"Журнал НАМН України", 2015, т. 21, № 1. — С. 28-34.

УДК 616.1-092:576.316.24

Г. Д. Фадєєнко, О. В. Колеснікова, Г. С. Попович

Державна установа "Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України", 61039 Харків

РОЛЬ ДОВЖИНИ ТЕЛОМЕР У РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)

(*Представлено акад. НАМН України О. М. Біловолом*)

Теломери — консервативні, некодуючі, повторювані послідовності нуклеотидів на кінцях хромосом, що захищають їх від деградації. Встановлено, що відносна довжина теломер коротшає з віком та може бути маркером таких вікових хронічних захворювань, як серцево-судинні захворювання. Розглянута роль теломер у розвитку серцево-судинних захворювань та проаналізована можливість використання відносної довжини теломер в якості діагностичного показника.

Ключові слова: теломери, старіння, серцево-судинні захворювання.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), незважаючи на істотний прогрес у їх діагностиці та лікуванні, продовжують залишатися найбільш актуальною проблемою охорони здоров'я більшості країн світу, в т.ч. України [28].

Старіння серцево-судинної системи — поступовий процес, в результаті якого створюється сприятливий фон для розвитку ССЗ. Основними ознаками старіння судин є збільшення діаметра аорти, товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) та збільшення жорсткості судинної стінки [16]. Не можна виключити, що й субклінічний атеросклероз також є ознакою судинного старіння [25]. На тканинному рівні зниження еластичності артерій є результатом таких інволютивних патобіологічних змін, як порушення функції стовбурових клітин, відкладення кальцію і кінцевих продуктів глікірування (КПГ), ендотеліальна дисфункція [25].

У нечисленних роботах показано, що істотний внесок у розвиток судинного старіння роблять багато факторів ризику (ФР), як зовнішніх (куріння, харчування, ожиріння, низька фізична активність тощо), так і внутрішніх, до яких належать гемодинамічні фактори: рівень артеріального тиску (АТ), варіабельність АТ та ін.; метаболічні фактори: стан вуглеводного та ліпідного обмінів. Проте внесок окремих ФР в розвиток окремих ознак старіння судин залишається до кінця невідомим.

В останні роки успіхи в розвитку судинної біології дозволили проникнути в клітинні механізми старіння. На цій основі робляться спроби попередити і уповільнити процеси прискореного старіння артерій. Однією з найбільш значущих причин клітинного старіння вважається вкорочення теломер і зниження активності теломерази.

Хронологічний вік є одним із предикторів ССЗ. Біологічне старіння сприяє накопиченню пошкоджень ендотелію з плином часу через різні механічні, зокрема, гемодинамічні та імунологічні. Теломери — кінцеві ділянки хромосом — були запропоновані в якості маркерів процесу біологічного старіння. Відносна довжина теломер меншає з кожним поділом клітин і значно варіює в окремих осіб, у тому числі одного хронологічного віку. Швидкість укорочення довжини теломер пов'язана із впливом окисного стресу і запалення, які вважаються важливими чинниками біологічного старіння. Через свою передбачувану роль в біологіч-

Г. Д. Фадєєнко — директор інституту, д.м.н., професор
О. В. Колеснікова — заст. директора з наукової роботи, д.м.н., с.н.с.
Г. С. Попович — н.с. лабораторії біохімічних і імуноферментних методів досліджень з клінічною морфологією
(popovichannushka@yandex.ru)

© Г. Д. Фадєєнко, О. В. Колеснікова, Г. С. Попович, 2015

ному старінні довжина теломер була запропонована в якості загального ФР для таких вікових хронічних захворювань, як рак, цукровий діабет 2 типу та ССЗ [22].

Метою даного огляду було визначення ролі теломер у серцево-судинних подіях та їх внесок у взаємозв'язок ССЗ та старіння кровоносних судин.

Теломери — консервативні, некодуючі, повторювані послідовності нуклеотидів на кінцях хромосом [5'- (*TTAGGG*) N-3'] (рис. 1).

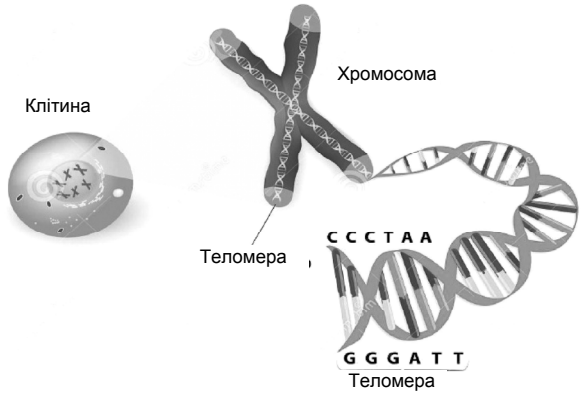

Рис. 1. Схематичне зображення теломер [24].

Теломери фіксують хромосоми до ядерного матриксу, стабілізують хромосоми під час мітозу, запобігають аномальній рекомбінації та захищають від дії деградуючих ферментів. У соматичних клітинах при кожному мітозі теломерні повтори коротшають на 30-150 пар нуклеотидних основ через нездатність ДНК-полімерази синтезувати копію ДНК з 5'-кінця; вона може додавати нуклеотиди лише до вже існуючої 3'-гідроксильної групи. З цієї причини ДНК-полімераза потребує праймерів, до яких можна було б додати перший нуклеотид. Цей феномен носить назву "кінцева недореплікація" і є одним з найважливіших факторів біологічного старіння. Коли довжина теломер сягає критичного значення на одній або більше хромосомах ("ліміт Хейфліка" — приблизно 52 поділи клітини), клітина припиняє реплікацію і активує *p*53 або *p*16*INK*4*a* сигнальні шляхи, які в кінцевому підсумку призводять до старіння чи апоптозу.

Таким чином, укорочення довжини теломер є фундаментальним аспектом старіння на клітинному рівні. Одним із механізмів збереження довжини теломер є добудовування теломерних повторів ферментом теломеразою (рис. 2). Даний фермент подовжує 3'-кінець хромосоми, тоді як комплементарний ланцюг добудовується ДНК-полімеразами.

Теломераза є рібонуклеопротеїдний комплекс, що містить у собі теломеразну зворотну транскриптазу (*TElomerase Reverse Transcriptase — TERT*), теломеразну РНК (*TElomerase RNA Component — TERC*) і діскерин (*dyskerin*, *DKC*1), який стабілізує комплекс. За допомогою *TERC TERT* додає повторювану послідовність із шести нуклеотидів 5'-*TTAGGG* до 3'-нитки хромосом. Теломераза зв'язує перші кілька нуклеотидів шаблону *TERC* (3'-*AAUCCC*-5') з останньою теломерною послідовністю на хромосомі, додає нову повторювану ділянку (5'-*TTAGGG*-3'), відокремлюється, зв'язує новий 3'-кінець теломер з шаблоном і повторює весь процес спочатку [9, 21, 22, 24, 29].

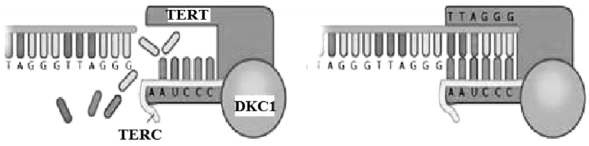

Рис. 2. Схематичне зображення подовження теломер за допомогою теломерази [9]. Публікується з люб'язного дозволу редакції журналу *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Теломераза активна в ембріональних стовбурових клітинах, епітеліальних і лімфоїдних клітинах-попередниках, статевих і ракових [2, 9, 21, 22, 29]. Крім теломерази у відновленні довжини укорочених теломер також беруть участь і так звані механізми альтернативного подовження теломер (*Alternative Lengthening of Telomeres — ALT*). *ALT* у клітинах вищих еукаріот може здійснюватися за допомогою двох механізмів. Перший полягає у рекомбінаційно-опосередкованому подовженні теломер, другий — у ретротранспозиції мобільних генетичних елементів до кінців укорочених теломер. На думку дослідників, рекомбінаційне подовження теломер у клітинах людини є більш імовірним *ALT*, ніж ретротранспозиційне. Слід відзначити, що *ALT* і теломераза можуть співіснувати в тих самих клітинах. Механізми елонгації теломер шляхом *ALT*, особливо в соматичних клітинах, потребують подальших досліджень [1].

Довжина теломер значно варіює у окремих осіб при народженні, а також в осіб одного віку. У процесі старіння вона зменшується. При народженні довжина теломер становить приблизно 15 000 пар нуклеотидних основ, а у похилому віці зменшується до 5000 пар [22]. Спадкування довжини теломер становить 82 % [22]. Спадкування за батьківською лінією вище, ніж за материнською; сила асоціації довжини теломер батько-син більша, ніж батько-донька. Середня довжина теломер корелює з віком, статтю, расою і чинниками навколишнього середовища (харчування, куріння, УФ-опромінення) [2]. Варто відзначити, що середня довжина теломер також залежить і від пов'язаних

зі старінням впливів — окислювальний стрес і запалення, які, у свою чергу, є причинами виникнення хронічних захворювань, у тому числі і серцево-судинних [2].

В даний час відомо мало робіт щодо визначення "здорового старіння" судинної стінки. У більшості досліджень такі вікасоційовані процеси, як підвищення жорсткості судин і субклінічний атеросклероз розглядаються спільно. У той же час, залишається відкритим питання, чи є ці процеси на початковому етапі свого розвитку незалежними один від одного, або це послідовні зміни в ході старіння судин. Невідомо, чи існує зв'язок між певними факторами серцево-судинного ризику і розвитком тих чи інших змін судинної стінки. І нарешті, в даний час маловивченим залишається питання взаємозв'язку клітинного і судинного старіння.

Одними з найбільш тривалих і масштабних досліджень виявлення асоціації відносної довжини теломер із ризиком серцево-судинних подій є 2 перспективних дослідження, які проведені на 19 838 датчанах — *Heart Study Copenhagen City* та *Copenhagen General Population Study*. Учасники обстежувалися протягом 19 років: пацієнти з інфарктом міокарда (n = 929), ішемічною хворобою серця (n = 2038) та 4342 випадки раптової смерті. Підтвердилися раніше зроблені висновки сильної лінійної кореляції між зменшенням довжини теломер і збільшенням віку у жінок і чоловіків. Довжина теломер з віком знижувалася на 20 пар основ за рік в *Heart Study Copenhagen City* і на 14,5 пар основ у *Copenhagen General Population Study*. Зменшення довжини теломер також було пов'язано з наявністю чоловічої статі, з підвищенням рівня загального холестерину, тригліцеридів і *С*-реактивного білка, зниженням рівня ліпопротеїнів високої густини, збільшенням індексу маси тіла, наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, курінням, споживанням алкоголю, відсутністю фізичної активності, а у жінок крім того — з періодом постменопаузи і з використанням замісної гормональної терапії.

Багатофакторний аналіз показав, що скориговані коефіцієнти ризику становили 1,10 (95 % ДІ 1,01–1,19) для інфаркту міокарда, 1,06 (95 % ДІ 1,00–1,11) — для ішемічної хвороби серця, і 1,09 (95 % ДІ 1,05–1,13) — для раптової смерті по відношенню до зменшення відносної довжини теломер. Під час спостереження 929 пацієнтів з інфарктом міокарда після корекції Бонферроні і стратифікації у підгрупах за віком, статтю, біохімічними показниками, факторами ризику серцево-судинних подій дослідники не виявили ніякої асоціації між зменшенням довжини теломер і ризиком інфаркту міокарда. Під час спостереження 2038 пацієнтів з ішемічною хворобою серця також не було виявлено асоціації між зменшенням довжини теломер і ризиком ішемічної хвороби серця. Серед 4342 померлих пацієнтів в 2 дослідженнях не виявлено зв'язку між зменшенням довжини теломер і ризиком раптової смерті. Отримані дані свідчать, що укорочення довжини теломер незначно пов'язано з ризиком розвитку інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця і раптовою смертю. Передбачається, що укорочення довжини теломер є результатом багаторічного впливу серцево-судинних чинників ризику, внаслідок якого ушкоджуються клітини і росте частота мітозів, що сприяє укороченню довжини теломер [27]. *S. Ye, J. A. Shaffer* та співавт. також виявили слабку асоціацію між відносною довжиною теломер і ризиком ішемічної хвороби серця [30].

У той же час, результати мета-аналізу показують наявність асоціації між укороченням довжини теломер і підвищенням ризику ішемічної хвороби серця. У недавньому мета-аналізі 14 повногеномних досліджень асоціацій (*Genome-Wide Association Study — GWAS*) за участю 22233 пацієнтів з ішемічною хворобою серця і 64762 здорових осіб європейського походження визначили сім однонуклеотидних поліморфізмів (*SNP*), які пояснювали <1 % варіацій середньої довжини теломер у лейкоцитах. Коли всі сім поліморфізмів були об'єднані в єдиний показник генетичного ризику, то алелі, пов'язані з укороченою довжиною теломер, були також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця — відносний ризик в одному дослідженні становив 1,67 (95 % ДІ 1,12-2,56) [3]. Результати іншого мета-аналізу за участю 43725 здорових осіб і 8400 пацієнтів з ішемічною хворобою серця також підтверджують наявність зв'язку між довжиною теломер і ризиком ССЗ — 1,54 (95 % ДІ 1,30-1,83). Більше того, довжина теломер виявилася незалежним чинником ризику виникнення ішемічної хвороби серця [8].

Оскільки відносна довжина теломер корелює з віком, факторами навколишнього середовища і з ССЗ, то складно оцінити роль даного показника в розвитку патології. Рядом вчених були зроблені спроби оцінки довжини теломер і ризику виникнення передчасного гострого інфаркту міокарда у молодих. Так, 199 італійських пацієнтів віком від 18 до 48 років із встановленим вперше гострим інфарктом міокарда були включені в дослідження, контрольну групу склали 190 здорових (віком до 61 року). Ніяких істотних відмінностей не спостерігалося між відносною довжиною теломер в досліджуваній і контрольній групах (P = 0,20) з наявністю ішемічної хвороби серця у пацієнтів (P = 0,47). У випадках гіперхолестеринемії віднос-

на довжина теломер значно більша, ніж у випадках без неї. Багатовимірний регресійний аналіз показав укорочення довжини теломер у гіпертензивних хворих у порівнянні з нормотензивними ($P = 0,04$). Не було знайдено кореляції між віком і довжиною теломер, імовірно, через вузький віковий діапазон (18–48 років) [19]. Цей результат узгоджується з роботами *E. Jeanclos* та співавт. [10], в якій обстежувані були віком від 18 до 44 років, і з *K. D. Salpea* та співавт. [20], де вік коливався від 18 до 28 років. Справа у тому, що швидкість укорочення довжини теломер для різних вікових діапазонів різна. На початковому етапі (тобто від народження до 5 років) виявлена відносно висока швидкість укорочення теломер. Наступна фаза, яка включає підлітковий вік і юність, характеризується очевидною стабілізацією довжини теломер. Потім укорочення теломер поновлюється, але більш повільними темпами, ніж протягом перших 5 років життя [6]. Імовірно, відсутність кореляції між довжиною теломер і віком зумовлена уповільненням швидкості укорочення довжини в даних вікових діапазонах. Багатовимірний регресійний аналіз відносної довжини теломер показав, що даний показник не є прогностичним чинником основних серцево-судинних подій і не може бути маркером передчасного гострого інфаркту міокарда [19]. Протилежні результати отримані в дослідженні, проведеному на 598 пацієнтах чоловічої статі з одиничним інфарктом міокарда і 653 здорових особах європейської популяції (вік <60 років). Встановлено, що відносна довжина теломер у хворих на ішемічну хворобу серця була істотно меншою (7850 пар основ) порівняно з контрольною групою (8004 пар основ, $P = 0,04$) [15].

Більш глибоко зрозуміти з клінічного погляду взаємозв'язок параметрів клітинного реплікативного старіння (довжини теломер та їх активності) з ознаками судинного старіння (жорсткістю артеріальної стінки), субклінічного атеросклерозу та віковими змінами вуглеводного та ліпідного обмінів, допомагають поодинокі останні дослідження. Так, відомо, що у здорових людей з віком збільшується жорсткість судинної стінки і з'являються ознаки субклінічного атеросклерозу [25]. Раніше ці два процеси розглядалися нероздільно один від одного і найчастіше лише в рамках ССЗ. У дослідженнях показано, що жорсткість судинної стінки і ознаки субклінічного атеросклерозу пов'язані з різними факторами серцево-судинного ризику. Важливим результатами останніх робот є те, що жорсткість судинної стінки незалежно пов'язана зі станом вуглеводного обміну (концентрація глюкози у крові натще, *HOMA-IR*, $HbA1_C$). Найімовірнішою причиною зв'язку між жорсткістю артерій і рівнем глюкози у крові натще є глікування білків, в результаті якого утворюються КПГ, які уворюють поперечні зшивки у молекулі колагену, а КПГ-зв'язаний колаген, як відомо, є більш жорсткою структурою порівняно з нормальним білком [7]. Аналогічно з колагеном відбувається глікування еластину в аорті [12]. Одним із представників КПГ є $HbA1_C$. Відомо, що його рівень визначає швидкість змін судинної стінки і є предиктором ССЗ навіть незалежно від рівня глюкози у крові натще [11].

Було встановлено зв'язок між *HOMA-IR* та швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ) [23]. Механізм, що пояснює зв'язок *HOMA-IR* та судинної жорсткості, до кінця не з'ясований. Відомо, що інсулінорезистентність супроводжується ендотеліальною дисфункцією. Сполучною ланкою цих двох процесів у даний час вважається дефіцит оксиду азоту. Також на культурі клітин було показано, що інсулін може індукувати проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, що також призводить до збільшення судинної жорсткості [23].

Одним з важливих результатів роботи було виявлення негативної кореляції між довжиною теломер та ШППХ. Це означає, що у людей з більш короткими теломерами судини жорсткіше. Недавні клінічні дослідження показали, що з віком відбувається укорочення теломер в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин [18]. В експериментальних роботах отримані дані про те, що довжина теломер у лейкоцитах віддзеркалює довжину теломер ендотеліальних і гладком'язових клітин судин [18] і, отже, може служити клітинним маркером судинного старіння. Пояснення зв'язку довжини теломер із жорсткістю судин може полягати в наступному: довжина теломер у лейкоцитах відображає функціональний стан стовбурових прогеніторних клітин, які відіграють ключову роль у репарації ушкоджень судин і підтримці тканинного гомеостазу в судинній стінці [17].

Питання про взаємозв'язок атеросклерозу та біології теломер в даний час до кінця не вирішене. Одні дослідники вважають, що не існує зв'язку між проявами субклінічного атеросклерозу і довжиною теломер, підкреслюючи, що більш короткі теломери не привертають до атеросклерозу [4]. З іншого боку, існує ряд робіт, в яких отримані протилежні результати. Можна припустити, що взаємозв'язок довжини теломер з розвитком ССЗ може бути опосередкований впливом так званих модулюючих факторів, що визначають вираженість окислювального стресу і хронічного запалення. Прискорене укорочення теломер може призводити до старіння ендотелію і виникненню атеросклерозу з подальшим розвитком ССЗ. Імовірно, довжина тело-

мер та швидкість їх укорочення можуть визначати, коли і як субклінічний атеросклероз трансформується в захворювання. Більш короткі теломери можуть сприяти порушенню балансу між процесами репарації/дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

Відносна довжина теломер як діагностичний показник серцево-судинних захворювань

У той час як в академічному середовищі триває дискусія про асоціацію відносної довжини теломер з ризиком розвитку серцево-судинних подій, дві компанії — *"Life length"* (Іспанія) [13] і *"Telomere diagnostics"* (США) [26] — вже з 2010 р. пропонують послуги лабораторного тестування. У літературі часто зустрічається твердження про те, що вимірювання відносної довжини теломер у лейкоцитах може стати універсальним підходом для діагностики захворювань. Автори вважають, що відносна довжина теломер лейкоцитів корелює з такою в різних тканинах. Останні дослідження відносної довжини теломер в 11 тканинах спростовують це твердження і ставлять під сумнів використання лейкоцитарного матеріалу як універсального для діагностики [5]. Більше того, відмінності в результатах залежно від методу визначення відносної довжини теломер лейкоцитів можуть сягати 30 %. Останнім часом найбільш часто використовують методи *flow-FISH* та *qPCR*, проте кожен з них має свої обмеження, що може позначатися на результаті дослідження (таблиця) [2, 5, 14].

Довжина теломер асоційована з віком, і може бути пов'язана з віковими захворюваннями. Відносна довжина теломер також асоційована з статтю і факторами навколишнього середовища, що ускладнює з'ясування ролі даного показника як незалежного предиктора серцево-судинних захворювань. Тому для уточнення ролі біології теломер у розвитку вікасоційованих змін судин, зокрема атеросклеротичних змін, необхідні великі, проспективні, клінічні дослідження. З іншого боку, недоліки існуючих методів визначення відносної

Порівняння різних методів визначення відносної довжини теломер [2]

Метод	Принцип методу	Переваги	Недоліки
Саузерн-блот аналіз кінцевих фрагментів рестрикції (*Southern blot analysis of terminal restriction fragments*)	Геномну ДНК розщеплюють за допомогою ферментів рестрикції на фрагменти, які відокремлюють за допомогою електрофорезу. Далі проводять гібридизацію з міченими пробами, специфічними для послідовності теломер. Гібридизовані кінцеві фрагменти кількісно визначають за допомогою денситометрії і відображають відносну довжину теломер.	Універсальний стандарт у порівнянні з новими методами. Визначє середню довжину теломер всіх хромосом.	Переоцінює довжину теломер, оскільки включає субтеломерні послідовності невідомої довжини. Великі витрати сил та часу (5 днів на визначення). Необхідність використовувати очищену нефрагментовану ДНК та радіомітки.
Метод "захист гібридизацією" (*Hybridization protection assay*)	Олігонуклеотидні зонди, мічені хемілюмінесцентним акридином, зв'язуються з теломерними послідовностями. За допомогою фотометра визначається кількість теломерних повторів.	Середня довжина теломер визначається без включення субтеломерних регіонів. На експеримент витрачається менше 1 години. Не використовуються радіомітки.	Надає обмежену інформацію про довжину теломер на хромосомному або клітинному рівнях.
Флуоресцентна гібридизація *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization — FISH*)	Специфічний пептидний зонд нуклеїнових кислот, мічений флуоресцентним барвником, посилає сигнали на цифрову систему візуалізації. Дрібні зонди дозволяють ефективне проникнення в клітини.	Дозволяє отримати точну кількість теломерних повторів в окремих клітинах. Використовується для експериментів з культурою життєздатних клітин, але тільки <30. Висока точність.	Великі витрати сил та часу. Високі вимоги до технічного оснащення.
Проточна цитометрія *FISH* (*Flow cytometry FISH — "Flow-FISH"*)	*FISH* доповнюється використанням фарбування антитіл, тобто 2 зонди, які дозволяють виділити конкретну лінію клітин у зразку.	Визначення можна здійснювати в поодиноких клітинах. Висока чутливість, точність і відтворюваність за рахунок використання 2 зондів.	Висока складність протоколу експерименту (приблизно 30 годин). Потрібна велика кількість клітин.
Кількісна полімеразно-ланцюгова реакція (*Quantitative Polymerase Chain Reaction — qPCR*)	Праймери специфічно приєднуються до теломерних повторів і дозволяють ампліфікацію та кількісне визначенння в термоциклері. Порівняння з одним референсним геном дозволяє виражати довжину теломер як число копій теломерних повторів/коефіцієнт числа копій одного гена.	Більш швидкий метод, ніж Саузерн-блот. Потрібна менша кількість ДНК. Висока пропускна здатність (доступні монолітні планшети з 384 лунками). Підходить для епідеміологічних досліджень.	Вимірює відносну довжину теломер, на відміну від абсолютної, що ускладнює порівняння результатів з іншими методами.

довжини теломер та розбіжності отриманих результатів не дозволяють використовувати відносну довжину теломер в якості діагностичного показника ССЗ. Крім того, питання "Укорочення довжини теломер — причина чи наслідок серцево-судинних захворювань?" ще належить з'ясувати.

Список використаної літератури

1. *Грач А. А.* Альтернативные механизмы удлинения теломер // Цитология и генетика. — 2011. — № 2. — С. 69-81.
2. *Butt H. Z., Atturu G., London N. J.* et al. Telomere length dynamics in vascular disease: A review // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.- 2010. — **40**, № 1. — P. 17-26.
3. *Codd V., Nelson C. P., Albrecht E.* et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease // Nat. Genet. — 2013. — **45**, № 4. — P. 422-427.
4. *De Meyer T., Rietzschel E. R., De Buyzere M. L.* et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios study // Eur. Heart J. — 2009. — **30**. — P. 3074-3081.
5. *Dlouha D., Maluskova J., Kralova Lesna I.* et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues // Physiol. Res. — 2014. — **63**, Suppl. 3. — P. 343-350.
6. *Frenck R. W., Jr., Blackburn E. H., Shannon K. M.*The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age // Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. — 1998. — **95**. — P. 5607-5610.
7. *Goh S. Y., Cooper M. E.* The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2008. — **93**. — P. 1143-1152.
8. *Haycock P. C., Heydon E. E.* Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Br. Med. J. — 2014. — **349**. — P. 1-11.
9. *Huzen J., van Veldhuisen D. J., van Gilst W. H., van der Harst P.* Telomeres and biological ageing in cardiovascular disease // Ned. Tijdschr. Geneeskd. — 2008. — **152**, № 22. — P. 1265-1270.
10. *Jeanclos E., Schork N. J., Kyvik K. O.* et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial // Hypertension. — 2000. — **36**, № 2. — P. 195-200.
11. *Kilhovd B. K., Juutilainen A., Lehto S.* et al. High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men: A populationbased 18 year follow up study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — **25**. — P. 815-820.
12. *Konova E., Baydanoff S., Atanasova M., Velkova A.* Age-related changes in the glycation of human aortic elastin // Exp. Gerontol. — 2004. — **39**. — P. 249-254.
13. *Life* length [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.lifelength.com/ru/index2.html
14. *Martin-Ruiz C. M., Baird D., Roger L.* et al. Reproducibility of telomere length assessment: an international collaborative study // Int. J. Epidemiol. — 2014. — Sep 19. pii: dyu191. [Epub ahead of print].
15. *Maubaret C. G., Salpea K. D.* Telomeres are shorter in myocardial infarction patients compared to healthy subjects: correlation with environmental risk factors // J. Mol. Med. (Berl.). — 2010. — **88**, № 8. — P. 785-794.
16. *Naghavi M., Falk E., Hecht H. S.* et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient — Part III: Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) Task force report // Am. J. Cardiol. — 2006. — **98**, № 2A. — P. 2H-15H.
17. *Oeseburg H., Westenbrink B. D., de Boer R. A.* et al. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure // JACC. — 2007. — **50**. — P. 1911-1912.
18. *Okuda K., Khan M. X., Skurnick J.* et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationship with age and atherosclerosis // Atherosclerosis. — 2000. — **152**. — P. 391-398.
19. *Russo A., Palumbo L., Fornengo C.* et al. Telomere length variation in juvenile acute myocardial infarction // PLoS One. — 2012. — **7**, № 11. — P. 1-7.
20. *Salpea K. D., Nicaud V., Tiret L.* et al. The association of telomere length with paternal history of premature myocardial infarction in the European Atherosclerosis Research Study II // J. Mol. Med. — 2008. — **86**, № 7. — P. 815-824.
21. *Samani N. J., van der Harst P.* Biological ageing and cardiovascular disease // Heart. — 2008. — **94**. — P. 537-539.
22. *Sanders J. L., Newman A. B.* Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? // Epidemiol. Rev. — 2013. — **35**. — P. 112-131.
23. *Scuteri A., Najjar S. S., Muller D. C.* et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — **43**, № 8. — P. 1388-1395.
24. *Shutterstock* [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http: //www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photography-human-cell-chromosome-telomere-repeating-sequence-double-stranded-dna-located-ends-chromosomes-each-time-image36989577
25. *Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.* Aging vessels: main features and mechanism // Cardiovasc. Ther. Prevent. — 2012. — **11**, № 4. — P. 93-100.
26. *Telomere* diagnostics [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http: //www.telomeredx. com/ index.html
27. *Weischer M., Bojesen S. E.* Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2012. — **32**, № 3. — P. 822-829.
28. *WHO* Global InfoBase [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http: www.infobase.who.int.
29. *Wong L. S., de Boer R. A., Samani N. J.* et al. Telomere biology in heart failure // Eur. J. Heart Fail. — 2008. — **10**. — P. 1049-1056.
30. *Ye S., Shaffer J. A., Kang M. S.* et al. Relation between leukocyte telomere length and incident coronary heart disease events (from the 1995 Canadian Nova Scotia Health Survey) // Am. J. Cardiol. — 2013. — **111**, № 7. — P. 962-967.

Одержано 15.12.2014

РОЛЬ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы)

Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова, А. С. Попович

Государственное учреждение "Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины", 61039 Харьков

Теломеры — консервативные, некодирующие, повторяющиеся последовательности нуклеотидов на концах хромосом, защищающие их от деградации. Установлено, что относительная длина теломер укорачивается с возрастом и может быть маркером возрастных хронических заболеваний — таких, как сердечно-сосудистые заболевания. Рассмотрена роль теломер в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и проанализирована возможность использования относительной длины теломер в качестве диагностического показателя.

ROLE OF TELOMERE LENGTH IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES (review of literature)

G. D. Fadeenko, E. V. Kolesnikova, A. S. Popovych

State Institution "L. T. Malaia National Institute of Therapy NAMS Ukraine", 61039 Kharkiv

Telomeres are conservative, non-coding, repetitive nucleotide sequences at the ends of chromosomes, which protect them against degradation. The relative telomere length was found to shorten with age and may be a marker of age-dependent chronic cardiovascular diseases. Considered in this brief review was the role of telomeres in the development of cardiovascular diseases and the possibility of using relative telomere length as a diagnostic indicator was analyzed.