

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И РЕПЛИКАТИВНОЕ КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ: ИХ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЕ В ХОДЕ СТАРЕНИЯ СОСУДОВ

В.С. Пыхтина*, И.Д. Стражеско, М.В. Агальцов, О.Н. Ткачева

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

Рассматривается проблема сосудистого старения. Среди признаков сосудистого старения особое внимание уделяется активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как источнику хронического воспаления и окислительного стресса и ее связи с репликативным клеточным старением. Также рассматриваются возможные пути воздействия на данные процессы.

Ключевые слова: сосудистое старение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, репликативное клеточное старение.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):312-316

Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular senescence: their interaction during the vascular ageing

V.S. Pykhtina*, I.D. Strazhesko, M.V. Agaltsov, O.N. Tkacheva

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

The problem of vascular aging is discussed. Special attention among the signs of vascular aging is paid to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system as a source of chronic inflammation and oxidative stress, as well as to its relation to replicative cellular senescence. Potential routes of exposure to these processes are also considered.

Key words: vascular aging, the renin-angiotensin-aldosterone system, replicative cellular aging.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):312-316

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vpykhtina@gnicpm.ru

По данным мировой статистики в 1950 г. количество людей в возрасте старше 60 лет составляло около 8% всего населения земли [1]. Если процесс старения не замедлится, то к 2050 г. мы будем иметь около 2 млрд жителей пенсионного возраста, что составит около 21% населения земного шара [1]. В связи с этим обстоятельством ученых все больше интересуют процессы, происходящие в организме человека с возрастом. Многие исследования направлены на поиск факторов, ускоряющих процессы старения и способствующих развитию возраст-ассоциированных заболеваний, и способов минимизации их воздействия. В России, как и в большинстве других стран, ведущее место среди причин смертности по-прежнему занимают болезни системы кровообращения. На их долю приходится около 56,5% всех смертей [2]. Главными причинами смерти среди заболеваний сердечно-сосудистой системы остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и гипертоническая болезнь [2].

Признаки сосудистого старения

Многие факторы, которые участвуют в развитии клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), лежат и в основе возраст-ассоци-

Сведения об авторах:

Пыхтина Валентина Сергеевна – лаборант отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Стражеско Ирина Дмитриевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Агальцов Михаил Викторович – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

рованных структурных и функциональных изменений артериальной стенки. Структурные изменения артериальной стенки, приводящие к повышению ее жесткости, представлены: 1) миграцией гладкомышечных клеток и их пролиферацией в субэндотелиальном пространстве; 2) уменьшением количества гладкомышечных клеток из-за апоптоза и их гипертрофией; 3) деградацией эластина и накоплением коллагена в меди [3,4]. Функциональные изменения сосудистой стенки заключаются в снижении растяжимости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением способности к ацетилхолин-индукцированной NO-зависимой вазодилатации. В настоящее время жесткость сосудистой стенки называют маркером старения сосудов. По современным немногочисленным данным в развитие возрастных изменений сосудистой стенки значительный вклад вносит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и процессы репликативного клеточного старения [5].

Активация РААС – источник хронического воспаления и окислительного стресса

Основными механизмами старения организма являются хроническое воспаление и окислительный стресс. Эти процессы находятся в тесной взаимосвязи. Известно, что окислительный стресс характеризуется повышенной продукцией свободных радикалов, нарушением окислительно-восстановительного баланса, что ведет к повреждению клетки и даже ее гибели. Основным ферментом, ответственным за образование

большей части супероксидамиона (основного свободного радикала) в сердечно-сосудистой ткани является NAD (P) H-оксидаза. Ее активация способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а также ремоделированию сердца и повреждению почек [6,7]. NAD (P) H-оксидаза состоит из нескольких мембранных и цитозольных субъединиц, которые мобилизуются и активируются различными агонистами, в том числе ангиотензином II (ATII) и альдостероном [7,8]. В нормально функционирующем организме активные формы кислорода необходимы для жизни клетки [9,10], а поддержание их концентрации на физиологическом уровне контролируется системой антиоксидантной защиты. Считается, что основными причинами окислительного стресса являются повышение продукции свободных радикалов и снижение антиоксидантной защиты [11]. Избыток свободных радикалов в митохондриях приводит к их повреждению и запуску механизма апоптоза.

Долгое время РААС представлялась нам классически как система, предназначенная для контроля водного и солевого гомеостаза в теле человека [12]. Недавние исследования показали роль РААС как одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса. Принцип функционирования РААС представлен на рис. 1.

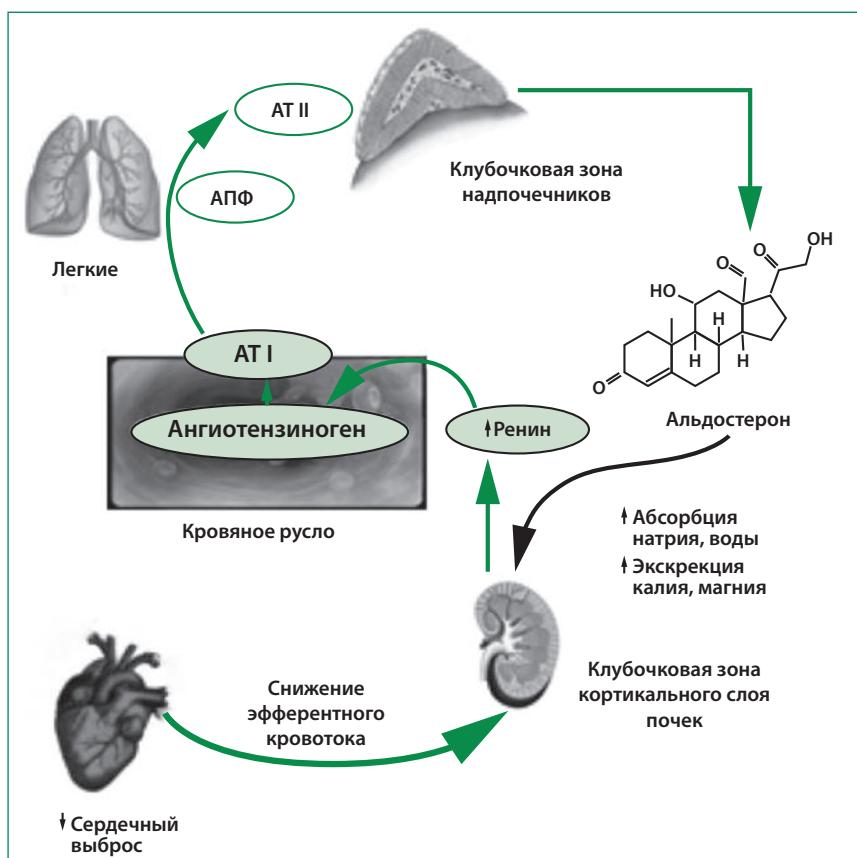


Рисунок 1. Классическая схема активации РААС

ATI – ангиотензин I; ATII – ангиотензин II;
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

Основными эффекторами РААС являются ATII и альдостерон. ATII является октапептидом, который образуется из субстрата ангиотензиногена путем последовательного воздействия ферментов: ренина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В частности, ренин расщепляет ангиотензиноген, образуя ангиотензин I, который, в свою очередь, под воздействием АПФ преобразуется в ATII. Субстрат – ангиотензиноген образуется в печени, в то время как ренин – в почках, а ATII – в сосудистой стенке [13]. Уровень ATII может регулироваться ферментом химазой, экспрессирующимся в сердце в тучных, эндотелиальных и мезенхимальных интерстициальных клетках [14], в почках, в мезангимальных и гладкомышечных клетках сосудов [15]. Опосредованный химазой путь образования AT II преимущественно работает в условиях болезни [16].

В клубочковой зоне надпочечников под влиянием ATII образуется стероидный гормон – альдостерон. Альдостерон, воздействуя на внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы в почках, приводит к усилению реабсорбции ионов натрия и выведению ионов калия и водорода [17]. Альдостерон также обладает профибротическими, провоспалительными, проокислительными эффектами [18,19]. Было обнаружено, что альдостерон, независимо от ATII, способствует активации

ангиотензиновых рецепторов 1 типа (ATR1) и усилению окислительного стресса через воздействие на ферментативный комплекс NAD (P) – H-оксидазу [19,20]. В дополнение к повреждающему действию ATII на эндотелий альдостерон самостоятельно может способствовать нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации как прямо, так и косвенно, за счет усиления окислительного стресса и снижения биодоступности оксида азота [21]. Избыток альдостерона способствует ремоделированию сердечно-сосудистой ткани за счет усиления синтеза коллагена, что ведет к повышению жесткости сосудистой стенки, гипертрофии миокарда левого желудочка и фиброзу почек [20]. На экспериментальных моделях грызунов с избытком ATII и альдостерона было продемонстрировано, что блокада минералокортикоидных рецепторов ослабляет окислительный стресс в тканях сердца и почек за счет сокращения NAD (P) H-оксидазы и приводит к уменьшению выраженности интерстициального фиброза, ремоделирования тканей и признаков гипертрофии [22].

Тканевая РААС

Одним из наиболее значимых достижений в изучении РААС в последние два десятилетия стало открытие местной или тканевой РААС. Тканевая РААС характеризуется наличием компонентов РААС в сердце [23], почках [24], мозге [25], поджелудочной железе [26], репродуктивных органах [27], лимфатической [28] и жировой ткани [29]. Тканевая РААС может оказывать различное действие в каждом органе, как самостоятельно (надпочечники и головной мозг), так и в тесном сотрудничестве с циркулирующей РААС (сердце, почки) [30]. Наиболее изучена активация местной РААС в жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом. Недавние исследования показывают, что у людей с висцеральным ожирением отмечаются более высокие уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также повышенная экспрессия генов рецепторов к ATII. Это связано с аутоинно-паракринной ролью жировой ткани, способной к выработке альдостерон-стимулирующего фактора [31,32]. Изучение тканевой РААС позволило обнаружить негемодинамические эффекты ATII, в том числе провоспалительные, пролиферативные, профибротические. Выявлено, что ATII стимулирует выработку активных форм кислорода, которые вызывают дисфункцию митохондрий и повреждают клетки [33,34]. ATII, стимулируя рецепторы ATR1, могут активировать NAD (P) H-оксидазу, приводя к продукции активных форм кислорода, т.е. развитию окислительного стресса [35]. В почечной, сердечной, сосудистой тканях ATII индуцирует воспалительную реакцию путем стимуляции экспрессии провоспалительных хемокинов, ответственных за тканевое накопление иммунокомпетентных клеток [36].

Взаимосвязь РААС и репликативного клеточного старения

Активация хронического воспаления и окислительного стресса под влиянием РААС может оказывать воздействие и на процессы репликативного клеточного старения, которые признаны одними из важнейших причин сосудистого старения [37]. Важнейшим механизмом репликативного клеточного старения является укорочение длины теломер. Теломеры – это концевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTGAGG. Защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, они поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом [38]. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е., ее неспособность к дальнейшему делению и репарации

повреждений (при сохранении метаболической активности). По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения. Поддерживает длину теломер фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [39,40]. Высокая теломеразная активность наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы снижается, а теломеры начинают укорачиваться, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. Теломеразная активность обнаруживается в таких «смертельных» клетках, как макрофаги и лейкоциты.

Сегодня именно длина теломер и активность теломеразы законно претендуют на роль маркеров биологического старения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, длину теломер признали независимым предиктором риска развития ССЗ [41-43]. Люди с длинными теломерами имеют значительно более низкий риск развития инфаркта миокарда, инсульта, кардиоваскулярных заболеваний, чем люди с нормальными и короткими теломерами [44]. Факторы риска ССЗ, такие как курение, ожирение, ассоциированы с укорочением длины теломер [45]. Длина теломер как маркер риска ССЗ имеет целый ряд преимуществ, поскольку она отражает как врожденную предрасположенность к ускоренному клеточному старению (длина теломер – наследственная черта), так и накопившийся в течение жизни груз окислительного стресса [46].

Известно, что хроническое воспаление и окислительный стресс являются общей патологической платформой большинства ССЗ и возрастных изменений сосудов [47]. Возможно, связующим звеном является именно ускоренное укорочение теломер. Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а окислительный стресс вызывает одноцепочные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. В ряде исследований продемонстрирована четкая обратная связь между выраженностью системного воспаления, окислительного стресса и длиной теломер у пациентов с субклиническими или клиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [48,41].

В клинической практике длина теломер определяется именно в лейкоцитах [49,50], но, по существу, она отражает длину теломер в стволовых прогениторных клетках. Стволовые и прогениторные клетки, участвуя в reparации повреждения и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе – в стенке сосуда [51]. Активация РААС, усиливая хроническое воспаление и окислительный стресс, может приводить к укорочению теломер как в лейкоцитах, так и в стволовых клетках [52]. Из стволовых прогениторных клеток происходят эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК). Именно ЭПК обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. При укорочении длины теломер в ЭПК снижается количество ЭПК и их функциональная активность. В результате страдает неоангиогенез и reparация эндотелия, что приводит к нарушению целостности эндотелия, развитию атеросклероза и атеротромбоза. Возможно, этот механизм является одним из ключевых в реализации влияния РААС на риск развития ССЗ.

Новые пути положительного влияния на репликативное клеточное старение

Еще одной насущной проблемой представляется изучение возможностей влияния на процессы клеточного старения, перспектив использования регуляции клеточного старения в терапии возраст-ассоциированных заболеваний. Наибольший интерес в этой связи представляет регуляция активности теломеразы, которая обладает способностью не только поддерживать длину теломер, но и оказывать благотворное антиоксидантное и антиапоптическое действие, не связанное с регуляцией длины теломер. Теломераза находится в ядре и цитоплазме в активной форме. Однако последние наблюдения показывают, что теломераза обнаруживается и в митохондриях. Эта локализация, по мнению ученых, может оказывать протективное действие как на митохондрии, так и на клетку в целом в условиях стресса. Теломеразная обратная транскриптаза (TERT), находящаяся на митохондриях, в своей последовательности имеет N-концевой домен [53]. Благодаря этой последовательности, TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при окислительном стрессе и связываться с митохондриальной ДНК. Наблюдения в некоторых лабораториях показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку активных форм кислорода и защищает митохондриальную ДНК от повреждения [54,55].

Нельзя исключить, что повышение активности теломеразы может быть перспективным направлением предупреждения возраст-ассоциированных изменений сосудов. Возможно, именно изменением активности теломеразы можно объяснить ослабление влияния ко-

ротких теломер на развитие и прогноз ИБС под влиянием статинов и регулярной физической нагрузки [56]. Подтверждением возможности модулировать активность теломеразы могут служить работы D. Ornish с соавт., который показал положительное влияние физической активности и диеты с низким содержанием жира на активность теломеразы [57]. Spyridopoulos I. с соавт. также продемонстрировали, что статины замедляют репликативное старение клеток за счет повышения активности теломеразы вследствие подавления в эндотелиальных клетках ядерного экспресса TERT [58].

Известно, что ингибирование РААС оказывает прямое кардиопротективное и вазопротективное действие, обеспечивая антиатеросклеротический эффект и улучшая эндотелиальную функцию [59]. Следует отметить очевидное преимущество в этом отношении ингибиторов АПФ, в первую очередь периндоприла, по сравнению с блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) [60,61]. Периндоприл подтвердил свое благотворное влияние и на эндотелиальную функцию коронарных артерий у пациентов с АГ [62]. На сегодняшний день периндоприл является единственным препаратом, доказавшим свою способность улучшать эндотелиальную функцию в различных отделах сосудистой системы [63,64]. Это может быть связано с тем, что периндоприл по сравнению с другими ингибиторами АПФ обладает самой выраженной способностью к сосудистой абсорбции [65], наиболее выраженным антиапоптическим эффектом [66], является наиболее мощным блокатором деградации брадикинина [67].

Возможно, ключевую роль в улучшении функции эндотелия играет увеличение количества и функциональных свойств ЭПК, которое было продемонстрировано на фоне приема периндоприла [68].

Явные положительные результаты воздействия ингибиторов АПФ на возраст-ассоциированные изменения состояния сосудистой стенки могут послужить предпосылками к изучению их влияния на процессы репликативного клеточного старения, в первую очередь на активность теломеразы.

Заключение

Подводя итог, хочется надеяться, что дальнейшее изучение роли хронического воспаления и окислительного стресса в укорочении теломер, вклада РААС в эти процессы послужит созданию новых патофизиологических моделей, в результате чего будут разработаны меры своевременной и эффективной профилактики ССЗ, в том числе и с использованием ингибиторов АПФ в качестве геропротекторов.

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

Литература

1. Population Ageing and Development 2012/Wallchart. New York: United Nations; 2012.
2. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317, Updated March 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed by 31.05.2014.
3. Sawabe M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10(Suppl 1):S213-20.
4. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis the road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
5. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of Leukocyte Telomere Length with Circulating Biomarkers of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(9): 1138-44.
6. Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:332-47.
7. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2):S170-80.
8. Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, et al. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 1990; 15:861-6.
9. Nistala R, Whaley-Connell A, Sowers JR. Redox control of renal function and hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(12):2047-89.
10. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86:494-501.
11. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(17):7915-22.
12. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45:205-51.
13. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-81.
14. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am SocNephrol* 2003; 14: 1738-47.
15. Bacani C, Frishman WH. Chymase: a new pharmacologic target in cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2006; 14: 187-93
16. Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase. *J Pharmacol Sci* 2006 ; 100: 391-7.
17. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid. *Experientia* 1954;10:132-3.
18. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24:789-96.
19. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension* 2008; 51:161-7.
20. Wei Y, Whaley-Connell AT, Habibi J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation. *Hypertension* 2009; 53(2):158-65.
21. Hirono Y, Yoshimoto T, Suzuki N, et al. Angiotensin II receptor type 1-mediated vascular oxidative stress and proinflammatory gene expression in aldosterone-induced hypertension: the possible role of local renin-angiotensin system. *Endocrinology* 2007; 148:1688-96.
22. Stas S, Whaley-Connell A, et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-II-aldosterone system stimulation of reduced NADPH oxidase and cardiac remodeling. *Endocrinology* 2007; 148:3773-80.
23. Van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabelled angiotensin infusion. *Circulation* 1998; 98: 73-81.
24. Kobori H, Pietro-Carrasco MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensins in angiotensin II dependent hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1126-32.
25. Moulik S, Speth RC, Turner BB, Rowe BP. Angiotensin II receptor subtype distribution in the rabbit brain. *Exp Brain Res* 2002; 142: 275-83.
26. Ghiani BU, Masini MA. Angiotensin II binding sites in the rat pancreas and their modulation after sodium loading and depletion. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1995; 111: 439-44.
27. Thomas WG, Sernia C. The immunocytochemical localization of angiotensinogen in the rat ovary. *Cell tissue Res* 1990; 261: 367-73.
28. Iwai N, Inagami T, Ohmichi N, Kinoshita M. Renin is expressed in rat macrophage/monocyte cells. *Hypertension* 1996; 27: 399-403.
29. Karlsson C, Lindell K, Ottoson M, et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925-9.
30. de Mello W. Effect of extracellular and intracellular angiotensin on heart cell function; on the cardiac renin-angiotensin system. *Regul Pept* 2003; 114: 87-90.
31. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776-83.
32. Whaley-Connell A, Sowers JR. Aldosterone and risk for insulin resistance. *Hypertension* 2011;58(6):998-1000.
33. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder M, Ferder L. From mitochondria to disease: role of the renin-angiotensin system. *Am J Nephrol* 2007; 27: 545-3.
34. Wilson SK. Role of oxygen-derived free radicals in acute angiotensin II-induced hypertensive vascular disease in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 722-34.
35. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultures vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-8.
36. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *IJBCB* 2003; 35:881-900.
37. Min LJ, Mogi M, Iwai M, Horuchi M. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 113-121.
38. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 2003; 362 (9388): 983-8.
39. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 1987;5:1:887-98.
40. Blackburn EH, Greider CW, Henderson E, et al. Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome* 1989;31:553-60.
41. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte Telomere Length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 2007; 165 (1): 14-21.
42. O'Donovan A, Pantell MS, Puterman E, et al. Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte Telomere Length in the Health, Aging and Body Composition Study. *PLoS One*. 2011; 6 (5): e19687.
43. Benetos A, Gardner JP, Zureik M, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43 (2): 182-5.
44. Willeit P, Willeit J, Brandstatter A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte Telomere Length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (8): 1649-56.
45. Parks CG, DeRoo LA, Miller DB, et al. Employment and work schedule are related to Telomere Length in women. *Occup Environ Med* 2011; 68 (8): 582-9.
46. Dudognon C, Pendino F, Hillion J, et al. Death receptor signaling regulatory function for telomerase: hTERT abolishes TRAIL-induced apoptosis, independently of telomere maintenance. *Oncogene* 2004;23:7469-74.
47. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(4): 93-100 (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(4): 93-100).
48. Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (3): 546-50.
49. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere Length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37(2):381-5.
50. Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, et al. Telomere Length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363 (9408):507-10.
51. Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, et al. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(4): 91-7 (Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., и др. Инсулинерезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12 (4): 91-7).
52. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5:325-30.
53. Santos JH, Meyer JN, Skorvaga M, et al. Mitochondrial hTERT exacerbates free-radical-mediated mtDNA damage. *Aging Cell* 2004;3:399-411.
54. Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. *J Cell Sci* 2008;121:1046-53.
55. Haendeler J, Drose S, Buchner N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:929-35.
56. Gleichmann U, Gleichmann US, Gleichmann S. From cardiovascular prevention to anti-aging medicine: influence on telomere and cell aging. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(38):1913-6.
57. 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.
58. Spyridopoulos I, Haendeler 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.
59. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and vascular aging. *Cardiology* 2013; (7): 78-84 (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., и др. Ренин-анготензин-альдостероновая система и старение сосудов. Кардиология 2013; (7): 78-84).
60. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flowmediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60-6.
61. Ghiaidoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6.
62. Antony I, Lerebours G, Nitengberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:3115-22.
63. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.
64. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drug Ther* 2010;24:331-9.
65. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3:15-29.
66. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drug Ther* 2007;21:423-29.
67. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensinconverting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007;577:1-6.
68. Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab* 2005;51:531-8.

Поступила: 16.05.2014

Принята в печать: 29.05.2014