

БИОЛОГИЧЕСКОЕ И ХРОНОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ

Старение – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, являющихся основными причинами смерти во всем мире. В связи с этим в постепенно стареющем обществе важно разработать ранние биомаркеры, эффективно идентифицирующие людей с высоким риском ускоренного повреждения сосудов. Это необходимо для формирования мероприятий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция образа жизни, пищевого поведения и фармакологические вмешательства могут быть использованы для профилактики раннего старения сосудов. Этим вопросам посвящен обзор литературы.

Ключевые слова: *антивозрастная терапия, биологический возраст, хронологический возраст, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В. Биологическое и хронологическое старение. Клиническая геронтология. 2020; 26 (9-10): 9-16. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10009-016.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2013 г.

BIOLOGICAL AND CHRONOLOGICAL AGING

Aging is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases, cardiovascular and cerebrovascular complications, which are the major causes of the death worldwide. In this regard, it is important for a gradually aging society to develop early biomarkers that effectively identify people with a high risk of accelerated damage to blood vessels. Measures aimed at the prevention of cardiovascular diseases have to be suggested. Correction of lifestyle, eating habits and pharmacological interventions can be used to prevent early vascular aging. A literature review is devoted to these issues.

Keywords: *anti-aging therapy, biological age, chronological age, biomarkers, cardiovascular diseases*

The authors declare no competing interests.

Funding: the study had no funding.

For citation: Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Nikolaeva AV. Biological and chronological aging. *Clin. Gerontol.* 2020; 26 (9-10): 9-16. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10009-016.

**С.В. Булгакова,
Е.В. Тренева,
Н.О. Захарова,
А.В. Николаева**

*ФГБОУ ВО «Самарский
государственный
медицинский
университет»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
г. Самара*

**Bulgakova SV,
Treneva EV,
Prof. Zakharova NO,
Nikolaeva AV**

*Samara State Medical
University, Samara, Russia*

ВВЕДЕНИЕ

Старение – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, являющихся основными причинами смерти во всем мире. Старение сосудов влечет за собой структурные изменения сосудистой стенки, повышение ее

жесткости, которые ухудшают сосудистую функцию и, в конечном итоге, вызывают повреждение органов, преимущественно сердца, мозга и почек. Возрастные артериальные осложнения обычно проявляются клинически после пятого или шестого десятилетия жизни, однако существует высокая индивидуальная вариабельность в возник-

новении сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Раннее старение сосудов наблюдается у пациентов с синдромами преждевременного старения, и, наоборот, долгожители/суперцентенарии демонстрируют сверхнормальное (замедленное) старение сосудов. Понимание того, что люди стареют с неодинаковой скоростью, привело к концепции биологического старения, также называемого функциональным, или физиологическим старением. В постепенно стареющей мировой популяции крайне важно определить механизмы, регулирующие биологическое старение сосудов, чтобы снизить его социально-экономическое и медицинское бремя [1].

Биомаркеры, отражающие состояние сосудистого старения, необходимы для раннего выявления людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для снижения заболеваемости и смертности в популяции показатели биомаркеров биологического возраста у населения должны быть лучше показателей хронологического возраста. Кроме того, их количественное определение должно быть простым и безопасным, предпочтительно с помощью анализа крови или неинвазивного метода визуализации [2]. Описанные до настоящего времени биомаркеры биологического возраста варьируют от фенотипических и функциональных показателей до молекулярных.

Молекулярные и клеточные биомаркеры старения

Старение может быть определено на молекулярном и клеточном уровне по наличию 9 отличительных признаков, к которым относятся: геномная нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические модификации, протеостаз, нарушение регуляции питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток, измененная межклеточная коммуникация [3]. Некоторые из этих признаков, такие как укорочение теломер и эпигенетические изменения обычно используются для оценки биологического возраста человека. Теломеры состоят из повторяющихся последовательностей ДНК, связанных специфическими нуклеопротеидами, которые защищают концы хромосом. Теломеры укорачиваются с каждым делением клеток, вызывая старение клеток при снижении длины сверхкритической [4]. Найден-

ная связь возрастного укорочения теломер с ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет прогнозировать смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [2,4].

G Hannum et al. и S Horvath (2013) описали 2 широко используемых предиктора возраста – метилирование ДНК (DNAmAges, также называемые эпигенетическими часами), базирующихся на 71 и 353 CpGs соответственно [5,6]. DNAmAge, по-видимому, является хорошим предиктором смертности от всех причин и в меньшей степени от ССЗ [7].

Во время старения соматические клетки накапливают мутации в ДНК, что приводит к появлению мутантных клонов и мозаицизму [8]. Экспрессия гемопоэтических клеток, связанная с соматической мутацией (клональный гемопоэз), обычно ассоциируется с раком, тем не менее ряд исследователей продемонстрировали ее связь с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет идентифицировать клональный гемопоэз как возможный новый биомаркер сосудистого старения [8].

Другой характеристикой старения является хроническое воспаление малой интенсивности, которое можно оценить путем измерения уровней провоспалительных молекул, таких как повышенный С-реактивный белок и интерлейкин 6 [9]. Воспаление – фактор риска для многих хронических заболеваний, включая ССЗ, частично обусловлено повышенной проницаемостью кишечника и измененным составом микробиоты. Дисбактериоз кишечника также может стать оценкой биологического возраста, поскольку он связан с долголетием и различными заболеваниями [10].

Старение влияет на уровень белков, метаболитов и других биомолекул. Так, более высокие показатели заболеваемости и смертности связаны с уровнями инсулиноподобного фактора роста-1, гормона роста и липопротеидов низкой плотности [4,11].

Сосудистые функциональные и структурные биомаркеры старения

Структурные изменения, происходящие в артериях с возрастом, включают в себя фрагментацию эластина, накопление коллагена и потерю гладкомышечных клеток, что приводит к снижению гибкости сосудов и повышению их жестко-

сти [12]. Наиболее распространенным методом определения артериальной жесткости является скорость пульсовой волны (СПВ), скорость, с которой волна повышенного давления движется вдоль артериального русла. Распространяясь от аорты до капилляров, пульсовая волна затухает. В клинической практике исследуется СПВ сонной и бедренной артерий, используется методика определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [4]. СПВ коррелирует с хронологическим возрастом, а высокий ее показатель увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Артериальная жесткость обычно предшествует и способствует гипертонии, но гипертония также может усиливать артериальную жесткость, что указывает на наличие положительной обратной связи. Артериальное давление также увеличивается с возрастом и связано с частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертностью [4].

Характерной чертой сосудистого старения является атеросклероз, который характеризуется накоплением липидных бляшек в интимае, что может привести к острому инфаркту миокарда или инсульту. Эндотелиальная дисфункция, основной фактор атерогенеза, может быть измерена с помощью ультразвука (определение поток-опосредованной дилатации). Поток-опосредованная дилатация снижается во время старения и является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [13]. Ультразвуковое исследование комплекса интима-медиа (КИМ) часто используется как маркер субклинического атеросклероза. КИМ сонной артерии увеличивается с возрастом и связан как с распространенностью, так и с частотой сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [14]. Однако увеличение КИМ может также отражать неатеросклеротические процессы. Более выраженные стадии атеросклероза можно оценить, определяя наличие бляшек, их количество, толщину, площадь и объем, что превосходит показатель КИМ сонных артерий в качестве предиктора будущих событий, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14].

Старение сосудов характеризуется также отложением кристаллов фосфата кальция как в артериальной интимае (обычно связанной с атеросклерозом), так и в средней оболочке (медии) артерий (так называемый кальцифицирующий склероз Менкеберга). Оба типа кальцификации

часто развиваются параллельно и не всегда легко различаются методами визуализации. Компьютерная томография является «золотым стандартом» для количественной оценки показателей ангиографии сердца (методика мультиспиральной КТ сердца, называемая виртуальной коронарографией – МСКТ) [15]. Несмотря на то что на показатели МСКТ может влиять наличие кальцификации в медии, она обычно используется в качестве суррогатного маркера степени атеросклероза. Параметры МСКТ сердца коррелируют с хронологическим возрастом и являются мощным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин [16].

В то же время оценка биологического возраста, основанная на одном из ранее упомянутых биомаркеров, часто не отражает сложности процесса старения и может дать субоптимальные показатели. Комплексные биомаркеры могут состоять из комбинаций нескольких биомаркеров. Например, прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний улучшается путем интеграции КИМ сонной артерии со СПВ аорты в индекс старения сосудов [17]. Аналогично Frailty Index 34, состоящий из 34 показателей здоровья и функций различных органов и систем, превосходит DNAmAge при прогнозировании риска смерти [18]. Многие другие оценки биологического возраста были разработаны путем сочетания физических, физиологических и биохимических параметров, например, индекс биологического возраста по методу Клемера-Дубала основан на 10 биомаркерах [4]. Однако, поскольку ряд предикторов биологического возраста сложны и дорогостоящи для выполнения, они зачастую становятся непрактичными и малодоступными для населения.

Факторы, влияющие на биологическое старение сосудистой системы

Пол и наследственные факторы. Ожидаемая продолжительность жизни у женщин выше, чем у мужчин, и большинство долгожителей составляют женщины [19]. Кроме того, риск возникновения ИБС выше у мужчин, особенно в возрасте до 50 лет. Установлено, что у женщин более длинные теломеры, меньший возраст ДНК и более низкие показатели МСКТ сердца, чем у мужчин соответствующего возраста [2,5]. Этот факт может быть частично объяснен ангиопротектор-

ным эффектом эстрогенов [19]. Существует также возможное неблагоприятное влияние тестостерона на старение, поскольку сообщалось, что евнухи живут дольше, чем обычные мужчины, имеющие такой же социально-экономический статус [20]. Тем не менее влияние тестостерона на здоровье сердечно-сосудистой системы остается спорным [21,22].

На продолжительность жизни также существенное влияние оказывают наследственные факторы, в основном генетические и эпигенетические. Например, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает будущий риск их развития с 40 до 75% в зависимости от степени родства. Более того, многие генетические варианты связаны с исключительно большой продолжительностью жизни, а у потомков долгожителей наблюдаются признаки низкого эпигенетического возраста клеток крови [23]. Существуют также этнические различия в показателях биологического возраста, заболеваемости и смертности от ССЗ. Тем не менее мета-анализ исследований близнецов показал, что генетика составляет только от 20 до 30% вариаций продолжительности жизни, указывая на то, что старение и долголетие существенно модулируются другими факторами, такими как окружающая среда и образ жизни [24].

Окружающая среда и образ жизни. Влияние окружающей среды на старение сосудов начинается до рождения посредством внутриутробного (развивающего) программирования. Образ жизни родителей во время беременности может оказать неблагоприятное влияние на долгосрочное здоровье потомства. Патологоанатомические исследования позволили определить атеросклеротическое поражение артерий плодов и новорожденных курящих или с гиперхолестеринемией матерей, что, возможно, отражает эпигенетические изменения [4]. После рождения на темпы биологического старения может влиять широкий спектр факторов окружающей среды и образа жизни. Отсутствие физической активности – основной фактор риска смерти; и даже небольшое количество ежедневных упражнений снижает сердечно-сосудистые заболевания и смертность от всех причин [25].

Другим ключевым модулятором сосудистой функции и риска сердечно-сосудистых заболеваний является здоровое питание, включающее необработанные растительные продукты, умерен-

ное потребление постного мяса и рыбы, средиземноморская диета и диета для профилактики гипертонической болезни. Ключевые компоненты диет западного типа, которые способствуют развитию атеросклероза и гипертонии, – рафинированный сахар, переработанное мясо, гидрогенизированные растительные масла и большое количество соли [26]. Помимо видов потребляемой пищи, количество употребляемой пищи играет решающую роль в старении, а переизбыток увеличивает риск ожирения, ССЗ и смерти. Примечательно, что исключительная долговечность японцев, живущих на острове Окинава, частично объясняется умеренным и постоянно сниженным потреблением калорий [4,26].

Курение, наркотики и злоупотребление алкоголем однозначно связаны с ускоренным старением сосудов и сокращением продолжительности жизни. Тем не менее умеренное потребление алкоголя коррелирует с меньшей частотой ИБС и имеет некоторые кардиометаболические преимущества [26]. Другими факторами, влияющими на старение и продолжительность жизни, являются качество воздуха, воды, продолжительность и качество сна, психологические факторы и социально-экономический статус [27].

Заболевания и сосудистый возраст. Многочисленные наследственные и приобретенные состояния и заболевания могут ускорить старение сосудов и привести к ранней смерти. Например, ожирение является фактором риска развития инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2 (СД2), связано с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни, частично из-за повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и распределение жировой ткани влияют на многие показатели сосудистого возраста, включая жесткость артерий, КИМ сонной артерии и маркеры воспаления. Кроме того, СД2 является распространенной причиной поражения почек, которое характеризуется обширной кальцификацией сосудов и повышенной смертностью от ССЗ [28].

Развитию атеросклероза способствуют аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что подтверждает концепцию о центральной роли воспаления при старении и ассоциированных сосудистых заболеваниях. Кроме того, преждевременное старение сосудов часто встречается у людей, инфицированных вирусом иммунодефици-

та человека, частично из-за побочных эффектов антиретровирусных препаратов [4].

Раннее старение сосудов – признак множественных генетических заболеваний. Семейные дислипидемии, такие как семейная гиперхолестеринемия, представляют собой группу генетических патологий, которые изменяют липидный обмен и требуют лекарственного лечения для предотвращения раннего атеросклероза. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев и эластическая псевдоксантома являются наследственными синдромами, связанными с нарушением внеклеточного метаболизма пирофосфата и кальцификацией артерий [29]. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев начинается в утробе матери и вызывает тяжелый кальцинозный стеноз, гипертонию, сердечную недостаточность и смерть в первые 6 месяцев жизни. Эластическая псевдоксантома имеет более мягкое течение и признаки ССЗ. Прогерию у детей (синдром Гетчинсона-Гилфорда) вызывают мутации в гене *LMNA*; она характеризуется сосудистыми изменениями, присущими пожилым, такими как атеросклероз, ригидность артерий и кальцификация. Эти дефекты приводят к смерти во втором десятилетии жизни, обычно от инфаркта миокарда или инсульта [30]. У пациентов с синдромом Вернера, мутацией в гене *WRN* развиваются возрастные заболевания, включая СД2, атеросклероз, инфаркт миокарда и рак, и они умирают в среднем возрасте [31].

Стратегии замедления старения сосудов

Исследования факторов и заболеваний, которые ускоряют и замедляют биологическое старение, выявили множество механизмов, контролирующих этот процесс. Помимо очевидных мер по отказу от курения, а также от чрезмерного употребления алкоголя, ряд других вмешательств может уменьшить как глобальное, так и сосудистое биологическое старение. Одна из наиболее заметных мер – физическая активность, особенно аэробные упражнения, которая связана со снижением заболеваемости возраст-ассоциированными болезнями, снижением сосудистых и молекулярных показателей биологического возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением продолжительности жизни у людей [25,82].

Ограничение калорий и голодание – лучшие доказанные стратегии для продления жизни. Даже без увеличения физической активности снижение потребления энергии у людей, страдающих ожирением, улучшает функцию эндотелия и снижает артериальную жесткость и артериальное давление, частично из-за потери массы тела и жировой ткани [32]. Аналогично 2-летнее наблюдение в клиническом исследовании CALERIE (Комплексная оценка долгосрочных эффектов снижения потребления калорий) показало снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления и биологического возраста у лиц без ожирения [33]. Тем не менее постоянное ограничение калорий может привести к потере мышечной массы, плотности костной ткани, и его долгосрочные последствия для людей без ожирения остаются неизвестными [32].

Изменения в составе пищи также могут оказывать сильное модулирующее влияние на старение и сосудистые заболевания. Например, средиземноморская диета и диета по профилактике гипертонической болезни предупреждают увеличение массы тела и связаны с более низким риском неблагоприятных клинических явлений [26]. Кроме того, высокое потребление овощей и фруктов ассоциируется с улучшением функции эндотелия, снижением артериальной жесткости и артериального давления [32]. Структура и функция артерий могут быть улучшены, а риск сердечно-сосудистых заболеваний снижен за счет потребления какао, чая, кофе, кисломолочных продуктов, рыбы, орехов, семян, цельного зерна, бобовых и оливкового масла. Кроме того, пищевое ограничение натрия снижает артериальное давление и артериальную жесткость [32].

В то же время, несмотря на неоспоримое положительное влияние поведенческих стратегий на продолжительность жизни, долгосрочная приверженность этим привычкам, как правило, низкая. Таким образом, использование фармацевтических препаратов для предупреждения ускоренного старения представляет более надежную альтернативу. Ключевыми сигнальными каскадами, регулируемые ограничением калорий, являются механическая мишень рапамицина (mTOR), аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) и пути сиртуина (сиртуины (англ. sirtuins или Silent Information Regulator 2 proteins, SIR2) – семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацети-

лазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью. Эволюционно сохраненные медиаторы долголетия) [3]. Старение нарушает регуляцию этих путей, и их фармацевтическая коррекция увеличивает продолжительность жизни у различных видов, включая млекопитающих [3, 4].

Рапамицин, ингибитор mTOR, который также активирует AMPK, обычно используется в качестве иммунодепрессанта у реципиентов с трансплантацией органов и в качестве антипролиферативного агента при лечении некоторых видов рака. По сравнению с другими иммунодепрессантами рапамицин снижает артериальную ригидность, артериальное давление и КИМ (комплекс имтима-медиа) сонной артерии у реципиентов почечного трансплантата, что свидетельствует о его васкулозащитных свойствах. Кроме того, рапамицин и его аналоги проявляют антиатеросклеротические свойства в доклинических моделях и используются для предотвращения рестеноза в стенке и васкулопатии сердечного аллотрансплантата. Тем не менее использование рапамицина для ангиопротекции при старении ограничено его неблагоприятными побочными эффектами, включая гипергликемию, гиперлипидемию и резистентность к инсулину [34]. В ходе продолжающихся исследований проверяются аналоги рапамицина в поисках более безопасной альтернативы, и есть информация о некоторых положительных эффектах, включая иммуностимуляцию и снижение частоты инфекционных заболеваний у пожилых людей [35].

Метформин – наиболее назначаемый препарат для лечения СД2 и дает небольшое количество побочных эффектов. Помимо повышения чувствительности к инсулину, метформин нацелен на ряд возрастных механизмов, включая активацию AMPK и ингибирование mTOR. Прием метформина снижает показатели сосудистого возраста, включая артериальную жесткость, эндотелиальную дисфункцию и показатели МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) сердца, уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность [4].

Ресвератрол – это полифенол, естественно присутствующий в красном вине, винограде и других ягодах. Он активирует sirtuin-1 и AMPK и ингибирует путь mTOR. Ресвератрол показал васкулопротекторные эффекты на доклинических моделях, а клинические испытания продемонстрировали умеренное снижение систоли-

ческого артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и гликемией у пациентов с СД2. Однако сообщалось о некоторых нежелательных побочных эффектах, таких как возможное снижение положительного эффекта физических упражнений у пожилых людей [36]. Никотинамид-аденин-динуклеотидные предшественники, такие как никотинамид-рибозид и никотинамид-мононуклеотид являются еще одной группой активаторов сиртуина с доказанным замедлением старения сосудов у мышей. Предварительные исследования на людях позволили предположить их потенциальное применение для снижения артериальной ригидности и артериального давления [37].

Вмешательства, направленные на процесс воспаления, становятся потенциальной терапией против старения сосудов [32]. Блокада фактора некроза опухоли- α снижает артериальную жесткость и КИМ сонной артерии у пациентов с ревматоидным артритом, а ингибирование интерлейкина-1 β снижает риск рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с перенесенным инфарктом миокарда и повышенным уровнем С-реактивного белка. Тем не менее использование противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой патологией ограничено повышенным риском смертельных инфекций [32,38].

Поскольку дисбиоз кишечника способствует воспалению, введение пребиотиков и пробиотиков может принести дополнительную пользу [9]. Кроме того, ряд препаратов, широко назначаемых для лечения хронических возрастных заболеваний сосудов, таких как аспирин, статины и антигипертензивные препараты, также могут считаться антивозрастными лекарственными средствами. Однако эти соединения в настоящее время не назначаются здоровым людям [4].

ВЫВОДЫ

Возрастное повреждение сосудов зависит не только от наследственных факторов, но и от образа жизни, окружающей среды и сопутствующих заболеваний. В связи с этим, оценка риска развития сосудистых заболеваний для выработки рекомендаций по их ранней профилактике должна основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте. В настоящее время описано множество биомаркеров биологического возраста. Тем не менее необходимы дополни-

тельные исследования для проверки и уточнения существующих биомаркеров старения и определения более точных, простых и надежных индикаторов.

Существующие в настоящее время различные антивозрастные стратегии, способствующие здоровому старению и откладывающие появление возрастных сосудистых заболеваний, имеют низкую приверженность, кроме лекарственного вмешательства. В то же время фармацевтический подход для отсрочки старения у здоровых людей вызывает споры из-за его побочных эффектов при долгосрочном приеме, порой превышающих преимущества. Однако ясно, что антивозрастные вмешательства должны быть направлены на увеличение продолжительности здоровья, а не просто на увеличение продолжительности жизни. Стратегии по содействию здоровому старению не только принесут пользу человеку, но и уменьшат медицинскую, экономическую и социальную нагрузки на государства, связанные с прогрессирующим старением мировой популяции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019; 74: 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
- Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21: 29-36. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, et al. Biological versus chronological aging. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 8: 919-930. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
- Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genomewide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013; 49: 359-367. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013; 14: R115. DOI: 10.1186/s13059-015-0649-6
- Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics*. 2019; 11: 62. DOI: 10.1186/s13148-019-0656-7
- Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018; 122: 523-532. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312115
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15: 505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2
- Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for antiaging intervention. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 36-45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
- Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О. и др. Старение и гормон роста: предположения и факты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 12 (64): 708-715. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, et al. [Aging and growth hormone: assumptions and facts (literature review)]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 12 (64): 708-715. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715 Russian.
- Булгакова С.В., Овчинникова Е.А., Захарова Н.О. и др. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; 1: 1-16. Bulgakova SV, Ovchinnikova EA, Zakharova NO, et al. [Study the state of microcirculation system in co-morbid coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in old age]. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020; 1: 1-16. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00001 Russian.
- Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2534-2547. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz350
- Bauer M, Caviezel S, Teynor A, et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13705. DOI: 10.4414/smw.2012.13705
- Wang Y, Osborne MT, Tung B, et al. Imaging cardiovascular calcification. 2018; 7: e008564. DOI: 10.1161/JAHA.118.008564
- Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016; 9: 568-576. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.09.020
- Nilsson Wadström B, Fatehali AH, Engström G, et al. A Vascular Aging Index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. *Angiology*. 2019; 70: 929-937. DOI: 10.1177/0003319719857270
- Kim S, Myers L, Wyckoff J, et al. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age. *GeroScience*. 2017; 39: 83-92. DOI: 10.1007/s11357-017-9960-3
- Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, et al. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ*. 2018; 9: 33. DOI: 10.1186/s13293-018-0181-y
- Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol*. 2012; 22: R792-3. DOI: 10.1016/j.cub.2012.06.036
- Булгакова С.В., Романчук Н.П. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 3: 69-95. Bulgakova S, Romanchuk P. [Sex hormones and cognitive functions: current data]. *Bulletin of Science and Practice*. Russian. 2020; 3: 69-95. DOI: 10.33619/2414-2948/52/09
- Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 555-74. DOI: 10.1038/s41569-019-0211-4
- Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians

- and their offspring. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 1159-1170. DOI: 10.18632/aging.100861
24. Hjelmborg JB, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 2006; 119: 312-21. DOI: 10.1007/s00439-006-0144-y
 25. Lee D, Brellenthin AG, Thompson PD, et al. Running as a key lifestyle medicine for longevity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60: 45-55. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.03.005
 26. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation.* 2016; 133: 187-225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
 27. Karimi M, Castagni R, Delpierre C, et al. Early life inequalities and biological ageing: a multisystem biological health score approach in understanding society. *J Epidemiol Community Health.* 2019; 73: 693-702. DOI: 10.1136/jech-2018-212010
 28. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017; 389: 1238-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
 29. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta.* 2018; 487: 117-25. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.010
 30. Hamczyk MR, del Campo L, Andrijs V. Aging in the cardiovascular system: lessons from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2018; 80: 27-48 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121454
 31. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017; 33: 105-14. DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.002
 32. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension.* 2018; 71: 389-402. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439
 33. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 673-83. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2
 34. Silva AL, Fusco DR, Nga HS, et al. Effect of sirolimus on carotid atherosclerosis in kidney transplant recipients: data derived from a prospective randomized controlled trial. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 846-52. DOI: 10.1093/ckj/sfy041
 35. Mannick JB, Morris M, Hockey HP, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med.* 2018; 10: eaaq1564. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq1564
 36. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites – effects on metabolic health and obesity. *Nutrients.* 2019; 11: 143. DOI: 10.3390/nu11010143
 37. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018; 9: 1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7
 38. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, et al. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012; 25: 644-50. DOI: 10.1038/ajh.2012.12

Поступила 03.06. 2020

Принята к опубликованию 04.08.2020

Received 03.06. 2020

Accepted 04.08.2020

Сведения об авторах

Булгакова Светлана Викторовна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (927) 712-83-57. E-mail: osteoporosis63@gmail.com. ORCID 0000-0003-0027-1786.

Захарова Наталья Олеговна – д. м. н., профессор, профессор кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: nozakharova@mail.ru. Тел.: 8 (927) 265-91-74. ORCID 0000-0001-7501-830X.

Тренева Екатерина Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (987) 915-55-79. E-mail: geriatry@mail.ru. ORCID 0000-0003-0097-7252.

Николаева Алла Валентиновна – к. м. н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (902) 293-22-36. E-mail: geriatry@mail.ru. ORCID 0000-0003-5168-5481.

About the authors

Svetlana V. Bulgakova – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (927) 712-83-57, e-mail: osteoporosis63@gmail.com. ORCID 0000-0003-0027-1786

Prof. Natalya O. Zakharova – Sc. D. in Medicine, Professor of the Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (927) 265-91-74, e-mail: nozakharova@mail.ru. ORCID 0000-0001-7501-830X

Ekaterina V. Treneva – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (987) 915-55-79, e-mail: geriatry@mail.ru. ORCID 0000-0003-0097-7252

Alla V. Nikolaeva – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (902) 293-22-36, e-mail: geriatry@mail.ru. ORCID 0000-0003-5168-5481

УДК 616.89:612.67

СТРЕСС И СТАРЕНИЕ

В.И. Федорова¹, И.Н. Денисова²

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ

Проблема влияния стресса на процесс старения организма представлена как в историческом аспекте, так и с современных позиций. Описаны основные механизмы клеточного и субклеточного старения вследствие воздействия стрессовых факторов.

Ключевые слова: старение, стресс, окислительный стресс, апоптоз
Key words: aging, stress, oxidative stress, apoptosis

Старение — это процесс постепенного угасания основных функций организма (регенерационных, репродуктивных и др.), вследствие которого организм теряет способность поддерживать гомеостаз, противостоять стрессам, болезням и травмам, что делает гибель неизбежной, это процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма.

Механизмы старения достаточно сложны и многообразны. Сегодня существует множество теорий старения, но все их можно разделить на две большие группы — теории «запрограммированного» и «непрограммированного» старения.

С позиции первого подхода старение представляет собой генетически запрограммирован-

ный процесс, выработавшийся в эволюции как инструмент, ограничивающий продолжительность индивидуальной жизни.

С позиции второго подхода старение — это результат накопления в течение жизни «ошибок и катастроф», когда случайно происходят нарушения и повреждения («непрограммированное» старение).

Еще в 1924 г. автор учения о высшей нервной деятельности Иван Петрович Павлов выдвинул предположение о нейрогенной природе основного механизма старения: нервное перенапряжение и потрясения вызывают преждевременное старение организма. В дальнейшем его ученица М.К. Петрова на модели искусственных невровов развила нейрогенную теорию старения, обнаружив у невротизированных собак такие признаки одряхления, как похудение, разрушение зубов, выпадение шерсти и образование опухолей [10].

В.В. Фролькис с соавт. считали, что многие проявления старения сходны с изменениями, которые наступают у взрослых животных и у людей при стрессе, что позволило обосновать выдвинутую ими идею: при старении развивается так называемый стресс-возраст-синдром [14].

¹ Федорова Вера Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ. Тел.: 8-917-511-52-01. E-mail: fvi@list.ru.

² Денисова Ирина Николаевна, врач-психиатр Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ. Тел.: 8-910-442-66-54. E-mail: aizen94@mail.ru.

При стресс-возраст-синдроме многое имеет приспособительное значение, однако многое становится причиной повреждения, болезней. Важно другое: если в молодом возрасте стрессовая ситуация мобилизует приспособительные возможности организма, то в пожилом на фоне уже имеющегося стресс-возраст-синдрома дополнительный стресс может привести к стойкому повышению артериального давления, инфаркту, инсульту и др., т. е. защитное переходит в свою противоположность — повреждение.

В своей книге «Стресс жизни» Г. Селье определил старение как итог всех стрессов, которым подвергался организм в течение жизни. Оно соответствует «фазе истощения» общего адаптационного синдрома и в известном смысле представляет собой свернутую и ускоренную версию нормального старения.

В 1982 г. Селье определяет стресс как совокупность стереотипных филогенетических запрограммированных неспецифических реакций организма на сильные, сверхсильные, экстремальные воздействия, сопровождающиеся перестройкой адаптивных сил организма. По мере формирования устойчивой адаптации нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресс-синдрома, постепенно исчезают, как и сам стресс-синдром, сыграв важную роль в становлении адаптации.

Если же адаптация, требующая напряжения и мобилизации всех систем, усиливается и удлиняется по времени, то может произойти срыв адаптационных систем, и, таким образом, стресс вызовет нарушение гомеостаза и будет способствовать возникновению того или иного заболевания и старению организма [11, 12].

Адаптационный ответ на стресс реализуется активацией оси гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, а также симпатoadреналовой системы, в результате чего повышается синтез глюкокортикоидов и катехоламинов (адреналина и норадреналина).

Повышенный уровень катехоламинов и глюкокортикоидов при хроническом стрессе вызывает повреждение клеток. По данным ряда авторов, первым звеном повреждения клеток при стрессе является активация перекисного окисления липидов катехоламинами [8, 9]. Избыток катехоламинов и продуктов их неполного окисле-

ния, а также инактивация ферментных и неферментных антиокислительных продуктов при стрессе способствуют переключению оксидозного пути утилизации кислорода в организме — главного источника энергии, сопряженного с ресинтезом АТФ, на оксигеназный, предполагающий включение одного, двух, трех атомов кислорода в молекулу субстрата. При этом происходит образование высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления. Образующиеся продукты оксигеназного окисления O_2 воздействуют на липиды, ненасыщенные жирные кислоты с разрушением фосфолипидов мембран. Этот процесс получил название перекисное окисление липидов (ПОЛ). В крови накапливаются вторичные его продукты (диеновые конъюгаты, шифовые основания), повреждающие мембраны клеток и субклеточные структуры. Этому действию способствуют образовавшиеся в результате окисления жирных кислот спирты, кетоны, альдегиды. Накапливающиеся гидроперекиси образуют трансмембранные перекисные кластеры, которые являются каналами проницаемости для ионов Ca^{2+} , Na^+ , что способствует избыточному накоплению Ca^{2+} в клетках и реализации его повреждающего действия [3–7, 22].

Активные формы кислорода повреждают ДНК, нуклеотидфосфаты, замедляют или извращают клеточное деление. Это нашло подтверждение в теории старения Эмануэля—Хармана [15, 18, 19], в работах Ф.З. Меерсона [8, 9], перекисной теории атерогенеза-тромбообразования О.Н. Воскресенского [2].

В 1956 г. вышла легендарная статья Д. Хармана [20] о старении и свободных радикалах, в которой он высказал идею о связи причины некоторых заболеваний с повреждающим действием свободных радикалов на организм человека, объясняя причины возникновения и развития более 60 различных заболеваний. Накопление поврежденных ДНК в процессе оксидантного стресса — это основа свободнорадикальной теории старения Хармана: свободные радикалы повреждают клетку. Харман пришел к выводу, что основную роль в свободнорадикальных процессах играют митохондрии, и в 1972 г. опубликовал статью [21], где изложил митохондриальную теорию. Один из главных источников активных форм кислорода (АФК) в клетке — окислительное фос-

форилирование в митохондриях. Митохондрия имеет свой аппарат репарации поврежденных ДНК экзогенными и эндогенными агентами. Оксидантное повреждение ДНК вызывает изменение оснований, появление AP-сайтов, блокирующих действие ДНК-полимераз, и другие виды повреждения. Повреждение мтДНК приводит к усилению синтеза АФК, что в свою очередь приводит к еще большему повреждению мтДНК — замыкается порочный круг, что, в конце концов, приводит к смерти клетки. Повреждение макромолекул (и клетки в целом) в результате действия активных форм кислорода называется оксидантным стрессом.

В ходе исследований группы ученых под руководством профессора Томаса фон Зглинички [27] показано, что окислительный стресс является одним из ключевых факторов укорочения теломер — концевых участков хромосом — он сильнее воздействует на укорочение теломер, чем репликативное старение. В каждом цикле деления теломеры клетки укорачиваются из-за способности ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого конца. Данный феномен носит название концевой недорепликации и является одним из важнейших факторов биологического старения. По причине высокого содержания гуанина в теломерах, последние очень чувствительны к активным формам кислорода (АФК). АФК вызывают одноцепочечный разрыв в теломерах, который не может быть устранен из-за отсутствия необходимых ферментов. Авторами продемонстрировано, что антиоксидантная терапия способна противостоять укорочению теломер и замедлять старение, защищая их от АФК.

Сотрудники лаборатории показали, что репликативное старение фибробластов человека в значительной мере зависит от стрессовых факторов.

В классическом варианте термин «репликативное старение» применяется для описания необратимого ареста клеточного цикла, связанного с дисфункцией теломер, в частности с их укорочением. Однако в последнее время ученые все чаще используют этот термин для описания стресс-индуцированного старения. Объясняется это тем, что определенный вид стресса может индуцировать дисфункциональность теломер, в том числе и их укорочение, что в свою очередь приводит к

тем же механизмам, что и при классическом репликативном старении [24].

Накопление повреждений ухудшает состояние компонентов клеток, клеточные функции и изменяет тканевый гомеостаз, что приводит к клеточному старению, избыточному апоптозу, перестройке метаболизма клетки, в конечном итоге оказывая влияние на весь организм.

В ответ на стресс с целью сохранения организма поврежденные клетки могут либо войти в состояние «ареста» клеточного цикла (сенесценции) с целью избежать опасности трансформации в злокачественную клетку, или активировать генетически заложенную программу клеточной гибели, которая позволяет клетке элиминировать себя, не затрагивая при этом соседние клетки (путем апоптоза или аутофагии) [1, 13].

Арест деления клетки рассматривается в настоящее время как основной процесс *клеточного старения*. Способствуют переходу клетки в состояние покоя укорочение теломер, повреждение ДНК и оксидантный стресс. С возрастом сенесцентные клетки накапливаются в пролиферативных тканях и вырабатывают различные протеазы деградации, факторы роста и цитокины, что оказывает воздействие на функции соседних клеток, не находящихся в состоянии покоя.

После массового накопления стареющих клеток пролиферативный потенциал регенерирующих тканей снижается из-за уменьшения стволовых клеток.

Механизм апоптоза является наиболее подробно изученной формой запрограммированной клеточной гибели, которая играет важную роль в эмбриональном развитии и *организменном старении*. Он включает в себя контролируемую активацию протеаз и других гидролаз, которые быстро разрушают все клеточные структуры.

В отличие от гибели клеток путем некроза, при котором разрушается мембрана клеток и запускается воспалительная реакция, апоптоз происходит в пределах неповрежденной мембраны, без ущерба для соседних клеток.

В процессе старения в результате различных повреждающих факторов, стрессов в генах накапливается большое количество повреждений или мутаций, что определяет развитие возрастной патологии, включая рак. Баланс между апоптозом и «арестом» поврежденных клеток наиболее

важен как компромисс между старением и раком. Как и клеточное старение, апоптоз является крайней формой клеточного ответа на стресс и представляет собой важный механизм подавления опухолей. Сообщается о том, что при помощи манипулирования уровнем экспрессии Bcl-2 или ингибирования каспаз можно направить клетку, которая обычно бы умерла путем апоптоза, в состояние покоя [16,23]. Были предприняты попытки затормозить клеточное старение путем повышенного уровня теломеразы, что в итоге не предотвращает клеточного старения, а защищает клетки от апоптоза. Эти исследования ясно указывают на пересечение процессов апоптоза и клеточного старения, например, на уровне белка — супрессора опухоли p53. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза. Описан целый ряд состояний, в которых активируется p53, в том числе состояние гипоксии, ишемии, гипероксии, действие оксида азота (NO) и многое другое, возникающее при стрессе.

В 1974 г. A. Tissieres и соавт. [26] впервые обнаружили, что в ответ на повышение температуры среды у личинок дрозофилы происходит активация синтеза специфической группы белков. Эта группа белков получила название белков теплового шока (heat shock proteins, Hsp). Позже установлено, что синтез этих белков индуцируется не только при повышении температуры, но и при многих других неблагоприятных воздействиях. После воздействия различных стрессующих факторов в клетке наблюдают высокий уровень белков теплового шока, являющихся шаперонами, облегчающими укладку, сборку и деградацию других белков [17,25]. Это один из молекулярных механизмов защиты при стрессе. Глюкокортикоиды взаимодействуют с белками теплового шока Hsp90, входящими в состав их рецепторного комплекса [26]. Hsp также участвуют в процессах репарации или элиминации неправильно свернутых или денатурированных белков. Повышенный синтез Hsp наблюдается не только в клетках, в которых происходит накопление нерастворимых белковых агрегатов, но и в клетках, подвергшихся воздействию различных неблагоприятных факторов.

Hsp участвуют в формировании перекрестной резистентности и феномена адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул, в восстановлении активности ферментов, они взаимодействуют с антиоксидантной системой и системой генерации оксида азота. Система Hsp является одним из обязательных звеньев неспецифического ответа клетки на повреждение, и в организме человека эта система находится под нейрогуморальным контролем. Доказано, что Hsp опосредуют действие глюко-, минералокортикоидов и половых гормонов. В настоящее время кортикостероидам придается решающее значение в координации взаимодействия эндокринной и иммунной систем при стрессе. Поэтому участие отдельных Hsp в рецепции кортикостероидов и стероидогенезе может предопределять связь между внутриклеточной эндогенной системой защиты, к которой относится система Hsp, и центральным звеном общего адаптационного синдрома при стрессе. Hsp, как шапероны, участвуют в синтезе гликопротеинов, к которым относится тиреоглобулин, причем механизм стрессорной активации синтеза белков теплового шока характеризуется высокой тканевой специфичностью.

В настоящее время для снижения негативных последствий стресса и предупреждения старения активно используется метод тренировки адаптационного гомеостаза. Сущность метода состоит в воздействии на организм раздражителей малой интенсивности, при котором происходит длительное и устойчивое повышение сопротивляемости к факторам внешней среды. В этом и состоит тренировка механизмов адаптации, увеличивается их мощность и адаптивность организма.

В медицине к таким оздоровительным факторам, которые используются в качестве тренировки адаптационного гомеостаза, повышающим резервные возможности организма, относятся психологические установки, дыхательные и физические упражнения, диета, физиотерапевтическое и гипоксическое воздействие, лекарственные препараты.

Регулярные тренировки адаптационного гомеостаза приводят к формированию стереотипного ответа, который не оказывает повреждающего действия на организм человека. В ЦНС устанавливается так называемая физиологическая

доминанта, следствием которой является устойчивость к стрессорным факторам, а также благоприятный психоэмоциональный фон. При наличии этой доминанты даже сильный стресс не вызывает резких колебаний в системе гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. М.: Мир. 1994. Т. 1–3.
2. Воскресенский О. Н., Бобырев В. Н. Защитники сосудов – ангиопротекторы // Химия и жизнь. 1983. № 12.
3. Гусев В. А., Панченко Л. Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия. 1997. Т. 14. С. 14–29.
4. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтологии. 1998. Вып. 2. С. 37–42.
5. Кольтовер В.К. Надежность ферментативной защиты клетки от супероксидных радикалов и старение // Докл. АН СССР. 1981. Т. 256. С. 199–202.
6. Кольтовер В.К. Детерминированная надежность ферментов и стохастическая природа старения // Надежность биологических систем. Киев: Наукова думка. – 1985. С. 148–161.
7. Кольтовер В.К. Генетическая детерминированность молекулярных конструкций клеток и стохастическая реализация программы старения // Надежность и элементарные события процессов старения биологических объектов. Киев: Наукова думка. 1986. С. 38–52.
8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина. 1984. 269 с.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. 1981. 278 с.
10. Павлов И. П. Полное собрание сочинений. 1951. Т. IV. С. 324.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс. 1979. 123 с.
12. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М.: Медгиз. 1960. 255 с.
13. Скулачев В. П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. 1999. С. 1418–1426.
14. Фролькис В.В. Старение и стресс-возраст-синдром // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. 1990. С. 53–62.
15. Emanuel N.M. Age-related factors in carcinogenesis. Eds. Likhachev A.J., Anisimov V.N., Montesano R. Lyon: IARC. 1985. P. 127.
16. Esposti MD. Bcl-2 antagonists and cancer: from the clinic, back to the bench. // Cell Death Dis. 2010. 1. P. 37.
17. Furay A., Murhy E., Mattson M., Guo Z., Herman J. Region-specific regulation of glucocorticoid receptor/HSP90 expression and interaction in brain // J. Neurochem. 2006. V. 98. N 4. P. 1176–1184.
18. Harman D. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. V. 717. P. 1.
19. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Jul. 11 (3). P. 298–300.
20. Harman D. Free radical theory of aging: Beneficial effects of adding antioxidants to the maternal mouse diet on the life span of offspring; possible explanation of the sex difference in longevity. // Age. 1979. V. 2. P. 109–122.
21. Harman D. The biological clock: The mitochondria? // J. Amer. Geriatrics. Soc. 1972. V. 20. P. 145–147.
22. Papa S., Skulachev V.P. // Molec. Cell. Biochem. 1997. Vol. 174. P. 305–319.
23. Placzek W.J., Wei J., Kitada S., Zhai D., Reed J.C., Pellicchia M. A survey of the anti-apoptotic Bcl-2 subfamily expression in cancer types provides a platform to predict the efficacy of Bcl-2 antagonists in cancer therapy // Cell Death Dis. 2010. 1:e40.
24. Shay J.W., Wright W.E. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase // Carcinogenesis. May 2005. 26 (5). P. 867–874.
25. Santoro M.G. Heat shock factors and the control of the stress response // Biochemical pharmacology. 2000. Vol. 59. № 1. P. 55–63.
26. Tissieres, A., Mitchell, H.K., Tracy, U.M. // J. Mol. Biol. 1974. V. 84. P. 389–398.
27. Zglinicki T., Saretzki G. Replicative aging telomeres, and oxidative stress // Ann. NY Acad. Sci. 2002. Vol. 952. P. 24–29.

Поступила 12.01.2012

ОБЗОР

УДК 574.24:575.22

СТАРЕНИЕ КЛЕТОК И ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.А. Малыгина¹

Филиал ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «НКЦ геронтологии», Москва

Прошло более 50 лет с тех пор, как Л. Хейфликом с коллегами доказан феномен старения клеток *in vitro* на культуре фибробластов. В последние годы открыты молекулярные механизмы старения клеток, их связь с онкологической патологией и воспалением. Сенесцентные клетки, с одной стороны, выступают в качестве супрессоров развития и злокачественной трансформации опухолей у молодых людей, поскольку необратимо перестают делиться. В то же время для этих клеток характерен специфический метаболизм: они синтезируют многочисленные провоспалительные цитокины, ростовые факторы и протеазы, которые обладают сильным паракринным свойством. Накапливаясь с возрастом, сенесцентные клетки разрушают структуру и нарушают функции нормальных тканей, вызывая «стерильное» воспаление и злокачественную трансформацию соседних предраковых клеток. Специфический секреторный фенотип старых клеток – один из механизмов, обуславливающий и дегенеративную патологию, и злокачественные новообразования при старении организма. В настоящее время проходят клинические испытания лекарственных препаратов, избирательно элиминирующих сенесцентные клетки в органах и тканях, тем самым предотвращая их дегенеративные изменения и рак.

Ключевые слова: лимит Хейфлика, теломеры, теломераза, сенесценция, супрессия опухолей, возрастзависимые заболевания
Key words: limit Hayflick, telomeres, telomerase, senescence, tumor suppression age-related diseases

В организме человека насчитывают примерно 300 типов клеток, все они отличаются одним фундаментальным свойством: одни клетки могут

размножаться, делиться – митотически компетентные, другие – терминальные, дифференцированные, постмитотические клетки: нейроны, кардиомиоциты, зернистые лейкоциты крови не делятся.

В обновляющихся тканях есть пул постоянно делящихся клеток, которые заменяют отработанные и погибающие. Эти клетки локализуются

¹ Малыгина Н.А., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики. Тел.: +7 (499) 187-12-54, e-mail: n.a.malygina@rambler.ru.

в криптах кишечника, в базальном слое эпителия кожи, в костном мозге — кроветворные клетки. Обновление клеток происходит довольно интенсивно: клетки соединительной ткани поджелудочной железы заменяются каждые 24 ч, клетки слизистой оболочки желудка — каждые 3 дня, лейкоциты обновляются каждые 10 дней, клетки кожи — каждые 6 недель, примерно 70 г пролиферирующих клеток тонкой кишки удаляются каждый день [1].

Стволовые клетки, существующие практически во всех органах и тканях, способны делиться неограниченно. Регенерация тканей происходит за счет пролиферации стволовых клеток, которые могут не только делиться, но и дифференцироваться в клетки той ткани, регенерация которой происходит. Стволовые клетки есть в миокарде, головном мозге (гиппокампе, обонятельных луковицах и др. отделах). Это открывает большие надежды в плане лечения нейродегенеративных заболеваний и инфаркта миокарда.

Постоянно обновляющиеся ткани способствуют увеличению продолжительности жизни. При делении клеток происходит омоложение ткани: новые клетки приходят на место поврежденных, при этом интенсивнее происходит репарация ДНК, возможна регенерация при повреждении тканей. Не удивительно, что у позвоночных значительно выше продолжительность жизни, чем у беспозвоночных, тех же насекомых, у которых во взрослом состоянии клетки не делятся.

Однако обновляющиеся ткани подвержены гиперпролиферации, что ведет к образованию опухолей, более того опухоли часто приобретают свойство злокачественности. Это происходит из-за нарушений регуляции деления клеток; кроме того, в процессе репликации увеличивается вероятность соматических мутаций, виновников превращения клеток в злокачественные. По современным представлениям, чтобы клетка приобрела свойство злокачественности, ей необходимо 4–6 мутаций. Мутации возникают редко, и чтобы клетка стала раковой (подсчитано у фибробластов человека), должно произойти около 100 делений (обычно это число делений происходит у человека примерно к 40-летнему возрасту) [2].

В противовес гиперпролиферации в организме сформировались специальные клеточные механизмы супрессии опухолей. Одним из них является репликативное старение клеток — сенесценция — необратимая остановка деления

клетки в стадии G1 клеточного цикла. Сенесцентные клетки не реагируют на ростовые факторы и устойчивы к апоптозу.

Сенесцентные (старые) клетки имеют специфическую морфологию — они крупные, уплощенные, с большим ядром, сильно вакуолизированы: в них сохраняется метаболизм, но значительно меняется профиль экспрессии генов. В большинстве случаев они устойчивы к апоптозу.

Лимит Хейфлика

Феномен старения клеток впервые открыт в 1961 г. Леонардом Хейфликом с коллегами в культуре фибробластов. Оказалось, что клетки в культуре фибробластов человека в хороших условиях живут ограниченное время и способны удваиваться примерно 50 ± 10 раз. Это число стали называть лимитом Хейфлика [5,6]. До открытия Хейфлика господствовала точка зрения, что клетки бессмертны, а старение и смерть — свойство организма.

По-настоящему бессмертны раковые клетки. Так, клетки HeLa, выделенные в 1951 г. из опухоли шейки матки негритянки Генриетты Лакс (Henrietta Lacks), до сих пор цитологи используют в своих экспериментах, в частности с помощью клеток HeLa разработана вакцина против полиомиелита, эти клетки побывали даже в космосе.

Как выяснилось, лимит Хейфлика зависит от возраста: чем старше пациент, тем меньшее число раз удваиваются его клетки в культуре. Эти результаты были подтверждены многими учеными. Правда, две их группы этой закономерности не обнаружили, что не удивительно — фибробласты очень гетерогенны в отношении потенциала деления. Кроме того, замороженные клетки при разморозке и последующем культивировании сохраняют число делений до замораживания, как будто внутри клетки существует определенный счетчик делений, и по достижении определенного предела (лимит Хейфлика) клетка перестает делиться — становится сенесцентной. Одним из важных механизмов старения клеток является укорочение теломер.

Теломеры и старение клеток

В 1971 г. наш соотечественник Алексей Матвеевич Оловников предположил, что лимит Хейфлика связан с недорепликацией концевых

участков линейных хромосом — теломер. В ходе каждого цикла деления клетки теломера укорачивается, Механизмы репликации линейных хромосом таковы, что после каждого цикла репликации теломера должна укорачиваться из-за неспособности ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого конца.

Кроме того, А.М. Оловников предсказал наличие теломеразы (фермента, синтезирующего повторяющиеся последовательности ДНК-теломер) [5,6].

Теломеры имеют важное функциональное значение. Они стабилизируют структурную организацию хромосом, без теломер концы хромосом, как говорят цитогенетики, становятся «липкими», т.е. подвержены разнообразным хромосомным абберациям (транслокациям, делециям и др.), при этом нередко происходит деградация генетического материала. Теломеры имеют специфическое молекулярное строение и структурную организацию [7]. Они не кодируют белков, их молекулярное строение позволяет им укорачиваться. Критическое укорочение теломер приводит к потере связанных с ними структурных компонентов шелтерина [8,9].

Незащищенные концы хромосом воспринимаются клеткой как двухцепочечные разрывы, что активирует процессы репарации ДНК. При этом начинают формироваться хромосомные абберации, которые часто приводят к малигнизации [10–12]. Чтобы этого не произошло, существуют молекулярные механизмы, которые блокируют клеточное деление, и клетка переходит в состояние сенесцентности, необратимой остановки клеточного цикла. При этом клетка гарантированно не может делиться, а значит, не может сформироваться опухоль. В клетках с нарушенной способностью к сенесценции образуются хромосомные абберации,

Длина теломер и скорость их укорочения зависят от возраста. У человека длина теломер варьирует от 15 тыс. нуклеотидных пар (н.п.) при рождении до 5 тыс. н.п. при хронических заболеваниях. Максимальная длина теломер у 18-месячных детей, затем происходит быстрая деградация их длины примерно до 5-летнего возраста. В 5-летнем возрасте длина теломер стабилизируется на уровне 12 тыс. н.п., затем снижается медленнее [13].

Теломеры укорачиваются у разных людей с разной скоростью. Так, на скорость укорочения

теломер сильно влияет стресс. Э. Блекберн (лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 2009 г.) установил, что у женщин, постоянно испытывающих стресс (матери хронически больных детей), значительно более короткие теломеры по сравнению с их сверстницами, причем длина их теломер короче примерно на 10 лет. Лабораторией Э. Блекберн разработан коммерческий тест для определения биологического возраста людей на основании длины теломер.

Любопытно, что у мышей — очень длинные теломеры (50–40 кб), у человека 10–15 кб. У некоторых линий лабораторных мышей длина теломер достигает 150 кб. Более того, у мышей теломераза всегда активна, что не дает теломерам укорачиваться. Однако это, как всем известно, не делает мышей бессмертными. Мало того, у них опухоли развиваются значительно чаще, чем у людей, что позволяет предположить, что укорочение теломер как механизм супрессии опухолей у мышей не работает. У мышей другие механизмы предотвращения опухолеобразования: ДНК-репарация, проверочные точки клеточного цикла, иммуннозащита [14].

При сравнении длины теломер и теломеразной активности у разных млекопитающих оказалось, что виды, для которых характерно репликативное старение клеток, имеют большую продолжительность жизни и большую массу тела. Это, например, киты, продолжительность жизни у которых может достигать 200 лет. Таким организмам репликативное старение необходимо, поскольку большое число делений порождает множество мутаций, которому нужно противостоять. Репликативное старение как раз и есть такой механизм, который сопровождается к тому же репрессией теломеразы [15].

Связь репликативного старения клеток со старением организма, строго говоря, не доказана, но возрастная патология сопровождается старением клеток. Злокачественные новообразования у лиц пожилого возраста в большинстве своем связаны с обновляемыми тканями. Онкологические заболевания в развитых странах — одна из основных причин заболеваемости и смертности. Независимым фактором риска раковых заболеваний является возраст. Частота смертности от опухолевых заболеваний увеличивается с возрастом по экспоненте, так же как общая смертность. Это свидетельство того, что

между старением и канцерогенезом существует фундаментальная связь.

Теломераза

В организме должен быть механизм, компенсирующий укорочение теломер, предположил А.М. Оловников. Действительно, в 1984 г. Кэрл Грейдер такой фермент открыла и назвала теломеразой. В 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грэйдер и Д. Шостаку за открытие этого фермента и цикл работ по изучению теломер и теломеразы была присуждена Нобелевская премия. Теломераза — это обратная транскриптаза, которая увеличивает длину теломер, компенсируя их недорепликацию. Теломераза — рибонуклеопротеидный комплекс, участвует в регуляции активности примерно 70 генов [7]. Теломераза активна в зародышевых и эмбриональных тканях, в стволовых и пролиферирующих клетках, ее обнаруживают в 90% раковых опухолей, что обеспечивает неудержимое размножение раковых клеток. В настоящее время среди препаратов для лечения рака есть ингибитор теломеразы, но в большинстве соматических клеток взрослого организма теломераза неактивна [16,17].

Известно, что многие стимулы могут привести клетку в состояние сенесценции, среди них — дисфункция теломер, некоторые повреждения ДНК, причиной которых может быть сильное мутагенное воздействие окружающей среды, спонтанные генетические нарушения, эндогенные процессы, сильные митогенные сигналы (сверхэкспрессия онкогенов *Ras*, *Raf*, *Mek*, *Mos*, *E2F-1* и др.), нарушения хроматина, стресс и др. Выход клетки в состояние сенесцентности контролируется генами супрессорами опухолей: среди них гены *p53* и *pRB*. Фактически, клетки перестают делиться — становятся сенесцентными в ответ на события, потенциально вызывающие рак.

Дисфункция теломер, которая происходит либо при нарушении их белка — шелтерина, либо при прогрессирующей утрате теломерных повторов, активирует белок *p53* — транскрипционный фактор, который приводит клетку либо к сенесценции, либо к апоптозу. Карциномы человека эпителиального происхождения (карциномы молочной железы, легких, толстой кишки) развиваются из компартментов обновляющихся тканей. Мутации гена *p53* обнаруживают в 50% аденокарцином молочной железы и в 40–60%

случаев колоректальной аденокарциномы, поэтому *p53* называют «стражем генома».

Теломераза реактивируется в большинстве карцином человека, которые характерны для пожилых людей. Считается, что это важный этап для инициации процесса малигнизации. Дисфункция теломер при дефиците *p53* играет ключевую роль в генетической нестабильности при карциномах человека. Злокачественные новообразования часто сопровождаются хромосомными aberrациями [19].

О молекулярных механизмах старения клеток

Сложная регуляция клеточного цикла направлена на то, чтобы обеспечить синтез ДНК с возможно меньшим числом ошибок, чтобы дочерние клетки имели идентичный наследственный материал для нормального функционирования ткани. В процессе клеточного цикла происходит сверка наследственного материала. Если обнаруживаются ошибки, клеточный цикл останавливается и включается процесс репарации ДНК. Если нарушения структуры ДНК удается исправить, клеточный цикл продолжается. В противном случае включаются молекулярные механизмы: либо сенесценция, либо апоптоз [20].

Супрессию клеточного цикла в фазе G1 осуществляет белок *p53*, через ингибитор циклинзависимой киназы *p21*, останавливая клеточный цикл. Белок *p53* активируется при повреждениях ДНК. Функция белка *p53* состоит в удалении из пула делящихся клеток, потенциально онкогенных. Данное представление подтверждается тем фактом, что мутации *p53* обнаруживают в 50% случаев злокачественных опухолей. Другое проявление активности *p53* связано с апоптозом наиболее поврежденных клеток.

Другой механизм перехода клетки в состояние сенесценции — за счет *pRb*-зависимой реорганизации хроматина. При образовании гетерохроматина происходит репрессия генов, кодирующих циклины и другие позитивные регуляторы клеточного цикла.

Сенесценция клеток и возрастзависимые заболевания

Сенесцентные клетки накапливаются с возрастом и способствуют возрастным заболеваниям. Они истощают пул клеток, что приводит к де-

генеративным нарушениям, снижает способность ткани к регенерации и обновлению.

Сенесцентные клетки секретируют провоспалительные цитокины и металлопротеиназы, разрушающие межклеточный матрикс. Все это вызывает вялотекущее старческое воспаление, а накопление старых фибробластов в коже служит причиной возрастного снижения способности к заживлению ран. Старые клетки также стимулируют пролиферацию и малигнизацию близлежащих предраковых клеток вследствие секреции эпителиального фактора роста [18].

При облучении раковых опухолей некоторые клетки также переходят в состояние сенесценции, тем самым обеспечивая рецидив заболевания.

Сенесцентные клетки накапливаются во многих тканях человека, присутствуют в атеросклеротических бляшках, в язвах кожи, пораженных артритом суставах, а также при доброкачественном и гиперпролиферативном поражении простаты и печени.

Таким образом, клеточное старение — это эффект отрицательной плейотропии, который часто наблюдается при старении. Самый яркий пример отрицательной плейотропии — воспаление. Выраженная реакция воспаления способствует быстрому выздоровлению молодого организма при инфекционных заболеваниях. В пожилом же возрасте активные воспалительные процессы приводят к возрастным заболеваниям. В настоящее время общепризнанно, что воспаление играет определяющую роль практически при всех возрастзависимых заболеваниях, начиная с нейродегенеративных. В случае сенесценции — старение клеток в молодом организме предохраняет его от рака, а в старом накопление сенесцентных клеток в тканях способствует формированию возрастной патологии.

В настоящее время в США в клинике Мейо исследуется эффект удаления старых клеток из организма. При этом на экспериментальных животных получены обнадеживающие результаты: увеличение продолжительности жизни и замедление клинических проявлений возрастзависимой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Macieira-Coelho A. Cell division and aging of the organism // *Biogerontology*. 2011, 12. P. 503-515.
2. Егоров Е.Е. Роль теломер и теломеразы в процессах клеточного старения и канцерогенеза // Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003. 300 с.
3. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strain // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. P. 585-621.
4. Shay J.W. and Wright W.E. Hayflick, his limit, and cellular ageing // *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2006. № 1. P. 72-76.
5. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. акад. наук СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496-9.
6. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. Theor. Biol.* 1973. Vol. 41. № 1. P. 181-90.
7. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // *Cell.* 1985. Vol. 43 (2 Pt 1): 405-13.
8. Blackburn E.H., Gall J.G. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena // *J. Mol. Biol.* 1978. Vol. 120. № 1. P. 33-53.
9. Greider C.W. Mammalian telomere dynamics: healing, fragmentation shortening and stabilization // *Curr. Opin. Genet. Dev.* (1994). Vol. 4 (2). P. 203-211.
10. Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф. Хромосомы. Структура и функции. Изд-во СО АН РАН, 2009. 256 с.
11. Shay JW and Wright WE (2004). Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase // *Carcinogenesis*. Vol. 26. P. 867-874.
12. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres // *Genes Dev.* 2005. Vol. 19. P. 2100-2010.
13. Frenck R.W., Jr., Blackburn E.H., Shannon K.M. (1998) The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95. P. 5607-5610.
14. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Изд-во Наука, Санкт-Петербург, 2008. Т. 1. С. 465, Т. 2. С. 473.
15. Gomes N.M.V., Shay J.W. and Wright W.E. Telomeres and Telomerase // *The Comparative Biology of Aging*, ed. Wolf N. S., Springer 2010, P. 227-259.
16. Shay J.W. and Wright W.E. (2001). Forward: aging and cancer: are telomeres and telomerase the connection? In *Telomerase, Aging and Disease*. (MP Mattson, ed.). Baltimore, MD:Elsevier, P. 231.
17. Deng Y., Chang S. Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer // *Laboratory Investigation*. 2007. Vol. 87. P. 1071-1076.
18. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad Neighbors. Review // *Cell*. 2005. Vol. 120. P. 513-522.
19. Suzuki M., Boothman D.A. Stress-induced premature senescence (influence of SIPS on radiotherapy).
20. Фаллер В.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Изд-во Бинном-Пресс. 2006. 235 с.

Поступила 19.02.2013

От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер

Л.К. Мошетьова¹, О.И. Абрамова¹, К.И. Туркина¹, О.П. Дмитренко², Н.С. Карпова²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИОПП», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С момента своего открытия теломеры и теломераза стали предметом множества исследований, сначала как механизм клеточного старения, а затем как индикатор здоровья и заболеваний у людей. Защищая концы хромосом, теломеры играют жизненно важную роль в сохранении информации в нашем геноме.

В обзоре приведены результаты ранних исследований, которые в последующем стали основанием для дальнейшего, более глубокого изучения и экспериментов, также представлены исследования, демонстрирующие взаимосвязь укорочения длины теломер с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Кроме того, рассмотрены механизмы клеточного старения, вызванные истощением теломер. Понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс старения, может выявить новые стратегии лечения и профилактики такого возраст-ассоциированного заболевания, как ВМД. Данная патология является основной причиной потери зрения у пожилых людей после глаукомы и катаракты. ВМД диагностируется на основании характерных патологических изменений сетчатки у лиц старше 50 лет. Распространенность «сухой» и «влажной» форм ВМД варьируется в разных этнических и расовых группах по всему миру. Среди лиц одной возрастной категории можно наблюдать разные формы, распространенность и стадии ВМД. Такое наблюдение подтверждает необходимость поиска биомаркера, способного осуществлять мониторинг за процессом старения, лежащим в основе данной патологии, а также возможных причин различий в течении и исходе заболевания. В обзоре используются литературные источники, отражающие развитие представлений о проблеме.

Ключевые слова: старение, клеточное старение, теломеры, укорочение теломер, возрастная макулярная дегенерация, возраст-ассоциированные заболевания, сиртуины.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И. и др. От клеточного старения до возрастной макулярной дегенерации: роль теломер. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres

L.K. Moshetova¹, O.I. Abramova¹, K.I. Turkina¹, O.P. Dmitrenko², N.S. Karpova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Since the discovery, telomeres and telomerase have been extensively studied, at first, as a mechanism of cellular senescence, and then, as human health and disease indicators. Telomeres that protect chromosomal ends play a vital role in genomic stability by preserving information. This article reviews the results of early studies that later became the basis for further in-depth experiments. Studies that demonstrate the association between telomere shortening and the development of neurodegenerative disorders, e.g., age-related macular degeneration (AMD), are addressed as well. In addition, authors discuss the mechanisms of cellular senescence as a result of telomere attrition. The understanding of molecular mechanisms involved in aging may provide innovative therapeutic and preventive strategies for AMD. This disease is the third leading cause of blindness in elderly patients after glaucoma and cataract. AMD is diagnosed by typical retinal lesions in persons over 50 years. The prevalence of dry and wet AMD varies among ethnic and racial groups worldwide. Various types, stages, and prevalence of the disease may be seen in the same age group. These findings demonstrate the need for a biomarker to monitor the process of aging underlying AMD as well as potential explanations for the differences in its course and outcomes.

Keywords: aging, cellular senescence, telomeres, telomere shortening, age-related macular degeneration, aging-associated diseases, sirtuins.

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I. et al. From cellular senescence towards age-related macular degeneration: the role of telomeres. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):148–151. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-148-151.

ВВЕДЕНИЕ

В 1961 г. L. Hayflick и P.S. Moorhead впервые представили клеточное старение как прогрессирующую потерю клеткой своего пролиферативного потенциала [1]. Одна

из существующих парадигм объясняет старение как физиологическое явление, поддерживаемое эволюцией, в терминах сверхиндивидуального естественного отбора [2]. Различные типы клеток живого организма подвержены

запрограммированной гибели, которая уравновешивается эквивалентной пролиферацией стволовых клеток. Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы может иметь более 1000 синаптических связей с другими нейронами. Гипотетический оборот нейронов должен восстанавливать для каждого из них все существовавшие ранее связи, чтобы избежать потери его функций. Это частично объясняет, почему, за единичными исключениями (Zhao C. et al., 2008), у нейронов отсутствует непрерывное обновление, в отличие от других типов клеток [3]. Функционирование фоторецепторов сетчатки, клеток центральной нервной системы и необходимость поддержания их полной функциональной активности на протяжении всей жизни организма хорошо сбалансированы.

Одной из основных причин клеточного старения является укорочение теломер. На сегодняшний день существует более 6000 публикаций на тему ассоциации длины теломер со старением, о компромиссе между клеточным старением и регенерацией [4, 5]. Укорочение теломер и связанное с этим истощение пролиферативного потенциала клеток может быть достаточным для возникновения заболеваний, ассоциированных со старением. Исследования показали, что теломеры и теломер-ассоциированные белки играют важную роль в процессе старения и что ускоренная эрозия теломер связана с метаболическими и воспалительными заболеваниями, ассоциированными со старением.

В литературе широко представлены работы, демонстрирующие связь между укорочением теломер и нейродегенеративными нарушениями, которые характеризуются ранней гибелью клеток, в частности, это было продемонстрировано при деменции, болезни Гентингтона и атаксии телеангиэктазии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В большинстве случаев у лиц с этими заболеваниями наблюдалась прямая связь между укорочением теломер и постоянным высоким уровнем окислительного стресса [6].

ТЕЛОМЕРЫ И ТЕЛОМЕРАЗА

Термин «теломер» был предложен американским генетиком Н.Дж. Muller в 1932 г. Теломеры — это специализированные ДНК-белковые комплексы, обнаруживаемые на концах всех линейных хромосом. Теломеры состоят из повторяющихся двуцепочечных участков ДНК (5'-TTAGGGn-3') и одноцепочечного 3'-выступающего участка — G-цепи, которая, переплетаясь с двуцепочечным участком, образует t-петлю [7]. Длина теломерных областей варьирует у различных видов организмов. У новорожденных детей теломеры в клетках периферической крови имеют средний размер 8–14 тыс. пар оснований (kb), а у человека в возрасте 90 лет — 3–7 kb. Большинство штаммов мышей, используемых в лабораторных исследованиях, имеют среднюю длину теломер 50–100 kb, что затрудняет разработку мышиных моделей для изучения теломер в норме и при патологии [4].

Теломеры укорачиваются постепенно, при каждом делении в течение всей жизни клетки [5]. Прогрессирующее укорочение теломер в конечном итоге приводит к критически коротким теломерам, которые могут нарушать регенеративную способность тканей. López-Otín et al. (2013) назвали это одним из молекулярных признаков старения [8]. Кроме того, теломеры подвергаются воздействию нуклеаз

и других деструктивных факторов (активные формы кислорода, свободные радикалы). Помимо опосредованного теломерами репликативного старения длина теломер может влиять на заболевания человека, регулируя экспрессию генов [9].

В настоящее время известны два механизма, с помощью которых контролируется длина теломер. Это использование нормальными диплоидными клетками и частью опухолевых клеток специального ферментного комплекса теломеразы, а также механизм, основанный на гомологичной рекомбинации теломерной ДНК, получивший название «альтернативное удлинение теломер» [10].

С 1998 г. хорошо известно, что активация теломеразы удлиняет теломеры, восстанавливает способность к дупликации клеток и устраняет все проявления клеточного старения [11–13]. Теломераза представляет собой фермент рибонуклеопротеин, который состоит из белкового компонента TERT (telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза), образующего комплекс с РНК-компонентом. Она необходима для удлинения и поддержания теломер. Добавляя последовательности теломерных повторов к концам хромосомной ДНК, теломераза тем самым компенсирует потери, которые происходят с каждым циклом репликации ДНК [14]. У млекопитающих теломераза в основном экспрессируется и активна в клетках зародышевой линии, но не в соматических клетках. Экспрессия теломеразы в соматических клетках может привести к «клеточному бессмертию» и в конечном итоге к раку [15].

Распространенным заблуждением является утверждение, что нормальные стареющие клетки сразу подвергаются апоптозу. В настоящее время признано, что стареющие клетки могут выделять особые вещества, которые могут влиять на развитие возрастных заболеваний [16]. При этом сами клетки остаются жизнеспособными. Таким образом, считается, что с возрастом происходит постепенное накопление стареющих клеток, которые могут влиять на некоторые аспекты старения и развитие возраст-зависимых заболеваний [17].

Недавнее исследование показало, что дисфункция теломер влияет на метаболизм посредством регуляции сиртуинов. Семейство сиртуинов относится к классу никотин-амид-адениндинуклеотид (НАД⁺)-зависимых ферментов, обладающих деацетилазной активностью. Сиртуины играют роль универсального метаболического сенсора, отражающего состояние энергетического обмена в клетке, вовлечены в каскад регуляторных сигналов через модификацию белков, участвующих в ремоделировании хроматина, подавлении транскрипции, сохранении целостности генома, делении клеток, энергетическом метаболизме и апоптозе. Сиртуины способны регулировать длину теломер [18]. SIRT1 необходим для поддержания длины теломер в процессе старения. Кроме того, избыточная экспрессия SIRT1 увеличивает длину теломер у мышей. Умеренный эффект SIRT1 в отношении теломер контрастирует с серьезным дефектом длины теломер у мышей с дефицитом SIRT6, у которых развивается выраженная дисфункция теломер, геномная нестабильность и синдром преждевременного старения. SIRT6 может защищать клетки от дисфункции теломер [19]. Низкие уровни экспрессии SIRT1 и SIRT6 могут дестабилизировать теломеры, ускоряя их укорочение, и активировать реакцию повреждения ДНК. Повышенная экспрессия SIRT1 влияет на путь теломеразы [20, 21]. В свою очередь, дисфункция теломер приводит к пода-

влению экспрессии всех членов семейства сиртуинов [22]. Было обнаружено, что повышение уровня НАД⁺ стабилизирует теломеры и замедляет реакцию повреждения ДНК, частично через реакции, регулируемые SIRT1-зависимым образом [21].

ТЕЛОМЕРЫ И ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ВМД)

Старение считается одним из факторов, наиболее предрасполагающих к развитию ВМД, поскольку распространенность этого заболевания возрастает у лиц старше 60 лет [23]. Несмотря на важность этой темы, в настоящее время опубликовано небольшое количество исследований, отражающих взаимосвязь ВМД и теломер.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) играет ключевую роль в обеспечении функционирования органа зрения и в развитии ВМД [24]. ПЭС должен реагировать на исключительно высокую окислительную нагрузку, связанную с процессами жизнедеятельности и функционированием сетчатки, и эта нагрузка еще больше увеличивается при старении. Поскольку в клетках ПЭС отсутствует фермент теломераза, клетки подвергаются старению, вызванному репликативным и окислительным стрессом.

По данным исследования X. Weng et al., длина теломер связана с риском развития ВМД: были определены более короткие теломеры лейкоцитов периферической крови у китайцев, страдающих ВМД, в основном с географической атрофией, в сравнении с группой китайцев без ВМД [25]. Однако, по данным исследования I. Immonen et al. (2013), проведенного в другой популяции, различий в длине теломер лейкоцитов в периферической крови как у пациентов с ВМД в сравнении с группами здоровых людей, так и при сравнении групп пациентов с «сухой» или «влажной» ВМД не отмечалось [26].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Стратегии активации теломеразы для лечения ВМД следует рассматривать с осторожностью, учитывая их потенциальные нецелевые эффекты, которые могут привести к появлению опухолевых клеток [27]. Тем не менее данные последних исследований не только продемонстрировали отсутствие неблагоприятных эффектов и повышенной предрасположенности к развитию рака у мышей со сверхдлинными теломерами, но и зарегистрировали у них увеличенную регенеративную способность [28].

J. Ramunas et al. экспериментально доказали, что доставка модифицированной матричной РНК, кодирующей TERT, временно увеличивает активность теломеразы, длину теломер и пролиферативную способность клеток без иммортализации [29].

Низкомолекулярное соединение, выделенное из растения астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*), способно усиливать активность теломеразы [30]. Результаты исследования, включавшего в себя пациентов с ранней стадией ВМД, продемонстрировали улучшение зрительных функций, по данным проведенной микропериметрии, после перорального приема ТА-65 (8 мг очищенного экстракта корня *Astragalus membranaceus*) [31]. X.X. Dong et al. (2007) впервые зафиксировали, что экстракт гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) задержал начало старения за счет стимулирования теломеразы [32].

В качестве терапевтического агента для лечения ВМД рассматривался мелатонин, успешно стимулирующий активность теломеразы в клетках ПЭС и продемонстрировавший в ходе клинического испытания уменьшение патологических изменений макулярной зоны после его системного применения [33].

Была установлена ассоциация между длиной теломер и активностью теломеразы у пожилых людей и приверженностью средиземноморской диете [34, 35]. Сиртуины, опосредованно влияющие на теломеры, являются датчиками распознавания питательных веществ и реагируют на изменение количества и качества питания — например, низкокалорийная диета стимулирует синтез сиртуинов. Другое вещество — токотриенол (одна из форм витамина Е) способен восстанавливать длину коротких теломер в фибробластах человека. Есть данные о способности витамина С стимулировать теломеразу. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ вовлечены во многие механизмы, обеспечивающие стабильность теломер. Ресвератрол напрямую активирует ген *SIRT1*, что положительно сказывается на состоянии теломер [36]. При этом ресвератрол уже показал свою эффективность в лечении ВМД, защищая клетки ПЭС от повреждений, вызванных окислительным стрессом, предотвращая преждевременную гибель клеток сетчатки и восстанавливая некоторые зрительные функции [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длина теломер, активность теломеразы и экспрессия представителей семейства сиртуинов тесно связаны между собой. Опубликованные исследования отражают их прямую связь с предрасположенностью к болезням, ускоренным старением и сокращением продолжительности жизни. Это обуславливает выбор сиртуинов и теломеразы в качестве мишеней для разработки эффективных терапевтических агентов, способных влиять на теломеры и, соответственно, на возраст-ассоциированные заболевания.

Кроме того, современные модели прогнозирования развития ВМД не включают молекулярные факторы риска, в то время как эти факторы могут быть измерены количественно. Возможная корреляция длины теломер и активности теломеразы с формой и стадией ВМД может быть использована в качестве фактора, способного обеспечить более точное определение генетического риска для отдельных лиц. Это подтверждает необходимость дополнительных исследований и испытаний в данной области.

Литература/References

- Prieto L.I., Graves S.I., Baker D.J. Insights from In Vivo Studies of Cellular Senescence. *Cells*. 2020;9(4):954. DOI: 10.3390/cells9040954.
- Libertini G. Non-programmed versus programmed aging paradigm. *Curr Aging Sci*. 2015;8(1):56–68. DOI: 10.2174/1874609808666150422111623.
- Libertini G., Ferrara N. Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm. *Age (Dordr)*. 2016;38(2):35. DOI: 10.1007/s11357-016-9895-0.
- Perona R., Iarriccio L., Pintado-Berninches L. et al. Molecular diagnosis and precision therapeutic approaches for telomere biology disorders. *Telomeres: INTECH*. 2016;77–117. DOI: 10.5772/65353.
- Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 2013;35:112–131. DOI: 10.1093/epirev/mxs008.
- Bernadotte A., Mikhelson V.M., Spivak I.M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(1):3–11. DOI: 10.18632/aging.100871.
- Lu W., Zhang Y., Liu D. et al. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res*. 2013;319(2):133–141. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.09.005.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

9. Martínez P., Blasco M.A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017;216(4):875–887. DOI: 10.1083/jcb.201610111.
10. Zhdanova N.S., Rubtsov N.B. Telomere Recombination in Normal Mammalian Cells. *Genetika.* 2016;52(1):14–23. DOI: 10.7868/S0016675816010148.
11. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998;279(5349):349–352. DOI: 10.1126/science.279.5349.349.
12. Counter C.M., Meyerson M., Eaton E.N. et al. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene.* 1998;16(9):1217–1222. DOI: 10.1038/sj.onc.1201882.
13. Vaziri H., Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol.* 1998;8(5):279–282. DOI: 10.1016/S0960-9822(98)70109-5.
14. De Punder K., Heim C., Wadhwa P.D., Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;101:87–100. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019.
15. Dey A., Chakrabarti K. Current Perspectives of Telomerase Structure and Function in Eukaryotes with Emerging Views on Telomerase in Human Parasites. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):333. DOI: 10.3390/ijms19020333.
16. Tchkonja T., Zhu Y., van Deursen J. et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. DOI: 10.1172/JCI64098.
17. Shay J.W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(6):584–593. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
18. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):24–34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290.
19. Cardus A., Uryga A.K., Walters G., Erusalimsky J.D. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):571–579. DOI: 10.1093/cvr/cvs352.
20. Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology.* 2017;18(4):447–476. DOI: 10.1007/s10522-017-9685-9.
21. Hisayuki Amano H., Sahin E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. *Mol Cell Oncol.* 2019;6(5):e1632613. DOI: 10.1080/23723556.2019.1632613.
22. Amano H., Chaudhury A., Rodriguez-Aguayo C. et al. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-Dependent Diseases. *Cell Metab.* 2019;29(6):1274–1290. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.001.
23. Lambert N.G., ElShelmani H., Singh M.K. et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64–102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
24. Curcio C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(4):160–181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882.
25. Weng X., Zhang H., Kan M. et al. Leukocyte telomere length is associated with advanced age-related macular degeneration in the Han Chinese population. *Exp Gerontol.* 2015;69:36–40. DOI: 10.1016/j.exger.2015.06.004.
26. Immonen I., Seitonen S., Saionmaa O., Fyhrquist F. Leukocyte telomere length in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):453–456. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02427.x.
27. Bär C., Blasco M.A. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res.* 2016;5:89. DOI: 10.12688/f1000research.7020.1.
28. Varela E., Muñoz-Lorente M.A., Tejera A.M. et al. Generation of mice with longer and better preserved telomeres in the absence of genetic manipulations. *Nat Commun.* 2016;7:11739. DOI: 10.1038/ncomms11739.
29. Ramunas J., Yakubov E., Brady J.J. et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. *FASEB J.* 2015;29(5):1930–1939. DOI: 10.1096/fj.14-259531.
30. Harley C.B., Liu W., Flom P.L., Raffaele J.M. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res.* 2013;16(5):386–395. DOI: 10.1089/rej.2013.1430.
31. Dow C.T., Harley C.B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration — a pilot study. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:243–249. DOI: 10.2147/OPTH.S100042.
32. Dong X.X., Hui Z.J., Xiang W.X. et al. Ginkgo biloba extract reduces endothelial progenitor-cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49(2):111–115. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802ef519.
33. Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity. *Med Hypotheses.* 2011;76(1):79–85. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.036.
34. Boccardi V., Esposito A., Rizzo M.R. et al. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One.* 2013;8(4): e62781. DOI: 10.1371/journal.pone.0062781.
35. Crous-Bou M., Fung T.T., Prescott J. et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349: g6674. DOI: 10.1136/bmj.g6674.
36. Жумагул М.Ж., Кыдырбаева А.К., Танеева Г.Т. и др. Влияние эпигенетических факторов на укорочение теломер. *Вестник КазНМУ.* 2018;1:457–459. [Zhmagul M.Z., Kydyrbaeva A.K., Taneyeva G.T. et al. Influence of epigenetic factors on the short-termination. *Vestnik KazNMU.* 2018;1:457–459 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/Fhbsrg.A3j8l.
37. Nashine S., Nesburn A.B., Kuppermann B.D., Kenney M.C. Role of Resveratrol in Transgenic Mitochondrial AMD RPE Cells. *Nutrients.* 2020;12(1):159. DOI: 10.3390/nu12010159.
38. Yang Y., Wu Z.Z., Cheng Y.L. et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):378–388. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16786.

Сведения об авторах:

¹Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Абрамова Ольга Игоревна — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Туркина Ксения Ивановна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Дмитренко Ольга Павловна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Карпова Наталия Сергеевна — младший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²НИИ общей патологии и патофизиологии. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Контактная информация: Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.06.2020.

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID iD 0000-0002-5899-2714;

¹Olga I. Abramova — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6156-6126;

¹Kseniya I. Turkina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-4989-7467;

²Olga P. Dmitrenko — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0002-2067-0971;

²Nataliya S. Karpova — MD, Junior Researcher, ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²Institute of General Pathology and Pathophysiology. 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation.

Contact information: Olga I. Abramova, e-mail: abramovao2019@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.06.2020.

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.М. Драпкина*, Р.Н. Шепель

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в кардиологии настолько высока, что во многих странах препараты омега-3 ПНЖК вводятся в протоколы ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Данная группа препаратов замедляет процессы оксидативного стресса и хронического воспаления, тем самым оказывают весомый вклад в комплексное лечение гипертонической болезни. Кроме того, омега-3 ПНЖК замедляют процесс старения и предотвращают развитие возраст-ассоциированных заболеваний, влияя на скорость укорочения теломер.

Ключевые слова: теломеры, старение, сердечно-сосудистая система, гипертоническая болезнь, оксидативный стресс.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):309-316

Omega-3 fatty acids and age-related diseases: realities and prospects

O.M. Drapkina*, R.N. Shepel'

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Efficacy of omega-3 fatty acids in cardiology is so high that in many countries omega-3 fatty acids are included into the treatment protocols for patients with cardiovascular diseases. This therapeutic class slows down oxidative stress and chronic inflammation processes, thereby providing a significant contribution to the complex treatment of hypertension. Besides, omega-3 fatty acids slow down the aging process and prevent the development of age-related diseases affecting the rate of telomere shortening.

Key words: telomere, aging, cardiovascular system, hypertension, oxidative stress.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):309-316

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

Введение

Говоря об омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах (ПНЖК) нельзя не упомянуть о классическом исследовании гренландских эскимосов [1]. Датский ученый Иорн Дюерберг (Jorn Dyerberg) заметил, что данная популяция редко страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями. После анализа состава эстерифицированных жирных кислот в плазме крови было обнаружено, что у гренландских эскимосов отмечается высокая доля пальмитиновой, пальмитолеиновой и тимнодоновой кислот, в то время как концентрация линолевой кислоты была ниже нормальных показателей. Различия в качественном и количественном составе ПНЖК автор исследования связал с особенностями диеты эскимосов, а именно с потреблением больших количеств жирной морской рыбы, богатой омега-3 ПНЖК. Так в поле зрения интернистов появился особый класс ПНЖК – омега-3.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; зав. отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шепель Руслан Николаевич – аспирант той же кафедры; врач-кардиолог той же клиники

Классификация и функции омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот

Существуют 4 класса ПНЖК: омега-3, омега-6, омега-7 и омега-9. Молекулы жирных кислот состоят из полярного (кислотного) центра и неполярной (углеводородной) цепи. Для характеристики жирных кислот принято использовать такие параметры, как длину углеводородной цепи и число ненасыщенных (Δ -связей) связей в молекуле, которые указываются в виде отношения «длина цепи: число связей». Месторасположение Δ -связи указывают, считая от последней метильной группы углеводной цепи. Практический интерес для врача-интерниста представляют омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК (табл. 1).

Основными функциями ПНЖК в организме человека являются участие в формировании фосфолипидов биологических мембран всех органов и тканей (головного мозга, кардиомиоцитов, тромбоцитов и др.), и синтез тканевых гормонов – эйкозаноидов: простагланцинов (ПЦ), простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций многих систем организма, особенно сердечно-сосудистой. Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК, противоположны. Образующиеся из омега-3 ПНЖК эйкозаноиды оказывают вазодилатирующий

Таблица 1. Номенклатура ПНЖК

Класс	Название		Цепь	Код
	Тривиальное	Систематическое		
ω-6	Линоленовая кислота	Октадекадиеновая	18:2	LA
	γ-линоленовая кислота	Октадекатриеновая	18:3	GLA
	Дигомо-γ-линоленовая кислота	Эйкозатриеновая	20:3	DGLA
	Арахидоновая кислота	Эйкозатетраеновая	20:4	AA
ω-3	α-линоленовая кислота	Октадекатриеновая	18:3	ALA
	Тимнодоновая кислота	Эйкозапентаеновая	20:5	EPA
		Докозапентаеновая	22:5	DPA
	Цервоновая кислота	Докозагексаеновая	22:6	DHA

(простациклин 3), антиагрегационный (тромбоксан 3) и противовоспалительный (лейкотриен 5 серии) эффекты. Синтезируемые из омега-6 ПНЖК простаглицлин 2 вызывает вазоконстрикцию, тромбоксан 2 активизирует процессы агрегации тромбоцитов, а лейкотриен 4 потенцирует процессы воспаления.

Омега-3 ПНЖК нормализуют липидный спектр крови – снижают уровень триглицеридов (ТГ) на 25-30%, общего холестерина (ОХ) на 8-12%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – на 11-18%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 10-15%, повышают уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 10% [2]. Эти эффекты обусловлены тем, что под воздействием омега-3 ПНЖК происходит снижение синтеза ТГ в печени, повышение скорости удаления ЛПОНП печенью и периферическими тканями, увеличение экскреции продуктов катаболизма холестерина вместе с желчными кислотами.

В экспериментах на животных доказано, что омега-3 ПНЖК замедляют рост атеросклеротической бляшки. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при соблюдении диеты с достаточным количеством омега-3 ПНЖК происходит замедление прогрессирования ангиографически подтвержденного атеросклероза коронарных артерий [3,4]

Следует отметить, что при достаточном содержании в рационе омега-3 ПНЖК конкурентно замещают арахидоновую кислоту (AA; омега-6 ПНЖК) в фосфолипидах клеточных мембран. Это, в свою очередь, обуславливает такие положительные эффекты омега-3 ПНЖК, как антиаритмический (предотвращение жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти) и антитромботический (улучшение антиагрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов) [5,6].

Эффективность приема омега-3 ПНЖК у различных категорий пациентов

Говоря о влиянии омега-3 ПНЖК на показатели артериального давления (АД), необходимо понимать механизмы, посредством которых осуществляется эффекты омега-3 ПНЖК.

Омега-3 и омега-6 ПНЖК, попадая в организм человека, претерпевают ряд изменений в процессе метаболизма. После дезодорации и процессов элонгации линоленовая кислота превращается в дигомо-γ-линоленовую кислоту (DGLA), которая преобразуется в AA. Арахидоновая кислота является предшественником 3 серии простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов при посредничестве циклооксигеназы и липоксигеназы, соответственно. ПГ и ЛТ участвуют в процессах вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и синтеза воспалительных медиаторов. Альфа-линоленовая кислота после аналогичных процессов преобразуется в эйкозапентаеновую кислоту (EPA). Последняя является предшественником 3 серии простагландинов и 5 серии лейкотриенов. Физиологический эффект указанных ПГ является менее выраженным по сравнению с теми, которые образуются из AA (2 серии), и их влияние на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и воспаление являются антагонистическим.

EPA посредством процесса дезодорации превращается в докозагексаеновую кислоту (DHA). DHA и EPA являются предшественниками липоксинов, ресолвинов (противовоспалительных липидов в плаценте) и протектинов. Указанные соединения играют не последнюю роль в процессах воспаления и служат в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса и артериального давления. Дигомо-γ-линоленовая кислота конкурирует с α-линоленовой кислотой, препятствуя синтезу EPA и DHA. Таким образом, дисбаланс между ω-3 и ω-6 ПНЖК влияет на периферическое сосудистое сопротивление и показатели артериального давления.

Омега-3 ПНЖК подавляют секрецию альдостерона. Этот эффект может быть связан с изменением внутриклеточного сигнала трансдукции, изменением степени вязкости плазмы крови или влиянием на активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Напомним, что АПФ является ферментом, ответственным за преобразование ангиотензина I в ангиотензин II. Одним из эффектов ангиотензина II является повышение АД. Ингибирование АПФ приводит к сокращению производства ангиотензина II, расширению сосудов и

снижению секреции альдостерона. Кроме того, в одном из исследований на животных показано, что ω -3 ПНЖК способствовали увеличению продукции оксида азота (NO) эндотелием, что также способствует расширению сосудов [7].

Таким образом, суммируя эффекты, которые оказывают ω -3 ПНЖК на показатели АД, можно выделить следующие:

1. Продукция простагландинов 3 серии с вазоактивными, антиагрегантными и противовоспалительными эффектами;
2. Конкурентное взаимодействие с ω -6 жирными кислотами;
3. Подавление секреции альдостерона;
4. Изменение внутриклеточной сигнальной трансдукции, снижение вязкости плазмы крови и активности АПФ.
5. Увеличение синтеза эндотелиальной окиси азота;
6. Снижение частоты сердечных сокращений посредством влияния на парасимпатическую стимуляцию блуждающего нерва;
7. Изменения клеточной мембраны миоцитов приводит к улучшению диастолической функции левого желудочка;
8. Ингибирование синтеза трансформирующего фактора роста – бета (TGF- β);
9. Профилактика фиброза сосудистой стенки и развития вторичной артериальной гипертензии.

Доказательная база положительного влияния ω -3 ПНЖК на показатели АД достаточно внушительная. Остановимся на наиболее крупных и значимых, с нашей точки зрения.

Пациенты с нормальными показателями АД

Результаты клинического исследования, в котором принимали участие 162 пациента, свидетельствуют о том, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК не влияет на показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления [8]. 95 мужчин и 67 женщин в возрасте 30-65 лет случайным образом распределены в 2 группы. Участники каждой из групп следовали определенной диете: диета №1 богата мононенасыщенными жирными кислотами, а диета №2 – насыщенными жирными кислотами. Каждая группа была дополнительно рандомизирована на получение добавки с рыбьим жиром (3,6 г/день омега-3 ПНЖК) или плацебо. Выяснилось, что у участников исследования, которые следовали диете №1, уровень САД и ДАД снизился на 2,2% ($p=0,009$) и 3,8% ($p=0,0001$), соответственно. В то же время изменения показателей САД и ДАД у лиц, которые следовали диете №2, были не значимыми [-1,0% ($p=0,2084$) и -1,1% ($p=0,2116$), соответственно]. При этом показатели ДАД были ниже

у приверженцев диеты №1. Однако, все благоприятные эффекты в отношении ДАД у лиц, которые придерживались диеты, богатой мононенасыщенными жирными кислотами, исчезали при общем потреблении жира выше среднего (>37% энергии).

Аналогичные результаты были получены в исследовании с участием 37 здоровых добровольцев: у лиц, которые потребляли 1 г/день омега-3 ПНЖК значимых изменений АД (как САД, так и ДАД) не отмечалось [9].

Нормотоники и пациенты с гипертонической болезнью

Lawrence J. Appel и соавт. провели мета-анализ 17 клинических исследований, дизайн которых подразумевал добавление в рацион пациентов ω -3 ПНЖК [10]. В 11 исследованиях принимали участие пациенты с нормальными показателями АД ($n=728$). Добавление ω -3 ПНЖК в рацион приводило к значительному снижению САД – в двух, и ДАД – в одном исследовании. В 6 исследованиях, в которых принимали участие пациенты с гипертонической болезнью ($n=291$), значительное снижение САД и ДАД было отмечено в двух и четырех исследованиях, соответственно.

Количественно изменение САД и ДАД составило, соответственно -1,0 мм рт. ст., [95% доверительный интервал (ДИ) от -2,0 до 0,0 мм рт. ст.] и -0,5 мм. рт. ст. [95% ДИ от -1,2 до 0,2] в испытаниях с участием нормотоников и -5,5 мм рт. ст. [95% ДИ от -8,1 до -2,9] и -3,5 мм рт. ст. [95% ДИ от -5,0 до -2,1] в испытаниях с участием гипертоников.

Дозы ω -3 ПНЖК были достаточно высокими (средняя доза >3 г/сут в 11 исследованиях). Величина снижения АД была наибольшей у пациентов с высокими цифрами АД, но это не было связано с принимаемой дозой ω -3 ПНЖК.

Таким образом, авторы делают вывод о том, что добавление высоких доз ω -3 ПНЖК (более 3 г/сут) приводит к клинически значимому снижению АД в большей степени у лиц с гипертонической болезнью, чем у нормотоников.

Похожие результаты были получены в другом мета-анализе, который был выполнен в 2002 г. группой ученых во главе с Geleijnse J.M. [11]. В него было включено 36 исследований, проводимых в период с 1999 по 2001 гг., 22 из которых имели дизайн двойного слепого. Доза ω -3 ПНЖК в большинстве исследований была достаточно высокой (средняя доза составила 3,7 г/день). На фоне приема ω -3 ПНЖК отмечалось снижение САД на 2,1 мм рт. ст. [95% ДИ от 1,0 до 3,2; $p<0,01$] и ДАД – на 1,6 мм рт. ст. [95% ДИ от 1,0 до 2,2; $p<0,01$]. Более выраженное снижение АД отмечалось у пациентов старше 45 лет, у которых диагностировалась гипертоническая болезнь (ГБ) (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Таким образом, авторы сделали заключение о том, что по-

требление рыбьего жира в дозе 3,7 г/день и выше может снизить АД, особенно у пожилых и пациентов с ГБ.

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда

Согласно результатам метаанализа исследования ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут рекомендованы в качестве средства вторичной профилактики повторного инфаркта миокарда [12]. Использование указанной дозы высокоочищенных омега-3 ПНЖК позволяет снизить риск внезапной смерти на 45% [13]. Это позволило омега-3 ПНЖК стать почетным «пятым элементом» фармакотерапии профилактики повторного инфаркта миокарда наряду с такими хорошо зарекомендовавшими себя препаратами, как статины, антитромботические средства, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы.

Пациенты с сахарным диабетом

Учеными Великобритании проведен мета-анализ 12 рандомизированных клинических исследований, проводимых в период с 1966 по 2006 гг., в рамках которых оценивалось влияние омега-3 ПНЖК на гематологические и тромбогенные маркеры риска у пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом 2 типа [14]. Оценивалось изменение таких показателей, как С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО- α , функция тромбоцитов, фибриногена, фактора VII, фактора фон Виллебранда, функции эндотелия и др., но в контексте данной статьи остановимся на изменениях АД.

По сравнению с плацебо омега-3 ПНЖК в большей степени оказывали влияние на изменение величины ДАД (в среднем на -1,8 мм. рт. ст.; 95% ДИ от 0,0 до -3,6; $p=0,05$). Существенных изменений уровня САД, уровня фибриногена или частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечено не было.

Результаты другого мета-анализа 24 клинических исследований продемонстрировали иные результаты. Группа ученых во главе с Hartweg J. проследили изменения липидного спектра, гликемического и гематологического факторов риска при диабете 2 типа на фоне добавления в рацион добавок с ω -3 ПНЖК [15]. Участники исследования принимали 2,4 г/день омега-3 ПНЖК на протяжении 24 нед.

По сравнению с плацебо в группе пациентов, которые принимали омега-3 ПНЖК, уровень триглицеридов снизился на 7% [в среднем – 0,17 ммоль/л; 24 клинических исследования (КИ); $n=1530$], фибриногена – на 10% (в среднем – 0,96 мкмоль/л; 3 КИ; $n=159$), коллагена – на 21% (в среднем – 10,55%; 2 КИ; $n=64$), уровень ЛПВП увеличился на 3% (в среднем 0,08 ммоль/л; 21 КИ; $n=1104$). Уровень гликемии, инсулинемии, биомаркеров воспаления на фоне приема ω -3 ПНЖК существенно не изменились.

Следует отметить, что уровень АД (как САД, так и ДАД) при добавлении ω -3 ПНЖК оказался достовер-

но не значимым (САД: -0,78 мм. рт. ст., $p=0,44$; ДАД: -0,79 мм. рт. ст., $p=0,18$).

Младенчество

Достаточно часто перед клиницистами встает вопрос, на каком этапе назначать лекарственные препараты, в состав которых входит рыбий жир. Насколько оправданы те или иные гипотезы – это предмет дискуссий ведущих ученых мира. В контексте данной статьи мы хотим обратить внимание на интересное, на наш взгляд, рандомизированное исследование, которое является первым в своем роде [16].

Одна из целей, которую преследовали авторы исследования – оценка эффекта, который оказывают омега-3 ПНЖК на АД у младенцев. Результаты проведенных ранее исследований на животных показали, что качество и тип питания на ранних сроках жизни может оказать долгосрочное влияние на АД, метаболизм холестерина и особенности течения атеросклероза. [17]. Грудное вскармливание связано с хорошими показателями АД [18-19]. Грудное молоко является источником омега-3 ПНЖК [20], и результаты многих исследований показывают, что прием омега-3 ПНЖК в начале жизни связан с более низкими цифрами АД в зрелом возрасте [21-22].

В исследование было включено 94 ребенка (возраст 9 мес). Критериями включения являлись: рождение ≥ 37 нед гестации; вес при рождении >2500 г; ≥ 7 баллов по Шкале Апгар на 5-й минуте оценки; отсутствие серьезных осложнений при родах и в период эмбриональной жизни; отсутствие каких-либо хронических заболеваний. Участники исследования были разделены на две группы: первая группа детей ($n=49$) не принимали рыбий жир, вторая группа ($n=45$) принимала по 5 мл рыбьего жира ежедневно. В свою очередь 22 пациента из первой группы принимали стандартную детскую смесь, а 27 пациентов употребляли коровье молоко. Участники второй группы были разделены на следующие подгруппы: рыбий жир+стандартная молочная смесь ($n=26$) и рыбий жир+коровье молоко. Наблюдение продолжалось 3 мес (с 9 по 12 мес жизни ребенка).

По результатам исследования, вне зависимости от приема рыбьего жира, величина ДАД и среднего АД (среднее арифметическое показателей САД и ДАД) в группах не имела значимых различий, чего нельзя сказать про показатели САД: младенцы, которые принимали рыбий жир, имели более низкий уровень САД (-5,6 \pm 3,1 мм рт. ст.; $p=0,06$) в сравнении с младенцами, которым рыбий жир в рацион не добавляли (2,4 \pm 2,8 мм. рт. ст., $p=0,43$). У тех детей, в рационе которых присутствовало коровье молоко, значимых изменений АД не отмечалось (табл. 2).

Особое внимание хотим обратить на показатели концентрации омега-3 ПНЖК в эритроцитах у исследуемых

Таблица 2. Влияние омега-3 ПНЖК на показатели АД [16]

Показатель	Группа детей, которые не принимали рыбий жир	Группа детей, которые принимали рыбий жир
Систолическое АД (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,27)	106,6 ± 2,0	109,9 ± 2,2
12-й мес (p=0,05)	108,8 ± 1,7	104,1 ± 1,7
Диастолическое АД (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,65)	63,7 ± 1,7	64,9 ± 1,9
12-й мес (p=0,43)	63,4 ± 1,8	61,4 ± 1,8
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)		
9-й мес (p=0,76)	79,6 ± 1,5	80,3 ± 1,8
12-й мес (p=0,91)	79,1 ± 1,5	78,8 ± 1,6

Данные представлены в виде M±m

пациентов. Как было сказано ранее, основные эффекты данного класса препаратов реализуются посредством тех омега-3 ПНЖК, которые входят в состав фосфолипидов биологических мембран. Омега-3 индекс эритроцитов – показатель, который представляет собой сумму процентного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК в мембране эритроцитов [23]. Доказана высокая ценность данного показателя в качестве предиктора различных сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. и внезапной сердечной смерти. (<4% – высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний; 4,1-7,9% – средний риск; >8% – низкий риск.)

Концентрация в эритроцитах EPA и DHA (от общего количества ПНЖК) в группе детей, которые принимали рыбий жир, увеличилась с 0,6±0,1 до 3,2±0,2% и с 5,5±0,3 до 7,5±0,2%, соответственно (p<0,001). В то же время концентрация линоленовой кислоты (LA) и AA в эритроцитах уменьшилась с 10,7±0,2 до 9,2±0,2% (p < 0,001) и с 16,3±0,3 до 13,7±0,3% (p < 0,05), соответственно (рис. 1). В группе детей, которые не принимали рыбьего жира, данной зависимости выявлено не было.

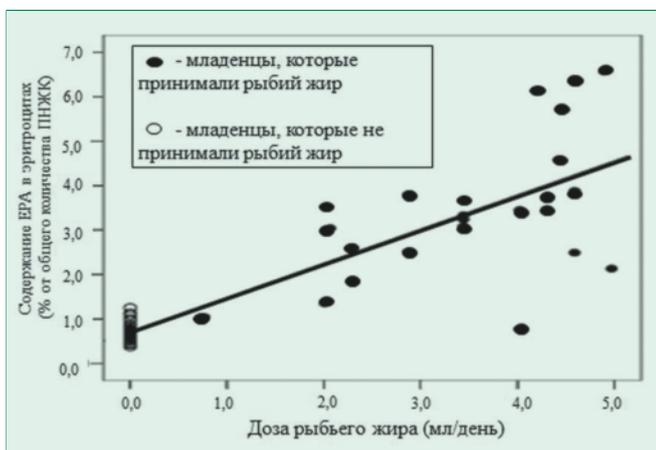


Рисунок 1. Процентное содержание EPA в эритроцитах у детей на 12-м мес жизни (r=0,86; p<0,001; n=53) [16]

Пациенты на гемодиализе

Почка является одним из органов-мишеней гипертонического процесса. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни, чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни. Нефросклероз, наиболее частая конечная точка продолжительного воздействия высокого АД на почки, в настоящее время ответственен за 10-20% всех новых случаев возникновения необходимости в диализе. На 31.12.2011 г. в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 28548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Темп прироста больных в 2011 г. по отношению к предыдущему году составил 8,7%, что отстает от среднего показателя за 2006-2010 гг. (9,8%), хотя темп прироста числа больных в России по-прежнему опережает среднемировые значения [24], что в целом характерно для стран с недостаточной обеспеченностью ЗПТ. Бесспорно, данная категория больных имеет особенности терапии высоких цифр АД, но в контексте этой статьи мы остановимся на эффективности омега-3 ПНЖК в коррекции АД у таких пациентов.

Vernaglion L. и соавт. провели исследование, в котором проанализировали изменения показателей АД у пациентов, которые находятся на гемодиализе (n=24) [25]. С этой целью участникам исследования было предложено следовать определенной схеме питания (3 этапа): первые 4 мес к рациону добавляли оливковое масло (2 г/день), во вторые 4 мес – омега-3 ПНЖК (2 г/день) и в третьи 4 мес – вновь оливковое масло (2 г/день).

По результатам наблюдений оказалось, что цифры САД и ДАД были достоверно ниже (p<0,05) в конце второго этапа исследования. САД снизилось с 131±17,8 мм рт. ст. в конце первого этапа до 122 мм рт. ст. на втором этапе, и вновь повысилось до 129±13,2 мм рт. ст. Аналогичные изменения происходили и с ДАД: 83±16,3 мм рт. ст. в конце первого этапа, 71±14,8 мм рт. ст. на втором этапе и 79±6,5 мм рт. ст. на третьем этапе ис-



Рисунок 2. Гипотетическая модель изменений теломер и теломеразы на различных стадиях развития гипертонической болезни и возможного воздействия омега-3 ПНЖК [27]

следования. Таким образом, авторы исследования утверждают, что препараты, в составе которых содержатся омега-3 ПНЖК, могут использоваться в терапии пациентов, находящихся на гемодиализе, с целью достижения целевых показателей АД.

Старение и гипертоническая болезнь

В процессах биосинтеза таких биологически активных соединений, как простагландины, лейкотриены, простациклины и тромбоксаны, свободнорадикальные процессы играют очень важную роль. Нарушение регуляции свободнорадикальных реакций сопровождается неконтролируемым неферментативным окислением полиеновых липидов и автоокислением углеводов, а также окислительным повреждением нуклеиновых кислот и белков, что приводит к возникновению так называемого окислительного стресса (ОС). Он характеризуется накоплением первичных (органические гидропероксиды) и вторичных (карбонильные соединения) высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления в крови и тканях усиленного генерирования активных форм кислорода (АФК), таких как супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и др. и/или подавлением активности утилизирующих АФК антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы – GSH-Px) [26]. Следует отметить, что окислительные повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возникают преимущественно в теломерных участках ДНК.

Теломеры – это концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей и специфически связанных белков [27-29]. Основные функции теломер: механическая (участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу), стабилизационная (предохраняют от недорепликации генетически значимые

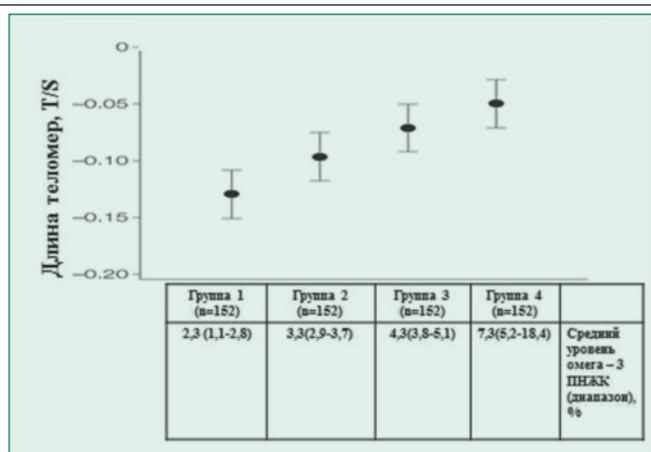


Рисунок 3. Связь между длиной теломер и средним уровнем омега-3 жирных кислот в плазме крови [36]

отделы ДНК, стабилизируют концы разорванных хромосом), влияние на экспрессию генов, и «счетная» функция (теломеры – это «устройство», определяющее количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы) [30].

Окислительный стресс, как правило, связан с хроническим воспалением [31]. Указанные процессы при длительном воздействии ингибируют активность теломеразы – фермента, основная функция которого заключается в репарации теломер. Это, в свою очередь, приводит к укорочению теломер [32-34].

Перечисленные выше процессы лежат и в основе развития гипертонической болезни. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ГБ имеют меньшую длину теломер в сравнении с пациентами без ГБ [27, 29]. Кроме того, имеются данные о том, что у пациентов с ГБ активность теломеразы в эндотелиальных клетках-предшественниках снижена, что обуславливает меньшую длину теломер в указанных клетках [35]. Все перечисленные выше данные ставят перед учеными и клиницистами новые задачи в плане поиска новых путей профилактики и терапии ГБ (рис. 2).

Омега-3 ПНЖК и теломеры

Farzaneh-Far R. и соавт. оценили влияние омега-3 ПНЖК на длину теломер у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца [36]. С этой целью в исследование было включено 608 пациентов. Продолжительность исследования составила 5 лет. В начале и в конце исследования у пациентов измеряли длину теломер (относительную длину теломер оценивали по показателю T/S, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий гена альбумина). Кроме того, у пациентов определяли уровни омега-3 жирных кислот (DHA и EPA) в плазме

крови и оценивали связь с длиной теломер. Результаты исследования представлены на рис. 3.

Группа пациентов, у которых среднее содержание ДНА+ЕРА в крови составляло 2,3%, имели самую высокую скорость укорочения теломер (0,13 Т/С; 95% ДИ 0,09-0,17; $p < 0,001$), в то время как самый низкий показатель скорости укорочения теломер (0,05 Т/С; 95% ДИ 0,02-0,08; $p < 0,001$) регистрировался у пациентов с высоким содержанием ДНА+ЕРА в крови (7,3%). Показатели артериального давления в 4-й группе были статистически ниже в сравнении с пациентами 1-й группы (129/74 мм рт. ст. и 134/74 мм рт. ст., соответственно).

Авторы исследования предполагают, что одним из возможных объяснений влияния омега-3 ПНЖК на скорость укорочения длины теломер является окислительный стресс: активные формы кислорода избирательно взаимодействуют с GGG-участками теломер и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Несмотря на то, что ЕРА и ДНА в большей степени уязвимы перед процессами окисления, чем омега-6 ПНЖК (в частности, АА), добавление в рацион омега-3 ПНЖК ассоциируется с низким уровнем F2-изопростанов (стандартный индикатор системного окислительного стресса), а также с более высоким уровнем антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксид дисмутаза).

Вторым потенциальным механизмом, при помощи которого можно объяснить связь омега-3 ПНЖК и скорости укорочения теломер, является активность фермента теломеразы. До недавнего времени считалось, что зародышевым, стволовым и раковым клеткам присуща высокая теломеразная активность в течение всей жизни, в то время как в соматических клетках теломеразная активность отсутствует. Тем не менее результаты исследований свидетельствуют о том, что активность теломеразы низкого уровня в настоящее время отмечается у Т-лимфоцитов. Оказалось, что высокая активность теломеразы наблюдается в субпопуляции тимоцитов, средняя активность – на уровне Т-лимфоцитов миндалин. В периферической крови теломеразная активность Т-лимфоцитов варьировал от низкого до неопределяемого уровня [37]. У здоровых пациентов ежедневный прием 3 г омега-3 ПНЖК ассоциируется со значительным увеличением активности теломеразы [38]. В то же время у пациентов с колоректальной аденокарциномой, которые принимали ЕРА и ДНА, активность теломеразы была ниже, чем у пациентов, которые не принимали омега-3 ПНЖК [39]. Анализируя вышеперечисленные наблюдения, можно предположить, что омега-3 ПНЖК могут оказывать двунаправленное воздействие на теломеразы в зависимости от клеточного контекста: усиливают активность теломеразы в здоровых тканях и подавляют ее активность в раковых клетках.

В другом американском исследовании авторы также ставили задачу проследить связь между окислительным стрессом, длиной теломер лейкоцитов и приемом омега-3 ПНЖК. С этой целью в исследование было включено 106 мужчин и женщин, возраст которых варьировал от 40 до 85 лет. Участники исследования были разделены на 3 группы: первая получала 2,5 г/день омега-3 ПНЖК, вторая – 1,25 г/день омега-3 ПНЖК, а третья – плацебо. Исследование продолжалось 4 мес.

У пациентов, которые не принимали добавки с омега-3 ПНЖК, уровень индикаторов системного окислительного стресса (F2-изопростанов) увеличился на 8% (0,073 нг/мл, $p = 0,02$), в то время как в 1 и 2 группах уровень F2-изопростанов снизился на 8% и 9%, соответственно (-0,094, $p = 0,04$ и -0,086, $p = 0,99$). Активность теломеразы в первой группе возросла на 54%, во второй – на 53%, и только на 39% – в группе плацебо. Длина теломер в 1 и 2 группах увеличилась на 50 и 21 пару оснований, соответственно, в то время как в группе плацебо длина теломер уменьшилась на 43 пары оснований. Таким образом, первичные данные о длине теломер в трех группах не имели значимых различий.

Известно, что абсорбция и метаболизм ПНЖК имеют индивидуальные особенности. Кроме того, остается актуальным вопрос приверженности пациентов к лечению. С этой целью был подсчитан ω -6/ ω -3 ПНЖК коэффициент, и проведена оценка связи данного показателя с длиной теломер. Снижение коэффициента соотношения ω -6/ ω -3 связано с увеличением длины теломер на 20 пар нуклеотидов ($p = 0,02$). С учетом включения наиболее распространенных жирных кислот каждого класса формулу соотношения ω -6/ ω -3 можно представить в виде АА:(ЕРА+ДНА). Снижение коэффициента соотношения АА:(ЕРА+ДНА) связано с увеличением длины теломер на 35 пар нуклеотидов ($p = 0,08$). По аналогии, если соотношение ω -6/ ω -3 представить в виде АА:(ЕРА+ДНА+DPA), то увеличение коэффициента на 1 единицу коррелирует с увеличением теломер на 22 пары нуклеотидов ($p = 0,07$). Таким образом, несмотря на то, что изменения активности теломеразы и длины теломер на фоне приема омега-3 ПНЖК были несущественными, анализ данных с поправкой на коэффициент соотношения ω -6/ ω -3 в плазме крови внес коррективы: длина теломер увеличивается с уменьшением ω -6/ ω -3 коэффициента. Таким образом, более низкий показатель ω -6/ ω -3 соотношения может повлиять старение клеток.

Заключение

Эффективность применения омега-3 ПНЖК в кардиологии настолько высока, что во многих странах препараты омега-3 ПНЖК вводятся в протоколы ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией наряду

с аспирином, варфарином и другими препаратами [40]. Особую актуальность данные препараты приобретают на фоне дистанцирования от традиционных форм питания, включающих потребление значительных количеств свежей рыбы. Препараты омега-3 ПНЖК имеют хорошую переносимость и практически полное отсутствие побочных эффектов. Пациентам, которые не имеют в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендовано 2 р/нед употреблять жирные сорта рыб или включать в рацион пищу, богатую α -линоленовой кислотой (льняное, рапсовое или соевое масло, масло грецкого ореха). Пациентам с гипертонической болезнью рекомендовано принимать 1,0 г/сут EPA+DHA в форме рыбьего жира или биологически ак-

тивных добавок в дополнение к базовой гипотензивной терапии [41]. Указанные выше дозы омега-3 ПНЖК, помимо благоприятного влияния на течение гипертонической болезни, оказывают протективное действие на молекулярно-генетическом уровне, способствуя замедлению скорости укорочения теломер. Уменьшение скорости теломер, в свою очередь, способствует замедлению процесса старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975; 28: 958-66.
- Harris W.S. ω -3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(5 Suppl.): 1645S-1654S.
- Erkkilä A.T., Lichtenstein A.H., Mozaffarian D., Herrington D.M. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(3): 626-32.
- von Schacky C., Angerer P., Kothny W. et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130(7): 554-62.
- Reiffel J.A., McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006; 98(4A): 50i-60i.
- Rosenberg I.H. Fish – food to calm the heart. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1102-3.
- Das U.N. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor-beta to prevent human essential hypertension. *Eur J Clin Nutr.* 2004 (58): 195-203.
- Rasmussen B.M., Vessby B., Uusitupa M., et al., Kanwu study group, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and ω -3 fatty acids on blood pressure in healthy Subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 221-6.
- Shah A.P., Ichijji A.M., Han J.K., et al. Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007; 12: 213-9.
- Appel L.J., Miller III ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993; 153(12): 1429-38.
- Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002(20): 1493-9.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Prevenzione. *Circulation.* 2002; 105: 1897-903
- Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., et al. Blood levels of longchain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1113-8.
- Hartweg J., Farmer AJ, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombotic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50(2): 250-8.
- Hartweg J., Farmer A.J., Holman R., Neil A. Potential Impact of omega-3 Treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 30-8.
- Damsgaard C.T., Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F., et al. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. *J Nutr.* 2006; 36(1): 94-9.
- Lucas A., Fewtrell M.S., Cole T.J. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. *BMJ.* 1999; 319: 245-249.
- Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002; 110: 597-608.
- Singhal A., Cole T.J., Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet.* 2001; 357: 413-9.
- Lauritzen L., Hansen H.S., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain ω -3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001; 40: 1-94.
- Armitage J.A., Pearce A.D., Sinclair A.J., et al. Increased blood pressure later in life may be associated with perinatal ω -3 fatty acid deficiency. *Lipids.* 2003; 38: 459-64.
- Forsyth J.S., Willatts P., Agostoni C., et al. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 953-7.
- Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease. *Prev Med.* 2004; 39: 212-20.
- Bikbov BT, Tomilina NA. Condition replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement therapy. *Ne-*

- rologiya i Dializ. 2014; 16 (1): 11-127. Russian (Бикбов Б. Т., Томилиная Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и Диализ.* 2014; 16(1):11-127).
- Vernagione L., Cristofano C., Chimienti S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study. *J Nephrol.* 2008; 21: 99-105.
- Lankin VZ, Postnov AY, Rodnenkov AY, et al. Oxidative stress is a risk factor for complications of cardio-vascular diseases and premature aging under the influence of adverse climatic conditions. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2013; 8 (1): 22-5. Russian (Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков А.Ю. и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический Вестник.* 2013; 8(1): 22-5).
- Drapkina OM, Shepel RN Modern ideas about the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenzija.* 2013; 19 (4): 290-8. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная Гипертония.* 2013; 19(4): 290-8).
- Ivashkin VT Molecular interactions between telomeres and mitochondria diseases of aging. Available at: <http://internist.ru/publications/detail/6921/>. Accessed by 05/18/2015. Russian (Ивашкин В.Т. Молекулярные взаимодействия между теломерами, митохондриями и болезнью старения. Доступно на: <http://internist.ru/publications/detail/6921/>. Проверено 18.05.2015).
- Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015; 1: 70-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2015; 1: 70-7).
- Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologia.* 2014; 54 (4): 60-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология.* 2014; 54(4): 60-7).
- Finch C.E., Crimmins E.M. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science.* 2004; 305: 1736-9.
- Xu D., Neville R., Finkel T. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence. *FEBS Lett.* 2000; 470: 20-4.
- Breitschopf K., Zeiger A.M., Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in endothelial cells through an Akt-dependent mechanism. *FEBS Lett.* 2001; 493: 21-5.
- 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.
- Imanishi T., Hano T., Nishio I. Estrogen reduces endothelial progenitor cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Hypertens.* 2005; 23: 1699-706.
- Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; 303: 250-7.
- Weng N.P., Levine B.L., June C.H., Hodes R.J. Regulated expression of telomerase activity in human T-lymphocyte development and activation. *J Exp Med.* 1996; 183(6): 2471-9.
- Ornish D., Lin J., Daubenmier J., et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(11): 1048-57.
- Eitsuka T., Nakagawa K., Suzuki T., Miyazawa T. Polyunsaturated fatty acids inhibit telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells: a dual mechanism approach. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1737(1): 1-0.
- Belenkov YN, Mareev VY, Arutyunov GP, et al. Consensus of experts on the role of ethyl esters of n-3 polyunsaturated fatty acids 90% for the treatment and prevention of heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2011; 12 (4): 250-23. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арutyunov Г.П., и др. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров n-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН. *Сердечная Недостаточность.* 2011; 12(4): 250-23).
- 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension.* 2013; 31(7): 1281-357.

Поступила: 06.04.2015
Принята в печать: 24.04.2015

Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения

Оксана Михайловна Драпкина, Руслан Николаевич Шепель*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Нарушение образования и дефицит витамина В₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Как правило, дефицит витамина В₁₂ ассоциируется у врача с нарушением процесса кроветворения или поражением центральной нервной системы. Однако недостаточность кобаламина также сказывается и на состоянии органов сердечно-сосудистой системы. Установлена ее связь с повышенной частотой развития инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности, увеличенным риском рестеноза после коронарного шунтирования. Кроме того, имеются данные, которые свидетельствуют об ассоциативных связях между витамином В₁₂ и длиной теломера (маркером старения). В данном обзоре представлены основные причины, ведущие к дефициту кобаламина у лиц пожилого возраста, а также проводится анализ клинических исследований, которые свидетельствуют о связи между дефицитом витамина В₁₂, риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и процессами старения.

Ключевые слова: витамин В₁₂, старение, теломеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):100-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

The Link between Vitamin B₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process

Oksana M. Drapkina, Ruslan N. Shepel*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia

Disorder of formation of vitamin В₁₂, which has a wide range of biological properties and is involved in the regulation of many important physiological functions, is the basis of a number of serious diseases. Usually internists consider that vitamin В₁₂ deficiency is associated with disturbances of hematopoiesis or central nervous system. However cobalamin deficiency also affects the state of the cardiovascular system. Its connections to the increased incidence of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure were found, as well as the elevated risk of restenosis after coronary artery bypass surgery. Besides, there are data that demonstrate an association between vitamin В₁₂ and telomere length (a marker of aging). This review presents the main reasons of cobalamin deficiency in the elderly, as well as an analysis of clinical studies that show the link between vitamin В₁₂ deficiency and the risk of cardio-vascular diseases and aging process.

Keywords: vitamin В₁₂, aging, telomeres, cardiovascular diseases.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N. The Link between Vitamin В₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):100-106 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Введение

В 1956 г. Crowfoot-Hodgkin D. методом рентген-структурного анализа удалось расшифровать структуру витамина В₁₂ [1]. Это позволило наладить его промышленное производство и значительно обогатить теоретические и практические данные по лечению пациентов с пернициозной анемией – заболеванием, долгое время считавшимся неизлечимым. В результате дальнейшего изучения свойств и механизмов действия витамина В₁₂ многими учеными отмечена связь между недостатком кобаламина и риском развития возраст-ассоциируемых заболеваний.

Структура витамина В₁₂

Цианокобаламин принадлежит к классу корриноидов и представляет собой органический экваториальный лиганд, состоящий из четырех восстановленных пиррольных колец с атомом кобальта в центре – коррином [1]. Следует отметить, что витамин В₁₂ является первым природным органическим соединением, в составе которого обнаружен кобальт (его содержание в витамине В₁₂ составляет 4,5%) – до открытия этого витамина корриновая структура в органической химии не была известна. Молекула витамина В₁₂ (молекулярный вес=1355,4) состоит из двух почти пленарных циклических структур и линейного участка [2]. Атом кобальта связан с макроциклом и имеет шесть координационных связей, четыре из которых присоединяют пиррольные кольца, пятая – азотистое основание 5,6-ди-

Received / Поступила: 07.11.2016

Accepted / Принята в печать: 24.11.2016

метилбензimidazol (5,6-ДМБ), а шестая связана с верхним лигандом. 5,6-ДМБ является уникальной структурой, которая в природе встречается только в составе кобаламинов. Чаще всего, место лиганда занимают дезоксиаденозилная группа, метильная группа или оксогруппа. В коммерческом варианте витамина B₁₂ (цианокобаламин) место верхнего лиганда занимает CN-группа (рис. 1).

Всасывание и распределение витамина B₁₂

Ни животные, ни растения не способны синтезировать витамин B₁₂, т.к. это единственный витамин, продуцируемый микроорганизмами (бактериями, актиномицетами и сине-зелеными водорослями). Источником витамина B₁₂ для человека служит пища животного происхождения (печень, мясо, яйца, молоко и молочные продукты).

В составе пищи витамин B₁₂ связан с белком, и для того, чтобы быть усвоенным, в желудке под действием соляной кислоты и пепсина происходит его освобождение. Свободный витамин B₁₂ сразу связывается с другими R-связывающими протеинами слюны и желудочного сока (R-протеинами) – гаптокоррином, кобалафилином. Это взаимодействие обеспечивает защиту витамина B₁₂ от кислой среды желудка и деградации. Затем комплекс следует в двенадцатиперстную кишку, где R-протеины расщепляются протеазами, после чего витамин B₁₂ образует комплекс с внутренним фактором Кастла (ВФК). ВФК – это белок, секретируемый париетальными клетками желудка (в ответ на гастрин, гистамин, пентагастрин и наличие пищи в желудке). Витамин B₁₂ в комплексе с ВФК достигает подвздошного отдела тонкой кишки, где расположена группа специфических рецепторов к этому комплексу: кубулин, амнионлес, мегалин и рецептор-ассоциированный протеин. В настоящее время наиболее изученными являются механизмы транспорта витамина B₁₂ посредством кубулина – эти рецепторы располагаются во впадинах микроворсинок слизистой оболочки подвздошной кишки. После взаимодействия с кубулином свободный кобаламин связывается с белком-переносчиком транскобаламином II (ТК II), в результате образуется комплекс холотранскобаламин, который поступает в воротный кровоток печени. Для того чтобы витамин B₁₂ мог метаболизироваться внутри клеток, комплекс ТК II/B₁₂ должен связаться с клеточными рецепторами. Путем эндоцитоза свободный B₁₂ попадает в цитоплазму клеток, в то время, как ТК II разрушается в лизосоме. После этого витамин B₁₂ преобразуется в необходимый кофермент.

Описанный выше механизм транспорта витамина B₁₂ представляет собой достаточно сложный процесс, сбой каждого из этапов которого влечет за собой нарушение всасывания витамина B₁₂ и, как следствие, раз-

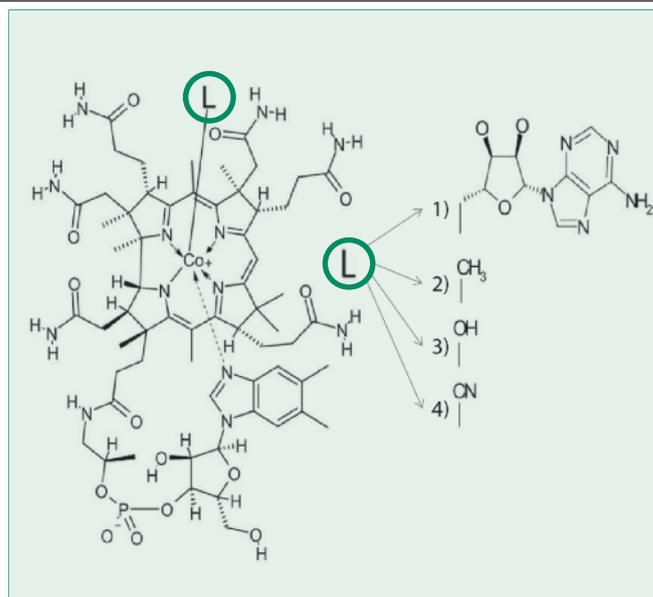


Figure 1. Structure of vitamin B₁₂ and coenzyme forms: 1) deoxyadenosylcobalamin, 2) methylcobalamin, 3) hydroxycobalamin 4) cyanocobalamin [adapted from 2]

Рисунок 1. Структура витамина B₁₂ и его коферментные формы: 1) дезоксиаденозилкобаламин, 2) метилкобаламин, 3) оксикобаламин, 4) цианокобаламин [адаптировано по 2]

витие B₁₂-дефицитных состояний. Особенно остро эта проблема стоит у лиц пожилого возраста.

Причины B₁₂-дефицитного состояния у лиц пожилого возраста

В настоящее время существует множество причин, которые приводят к дефициту витамина B₁₂. В контексте данного обзора остановимся на основных, наиболее распространенных среди пациентов пожилого возраста.

Среднее потребление витамина B₁₂ жителями планеты составляет от 4,0 до 17 мкг/сут. В России этот показатель составляет около 3 мкг/сут [3]. Установленный уровень потребности в витамине B₁₂ в разных странах варьирует от 1,4 до 3,0 мкг/сут, при этом верхний уровень потребления не установлен. В России рекомендованная норма потребления витамина B₁₂ у взрослого населения – 3,0 мкг/сут [3]. У лиц старше 60 лет норма потребления витамина B₁₂ также 3,0 мкг/сут.

В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина B₁₂ – не самая частая причина его дефицита в организме человека. В Великобритании среди лиц старше 65 лет уровень потребления витамина B₁₂ с пищей оказался более чем в три раза выше рекомендуемых норм потребления, установленных в этой стране [4].

Особого внимания заслуживают лица, которые придерживаются вегетарианской диеты или являются сторонниками веганизма (наиболее строгой формы ве-

гетарианства, максимально исключаящей использование продуктов, полученных путем эксплуатации и убийства животных). Исключение из рациона продуктов животного происхождения неизбежно приводит к дефициту витамина B₁₂ и к развитию ассоциированных заболеваний. Вместе с тем остается актуальной другая, не менее важная проблема недостаточного поступления витамина B₁₂ с пищей: невегетарианцы в развивающихся странах, потребляющие продукты животного происхождения нерегулярно и в недостаточном количестве из-за дороговизны, также относятся к группе риска развития дефицита витамина B₁₂.

Пернициозная (злокачественная) анемия служит классической формой дефицита витамина B₁₂. Несмотря на небольшую распространенность среди лиц старше 60 лет (1-2%), заболевание представляет большую проблему как для пациента, так и для врача [5]. Пернициозная анемия (синонимы: B₁₂-дефицитная анемия, мегалобластная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера, злокачественное малокровие) – аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к париетальным клеткам желудка или ВФК. Существуют также B₁₂-дефицитные анемии алиментарного генеза. В результате повреждения париетальных клеток нарушается синтез R-протеинов, необходимых для транспорта витамина B₁₂. В то же время из-за отсутствия ВФК не происходит связывания и дальнейшего всасывания как витамина B₁₂, который поступает с пищей, так и витамина B₁₂, который рециркулирует с желчью.

Нарушение всасывания служит причиной развития дефицита витамина B₁₂ у 87% пациентов пожилого возраста, причем у 53-60% из них – вследствие синдрома мальабсорбции пищевого кобаламина [6]. Атрофический гастрит является возраст-зависимым заболеванием и встречается у 30% людей старше 60 лет [7]. При атрофическом гастрите происходит атрофия слизистой оболочки желудка, что в свою очередь служит причиной снижения секреции соляной кислоты (гипохлоргидрии), и, следовательно, уменьшения поглощения витамина B₁₂, поскольку именно соляная кислота способствует освобождению витамина B₁₂ от белков пищи [5]. Кроме того, гипохлоргидрия может способствовать избыточному бактериальному росту в желудке и тонкой кишке. В этой ситуации бактерии поглощают некоторое количество витамина B₁₂, тем самым уменьшая количество кобаламина, доступного для всасывания [8]. В частности, обнаружена связь между *Helicobacter pylori*, развитием атрофического гастрита и низким уровнем витамина B₁₂ [9].

Причиной неадекватного высвобождения витамина B₁₂ из пищи может служить прием лекарственных препаратов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто применяются при лечении таких заболеваний, как синдром Золлингера-Эллисона, желудочно-пищевод-

ный рефлюкс, пищевод Баретта, при гиперсекреторных расстройствах и в ситуациях, когда пациенты вынуждены длительно принимать нестероидные противовоспалительные препараты. Механизм действия ИПП основан на том, что препараты этой группы блокируют протонную помпу (H⁺/K⁺-АТФазу), что приводит к снижению секреции желудочного сока. В итоге развивается гипохлоргидрия – состояние, клиническая картина которого идентична таковой при атрофическом гастрите. Таким образом, возникла обеспокоенность, что длительная терапия кислотосупрессорами может в конечном счете привести к нарушению всасывания витамина B₁₂. Результаты одного сравнительного ретроспективного исследования позволяют сделать вывод о том, что антисекреторная терапия в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциируется с повышением риска B₁₂-дефицитного состояния [10]. Удалось установить, что у пациентов, принимавших ИПП в течение ≥2 лет, риск развития дефицита витамина B₁₂ был выше на 65%, чем в группе контроля. Из 25956 больных с диагнозом недостаточности витамина B₁₂ 12% в течение ≥2 лет принимали ИПП, в контрольной группе частота их использования составляла 7,2%. Аналогичная связь была установлена в отношении H₂-блокаторов: продолжительно использовали H₂-блокаторы 4,2% больных с дефицитом витамина B₁₂, и 3,2% пациентов из группы контроля. В России ИПП и H₂-блокаторы доступны в свободной продаже без рецепта, и нередко пациенты без рекомендаций врача злоупотребляют ими для облегчения изжоги и болей в желудке. Тем не менее вопрос о необходимости профилактического назначения витамина B₁₂ пациентам, принимающим указанные препараты, остается открытым; необходимо проведение дополнительных исследований, т.к. ИПП и H₂-блокаторы являются одними из наиболее используемых препаратов, особенно среди лиц пожилого возраста.

Стоит отметить, что B₁₂-дефицитные состояния достаточно часто ассоциируются с длительным приемом метформина (бигуанида). Показательным служит многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11]. Участники наряду с инсулином получали 850 мг метформина или плацебо 3 р/д на протяжении 4,3 лет. Было установлено, что в среднем снижение концентрации витамина B₁₂ в группе метформина по сравнению с плацебо было -19% [95% доверительный интервал (ДИ) – от -24% до -14%; p<0,001], среднее снижение концентрации фолатов -15% (95% ДИ -10% до -0,4; p=0,033), среднее повышение концентрации гомоцистеина 5% (95% ДИ -1% до 11%; p=0,091). После учета индекса массы тела и табачокурения значимого эффекта метформина на концент-

рацию фолата выявлено не было. Авторы исследования предлагают проведение регулярного измерения концентрации витамина B₁₂ при длительной терапии метформинном.

Развитие дефицита витамина B₁₂ может стать следствием хронического алкоголизма, сопровождающегося атрофическим гастритом и ахлоргидрией [12]. Причиной дефицита витамина B₁₂ может также служить химическое повреждение слизистой оболочки желудка. В случае поражения области дна и тела желудка происходит нарушение выработки ВФК и, как следствие, нарушение транспорта и всасывания кобаламина.

Крайне редко встречаются B₁₂-дефицитные состояния, причиной которых стали хирургические операции на желудке – вследствие утраты значительного количества париетальных клеток, находящихся в теле и дне желудка, наблюдается значительное уменьшение или полная невозможность образования ВФК, влекущая за собой нарушения в обмене витамина B₁₂ [13]. Кроме того, последующая гипохлоргидрия способствует бактериальному росту в желудке и тонком кишечнике, что дополнительно препятствует всасыванию кобаламина [8].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы служит причиной нарушения расщепления в двенадцатиперстной кишке комплекса R-протеин/витамин B₁₂ [13]. Панкреатические протеазы могут инактивироваться вследствие желудочной гиперсекреции, наблюдаемой при синдроме Золлингера-Эллисона (ульцерогенной аденоме поджелудочной железы, гастриноме), который представляет собой опухоль островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующуюся повышением секреции гастрина, активирующего продуцирование желудком больших количеств соляной кислоты. По мере прогрессирования заболевания происходит снижение pH кишечного содержимого. В результате нарушаются механизмы взаимодействия витамина B₁₂ с кубулиновыми рецепторами. Ситуация усугубляется необходимостью длительно принимать ингибиторы H₂-рецепторов и ИПП, что может быть еще одной причиной развития дефицита витамина B₁₂ при этом заболевании.

В контексте причин внутрикишечного нарушения всасывания витамина B₁₂ следует еще раз упомянуть о конкурентном потреблении кобаламина бактериями в условиях гипохлоргидрии и атрофии кишечника. Кроме бактерий причиной дефицита витамина B₁₂ может стать инвазия широкого лентеца (дифиллоботриоз) [14].

Витамин B₁₂ и сердечно-сосудистые заболевания

При обсуждении вопроса о связи уровня витамина B₁₂ и риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ) необходимо упомянуть о гомоцистеине. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая служит промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Именно метионин представляется единственным источником гомоцистеина в организме человека. Нормальным считают уровень гомоцистеина от 5 до 15 мкмоль/л в крови натощак. Гомоцистеин оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, активированием системы свертывания крови и агрегацией тромбоцитов, повышением митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [15].

По некоторым данным гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [16]. Результаты двух крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что снижение уровня гомоцистеина в плазме крови на 3 мкмоль/л (или примерно на 25% от общего уровня гомоцистеина у взрослого человека) сопряжено со снижением риска развития ИБС на 11-16%, а инсульта – на 19-25% [17,18]. В другом исследовании было показано, что риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличивается на 16% при каждом повышении уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/мл [19]. Аналогичная ассоциативная связь гипергомоцистеинемии была установлена с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [19], застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [20], с риском рестеноза после коронарного шунтирования [21], выраженностью и тяжестью поражения коронарных сосудов [22,23].

Полученные результаты вдохновили ученых на поиск механизмов воздействия на новый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Одним из путей метаболизма гомоцистеина является перенос сульфатной группы (реметилирования) в присутствии витамина B₁₂ и фолиевой кислоты [24]. Справедливо было бы предположить, что добавление высоких доз этих витаминов может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако результаты ряда исследований имеют достаточно противоречивые данные о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ.

В исследовании Norwegian Vitamin Trial 3749 пациентов, которые в течение 7 дней до включения в исследование перенесли ИМ, были включены в одну из групп в зависимости от вида дополнительных назначений к стандартной терапии [25]. Пациентам первой группы было предложено принимать фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут)+витамин B₆ (40 мг/сут), второй группе – фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут), третьей – витамин B₆ (40 мг/сут). Четвертая группа пациентов принимала плацебо. Удалось установить, что в течение 40 мес на-

блюдения средний уровень гомоцистеина снизился на 27% при приеме фолиевой кислоты и витамина B₁₂, однако это не повлияло на первичные конечные точки исследования. Интересно, что в первой группе риск развития сердечно-сосудистых событий увеличился в 1,22 раза.

Аналогичные результаты были получены в исследовании HOPE 2 – у пациентов с атеросклерозом применение фолиевой кислоты и витаминов B₁₂ и B₆ не уменьшало частоту ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности [26]. Однако в исследовании VISP в подгруппе из 2155 пациентов (37% женщин), средний возраст которых составил 66±10,7 лет, терапия витамином B₁₂ в высоких дозах по сравнению с применением его в низких дозах достоверно влияла на конечные точки исследования (ишемический инсульт, ИБС, смерть), снижая их частоту на 21% [27].

Целью норвежского исследования стал анализ эффективности добавления витамина B₁₂ на улучшение коронарного кровотока и функцию сосудов у пациентов с установленной ИБС [28]. 40 пациентов (средний возраст 57,8 лет) были рандомизированы в группы: 0,8 мг/сут фолиевой кислоты и 0,4 мг/сут витамина B₁₂ или плацебо и 40 мг/сут витамина B₆ или плацебо. Функцию сосудов контролировали путем проведения коронарной ангиографии и дилпелографии в начале исследования, через 9 и 24 мес. Установлено, что у участников, которые получали фолиевую кислоту/витамины B₁₂ в течение 24 мес, регистрировалось значительное повышение уровня базального кровотока по сравнению с пациентами, которые получали плацебо или витамин B₆.

Группой ученых во главе с профессором З.С. Баркаганом выполнено клиническое исследование, в ходе которого пациентам с ангиографически подтвержденной ИБС и гипергомоцистеинемией было предложено принимать витаминный комплекс, состоящий из фолиевой кислоты (5 мг), витамина B₆ (4 мг) и витамина B₁₂ (0,006 мг) [16]. Спустя 2 мес в 89% случаев уровень гомоцистеина в крови снизился в среднем на 28%. Снижение уровня гомоцистеина сопровождалось улучшением перфузии миокарда у 83% больных.

Таким образом, вопрос о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ и их осложнений остается открытым и требует дальнейшего изучения. В настоящее время не вызывает сомнений, что дефицит витамина B₁₂ служит одной из причин формирования гипергомоцистеинемии, которая способствует возникновению и неблагоприятному клиническому течению ССЗ. Гипергомоцистеинемия поддается фармакологической коррекции с помощью витаминов группы В – в частности, витамина B₁₂, что подтверждают отдельные (к сожалению, единичные) клинические исследования.

Витамин B₁₂ и старение

Теломеры представляют собой концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин), которые связаны с комплексом ассоциированных белков [29]. Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых – сохранение целостности генома эукариотической клетки [30], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [31], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [32] влияние на экспрессию генов [33], определение репликационного потенциала клетки [34] и многие другие. В соматических клетках длина теломер уменьшается с каждым делением клетки, что в конечном итоге приводит к клеточному старению или апоптозу. В этой связи длина теломер в настоящее время используется в качестве маркера биологического старения [35]. Кроме этого, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между короткой длиной теломер и возраст-зависимыми заболеваниями, к числу которых относят и заболевания сердечно-сосудистой системы. Так установлена связь между короткими теломерами и артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, атеросклерозом, ИБС и ИМ [36-40].

Окислительный стресс служит общим патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие возраст-ассоциированных заболеваний и прогрессирование старения [41]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и хроническое воспаление способствуют истощению теломер [42]. Высокое содержание гуанина в теломерах делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, т.к. АФК избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Можно предположить, что витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, способны уменьшить окислительный стресс и хроническое воспаление и, следовательно, влиять на длину теломер и процесс старения в целом [43].

Витамин B₁₂ обладает выраженными антиоксидантными свойствами – благодаря ему увеличивается накопление в эритроцитах сульфгидрильных групп, главным образом, глутатиона, который защищает сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от воздействия активных форм кислорода (тем самым снижая оксидативный стресс) [43]. Кроме того, витамин B₁₂ подавляет активность NO-синтазы, что уменьшает выраженность воспаления [44].

В рамках исследования The Sister Study Qun Xu и соавт. провели перекрестный анализ 586 здоровых женщин в возрасте от 35–74 лет, в котором определяли наличие связи между приемом витаминов/микроэлементов и длиной теломер [45]. 65% женщин принимали поливитамины, по крайней мере, один раз в мес; 74% – употребляли поливитамины ежедневно; 21% – антиоксидантные комбинации; 17% – стресс-табсы или витамины группы В. Было отмечено, что использование поливитаминовых добавок связано с большей длиной теломер – у женщин, которые ежедневно принимали поливитаминовые добавки, длина теломер в среднем была на 5,1% больше ($p=0,002$), чем у тех, кто не принимал поливитамины. Эта разница (273 пары оснований) соответствовала $\approx 9,8$ годам возраст-зависимой потери длины теломер среди исследуемых лиц.

После определения длины теломер у женщин, которые принимали добавки, содержащие определенный вид витамина/микроэлемента, связи между длиной теломер и приемом добавок установлено не было. Исключением стали только витамин B₁₂ и железо: у женщин, которые принимали витамин B₁₂, длина теломер была на 5,9% больше ($n=52$; 5505 ± 89 пар оснований; $p=0,03$), чем у женщин, которые его не принимали ($n=518$; 5505 ± 89 пар оснований); у женщин, которые принимали железо-содержащие препараты, длина теломер была на 9% меньше ($n=41$; 5121 ± 183 пар оснований; $p=0,007$), чем у женщин, которые не принимали эти препараты ($n=527$; 5583 ± 87 пар оснований).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что прием препаратов, содержащих

витамин B₁₂, положительно сказывается на длине теломер.

Необходимо проведение дополнительных исследований в этой области, т.к. изучение данных механизмов позволит разработать новые алгоритмы диагностики, лечения и профилактики многих возраст-ассоциированных заболеваний и процесса старения в целом.

Заключение

Ввиду глобального старения населения становится актуальным поиск новых способов ранней профилактики и высокоэффективной диагностики и лечения возраст-зависимых заболеваний. Нарушение образования и дефицит витамина B₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что дефицит кобаламина ассоциируется с повышением риска заболеваний органов сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее изучение этих связей, возможно, поможет в борьбе с эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний и старением в целом.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Hodgkin D.C., Kamper J., Mackay M., et al. Structure of vitamin B₁₂. Nature. 1956;178:64-6.
- Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F. Vitamin B₁₂-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. Nutrients. 2014;6(5):1861-73.
- The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Methodical recommendations MR 2.3.1.2432-08. Available at: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Checked by 09/25/2016. (In Russ.) [Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Доступно на: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Проверено 25.09.2016].
- Finch S., Doyle W., Lowe C., et al. National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over. Volume 1: Report of the diet and nutrition survey. London: TSO; 1998.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. Am J Clin Nutr. 1997;66:750-9.
- Andres E., Affenberger S., Vinzio S., et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005;118:1154-9.
- van Asselt D.Z., de Groot L.C., van Staveren W.A., et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. Am J Clin Nutr. 1998;68:328-34.
- Fried M., Siegrist H., Frei R., et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. Gut. 1994;35:23-6.
- Carmel R., Perez-Oerez G., Blaser M. Helicobacter pylori infection and food-cobalamin malabsorption. Dig Dis Sci. 1994;39:309-14.
- Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-42.
- de Jager J., Kooy A., Lehert P., et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c2181.
- Katikova O., Shikh E. Especially vitamin status in patients with liver disease of various etiologies. Possibilities of vitamin therapy. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2009; 19(3):21-31. (In Russ.) [Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009; 19(3):21-31].
- Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Vitamin B₁₂ and ageing: current issues and interaction with folate. Annals of Clinical Biochemistry. 2012;50(4):315-29.
- Perekatova T., Ostroumova M. Once again on the deficiency of vitamin B₁₂. Klinicheskaya Onkologematologiya. 2009;2(2):185-95. (In Russ.) [Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B12. Клиническая Онкогематология. 2009;2(2):185-95].
- Ciaccio M., Bivona G., and Bellia C. Therapeutic approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(1):219-24.
- Kostyuchenko G., Barkagan Z. Diagnosis and correction methods of hyperhomocysteinemia in cardiology practice: A guide for doctors. Moscow: GNC RAMN; 2003. (In Russ.) [Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М.: ГНЦ РАМН; 2003].
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc. 2002;288:2015-22.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325:1202-8.
- Noichri Y., Chalhoun A., Chkioua L., et al. Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. Diagn Pathol. 2013; 8: 68.
- Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B., et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA. 2003;289:1251-7.

21. Kojoglanian S.A., Jorgensen M.B., Wolde-Tsadik G., et al. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH). *Am Heart J.* 2003;146(6):1077-81.
22. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P., et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):455-63.
23. Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.R., et al. Homocysteine level and coronary artery disease. *Angiology.* 2006;57(1):9-14.
24. O'Leary F., Samman S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients.* 2010;2(3):299-316.
25. Bona K.H., Njolstad I., Ueland P.M., et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1578-88.
26. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1567-77.
27. Spence J.D., Bang H., Chambless L.E., Stampfer M.J. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005;36(11):2404-9.
28. Bleie O., Strand E., Ueland P.M., et al. Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B₁₂. *Coron Artery Dis.* 2011;22(4):270-8.
29. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(1):70-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):70-7].
30. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001;106(6):661-73.
31. Rose A., Patel S., Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta.* 2004;218:327-36.
32. Pennaneach V., Putnam C.D., Kolodner R.D. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol.* 2006;59:1357-68.
33. Pedram M., Sprung C.N., Gao Q., et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol Cell Biol.* 2006;26(5):1865-78.
34. Olovnik A.I. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41:181-90.
35. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5:197-203.
36. Drapkina O., Shepel R. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2013;19(4):290-8. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная Гипертензия. 2013;19(4):290-8].
37. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2014;54(4):60-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. 2014;54(4):60-7].
38. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):546-50.
39. Samani N.J., Boulton R., Butler R., et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358(9280):472-3.
40. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A.M., et al. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(2):216-24.
41. Drapkina O.M., Shepel R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(2):227-33 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):227-33].
42. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomere light and atherosclerosis. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2016;9(9):84-9 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и атеросклероз. Российский Кардиологический Журнал. 2016;9(137):84-9].
43. Lee Y.J., Wang M.Y., Lin M.C., Lin P.T. Associations between Vitamin B₁₂ Status and Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Vegetarians and Omnivores. *Nutrients* 2016;8(3):118.
44. Weinberg J.B., Chen Y., Jiang N., et al. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(12):1626-32.
45. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1857-63.

About the Authors:

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Ruslan N. Shepel – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Представлен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D с детальным описанием патогенетических путей реализации указанных эффектов. С учетом данных современных исследований рассматривается связь витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек, нарушениями иммунной и нервной систем, старением.

Ключевые слова: витамин D, плейотропные эффекты, старение, теломеры, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

Pleiotropic effects of vitamin D

O.M. Drapkina, R.N. Shepel*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Review of clinical studies showing the pleiotropic effect of vitamin D with a detailed description of pathogenetic ways to implement these effects is presented. Relation of vitamin D with cardiovascular diseases, kidney diseases, disorders of the immune and nervous systems, aging is discussed according to results of current researches.

Keywords: vitamin D, pleiotropic effects, aging, telomeres, telomerase, cardiovascular diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):227-233

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

Введение

Витамин D известен медицинской науке около ста лет, при этом только в последние 20 лет стало понятно, что его биологические эффекты выходят далеко за рамки обмена кальция и фосфора. Открытие и изучение метаболитов витамина D в корне изменило научные представления о его влиянии на организм человека. Наряду с общеизвестными патологическими состояниями и заболеваниями, такими как рахит, остеопороз, остеомаляция и др. обнаружены новые механизмы влияния витамина D на физиологические процессы в различных органах и системах.

В настоящей статье проведен обзор клинических исследований, свидетельствующих о внекостном (плейотропном) влиянии витамина D и детально описаны патогенетические пути реализации указанных эффектов.

Витамин D и заболевания сердечно-сосудистой системы

Уровень витамина D в сыворотке крови рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Установлена связь между сывороточной концентрацией витамина D и риском развития атеросклероза, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ) и заболеванием периферических сосудов [2-3]. Двукрат-

ное увеличение концентрации метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] в плазме крови ассоциировано со снижением смертности на 20% от заболеваний сердечно-сосудистой системы и снижением общей смертности на 23% [4]. Увеличение уровня 25(OH)D до 30-60 нг/мл позволяет снизить риск инфаркта миокарда у мужчин до 30-50%, а риск облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей – на 80% [5-6].

Эндотелий является главным регулятором сосудистого гомеостаза и оказывает влияние на вазоконстрикцию, вазодилатацию, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспаление, тромбообразование и фибринолиз [7]. При повреждении данного слоя сосудистой стенки возникает эндотелиальная дисфункция, которая имеет определяющее значение в развитии атеросклероза. Протективная роль витамина D в снижении риска развития атеросклероза заключается в следующих эффектах: 1) увеличение количества эндотелиального оксида азота; 2) ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов; 3) уменьшение окислительного стресса; 4) влияние на мышечный тонус сосудов; 5) уменьшение синтеза метаболитов, оказывающих сосудосуживающее действие; 6) ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов; 7) модулирование иммунного ответа; 8) ингибирование пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток [8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) также занимает важное место в контроле тонуса сосудов и уровня артериального давления, электролитного состава крови и водно-солевого обмена. К настоя-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

цему моменту имеются данные, свидетельствующие о том, что витамин D способен ингибировать синтез ренина и снижать активность РААС. В эксперименте на мышах, которые были лишены рецепторов к витамину D, регистрировалось повышение уровня ренина и ангиотензина (АТ) II в крови, что в свою очередь являлось причиной значительного повышения артериального давления, развития гипертрофии левого желудочка сердца и полидипсии [9]. Введение антагониста рецепторов АП II или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) предупреждало или нивелировало вышеуказанные нарушения. Кроме того, добавление витамина D к стандартной антигипертензивной терапии пациентов с АГ приводило к более значительному снижению систолического артериального давления и улучшению функции левого желудочка [10].

Витамин D оказывает влияние на синтез и секрецию кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), в числе свойств которого имеются гипертрофические и фибротические эффекты [11]. Дефицит активных форм витамина D приводит к экспрессии ПНУП, тем самым привнося прогипертрофический вклад в процессах ремоделирования миокарда [12]. Посредством ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов витамин D оказывает влияние на развитие атеросклероза и процессы кальцификации артерий [13]. Регулируя экспрессию матричного GLA-белка (ген MGP), витамин D снижает синтез воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), тем самым ингибируя процессы ангиогенеза [14].

Несмотря на четкую обратную связь между уровнем концентрации витамина D и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, механизмы этой взаимосвязи требуют дальнейшего клинического изучения.

Витамин D и заболевания почек

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией [15]. Кроме того, выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, развитием ССЗ и госпитализацией.

Терапия хронической болезни почек (ХБП) до сих пор остается актуальной проблемой. Лекарственные препараты из группы иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина показали высокую эффективность в за-

медлении снижения СКФ. Тем не менее, в настоящее время продолжается поиск новых терапевтических воздействий на данный показатель.

Низкая концентрация витамина D в плазме крови встречается у 32% пациентов 2-3 стадии ХБП и у 60% пациентов 4-5 стадии [16]. Недостаток витамина D ассоциируется с увеличением альбуминурии на ранних стадиях ХБП [17]. В то же время в рамках крупного исследования прием 2 мкг парикальцитола в течение мес снижал альбуминурию независимо от состояния почек, показателей артериального давления и уровня паратгормона [18]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что терапия с использованием витамина D уменьшает выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков, мезангиальной пролиферации и интерстициального фиброза, тем самым замедляя прогрессирование ХБП [19,20]. Перечисленные выше эффекты ученые объясняют противовоспалительным и антифиброзным действием витамина D [21,22].

Витамин D и иммунная система

Интересным является факт, что у пациентов, которые имеют заболевания, обусловленные дефицитом витамина D, среди сопутствующей патологии достаточно часто встречаются рецидивы инфекционных заболеваний [23,24]. Более того, имеется высокая ассоциативная связь между уровнем сывороточного витамина D и риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), хронических воспалительных (болезнь Крона), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз), сердечно-сосудистых (АГ, ХСН) заболеваний [25]. Более детальное изучение этих связей позволило установить, что витамин D играет одну из ключевых функций в регулировании иммунного ответа организма.

Известно, что первой линией клеток, запускающих каскад реакций в ответ на инфекцию, являются макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты [26]. Активная форма витамина D – 1,25(OH)₂D₃ усиливает ингибирующую функцию Т-клеток, модулирует антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов, обеспечивает снижение числа Th1/Th17 CD4+ Т-лимфоцитов, увеличивает число регуляторных Т-лимфоцитов. Наличие достаточного количества 1,25(OH)₂D₃ обеспечивает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [27]. Активная форма витамина D также способствует дифференцировке моноцитов в зрелые макрофаги посредством индукции р21 [28]. Витамин D регулирует продукцию антимикробных пептидов кателицидина и β-дефензина-2, играющих важную роль во

врожденном иммунном ответе [29]. За счет снижения числа Th1 и ингибирования синтеза ИЛ-12 и интерферона- γ 1,25(OH) $_2$ D $_3$ способен положительно влиять на течение туберкулеза [30]. Особый интерес противовоспалительной функции витамина D представлен в трансплантации органов и тканей. Результаты исследований свидетельствуют о том, что прием витамина D может быть более эффективным, чем прием циклоспорина в максимальных дозах для предотвращения процессов отторжения трансплантата [31].

Витамин D и болезни нервной системы

Активная форма витамина D (кальцитриол) обладает способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, оказывая нейропротективное действие путем снижения концентрации ионов кальция в мозге [32,33]. Как известно, высокая концентрация ионов Ca оказывает нейротоксичный эффект, который подавляется при введении кальцитриола [33]. При этом происходит снижение концентрации уровня Ca вследствие экспрессии Ca-связывающих белков (парвалбумина и калбиндинов), ингибирования экспрессии кальциевых каналов L-типа в гиппокампе и снижения активности γ -глутамилтранспептидазы [34-37]. Кроме того, нейропротекторная роль витамина D реализуется путем синтеза фактора роста нервов, нейротрофина NT-3, глиального нейротрофного фактора и нейротрофинового рецептора p75NTR, что обеспечивает терапевтический эффект при состояниях, характеризующихся ишемией мозга [38]. Следует отметить, что кальцитриол оказывает также иммуносупрессивный эффект на нервную систему, индуцируя синтез ИЛ-4 и трансформирующего ростового фактора, а также подавляет экспрессию астроцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-6, фактора роста опухоли и макрофагоколониестимулирующего фактора [39]. Активная форма витамина D также способна оказывать влияние на проводимость двигательных нейронов и синтез нейротрофических факторов, тем самым предотвращая повреждение нервных клеток [40].

Подтверждением вышесказанного являются результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования, выполненного в Японии [41]. У пациентов с болезнью Паркинсона (n=56) спустя 12 мес после начала приема добавок витамина D $_3$ в дозе 1200 Ед/д отмечалось замедление темпов развития заболевания и стабилизация общего состояния (p=0,005) в сравнении с группой плацебо (n=58). Нейропротекторный эффект витамина D прослеживается не только у пациентов с болезнью Паркинсона, но и при других нейропатологиях. Так, в одном обсервационном исследовании с участием

202 пациентов с болезнью Альцгеймера прием витамина D (с учетом назначенных лекарственных средств, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия остеопороза) ассоциировался с замедлением прогрессирования заболевания до более тяжелой стадии, отмеченного на год позже по сравнению с участниками, не получавшими лечения витамином D [42]. Подобная ситуация наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом. Согласно результатам исследования, проведенного группой ученых во главе с С.С. Willer, у пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови выше 40 нг/мл вероятность развития рассеянного склероза на 62% меньше, чем у тех, у кого данный показатель не превышает 25 нг/мл [43]. В другом исследовании с участием более 7 млн. военнослужащих США удалось установить, что у лиц моложе 20 лет со средней концентрацией 25(OH)D более 40 нг/мл риск развития рассеянного склероза на 91% ниже в сравнении с теми, у кого уровень 25(OH)D был менее 40 нг/мл [44].

Кроме вышеперечисленных заболеваний, дефицит витамина D ассоциируется с риском развития эпилепсии, аутизма, шизофрении, сезонно-эмоциональной лабильностью и рядом других заболеваний [45-48].

Витамин D и онкологические заболевания

К настоящему моменту известны ряд патогенетических механизмов, посредством которых витамин D оказывает профилактический эффект в отношении риска развития онкологических заболеваний:

1. Локальный синтез 1,25(OH) $_2$ D в молочной железе, толстом кишечнике, предстательной железе и в клетках других органов регулирует активность различных генов, которые контролируют пролиферацию, включая p21 и p27, а также гены, которые ингибируют ангиогенез и индуцируют апоптоз, тем самым регулируя процессы нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки [49].

2. Пролиферация опухолевых клеток связана с гиперэкспрессией TGF- α и эпидермального фактора роста (EGFR). Активация EGFR вследствие гиперэкспрессии его рецепторов, повышенной продукции факторов роста или мутации может приводить к избыточной стимуляции сигнальных путей. Активный витамин D может ингибировать TGF α /EGFR-сигнальные пути [50].

3. Активная форма витамина D повышает синтез ингибиторов циклин-зависимой киназы p21 и p27, останавливающей клеточный цикл и блокирующей онкопротеин c-Мус, что сопровождается замедлением пролиферации [51].

4. Активная форма витамина D снижает синтез антиапоптотических белков, в том числе Bcl2, которые

уменьшают скорость пролиферации раковых клетках в фазе G₀/G₁ клеточного цикла [51].

5. Активный витамин D может индуцировать экспрессию ССААТ/энхансер связывающего белка-бета (С/ЕВРβ), который влияет на пролиферацию клеток и выход части клеток из клеточного цикла [52].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможности использования витамина D при лечении онкологических заболеваний. Кроме того, имеются данные о профилактической роли витамина D в отношении рака молочной железы, предстательной железы, кишечника, поджелудочной железы [53]. Исследования показали, что адекватное содержание витамина D в организме является важным фактором в предупреждении нескольких типов рака и общей смертности.

В частности, в результате одного эпидемиологического исследования установлено, что при концентрации 25(ОН)D более 80 нмоль/л риск развития колоректального рака снижается в 2 раза, а увеличение концентрации активной формы витамина D позволяет ежегодно предупредить до 49000 новых случаев онкозаболеваний [54]. Кроме того, увеличение 25(ОН)D в плазме крови до 30-50 нг/мл ассоциируется со снижением риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе на 30-50%, рака эндометрия на 35%, рака яичников на 20-25%. В проспективном перекрестном исследовании при проведении колоноскопии 3121 человеку в возрасте старше 50 лет (96% мужчины) было установлено, что 10% из участников исследования имели, по крайней мере, одно онкологическое заболевание [55]. Ученые заметили, что у лиц, имеющих самый высокий (более 645 МЕ/сут) уровень витамина D, наличие онкозаболеваний встречалось значительно реже. В целом, согласно результатам ряда исследований, оптимальными уровнями витамина D для профилактики онкологических исследований является 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) [56].

Витамин D и процессы старения

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения, инсульта, онкологических заболеваний [57-61]. В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на скорость укорочения теломер, и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоя-

щие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин) и специфических белков (комплекс shelterin и вспомогательные белки) [62].

Теломеры никаких белков не кодируют. Тем не менее, они выполняют ряд важных функций, среди которых сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом, обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке, влияние на экспрессию генов, определение репликационного потенциала клетки и многие другие.

Длина теломерного участка хромосомы человека составляет от 5000 до 20000 пар нуклеотидов (п.н.). При достижении критической длины теломер (менее 2000 п.н.) в клетке наступает резкое нарушение метаболических процессов, результатом чего является гибель клетки. В настоящее время известен ряд факторов, ассоциирующихся с увеличением скорости укорочения теломер: низкий уровень физической активности, высокое содержание поваренной соли, продолжительность сна, курение табака, хронический психологический стресс, социальные факторы и др. [63-67]. В то же время продолжается поиск лекарственных препаратов, которые способны остановить и/или замедлить скорость укорочения теломер. Некоторые ученые выдвигают гипотезу о том, что увеличение показателей выживаемости кардиологических пациентов, длительно принимающих статины, может быть объяснено воздействием препаратов данной группы на теломеры. Spyridopoulos I. и соавт. доказали, что статины способны повысить миграционную способность эндотелиальных клеток-предшественниц посредством влияния через TRF2 – белок, входящий в состав шелтерин-комплекс Т-петли теломер [68]. Аналогичные данные имеются в отношении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, витамина B12 [69,70].

Витамин D снижает концентрацию медиаторов системного воспаления, таких как интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли-альфа. Кроме того, иммуносупрессивные свойства витамина D подтверждает обратная зависимость между его концентрацией в плазме крови и уровнем маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). Рецепторы витамина D экспрессируются повсеместно (Т- и В-лимфоциты, моноциты, естественные клетки-киллеры), и посредством снижения уровня цитокинов и других провоспалительных факторов витамин D оказывает стойкое противовоспалительное и антипролиферативное действие. Таким образом, витамин D способен косвенно снизить скорость истощения теломер, что подтверждают ряд клинических исследований.

Одним из первых исследований, подтверждающим влияние витамина D на длину теломер, является работа под руководством J.B. Richards [71]. В исследовании

приняли участие 2160 женщин в возрасте 18-80 лет (средний возраст участников 49,4 года). После поправок на возраст и другие параметры (менопауза, проведение гормонзаместительной терапии, физическая активность, сезонные колебания витамина D и пр.) была установлена прямая корреляционная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и длиной теломер лейкоцитов. Разница в длине теломер у лиц с самой высокой ($124 \pm 37,3$ нмоль/л) и самой низкой ($40,9 \pm 11$ нмоль/л) концентрацией витамина D составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно 5 годам старения теломер в исследуемой выборке пациентов. Кроме того, авторы проанализировали субпопуляцию 700 женщин, которые использовали добавки витамина D. В этой группе длина теломер также оказалась больше в группе женщин, употребляющих добавки витамина D, чем у женщин, которые их не использовали, однако это различие не было статистически значимым.

Связь «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов» впоследствии была подтверждена у 1424 женщин в рамках исследования Nurses' Health Study (NHS) – у пациентов с высоким содержанием витамина D в плазме крови отмечалась большая длина теломер лейкоцитов ($p=0,02$) [72]. Кроме того, в рамках указанного исследования авторы установили, что общее потребление кальция является важным модификатором связи «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов», т.к. большая длина теломер регистрировалась у лиц с низким потреблением кальция.

Наличие связи между витамином D и длиной теломер подтверждает работа группы ученых под руководством Hoffecker В.М., которые исследовали 59 афро-американских женщин, больных системной красной волчанкой (СКВ; средний возраст $39,86 \pm 11,58$ лет) [73]. После поправки на возраст и пол установлено, что у больных СКВ длина теломер была значительно короче ($0,526 \pm 0,022$), чем у пациентов контрольной группы ($0,581 \pm 0,017$, $p=0,0485$), что свидетельствует о более интенсивном процессе старения клеток в группе пациенток с СКВ. Авторы работы считают, что увеличение уровня 25(ОН)D у афроамериканцев с СКВ может быть полезно в отношении поддержания длины теломер и предотвращения старения клеток, и, следовательно, возраст-зависимых заболеваний.

Особая группа пациентов в практике врача любой специальности – это пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии (ЗПТ). На 31.12.2011 г. в России ЗПТ получали 28548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, при этом темп прироста этой группы пациентов в нашей стране по-прежнему опережает средне-

мировые значения [74]. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни (относящейся к возраст-зависимым заболеваниям), чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни, и нефросклероз, как правило, становится конечной точкой этого процесса. Существуют данные о том, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют меньшую длину теломер по сравнению с группой контроля [75]. Оценить потенциальную защитную роль активного витамина D в процессах изменения длины теломер при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, решили ученые во главе с М. Borras [76]. В ходе ретроспективного исследования случай-контроль в очередной раз подтвержден факт: длина теломер у пациентов, находящихся на гемодиализе, меньше по сравнению с группой контроля ($8,8 \pm 1,51$ тыс. пар оснований и $10,48 \pm 2,92$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,0001$). Кроме того, было установлено, что пациенты, находящиеся на ЗПТ и получавшие витамин D, имели большую длину теломер по сравнению с пациентами на гемодиализе, в схемах лечения которых витамин D не был задействован ($9,5 \pm 0,2$ тыс. пар оснований и $8,4 \pm 0,2$ тыс. пар оснований, соответственно; $p=0,003$).

Закключение

Хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми факторами, определяющими биологию старения [77]. Одной из главенствующих теорий в настоящее время служит теломерная теория старения. Ряд факторов, усиливающих окислительный стресс и воспаление, относят к генетическим или немодифицируемым. Другие – модифицируемые, являются не менее важными и привлекают внимание научной общественности в связи с тем, что, оказывая влияние на них, можно предотвратить ряд социально-значимых заболеваний. К числу таких факторов относят курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и пр., негативное влияние которых ассоциируется с укорочением теломер [78-80]. В то время как вышеперечисленные привычки образа жизни являются трудно корректируемыми, повышение концентрации витамина D посредством приема добавок к питанию и/или увеличению времени пребывания под открытым солнечным светом не составляет больших трудностей. Это оправдано тем, что ряд клинических исследований свидетельствуют о связи между уровнем сывороточного витамина D, длиной теломер и активностью теломеразы. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие о новом плейотропном эффекте витамина D – о потенциальной пользе в борьбе со старением и возрастными забо-

леваниями. Несмотря на это, очевидна необходимость проведения дополнительных крупных клинических исследований, позволяющих установить механизмы влияния витамина D на процессы предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний и замедления старения.

References / Литература

- Zittermann A., Gummert F. J. Nonclassical Vitamin D actions. *Nutrients* 2010; 2(4): 408-25.
- Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540-4.
- Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavasiliou A.G. Role of Vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517-31.
- Tomson J., Emberson J., Hill M., et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J* 2013; 34(18): 1365-74.
- Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2-19.
- Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 11: 2739S-48S.
- Lavie C.J., DiNicolantonio J.J., Milani R.V. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation* 2013; 128: 2404-6.
- Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(6):571-7.
- Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 110(2):229-38.
- Nadir M.A., Szejewski B.R., Witham M.D. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(4): 5-12.
- Wu J., Garami M., Li Q., Gardner D.G. 1.25(OH)2D3 suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: E1108-13.
- Levin E.R., Gardner D.G., Sampson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Schurges L. J., Dissel P. E. P., Spronk H. M. H. et al. Role of Vitamin K and Vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2001; 90(3): 57-63.
- Müller K., Haahr P. M., Diamant P. M., et al. 1,25-dihydroxy-Vitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992; 4(6):506-12.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Galkina O.V., Volkov M.M., Smirnov A.V., et al. Effects of vitamin D in patients with renal insufficiency. *Meditsinskie Novosti* 2011; 3: 35-6. In Russian (Галкина О.В., Волков М.М., Смирнов А.В., и др. Эффекты витамина D при почечной недостаточности. Медицинские Новости 2011; 3:35-6).
- Isakova T.I., Gutiérrez OM, Patel NM, et al. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011;21(4):295-302.
- Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-55.
- Patel T.V., Singh A.K. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2009; 29(2): 113-21.
- Foltyn V. N., Bendikov I., De Miranda et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an α , β -elimination activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(3): 1754-63.
- Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17(2): 3382-93.
- Tan X., Wen X., Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting Vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(9):1741-52.
- Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M., Pedersen L. B. The immunological functions of the Vitamin D endocrine system. *Cellular and Molecular Biology* 2003; 49(2): 277-300.
- Asaka M., Iida H., Izumino K., Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron* 1988; 49(4): 291-5.
- Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (3): 77-81. In Russian (Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(3): 77-81).
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
- Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441-50.
- Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
- Schauber J., Dorschner R. A., Coda A. B. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(3): 803-11.
- O'Kelly J., Hisatake J., Hisatake Y., et al. Normal Myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in Vitamin D receptor knockout mice. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 109(8): 1091-9.
- Hullett D. A., Cantorna M. T., Redaelli C. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66(7): 824-8.
- Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21(1): 98-108.
- Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., et al. Protective effects of 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacol* 2001; 40(6): 761-71.
- Cornet A., Baudet C., Neveu I., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1999; 53 (6): 742-6.
- Li Y.C., Pirro A.E., Demay M.B. Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor. *Endocrinol* 1998; 139(3): 847-51.
- Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nongenomic actions of steroid hormones. Nature Revs Mol Cell Biol* 2003; 4(1): 46-55.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(3): 100-5.
- Chen K.B., Lin A.M., Chiu T.H. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313-24.
- Canthorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7861-4.
- Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles J.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters* 2003; 343(2): 139-43.
- Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(5):1004-13.
- Chaves M., Toral A., Bissonni A., et al. Treatment with vitamin D and slowing of progression to severe stage of Alzheimer's disease. *Vertex* 2014; 25(114): 85-91.
- Willer C.J., Dymert D.A., Sadovnick A.D., et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study. *BMJ* 2005; 330(120):120.
- Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179460> 2006; 296(23):2832-8.
- Kaluff A.V., Minasyan A., Keisala T., et al. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 2006; 394: 69-73.
- Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008; 70: 750-9.
- McGrath J., Saari K., Hakko H., et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237-45.
- Gloth III F.M., Alam W., Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3: 5-7.
- Liu M., Lee M., Cohen M., et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development* 1996; 10(2): 142-53.
- Cordero J.B., Cozzolino M., Lu Y. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(41): 38965-71.
- Welsh J. Targets of Vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(2): 86-90.
- Baldwin B. R., Timchenko N. A., Zahnow C. A. Epidermal growth factor receptor stimulation activates the RNA binding protein CUG-BP1 and increases expression of C/EBP β -LIP in mammary epithelial cells. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24(9): 3682-91.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003; 89(5): 552-72.
- Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol* 2009; 19: 468-83.
- Lieberman D.A., Prindiville S., Weiss D.G., Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290(22): 2959-67.
- Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology* 2009; 19(7): 468-83.
- Drapkina OM, Shepel RN. Modern ideas about the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013; 19 (4): 290-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 290-8).

58. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologia* 2014; 54 (4): 60-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология* 2014; 54(4): 60-7).
59. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-20.
60. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep* 2008; 31: 619-26.
61. Ikehara S., Iso H., Date C., et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32(3): 259-30.
62. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 1: 70-7. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 1: 70-7).
63. Drapkina OM, Shepel RN Social health risk factors. Focus on education. *Kardiologiya v Belarusi* 2015; 5 (42): 51-62. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Социальные факторы риска здоровья. Фокус на образование. *Кардиология в Беларуси* 2015; 5(42): 51-62).
64. Drapkina OM, Shepel RN. A diet low in salt: the pros and cons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (2): 190-5. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 190-5).
65. Drapkina OM, Shepel RN. Duration of sleep: a modern view on the problem from the viewpoint of a cardiologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (4): 413-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(4): 413-9).
66. Drapkina OM, Shepel RN Smoking, telomere length, and cardiovascular disease. *Kardiologiya* 2015; 55 (10): 85-9. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология* 2015; 55(10): 85-9).
67. Drapkina OM, Shepel RN The length of telomeres, and cardiovascular disease: emphasis on chronic psychological stress. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 2: 48-53. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 2: 48-53).
68. Spyridopoulos I., Naendeler J., Urbich C., et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110:3136-42.
69. Drapkina OM, Shepel RN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, and age-associated disease: reality and prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (3): 309-16. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные болезни: реалии и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(3): 309-16).
70. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1857-63.
71. Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P., et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1420-1425.
72. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E., Hankinson S.E., Rosner B., Han J., et al. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1411-7.
73. Hoffecker BM, Raffield LM, Kamen DL, Nowling TK. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8:e63725.
74. Bikbov BT, Tomilina NA. Condition replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement therapy. *Nefrologiya i Dializ* 2014; 16 (1): 11-127. In Russian (Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и Диализ* 2014; 16(1): 11-127).
75. Ramirez R., Carracedo J., Soriano S., et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 353-9.
76. Borras M., Panizo S., Sarro F., et al. Assessment of the potential role of active vitamin D treatment in telomere length: a case-control study in hemodialysis patients. *Clin Ther* 2012; 34: 849-56.
77. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
78. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P., et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-4.
79. Nawrot T.S., Staessen J.A., Gardner J.P., Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363: 507-10.
80. Drapkina OM, Shepel RN. Physical inactivity - century disease: physical inactivity as a risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2015; 3: 53-8. In Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Гиподинамия - болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2015; 3: 53-8).

Поступила: 14.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016

ДИЕТА С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ: ЗА И ПРОТИВ

О.М. Драпкина*, Р.Н. Шепель

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В настоящее время существуют достаточно противоречивые данные по эффективности низкосолевого питания с целью профилактики различного рода заболеваний. При этом общепризнанным является факт, что снижение потребления соли необходимо для коррекции высоких цифр артериального давления. Врачу не стоит забывать о том, что степень снижения артериального давления индивидуальна, и не всегда зависит от уровня потребления соли. Кроме того, низкосольевая диета способствует снижению скорости укорочения теломера, тем самым замедляя процессы старения.

Ключевые слова: теломеры, старение, сердечно-сосудистая система, фактор риска, соль.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):190-195

Low sodium diet: pros and cons

O.M. Drapkina*, R.N. Shepel'

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Currently, there is rather contradictory evidence on the effectiveness of a low sodium diet for the prevention of various diseases. At that, it is a generally accepted fact, that it is necessary to reduce salt intake in order to reduce high blood pressure. An internist should remember that the degree of blood pressure reduction is individual and not always depends on the level of salt intake. Moreover, the low-sodium diet helps to reduce the rate of telomere shortening, thereby slowing down the aging process.

Key words: telomeres, aging, cardiovascular system, risk factor, salt.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):190-195

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

Введение

Вопрос о происхождении жизни на Земле по-прежнему остается достаточно дискуссионным. По одной из теорий жизнь возникла сотни миллионов лет назад в морской воде, соли которой стали основой минерального и ионного состава цитоплазмы и межклеточных сред живых организмов. В процессе эволюции при освоении суши состав цитоплазмы и межклеточного вещества морских животных и растений существенно изменились. Главным компонентом и морской воды, и сыворотки крови наземных животных остался хлористый натрий, который в растворенном состоянии находится в виде ионов – катиона натрия и аниона хлора. Часть ионов хлора участвуют в образовании соляной кислоты желудка человека, при этом в плазме крови наблюдается незначительное преобладание ионов натрия, что обеспечивает слабощелочную реакцию тканевых сред (рН варьирует от 7,35 до 7,47). Именно такой уровень рН является наиболее благоприятным для растворения большинства белков, нуклеиновых и жирных кислот. В то время как на долю ионов натрия в сыворотке крови и лимфы человека приходится 85% от числа всех катионов.

На ранних стадиях эволюции основным источником соли для человека являлась мясная пища, добываемая

во время охоты. В доисторическое время люди потребляли 1,8 граммов хлористого натрия, причем 78,2% из них – за счет потребления животной пищи [1]. Именно поэтому реальная потребность человека в поваренной соли определяется на уровне 2 граммов в день. В настоящее время среднее потребление поваренной соли в индустриально развитых странах достигает 12 граммов в день у взрослых и 6-7 граммов в день у детей. В одном из исследований, которое было проведено с 1984 по 2008 гг. в 33 странах (n=19 151 человек), установлено, что средний уровень потребления соли в мире составляет 9,47 г/сут NaCl [2]. В тоже время имеются определенные различия в количестве потребляемой соли в разных регионах: от 0,01 г/сут (индейцы Япогато в Бразилии) до 14,16 г/сут (жители Тянджина в Китае) [3]. В Европе потребление соли составляет: в Нидерландах у мужчин – 8,01 г/сут, у женщин – 6,02 г/сут; в Финляндии – 9,94 г/сут и 7,47 г/сут, соответственно; в Италии – 10,7 г/сут NaCl. Во Франции лица от 14 до 40 лет потребляли 8,42 г/сут соли, а лица в возрасте 41-70 лет – от 8,6 г/сут [4]. Жители бывшего СССР по результатам исследования, проведенного в 1970 г., потребляли 9,46 г/сут NaCl [3]. По данным исследования, проведенного в 2013 г., у жителей Москвы потребление соли здоровыми лицами составило 11,15 г/сут [5], а у жителей Тверской области уровень потребления соли у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составил 10,8 г/сут NaCl [6]. Развитие пищевой промышленности и ресторанных сетей еды быстрого приготовления фактически удвоило потребление поваренной соли в течение последних десятилетий. Только 7% соли добавляется при самостоятельном

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, зав. отделением кардиологии УКБ№2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шепель Руслан Николаевич – аспирант той же кафедры, врач-кардиолог того же отделения



Рисунок 1. Пути поступления натрия в организм человека

приготовлении пищи (рис. 1), а 83% (Великобритания) или 77% (США) – при производстве полуфабрикатов и в местах общественного питания [7-9].

Избыточное потребление соли, естественно, является одним из факторов развития различных патологических состояний, в числе которых – болезни сердечно-сосудистой системы.

Механизмы регуляции натрия в организме

Натрий является наиболее распространённым катионом в организме, большая часть его сосредоточена во внеклеточном пространстве (135-145 мЭкв/л). Внутри клетки количество натрия примерно в 10 раз меньше (10-14 мЭкв/л). В связи с тем, что цитоплазматическая мембрана в состоянии покоя непроницаема для катионов натрия, транспорт последнего в клетку осуществляется активным транспортом с помощью Na^+/K^+ -АТФ-азы [10].

Натрий поступает в организм через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и выводится почками (90%), а также со стулом и потом (10%). Таким образом, почки являются основным регулятором обмена натрия в организме. Уровень выделения и задержки натрия почками регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), натрийуретическими пептидами (НУП) и симпатической нервной системой (СНС).

Ренин представляет собой протеолитической фермент, который секретируется почками в кровь в ответ на колебания артериального давления, изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и изменения концентрации натрия в канальцевой жидкости. При взаимодействии с α_2 -глобулином ренин отщепляет пептид из 10 аминокислот, так называемый ангиотензин I (АТ-I). Под действием ангиотензинпревращающего фермента в легких неактивный АТ-I конвертируется в активную форму – ангиотензин II (АТ-II). АТ-II представляет собой белок из 8 аминокислот, который обладает рядом свойств. Основной эффект, который интересен в рамках данного обзора – стимуляция синтеза и выделения альдостерона – гормона клубочковой зоны коры надпочечников. Продуцируемый альдостерон приводит к задержке ионов натрия в организме посредством стимуляции реабсорбции этого иона в почечных канальцах. Кроме того, АТ-II обладает мощным сосудосуживающим действием, тем самым уменьшая СКФ и замедляя почечный кровоток, что уменьшает фильтрацию и повышает реабсорбцию натрия.

Почки обильно иннервированы симпатическим отделом автономной нервной системы. Активизация СНС сопровождается повышением синтеза ренина, реабсорбции натрия и снижением почечного кровотока.

НУП стимулируют процессы выделения натрия почкой. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды – члены семейства гормонов, секретируемых кардиомиоцитами предсердий и желудочков. Мозговой натрийуретический пептид (МНП) секретируется кардиомиоцитами желудочков сердца, и его концентрация более точно отражает напряжение миокарда в стенке левого желудочка. Предсердный натрийуретический пептид (ПНП) синтезируется в ответ на растяжение предсердий [11].

Наиболее изученным является ПНП, который представляет собой белок из 28 аминокислот. Основным стимулом продукции ПНП является увеличение объема крови и, соответственно, давления в левом предсердии. НУП оказывает следующие эффекты в организме человека: 1) увеличение экскреции натрия почками путем увеличения СКФ из-за расширения приносящей артериолы и усиления почечного кровотока; 2) снижение тонуса гладких мышц артериальных сосудов и их расширение; 3) уменьшение внутрисосудистого объема из-за увеличения проницаемости капилляров; 4) торможение секреции ренина и альдостерона.

Соль и сердечно-сосудистые заболевания

Общеизвестно, что повышенное артериальное давление является маркером и фактором риска ССЗ, в том числе инфаркта миокарда и инсульта. Главной причи-

ной преждевременной смертности и инвалидности остаются ССЗ. Снижение уровня артериального давления (АД) может снизить риск развития многих сердечно-сосудистых катастроф [12-16].

Связь между уровнем потребления соли и степенью повышения АД была установлена более ста лет назад, когда в медицинском «арсенале» появились приборы для измерения давления крови.

Первые клинические исследования по лечению артериальной гипертонии (АГ) путем изменения солевого баланса диеты начались в 1940-х годах. В одном из пионерских исследований приняли участие 65 пациентов с АГ [17]. Средний показатель АД на момент включения в исследование составил 197/115 мм рт.ст. В течение 48 дней пациенты следовали рисово-фруктовой диете с низким содержанием натрия. В результате уровень АД снизился до 151/97 мм рт.ст.

В последующие годы проведены многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования, результаты которых подтверждали благоприятное влияние ограничения потребления поваренной соли на показатели АД.

Elliot P., анализируя результаты 14 исследований, в которых исследовалась связь между АД и 24-часовой экскрецией натрия, выявил высокодостоверную связь между экскрецией натрия и систолическим и диастолическим АД, которая была более выражена у женщин, чем у мужчин [18].

Аналогичные результаты были получены в международном исследовании INTERSALT, авторы которого также ставили задачу определения связи между уровнем экскреции натрия и АД. Исследование включало 10000 мужчин и женщин в возрасте 20-59 лет из 32 стран (в том числе из России). При межпопуляционном анализе данных получена высокодостоверная связь между экскрецией натрия и уровнем АД. При внутривнутрипопуляционном анализе с учетом и без учета индекса массы тела связь между экскрецией натрия и уровнем АД оказалась более выраженной у женщин.

Более того, доказано, что снижение потребления соли на 2,57-1,93 грамм в сутки приводит к снижению сердечно-сосудистых заболеваний на 25-30% за период 10-15 лет ($p=0,044$ и $p=0,018$, соответственно), а риск общей смертности – на 19-20% ($p=0,35$ и $p=0,34$, соответственно) [19].

Результаты приведенных выше и других подобных эпидемиологических исследований дали предпосылки для проведения ряда клинических исследований по снижению потребления поваренной соли с целью снижения АД.

В настоящее время известно большое количество исследований по данной проблеме, однако результаты многих из них достаточно противоречивы. Это можно объяснить разными методическими подходами, при-

верженностью пациентов к рекомендуемой диете и сроками исполнения исследований.

Ряд исследований подтверждают гипотезу о том, что ограничение потребления поваренной соли способствует снижению уровня АД.

Midgley J.P. и соавт. проанализировали 56 исследований, в которых присутствовала рандомизация пациентов на группы с ограниченным потреблением соли и группа контроля, а также мониторинг экскреции натрия как показателя уровня потребления натрия с пищей [20]. В 28 исследованиях участвовали 1131 пациент с повышенными показателями АД (средний возраст – 47 лет), в остальных 28 исследованиях наблюдались 2374 пациента с нормальными показателями АД (средний возраст 26 лет). Длительность вмешательства – 14 дней. Среднее снижение экскреции натрия у гипертоников составило 95 ммоль/сут, у нормотоников – 125 ммоль/сут. При этом на каждые 100 ммоль/сут снижения экскреции натрия наблюдалось снижение АД на 3,7/0,9 мм рт.ст. ($p<0,001$) у гипертоников, и на 1,0/0,1 мм рт.ст. ($p=0,64$) у нормотоников. Снижение АД было более выражено у гипертоников старше 45 лет. На основании полученных результатов авторы утверждают, что диета с ограничением потребления поваренной соли целесообразна гипертоникам (особенно лицам старшего возраста).

Grandal N.A. и соавт. проведен метаанализ 114 исследований с целью оценки влияния ограничения потребления соли на АД, массу тела и ряда метаболических показателей [21]. Анализ показал, что диета с низким содержанием натрия в сравнении с диетой с высоким потреблением натрия ассоциировалась: а) с меньшим снижением систолического (на 3,9 мм рт.ст.) и диастолического давления (1,9 мм рт.ст.; $p<0,001$) у гипертоников; б) с большим снижением систолического (1,2 мм рт.ст.; $p<0,001$) и диастолического давления (0,26 мм рт.ст.; $p=0,12$) у нормотоников; в) с достоверным увеличением в плазме крови ренина, альдостерона, норадреналина, холестерина липопротеидов низкой плотности.

Таким образом ученые делают вывод о том, что ограничение потребления поваренной соли целесообразно при комплексной терапии пациентов с АГ. Рекомендовать низкосолевою диету лицам с нормальными показателями АД с целью предотвращения ССЗ необоснованно из-за незначительного снижения АД при одновременном увеличении ряда неблагоприятных метаболических показателей.

Однако в последние годы все чаще появляются публикации результатов исследований, которые свидетельствуют не только об отсутствии эффекта низкосолевой диеты, но и о выявлении рисков для здоровья у лиц с ограничением потребления соли (табл. 1). Противоречивость полученных данных можно объяснить

Таблица 1. Исследования уровня потребления натрия на исходы ССЗ

Год	n	Продолжительность исследования	Страна	Результаты	Источник
1985	7895	9 лет	США	Отсутствие связи между потреблением соли и частотой инсульта	22
1995	2937	8 лет	США	Риск развития инфаркта миокарда в 3 раза выше у пациентов на низкосолевой диете, чем при нормальном потреблении соли	23
1997	11697	6 лет	США	Положительного влияния низкосолевой диеты не выявлено	24
1997	11629	10 лет	Шотландия	Положительного влияния низкосолевой диеты не выявлено	25
1998	11346	20 лет	США	Риск развития инфаркта миокарда на 20% выше у пациентов на низкосолевой диете, чем при нормальном потреблении соли	26
2006	7154	13,7 лет	США	Уровень сердечно-сосудистой смертности у лиц, придерживающихся низкосолевой диеты, был на 37% выше	27
2007	7802	8 лет	Нидерланды	Положительного влияния низкосолевой диеты не выявлено	28
2008	26556	13,6 лет	Швеция	Положительного влияния низкосолевой диеты на частоту инсульта не выявлено	29

генетической гетерогенностью исследуемых популяций и их исторической приспособленностью или отсутствием таковой к имеющимся в настоящее время пищевым пристрастиям.

Эффекты низкосолевой диеты на молекулярно-генетическом уровне

При анализе научного материала о влиянии натрия на развитие ССЗ становится очевидным, что в настоящее время в данной области больше вопросов, чем ответов. Продолжается поиск механизмов, которые могут объяснить роль натрия в развитии как артериальной гипертензии, так и в генезе иных заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений.

ССЗ принято относить к «возрастзависимым заболеваниям». В связи с успехами общей и медицинской генетики становится все очевидней роль генетических факторов в возникновении и проявлении разных заболеваний, в том числе – связанных со старшими возрастными группами. Теории, которые объясняют механизмы старения, можно классифицировать различными способами. Особое место среди остальных занимает теломерная теория старения.

В 1961 г. Л. Хейфлик установил, что «в пробирке» фибробласты могут делиться не более 50 раз. В 1971 г. А.М. Оловников предложил гипотезу, по которой «предел Хейфлика» объясняется тем, что при каждом клеточном делении укорачиваются теломеры – концевые участки хромосом. В какой-то момент они укорачиваются настолько, что клетка уже не может делиться, и погибает. Открытие в 1985 г. фермента теломеразы, восстанавливающего недостающие участки теломер в половых клетках и клетках опухолей, стало подтверждением теории Оловникова [30].

Теломеры – это концевые районы линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), со-

стоящей из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей (у человека $(TTAGGG)_n$) и специфически связанных белков [31].

Результаты клинических исследований доказывают связь короткой длины теломер с риском возникновения сахарного диабета [32], ожирения как у детей, так и у взрослых [33], инсульта [34], онкологических заболеваний [35] и общей смертности [36]. Кроме того, короткие теломеры ассоциируются с повышенным риском развития ССЗ. В частности, ассоциативные связи прослеживаются между короткими теломерами и АГ [31], хронической сердечной недостаточностью [36], атеросклерозом [37].

Существует множество факторов внешней и внутренней среды, которые способны влиять на скорость укорочения теломер и ускорять процессы старения организма (рис. 2). Следует отметить, многие факторы (курение, стресс и т.п.) выступают одновременно факторами риска развития ССЗ.

Именно поэтому у ученых возникло предположение, что диета с высоким содержанием соли может оказывать влияние на скорость укорочения концевых участков хромосом.

В исследовании Zhu H., основной целью которого было проверить гипотезу, показано, что повышенное потребление натрия связано с длиной теломер лейкоцитов (маркером биологического старения) [38]. С этой целью были обследованы 766 подростков в возрасте 14-18 лет (50% девушек, 49% афроамериканцев). Участники были разделены в группы: а) в зависимости от уровня потребления натрия (низкая и высокая), б) в зависимости от статуса веса (нормальный, избыточный вес, ожирение). Длину теломер лейкоцитов оценивали методом полимеразной цепной реакции.

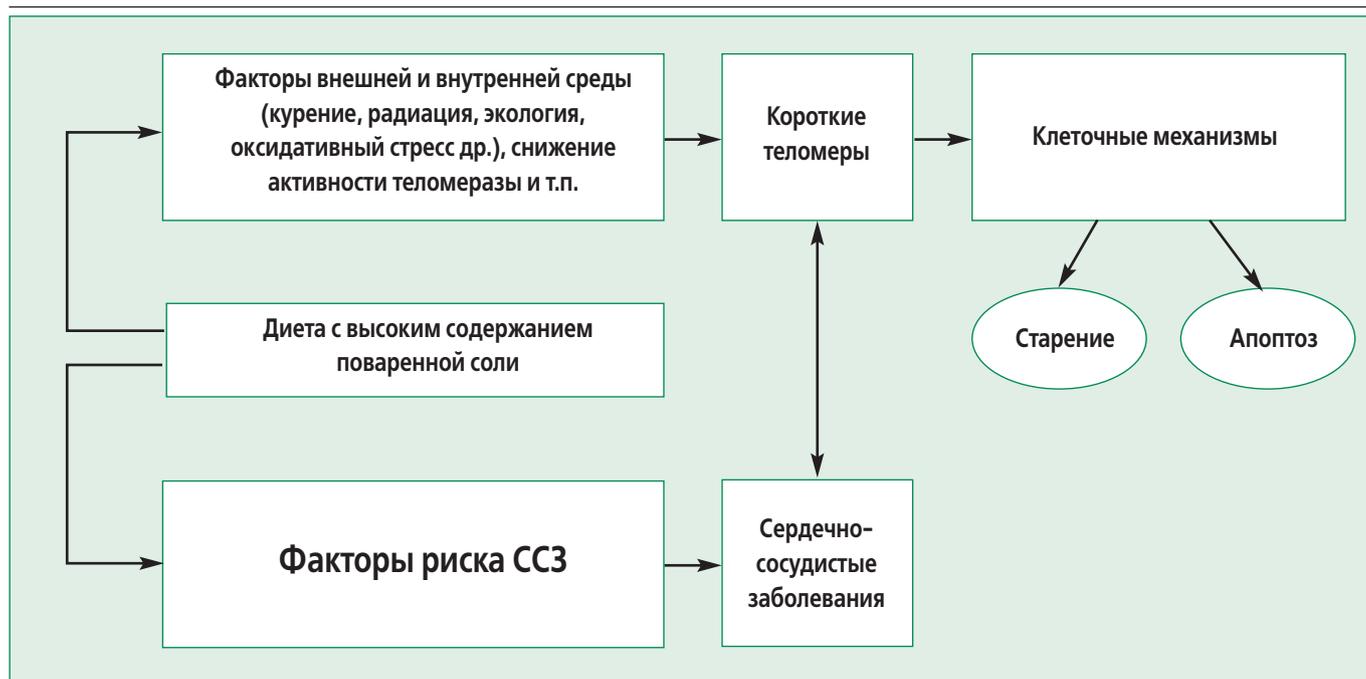


Рисунок 2. Пути влияния диеты с высоким содержанием поваренной соли

С учетом поправок на возраст, пол, расу, потребление энергии, степень физической активности длина теломер лейкоцитов была значительно короче в группе пациентов с высоким потреблением натрия в сравнении с низким потреблением натрия у лиц с избыточным весом/ожирением ($1,24 \pm 0,22$ против $1,32 \pm 0,21$; $p=0,02$). При этом в группе лиц с нормальным весом такой зависимости выявлено не было ($1,29 \pm 0,24$ против $1,30 \pm 0,24$; $p=0,69$).

Таким образом, авторы сделали вывод о том, что существует связь между короткими теломерами у подростков с избыточным весом и повышенным потреблением соли. Возможно, высокое потребление натрия и наличие ожирения могут действовать синергически, тем самым ускоряя старение клеток.

Заключение

Несмотря на достаточно противоречивые данные по эффективности низкосолевого питания с целью профилактики различного рода заболеваний, общепризнанным является факт, что снижение потребления соли

с целью коррекции высоких цифр АД – обоснованная и широко применяемая стратегия на индивидуальном, региональном, этническом и государственном уровнях. Согласно рекомендациям ВОЗ рекомендуется снизить применение натрия до уровня менее 85,5 ммоль/сут (5,0 г/сут поваренной соли) всему населению планеты с учетом национальных целей [39]. При этом практикующему врачу не стоит забывать о том, что степень снижения АД индивидуальна и не всегда зависит от уровня потребления соли.

Кроме того, низкосолевого питания способствует снижению скорости укорочения теломер, тем самым замедляя процессы старения и, возможно, риск развития возрастассоциированных заболеваний. Данная теория требует дополнительных исследований, и какие-либо «громкие» заявления на данном этапе делать преждевременно.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Easton B.S., Konner M. Paleolithic nutrition: A consideration of its nature and current implications. *NEJM* 1985; (312):283-9.
2. McCarron D.A., Geerling J.C., Kazacs A.C. et al. Can dietary sodium intake be modified by public policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 (4): 1878-82.
3. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-28.
4. Brown I.J., Tzoulaki I., Candeias V. et al. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791-813.
5. Beloglazova IP, Mogutova PA, Poteskina NG. Salt intake and heart remodeling in patients with arterial hypertension. *Vestnik RGMU* 2013; (1): 20-4. Russian (Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Потребление соли и ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией. *Вестник РГМУ* 2013; (1): 20-4).
6. Volkov VS, Poselyugina OB, Nilova SA. Arterial hypertension and salt intake in Russia. *Bolezni Serdtsa i Sosudov* 2009; 9 (4): 16-8. Russian (Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Артериальная гипертензия и потребление поваренной соли в России. *Болезни Сердца и Сосудов* 2009; 9 (4): 16-8).
7. Jacobson M.F. *Salt The Forgotten Killer*. Washington, D.C.: Center for Science in the Public Interest; 2005.
8. He F.J., MacGregor G.A. Salt intake and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3382-5.
9. Farley T. Cut the salt. Get the facts: The National Salt Reduction Initiative. New York (NY): New York City Department of Mental Health and Hygiene. Available: www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cadio/cardiosalt-nsri-faq.pdf (accessed by 22.10.2014).
10. Krieger J.N., Sherrad D.J. *Practical fluid and electrolytes*. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1991.
11. Djadyk A.I., Bagrij A.Je., Vorob'eva A.S. et al. *Faces of Ukraine* 2008; (5): 40-2.
12. Lawes C.M.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-85.
13. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213 (7):1143-52.
14. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278(3):212-6.
15. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955-64.
17. Kempner W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with the rise diet. *Noth Caroline Medical Journal* 1944(5): 125-133.
18. Denton D., Weisinger R., Mundy N.I., et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995; 1:1009-16.
19. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885-93.
20. Midgley J.P., Matthew A.G., Greenwood C.M., Logan A.G. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 275(20):1590-7.
21. Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279(17):1383-91.
22. Kagan A., Popper J.S., Rhoads G.G., Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985; 16: 390-6.
23. Alderman M.H., Madhavan S., Cohen H., et al. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995 (5):1144-52.
24. Cutler J.R., Presented May 30, 1997, at American Society of Hypertension annual meeting, San Francisco, CA (unpublished).
25. Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Tavendale R, et al. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 722-9.
26. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351:781-5.
27. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006; 119(3):275.e7-14.
28. Geleijnse JM, Witteman JC, Stijnen T, et al. Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(11):763-70.
29. Larsson S.C., Virtanen M.J., Mars M., et al. Magnesium, Calcium, Potassium, and Sodium Intakes and Risk of Stroke in Male Smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5):459-65.
30. 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; 41:181-90.
31. Drapkina OM, Shepel RN. Modern views on the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013; (19) 4: 290-28. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная Гипертензия* 2013; (19)4: 290-28).
32. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-20.
33. Cappuccio FP, Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep* 2008; 31: 619-26.
34. Ikehara S., Iso H., Date C., et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32(3): 259-301.
35. Willeit P., Willeit J., Mayr A., et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 2010; 304: 69-75.
36. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologiya* 2014; 54 (4): 60-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология* 2014; 54(4): 60-7).
37. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2004; 24: 546-50.
38. Zhu H. Abstract MP64: High sodium intake is associated with short leukocyte telomere length in overweight and obese adolescents. *Circulation* 2014; 129: AMP64.
39. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.

Поступила: 12.01.2015

Принята в печать: 02.02.2015