависящая от возраста (табл. 1).

Что такое теломеры?

Теломеры представляют собой специализированные хроматиновые структуры, покрывающие концы эукариотических хромосом, предупреждающие распознавание концов хромосом, как фрагментов двухспиральной ДНК. Таким образом, функциональные теломеры являются основным механизмом предупреждения клеточного ДНК-ответа на повреждение, возникающее в результате рекомбинации и деградации хромосом. Теломеры содержат большое количество некодирующих двухспиральных повторов, состоящих из идущих друг за другом ДНК-последовательностей с большим числом оснований G (TTAGG у позвоночных) размером 10–15 т.п.н. у человека и 25–40 т.п.н. у мыши, с 3'-одноцепочечным концом (G-цепь) длиной в 150–200 нуклеотидов [1, 2]. К теломер-ассоциированным белкам относятся теломеразные компоненты TERC (теломеразные РНК-компоненты, которые служат шаблоном для синтеза новых теломерных повторов) и TERT (компонент теломерной обратной транскриптазы, катализирующей синтез новых теломерных повторов). Как правило, сома-

тические клетки взрослого человека имеют низкую теломеразную активность или вовсе ее не имеют. Исключение составляют популяции клеток с высоким пролиферативным потенциалом, такие как активированные лимфоциты и некоторые типы стволовых клеток [3–5]. В результате так называемой “проблемы концевой репликации”, клетки с низкой или отсутствующей теломеразной активностью демонстрируют прогрессирующее изнашивание теломер с каждым митотическим циклом. Таким образом, длина теломер в соматической клетке отражает историю их делений и может быть индикатором их оставшегося пролиферативного потенциала. В клетках с критической малой длиной теломер происходит слияние концов хромосом, истощение репликации, клетки подвергаются апоптозу [6, 7].

Длина теломер значительно отличается среди индивидов одного возраста, как у грызунов [8, 9] так и у человека [10–14]. Несмотря на существующее представление о том, что на индивидуальную длину теломер оказывают воздействие генетические факторы [11, 13, 15], становится все более очевидно, что влияние окружающей среды может также иметь большое значение в определении длины теломер в период зрелости организма [16]. Имеются данные о том, что у взрослых женских особей в разных тканях теломеразная активность выше [17] и длина теломер больше [8, 13, 18, 19] по сравнению с мужскими особями того же возраста, что может быть вызвано, по крайней мере отчасти, эстроген-зависимой активацией теломеразы [20, 21].

Последовательность разрушения теломер на организменном уровне была точно оценена на мышцах с дефицитом TERC, у которых происходило прогрессирующее укорочение теломер в каждом поколении и которые теряли жизнеспособность при достижении критической малой длины теломер (как правило, после трех-пяти поколений). Примечательно, что в поздних поколениях TERC-нулевых мышечных наблюдались симптомы преждевременного старения и сопутствующие нарушения [22–29]. Таким образом, поддерживается концепция возможного вовлечения прогрессирующего укорочения теломер в патогенез возрастных нарушений в человеческом орга-

низме. В этом смысле важен тот факт, что ослабление теломеразной активности или усиление изнашивания теломер наблюдается у человека при различных синдромах, связанных с преждевременным старением, таких как врожденный дискератоз [30], синдром Вернера [31] или телеангиэктатическая атаксия [32]. Важная роль дефицита теломеразы в патогенезе этих нарушений подчеркивается наблюдением, показавшим, что эктопическая экспрессия теломеразы в культуре клеток, полученных от больных врожденным дискератозом, помогает избежать дефектов теломер [33].

Связь между длиной теломер у человека и артериальным давлением

Связь между артериальным давлением (АД) и длиной теломер в лейкоцитах изучалась в ряде популяционных исследований. Исследование с участием 49 близнецовых пар (38 мужчин и 60 женщин, в возрасте 18–44 лет) с нормальным АД [13] показало, что между длиной фрагмента теломеры, подвергнувшегося рестрикции, в лейкоците и диастолическим АД (ДАД) существует прямая связь и обратная связь — между длиной фрагмента теломеры, подвергнувшегося рестрикции, и систолическим АД (САД) и пульсовым давлением (пульсовое давление = САД — ДАД). Длина теломер и уровень пульсового давления носили наследственный характер, обнаруженная связь не зависела от пола. В исследовании [18] с участием 120 мужчин (САД $134,8 \pm 1,5$ мм рт.ст.; ДАД $85,2 \pm 0,9$ мм рт.ст.; средний возраст — 55 ± 1 год) и 73 женщин (САД $131,2 \pm 1,9$ мм рт.ст.; ДАД $81,3 \pm 1,2$ мм рт.ст.; средний возраст — 56 ± 1 год), не получающих антигипертензивную терапию, была выявлена обратная связь между возрастом и длиной теломер у обоих полов. Тем не менее, оказалось, что более короткие теломеры способствуют повышению пульсового давления и увеличению ригидности артерий только у мужчин [18]. Исследование у 327 мужчин их Фремингемской когорты [34] подтвердило связь АД с меньшей длиной теломер в лейкоцитах. Было выдвинуто предположение, что эта связь в значительной степени является результатом инсулинорезистентности — нарушением, часто сочетающимся с АД [35, 36].

Таблица 1

Исторические вехи изучения теломер

- Теломеры — концевые участки хромосом, характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами и выполняют защитную функцию. Термин “теломера” предложил Г. Мёллер в 1932 г. Muller H. J. Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc. Sixth Int. Congr. Genet. 1932; 1: 213–55.
- При каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются. Существование механизма, компенсирующего укорочение теломер (теломеразы), было предсказано в 1973 году А. М. Оловниковым. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. J Theor Biol. 1973 Sep 14;41 (1): 181–90.
- Теломераза была открыта Кэрл Грейдер в 1984 году.
- За открытие защитных механизмов хромосом от концевой недорепликации с помощью теломер и теломеразы в 2009 году присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине Элизабет Блэкбёрн, Кэрл Грейдер и Джеку Шостаку.

Десятилетнее наблюдение за 419 пожилыми людьми (средний возраст — $74,2 \pm 5,2$ года) из когорты Cardiovascular Health Study позволило выявить пограничную обратную связь (P -value 0,06) между длиной теломер лейкоцитов и ДАД [37]. Подобный характер взаимосвязи у пожилых объясним с позиции известной возрастной динамики ДАД: снижение ДАД у пожилых является следствием артериальной ригидности. Следует отметить, что для установления статистически достоверных различий в перекрестных исследованиях потребуются большие когорты, так как длина теломер у людей сильно варьирует. Меньшие размеры выборки могут быть достаточными для длительных повторных исследований, направленных на установление возможных различий в изнашивании теломер.

Механистическое представление о роли теломеразы и теломер в патогенезе АГ

Предполагается, что нарушения теломеразной активности и изменение длины теломер может играть роль в патогенезе АГ.

С возрастом теломеры клеток эндотелия и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов человеческого организма изнашиваются [39, 40]. В эксперименте у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR) установлено, что в возрасте до развития АГ экспрессия TERT и теломеразная активность индуцируются в аорте [41]. Неясно, сопровождается ли это увеличением длины теломер и пролиферацией клеток в тканях аорты *in vivo*, но при изучении первичных культур ГМК меди, полученных из аорты SHR, выявляется повышенная теломеразная активность и увеличение длины теломер, а также как более высокая пролиферативная активность по сравнению с ГМК крыс Wistar-Kyoto (WKY). Более того, снижение теломеразной активности уменьшало пролиферативную активность и вызвало гибель ГМК, полученных от SHR, но не WKY [41]. С другой стороны, эндотелиальные клетки-предшественники (EPC), полученные от пациентов с АГ, от SHR и от крыс с АГ, индуцированной ацетатом дезоксикортикостерона, показали сниженную теломеразную активность и ускоренное старение [42], а EPC от крыс с АГ, индуцированной с помощью ангиотензина II, показали сниженную теломеразную активность, ускоренное старение и сниженную митогенную активность [43]. На основании этих наблюдений, заманчиво предположить, что повышенная пролиферативная активность ГМК меди, вызванная ранней теломеразной активностью и увеличенной длиной теломер, может способствовать развитию начальных фаз ремоделирования сосудов, связанного с АГ (например, гипертрофии меди). Длительное воздействие некоторых факторов, ассоциированных с АГ, может стимулировать старение клеток, что, по крайней мере, частично является

следствием сниженной теломеразной активности и ускоренного разрушения теломер (рис. 1). Среди этих факторов, возможно, наиболее важными являются воспаление, окислительный стресс и инсулинорезистентность, так как все они связаны с АГ [35, 36, 44–49] и ускоряют разрушение теломер [50–54]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования на человеке и животных для выявления возможных связей между теломеразной активностью/длиной теломер и инсулинорезистентностью, окислительным стрессом и маркерами воспаления на различных стадиях АГ, как в клетках артерий, так и в циркулирующих клетках. Заслуживает внимания тот факт, что ангиотензин II, являющийся центральным звеном в развитии АГ [55], может индуцировать старение ГМК без уменьшения длины теломер [56], что свидетельствует о роли теломер-независимых механизмов старения сосудов в развитии АГ. У мужчин с нормальным АД и с АГ была выявлена обратная связь между концентрацией альдостерона в плазме крови и длиной теломер в лейкоцитах [57]. Несоответственно высокие концентрации этого гормона, наблюдаемые при различных формах АГ у человека [58], могут быть связаны с более высоким изнашиванием теломер и, возможно, усиленным биологическим старением этих пациентов.

Причинно-следственные взаимосвязи между дисфункцией теломер и АГ подтверждены в эксперименте [29]. В первом и третьем поколении мышей с дефицитом TERC, выявлялись более высокие уровни вазоконстриктора эндотелиального происхождения — эндотелина 1 — в крови и моче, и развивалась АГ. Поскольку различий в экспрессии предшественника — препроэндотелина 1 в аорте и корковом веществе почки TERC-нулевых мышей не отмечалось, было сделано теоретическое допущение, что повышенные уровни циркулирующего эндотелина 1 могут быть вызваны повышенной экспрессией эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ-1), который превращает препроэндотелин 1 в биологически активный эндотелин 1. ЭПФ-1-мессенджерная РНК-экспрессия была значительно выше у мышей с дефицитом TERC, чем у их клонов дикого типа, а промоторная активность ЭПФ-1 была повышена в мышечных эмбриональных фибробластах, полученных от мышей с дефицитом TERC. Эти клетки также демонстрировали усиленную продукцию химически активных кислородных радикалов и их обработка антиоксидантами (каталазой и N-ацетилцистеином) уменьшала промоторную активность ЭПФ-1. Эти данные позволяют предположить причинную связь между синтезом химически активных кислородных радикалов и уровнем эндотелина 1 и поддерживают точку зрения о роли окислительного стресса в разрушении теломер при АГ. Было также показано, что экспрессия фактора связывания повторов теломер 2 (TRF2) —

доминантного негативного мутанта, разрушающего структуру теломер, индуцирует фенотип старения в клетках и сниженную активность эндотелиальной NO-синтазы [59]. В совокупности, эти наблюдения говорят о том, что дисфункция теломер может индуцировать преждевременное старение и модифицирует фенотипические характеристики клеток сосудов, способствуя развитию АГ (например, нарушая выработку вазомодуляторов) [29].

Теломеры, теломеразы и повреждение органов-мишеней при АГ

Исследования у человека и животных продемонстрировали связи между дисфункцией теломер и поражением органов-мишеней при АГ (рис. 2). При АГ развиваются изменения в строении сердечной мышцы, что приводит к структурному ремоделированию миокарда. Структурное ремоделирование является следствием ряда патологических процессов, опосредованных механическими, нейрогуморальными путями и цитокинами, в кардиомиоцитах и в немышечных структурах сердца. Принято считать, что гипертрофия кардиомиоцитов, ведущая к гипертрофии левого желудочка, обеспечивает адаптацию сердца к повышенному АД и попытку компенсации систолической перегрузки. Экспериментальные и клинические исследования также выявили стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов, ведущую к гибели клеток или их дисфункции в сердце при АГ [66]. Более того, доступные данные свидетельствуют о том, что апоптоз кардиомиоцитов превалирует над ухудшением функции желудочков, и его усиление сопровождается развитием сердечной недостаточности у пациентов с АГ и гипертрофией миокарда.

Роль теломеразы в патофизиологических процессах, происходящих в сердце, активно изучалась в исследованиях на поздних поколениях TERC-нулевых мышей: критически малая длина теломер ассоциировалась с дилатацией желудочков, истончением миокарда, нарушением функции сердца и внезапной смертью, а также сниженной пролиферацией и усиленным апоптозом кардиомиоцитов [27]. Вопреки классическому представлению о том, что сердце взрослого человека представляет собой постмитотическую ткань, получены данные о существовании продуцирующих теломеразу мультипотентных стволовых клеток сердца, которые могут способствовать регенерации поврежденной ткани в сердце [63, 67–69]. Более того, при гипертрофии миокарда, вызванной стенозом отверстия аортального клапана, возможно образование новых миоцитов путем дифференциации теломеразы-положительных стволовых клеток сердца [63]. На кардиоспецифических моделях TERC-трансгенных мышей продемонстрирована ранняя гиперплазия кардиомиоцитов и позднее начало гипертрофии миокарда [70].

Суммируя данные вышеупомянутых исследований, можно предполагать значимую роль активации теломеразы в адаптативных изменениях кардиомиоцитов в гипертоническом сердце. Тем не менее, дисфункция теломер также может способствовать не обеспечивающей адаптации гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности. Во-первых, изнашивание теломер было выявлено в сердечной ткани пациентов с гипертрофией миокарда, возникшей в результате аортального стеноза, продолжительностью, в среднем, 3 года, несмотря на повышенную теломеразную активность [63]. Повышенная теломеразная активность в пораженном стареющем человеческом сердце не предупреждает изнашивания теломер [61]. Во-вторых, как на модели гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, вызванной тяжелой механической перегрузкой в течение 1 недели, так и у пациентов с сердечной недостаточностью последней стадии, в ткани сердца выявляются сниженные уровни TRF2, укороченные теломеры и активированный Chk2 [62]. Подобным образом, инактивация TRF2 в культивированных кардиомиоцитах быстро приводила к укорочению теломер, активации Chk2 и апоптозу, а экзогенный TRF2 защищал кардиомиоциты от окислительного стресса. *In vivo* реакции на механическую перегрузку ингибировались эктопической экспрессией TERT в количестве, нормальном для сердца эмбриона, которая также уменьшала заместительный фиброз и обладала защитным действием на систолическую функцию. Тем не менее, при отсутствии сердечной недостаточности, в гипертрофированном миокарде не было выявлено изнашивания теломер и изменений регуляции выработки TRF2 [62].

Окислительный стресс играет большую роль в гипертрофии миокарда и ее переходе в сердечную недостаточность [64, 71] и ускоряет разрушение теломер [50–52, 54]. В соответствии с этими наблюдениями, в стволовых клетках сердца и кардиомиоцитах, полученных от мышей со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом, обнаруживались более короткие теломеры в сочетании с окислительным стрессом [72]. В кардиомиоцитах мышей с дефицитом $p66^{shc}$, сахарным диабетом и ослабленной выработкой химически активных кислородных радикалов истощения теломер не наблюдалось [72–74], что указывает на связи между укорочением теломер в сердце, окислительным стрессом и сахарным диабетом.

Пока неизвестно, обязательно ли старение сопровождается ухудшением функции почек или как скоро это может происходить. Тем не менее, допускается, что некоторые состояния, такие как АГ, способствуют и ускоряют ухудшение функции почек, связанное с возрастом. Было выдвинуто предположение о роли длины теломер как одного из молекулярных механизмов, регулирующих подобные взаимоотношения [75].

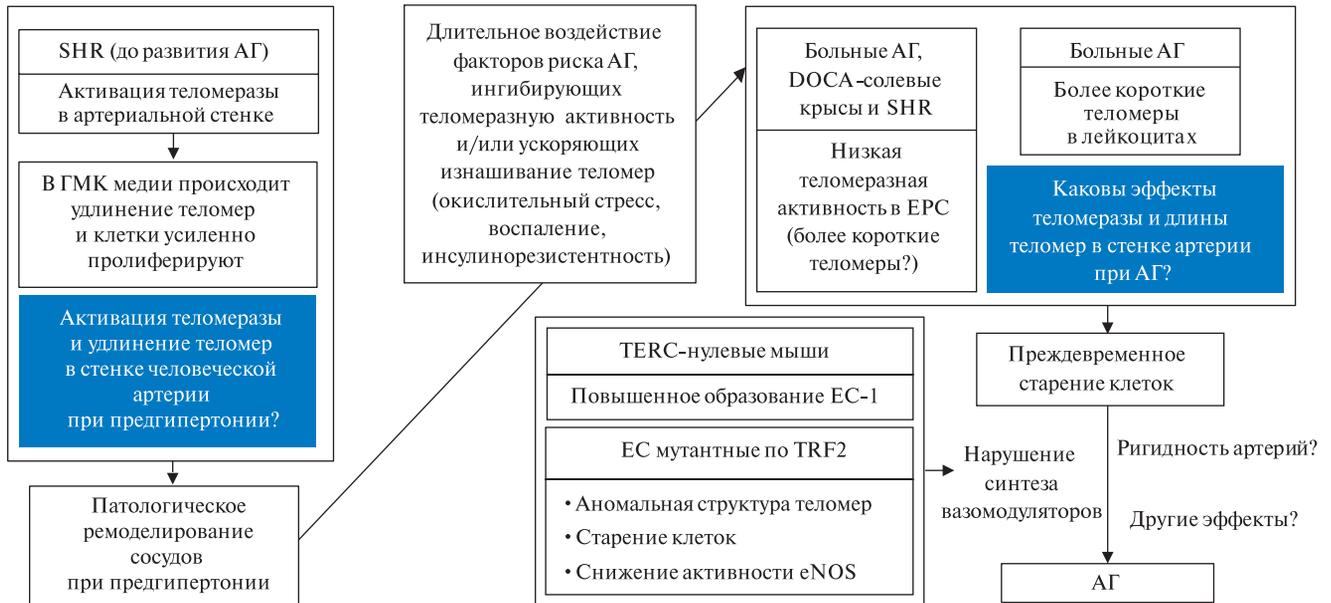


Рис. 1. Гипотетическая модель повреждения теломер и теломеразы на разных этапах развития АГ.

Анализ 24 человеческих почек, удаленных при хирургических вмешательствах, выявил, что в стареющей почке, особенно в корковом веществе, происходит укорочение теломер [76]. Этой концепции соответствует обнаружение в почках SHR более коротких теломер, чем у крыс с нормальным АД во всех исследованных возрастах [65]. Поскольку у SHR период полужизни клеток почек фактически уменьшен примерно на 50% по сравнению с крысами с нормальным АД [77], возможно, что гипертоническая почка характеризуется ускоренным старением с усиленным обновлением клеток. Потенциальная патофизиологическая значимость этой гипотезы поддерживается следующими фактами: 1) люди с эссенциальной АГ имеют повышенный риск развития специфической формы хронического заболевания почек (например, нефроангиосклероза) [78]; и 2) в почках пациентов с нефроангиосклерозом обнаруживаются патологические черты, сходные с микроскопическими изменениями, происходящими в почках более пожилых людей с нормальным уровнем АД [79].

Установлено, что пациенты с АГ имеют повышенный риск развития атеросклероза. Однако не у всех пациентов с АГ проявляются осложнения атеросклероза. Причины этого неизвестны, но они могут отражать различия в факторах окружающей среды и генетических факторах, таких как окислительный стресс, воспаление, и других молекулярных и клеточных механизмах, связанных со старением. Некоторые данные говорят о том, что атеросклеротические поражения более распространены среди людей с более короткими теломерами в лейкоцитах, и эти люди подвержены большему риску развития сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом

[80]. Так, показано, что у мужчин с АГ и атеросклеротическими бляшками в сонных артериях длина теломер в лейкоцитах меньше, чем у мужчин с гипертонией, но без бляшек [60]. Многофакторный анализ показал, что, наряду с возрастом, длина теломер является значимым прогностическим фактором наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют предполагать, что при наличии хронической АГ, являющейся основным фактором риска развития атеросклероза, меньшая длина теломер в лейкоцитах сочетается с большей предрасположенностью к атеросклерозу сонных артерий. Обсуждается возможная роль дисфункции теломер в развитии атеросклероза и негативное влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на теломеразную активность и длину теломер [16].

Таким образом, накапливаются данные о роли биологии теломер в патогенезе АГ. Длина теломер вариabельна среди организмов одного и того же возраста, и определяется как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды. В экспериментальных моделях АГ активация теломеразы в аорте наблюдалась до начала АГ, а длина теломер в первичных культурах ГМК меди была больше, по сравнению с длиной теломер в клетках контрольных животных. Некоторые исследования выявили связь между развившейся АГ и низкой теломеразной активностью или малой длиной теломер: 1) по сравнению с пациентами с нормальным АД, у пациентов с АГ длина теломер в лейкоцитах была меньшей; 2) более низкая теломеразная активность была выявлена в ЕРС крыс с АГ и у пациентов с эссенциальной АГ, которая может способствовать преждевременному старению; и 3) TERC-нулевые мыши

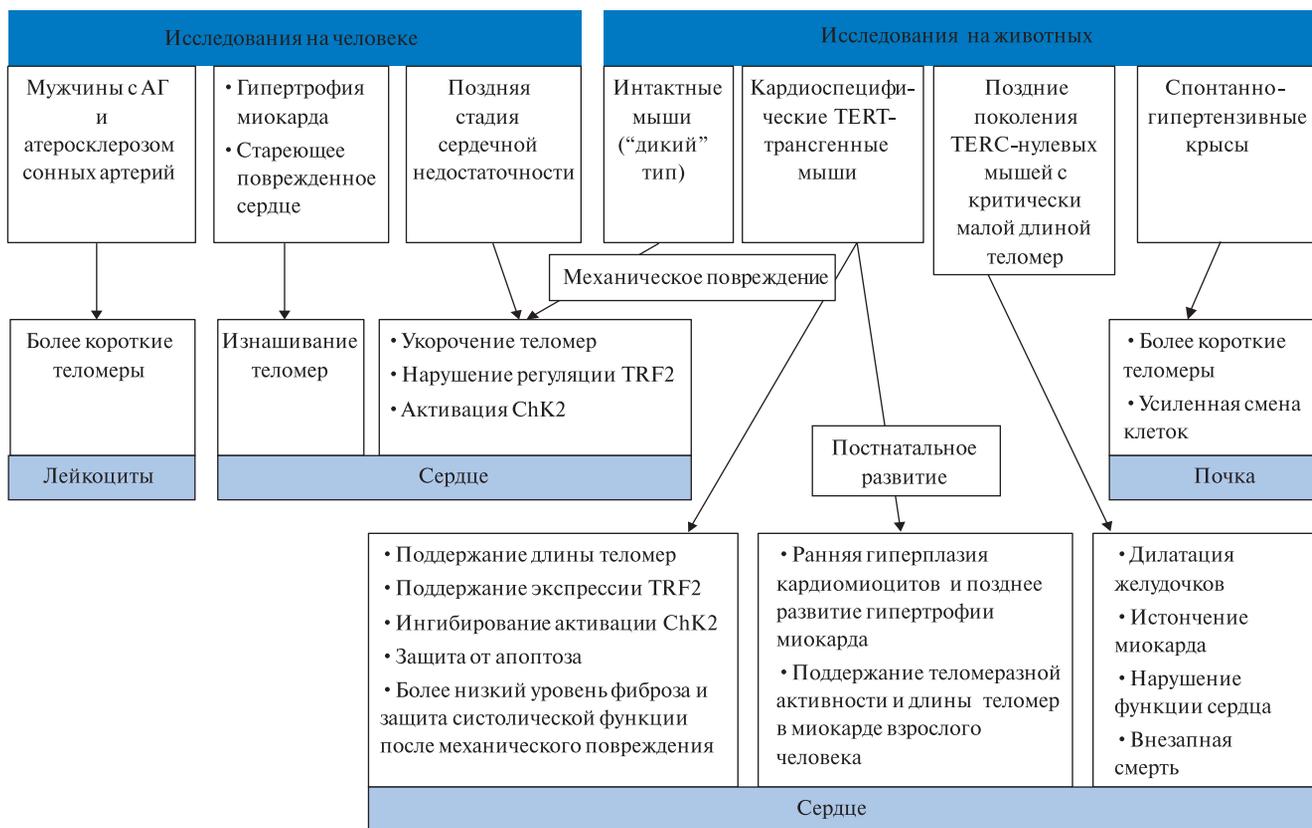


Рис. 2. Исследования на человеке и животных, подтверждающие связь между дисфункцией теломер и поражением органов-мишеней при артериальной гипертензии.

Сокращения: TERC — теломеразные РНК-компоненты, TERT — компонент теломерной обратной транскриптазы, TRF2 — фактор связывания повторов теломер 2, DOCA — ацетат дезоксикортикостерона, EC — клетки эндотелия, eNOS — NO-синтаза, EPC — эндотелиальные клетки-предшественники, ET-1 — эндотелин 1, TERC — теломеразные РНК-компоненты, TRF2 — фактор связывания повторов теломер 2, ГМК — гладкомышечные клетки.

демонстрировали повышенную экспрессию вазоконстрикторного пептида эндотелина 1, и у них развивалась АГ. Повышенная активность теломеразы в артериях на стадии предгипертензии может способствовать началу патологического ремоделирования сосудов у SHR путем индуцирования гиперпластического роста артериальных ГМК. Неизвестно, имеют ли место подобные повреждения у человека. На основании данных, полученных при исследованиях лейкоцитов и EPC, можно предположить, что длительное воздействие факторов риска, которые часто сочетаются с высоким АД и, как известно, ингибируют теломеразную активность и ускоряют укорочение теломер (например, окислительный стресс и инсулинорезистентность), может в конечном счете провоцировать старение ГМК и способствовать развитию заболевания (например, путем увеличения ригидности артерий или стимулирования синтеза вазоконстрикторных молекул, таких как эндотелин 1 (рис. 1).

Относительно поражения органов-мишеней (рис. 2), как активация теломеразы, так и изнашивание теломер наблюдались при заболеваниях сердца, связанных с АГ: 1) теломеразная активность необходима для пролиферации стволовых клеток сердца

и может, таким образом, способствовать образованию новых кардиомиоцитов при гипертрофии миокарда; и 2) уменьшение длины теломер может способствовать развитию сердечной недостаточности при гипертрофии миокарда, не обеспечивающей адаптации. Эту гипотезу подтверждает истощение теломер, которое выявляется при гипертрофии миокарда вследствие аортального стеноза и в стареющей поврежденной ткани сердца, несмотря на сохранную теломеразную активность. Более того, механическое повреждение ткани сердца ухудшает регуляцию TRF2, способствует укорочению теломер и активации апоптоза, обусловленного повреждением ДНК в тканях сердца. Как и в сосудистой стенке, окислительный стресс существенно способствует разрушению теломер в больном сердце. С другой стороны, истощение теломер в корковом веществе может быть одним из факторов, приводящих к старению почки при АГ, что, в свою очередь, может способствовать развитию нефроангиосклероза.

Клинические перспективы

Знания о теломерах и сердечно-сосудистых заболеваниях постоянно накапливаются, и одной из задач

является выяснение, какое клиническое применение может иметь эта информация. Пока неизвестно, могут ли на теломеры и ассоциированные протеины быть объектом терапевтического воздействия при лечении АГ и ассоциированных с ней поражений органов-мишеней. В эксперименте степень старения и теломеразная активность в ЕРС были, соответственно, значительно выше и ниже у крыс, получавших только ангиотензин II, чем у крыс, получавших ангиотензин II в сочетании с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном [43]. Оба эти параметра оставались неизменными у крыс, получавших ангиотензин II в сочетании с гидралазином. Эти данные дают основания для гипотезы о том, что блокада АТ-1 рецепторов ангиотензина II может оказывать специфическое благоприятное воздействие на дисфункцию теломер при АГ. Показано, что тиазолидиндионы могут предупреждать рестеноз [81] и вызывают торможение роста ГМК путем ингибирования TERT [82]. Имеются данные о том, что правастатин почти полностью устранял связанный с теломерами риск ИБС, который был почти вдвое повышен у людей с меньшей длиной теломер в лейкоцитах [83].

Таким образом, на основании оценки средней длины теломер в лейкоцитах можно выявлять больных, которые могут получить наибольшую пользу от лечения статинами. Полученные данные позволяют предполагать, что меньшая длина теломер при АГ может быть одним из факторов, объясняющих, почему некоторые пациенты с АГ более других склонны к развитию атеросклеротических поражений. Остается выяснить, найдут ли “теломеразные” стратегии практическое применение для предупреждения или улучшения функций органов-мишеней АГ [84].

Заключение

Связь между патологией теломер и АГ нуждается в дальнейших фундаментальных и популяционных исследованиях. Большинство исследований на сегодняшний день сфокусированы на теломеразе, однако

необходимо исследовать роль дополнительных теломер-ассоциированных белков АГ. Необходимы крупные поперечные и продольные популяционные исследования для ответа на вопросы: 1) является ли врожденная малая длина теломер предрасполагающим фактором для развития АГ и сопутствующих заболеваний, и 2) исходя из того, что можно ожидать ускоренного укорочения теломер при воздействии факторов, ассоциированных с повышенным АД, может ли чрезмерное истощение теломер служить замещающим маркером АГ и сопутствующих заболеваний? Если это так, то измерение степени истощения теломер может стать полезным методом для выявления пациентов с АГ, которые более предрасположены к поражению органов-мишеней.

На рисунке 2 представлена модель, основанная на результатах исследований на животных и человеке. У спонтанно-гипертензивных крыс (SHR), ранняя активация теломеразы и удлинение теломер внутри артериальной стенки может способствовать патологическому ремоделированию сосудов до повышения АД и начала АГ. На более поздних стадиях, в результате хронического воздействия факторов риска, которые часто сочетаются с высоким АД и ингибируют активность теломераз, ускоренное изнашивание теломер может стать причиной фенотипических повреждений, способствующих развитию АГ (например, старение клеток, повышенная ригидность артерий, повреждение процесса синтеза вазомодуляторов). Для подтверждения этой модели необходимы исследования на человеке, чтобы определить, сопровождаются ли стадии предгипертонии активацией теломеразы в артериальной стенке и удлинением теломер, как это было продемонстрировано на модели SHR. Необходимо определить, встречается ли изнашивание теломер и последующее старение клеток внутри стенки артерий у пациентов и животных с АГ.

Литература

- Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106: 661–73.
- Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 611–22.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, et al. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1995; 155: 3711–5.
- Chiu CP, Dragowska W, Kim NW, et al. Differential expression of telomerase activity in hematopoietic progenitors from adult human bone marrow. *Stem Cells* 1996; 14: 239–48.
- Liu K, Schoonmaker MM, Levine BL, et al. Constitutive and regulated expression of telomerase reverse transcriptase (hTERT) in human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 5147–52.
- Harrington L, Robinson MO. Telomere dysfunction: multiple paths to the same end. *Oncogene* 2002; 21: 592–7.
- Artandi SE, Attardi LD. Pathways connecting telomeres and p53 in senescence, apoptosis, and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 881–90.
- Coviello-McLaughlin GM, Prowse KR. Telomere length regulation during postnatal development and ageing in *Mus spretus*. *Nucl Acids Res* 1997; 25: 3051–8.
- Prowse KR, Greider CW. Developmental and tissue-specific regulation of mouse telomerase and telomere length. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 4818–22.
- Okuda K, Bardeguet A, Gardner JP, et al. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res* 2002; 52: 377–81.
- Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 876–82.
- Friedrich U, Griese E, Schwab M, et al. Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2000; 119: 89–99.
- Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36: 195–200.
- Takubo K, Izumiya-Shimomura N, Honma N, et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual. *Exp Gerontol* 2002; 37: 523–31.
- Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, et al. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363: 507–10.
- Fuster JJ, Andres V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006; 99: 1167–180.
- Leri A, Malhotra A, Liew CC, et al. Telomerase activity in rat cardiac myocytes is age and gender dependent. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 385–90.
- 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; 37: 381–5.

19. Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, et al. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucl Acids Res* 2003; 31: 1576–83.
20. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res* 1999; 59: 5917–21.
21. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Estrogen reduces endothelial progenitor cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Hypertens* 2005; 23: 1699–706.
22. Blasco MA, Lee HW, Hande MP, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 1997; 91: 25–34.
23. Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, et al. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 1998; 392: 569–74.
24. Rudolph KL, Chang S, Lee HW, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999; 96: 701–12.
25. Herrera E, Samper E, Martin-Caballero J, et al. Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. *EMBO J* 1999; 18: 2950–60.
26. Franco S, Segura I, Riese HH, et al. Telomerase-deficient mice with critically short telomeres and impaired vascularization in telomerase-deficient mice with critically short telomeres. *Cancer Res* 2002; 62: 552–9.
27. Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 2003; 22: 131–9.
28. Wong KK, Maser RS, Bachoo RM, et al. Telomere dysfunction and Atm deficiency compromises organ homeostasis and accelerates ageing. *Nature* 2003; 421: 643–8.
29. Perez-Rivero G, Ruiz-Torres MP, Rivas-Elena JV, et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production. *Circulation* 2006; 114: 309–17.
30. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 2001; 413: 432–5.
31. Chang S, Multani AS, Cabrera NG, et al. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 877–82.
32. Metcalfe JA, Parkhill J, Campbell L, et al. Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. *Nat Genet* 1996; 13: 350–3.
33. Wong JM, Collins K. Telomerase RNA level limits telomere maintenance in X-linked dyskeratosis congenita. *Genes Dev* 2006; 20: 2848–58.
34. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325–30.
35. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 88: 63–82.
36. Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Hypertension* 2004; 43: 1324–31.
37. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 14–21.
38. Aviv A, Valdes AM, Spector TD. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1424–9.
39. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11190–4.
40. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 152: 391–8.
41. Cao Y, Li H, Mu F-T, et al. Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension. *FASEB J* 2002; 16: 96–8.
42. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, et al. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1831–7.
43. Kobayashi K, Imanishi T, Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model. *Hypertens Res* 2006; 29: 449–55.
44. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–18.
45. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–58.
46. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3593–601.
47. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. For The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
48. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816–23.
49. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 152–8.
50. Xu D, Neville R, Finkel T. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence. *FEBS Lett* 2000; 470: 20–24.
51. Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in endothelial cells through an Akt-dependent mechanism. *FEBS Lett* 2001; 493: 21–5.
52. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci* 2004; 117: 2417–26.
53. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171–7.
54. Matthews C, Gorence I, Scott S, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res* 2006; 99: 156–64.
55. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C82–C97.
56. Kunieda T, Minamino T, Nishi J, et al. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway. *Circulation* 2006; 114: 953–60.
57. Benetos A, Gardner JP, Kimura M, et al. Aldosterone and telomere length in white blood cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1593–6.
58. Lim PO, Struthers AD, MacDonald TM. The neurohormonal natural history of essential hypertension: towards primary or tertiary aldosteronism? *J Hypertens* 2002; 20: 11–5.
59. Minamoto T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis. Role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541–4.
60. Benetos A, Gardner JP, Zureik M, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 182–5.
61. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; 93: 604–13.
62. Oh H, Wang SC, Prahah A, et al. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5378–83.
63. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10440–5.
64. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007; 49: 241–8.
65. Hamet P, Thorin-Trescases N, Moreau P, et al. Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells? *Hypertension* 2001; 37: 760–6.
66. Gonzalez A, Ravassa S, Lopez B, et al. Apoptosis in hypertensive heart disease: a clinical approach. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 288–94.
67. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763–76.
68. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12313–8.
69. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8692–7.
70. Oh H, Taffet GE, Youker KA, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10308–13.
71. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 506–14.
72. Rota M, LeCapitaine N, Hosoda T, et al. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66Shc gene. *Circ Res* 2006; 99: 42–52.
73. Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999; 402: 309–13.
74. Giorgio M, Migliaccio E, Orsini F, et al. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. *Cell* 2005; 122: 221–33.
75. Buemi M, Nostro L, Aloisi C, et al. Kidney aging: from phenotype to genetics. *Rejuvenation Res* 2005; 8: 101–9.
76. Melk A, Ramassar V, Helms LM, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 444–53.
77. Thorin-Trescases N, deBlouis D, Hamet P. Evidence of an altered *in vivo* vascular cell turnover in spontaneously hypertensive rats and its modulation by long-term antihypertensive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 764–74.
78. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 130–4.
79. Ono H, Ono Y. Nephrosclerosis and hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1273–88.
80. Samani NJ, Boulby R, Butler R, et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* 2001; 358: 472–3.
81. Marx N, Wöhrle J, Nusser T, et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 2792–8.
82. Ogawa D, Nomiya T, Nakamachi T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma suppresses telomerase activity in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2006; 98: e50–e59.
83. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet* 2007; 369: 107–14.
84. Fuster JJ, Diez J, Andres V. Telomere dysfunction in hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 2185–92.