

Роль генетических факторов (биологии теломер хромосом) в кардиореабилитации

Аронов Д. М., Драпкина О. М., Бубнова М. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Кардиореабилитация (КР) — один из эффективных видов медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В то же время выбор наиболее эффективных методов КР для конкретного пациента остается проблемой. Все большее число исследований посвящается применению генетических методов исследования здоровья человека. Особое внимание привлекает метод определения длины теломер хромосом. Цель обзора — анализ литературы, посвященной различным исследованиям о значимости оценки состояния теломер хромосом для характеристики здоровья человека и выбора эффективных методов КР. В статье обсуждаются вопросы, касающиеся связи длины теломер хромосом с кардиоваскулярными факторами риска, типом питания и психологическим статусом человека; дается оценка эффективности различных видов физических тренировок на генетическом уровне. При подготовке обзора проводился поиск публикаций в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. При подготовке литературного обзора был проведен анализ публикаций за последние 14 лет. Представленные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения

и эффективного использования одного из генетических факторов защиты теломер хромосом в КР.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, кардиоваскулярные факторы риска, кардиореабилитация, физические тренировки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/04-2022

Рецензия получена 29/04-2022

Принята к публикации 07/05-2022



Для цитирования: Аронов Д. М., Драпкина О. М., Бубнова М. Г. Роль генетических факторов (биологии теломер хромосом) в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3272. doi:10.15829/1728-8800-2022-3272. EDN QWHRVM

Role of genetic factors (biology of telomeres) in cardiac rehabilitation

Aronov D. M., Drapkina O. M., Bubnova M. G.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Cardiac rehabilitation (CR) is one of the effective healthcare types for cardiovascular patients. At the same time, the choice of the most effective CR methods for a particular patient remains a problem. An increasing number of studies are devoted to the application of genetic methods for studying human health. Particular attention is drawn to determining the telomere length. The review purpose was to analyze the literature on various studies on the significance of assessing the chromosome telomeres for characterizing human health and choosing effective CR methods. The article discusses issues related to the relationship between the telomere length and cardiovascular risk factors, dietary pattern, and psychological status of a person. We also assessed the effectiveness of various exercise types at the genetic level. In preparing the review, publications over the past 14 years were searched in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY, and Google Scholar databases. The presented facts indicate the need for further study and effective use of one of the genetic factors protecting chromosome telomeres in CR.

Keywords: telomeres, telomerase, cardiovascular risk factors, cardiac rehabilitation, physical training.

Relationships and Activities: none.

Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942.

*Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Received: 11/04-2022

Revision Received: 29/04-2022

Accepted: 07/05-2022

For citation: Aronov D. M., Drapkina O. M., Bubnova M. G. Role of genetic factors (biology of telomeres) in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3272. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3272. EDN QWHRVM

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 752-21-86

[Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Генетические факторы, включая биологию теломер (длину теломер и активность теломеразы) хромосом, дают возможность более полно охарактеризовать здоровье человека и осуществлять прогноз его изменения в будущем.

Что добавляют результаты исследования?

- Предоставленные сведения на сегодняшний день являются хорошим подспорьем для дальнейшего изучения и эффективного использования генетических факторов защиты теломер хромосом для выбора наиболее оптимальных методов/технологий кардиореабилитации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genetic factors, including the biology of telomeres (telomere length and telomerase activity), make it possible to more fully characterize human health and predict its future changes.

What might this study add?

- The current information is useful for further study and effective use of genetic factors protecting chromosome telomeres to select the most optimal methods/technologies for cardiac rehabilitation.

Удивительны загадки природы, но, все же, они постижимы. В частности, речь пойдет о теломерах хромосом в связи с проблемой старения и изнашивания организма из-за утрачиваемых теломер. Теломеры — это концевые некодирующие фрагменты линейной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящие из повторяющихся нуклеотидных последовательностей, с которыми связаны специфические белки. Они помогают стабилизировать хромосомы, поддерживая их целостность и предотвращая их деградацию, слияние и аномальную рекомбинацию нитей ДНК. Причиной укорочения теломер может быть окислительный стресс и связанные с ним состояния, например хроническое воспаление, что, в конечном итоге, способствует репликативному старению клеток.

Недавние исследования показали, что некодирующая часть генома играет ключевую роль в генетическом программировании и регуляции генов при развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Около 99% генома человека не кодируют белки, но транскрипционно они активны, представляя широкий спектр некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК). Некодирующие РНК определяются как новые регуляторы факторов риска (ФР) ССЗ и функций клеток и, таким образом, являются важными кандидатами для улучшения диагностики и оценки прогноза. Некодирующие РНК могут стать новыми терапевтическими средствами. В последние годы продвинулась разработка препаратов на основе РНК-интерференции для заболеваний соматической и инфекционной природы. Новаторским явилось создание первого пре-

парата на основе РНК-интерференции, подавляющего синтез транстиретина и предназначенного для лечения амилоидоза сердца [1].

Особый интерес вызывает определение значимости состояния теломер хромосом в выборе наиболее эффективных методов/технологий кардиореабилитации (КР). Окончательно не ясна роль биологии теломер (их длины и активности теломеразы) хромосом в предопределении протективных эффектов применяемых реабилитационных вмешательств, например, с целью коррекции характера питания и психологических факторов, повышения физической активности (ФА) и физической работоспособности пациента. Использование генетического подхода, в итоге, позволит индивидуализировать предоставляемую пациентам кардиореабилитационную помощь.

Цель обзора — анализ литературы, посвященной различным исследованиям о значимости оценки состояния теломер хромосом для характеристики здоровья человека и выбора эффективных методов КР.

Материал и методы

Проводился поиск публикаций в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам (на русском и английском языках): теломеры, теломераза, кардиоваскулярные ФР, кардиореабилитация, физические тренировки (ФТ); telomeres, telomerase, cardiovascular risk factors, cardiorehabilitation, physical training, physical exercise. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полный текст в доступе. При подготовке литературного обзора был проведен

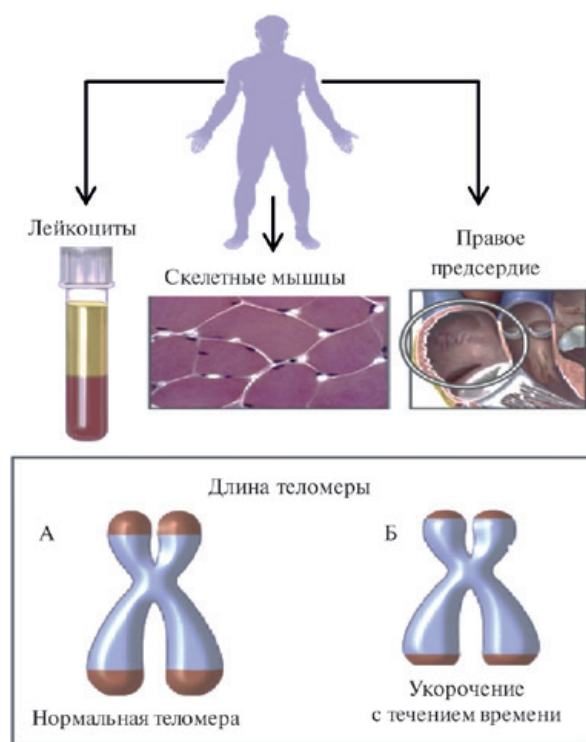


Рис. 1 Длина теломер лейкоцитов у здорового (А) и больного (Б) человека. Адаптировано из [2].

Примечание: в верхней части представлены образцы тканей тела (кровь в пробирке, скелетные и сердечные мышцы).

анализ публикаций за последние 14 лет, начиная с 2008г. Дата последнего поиска — 20 января 2022г.

Результаты

Общепризнано, что состояние теломер хромосом человека — важная характеристика его здоровья. Для восстановления утраченных фрагментов теломер существует фермент теломераза, синтезирующий теломерную ДНК на концах хромосом с использованием своего компонента РНК в качестве матрицы (рисунок 1) [2]. В верхней части рисунка 1 представлены образцы тканей тела (кровь в пробирке, скелетные и сердечные мышцы); в нижней части рисунка — хромосомы (рис. 1, А и Б) с теломерами на концах: на фрагменте А изображена теломера хромосомы здорового человека, которая больше по величине, чем теломера хромосомы больного человека (фрагмент Б). Более подробная схема теломер представлена на рисунке 2, состоящем из трех фрагментов (А, Б, В) [3]. На фрагменте А рисунка 2 представлена последовательность репликации теломер: в процессе клеточных делений теломеры укорачиваются из-за неспособности ДНК-полимеразы синтезировать дочернюю отставшую цепь с самого конца. Эта отставшая цепь ДНК реплицируется короткими участками — фрагментами Оказаки, синтез которых начинается с РНК-прайма, впоследствии

замещающегося соответствующей последовательностью ДНК. При высокой активности теломеразы в делящихся клетках поддерживается баланс между удлинением и укорачиванием теломер (фрагмент Б рисунка 2), а при ее недостаточной активности — этот баланс нарушается (фрагмент В рисунка 2), что ведет к прекращению деления клеток из-за старения, нестабильности генома, нарушения функций митохондрий, провоспалительных и онкогенных факторов.

С каждым клеточным делением теломеры становятся короче на 1-200 нуклеотидов. После того как теломеры уменьшаются в размерах до критической длины, их регенеративная способность резко ограничивается и защитный эффект теломерной ДНК полностью теряется вследствие прекращения клеточного цикла или апоптоза, что ведет к старению клеток.

Короткие теломеры в тканях и клетках человека связаны с повышенной нестабильностью генома, тканевой и клеточной дисфункцией, содействующей развитию атеросклероза и подавлению функций сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что укороченная длина теломер лейкоцитов может рассматриваться в качестве нового биомаркера заболеваний, связанных с возрастом, [4] и нового независимого ФР смерти [5]. Целью метаанализа, включавшего 15 когортных исследований и 12 исследований “случай-контроль”, было изучение связи между длиной теломер лейкоцитов и сердечно-сосудистыми осложнениями [4]. Уменьшение длины теломер лейкоцитов на 1 стандартную единицу увеличивало риск развития инсульта на 21% (отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-1,37), инфаркта миокарда — на 24% (ОШ 1,24; 95% ДИ: 1,04-1,47) и сахарного диабета 2 типа — на 37% (ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,10-1,72). В то же время сообщения о связи укороченной длины теломер лейкоцитов с кардиометаболическими исходами в литературе противоречивы [2].

В исследовании “Bruneck” Study (2009) изучалась выживаемость лиц ≥ 60 лет (125 мужчин + 125 женщин) и изменение длины их теломер за десять лет (1995-2005гг) [6]. Это уникальное и, возможно, единственное исследование. Длину теломер исследуемых сравнивали с длиной теломер референсного гена ($S=36B4$), рассчитывая значение отношения: теломеры исследуемых/число копий референсного гена $S=36B4$. За период исследования умерло 159 человек. Теломеры обследуемых между возрастом 45-85 лет за 10 лет потеряли 455 пар азотистых оснований (единиц измерения длины теломер). Умершие имели достоверно более короткие теломеры, чем выжившие (0,98 vs 1,40; $p<0,001$). Следует отметить, что уровень ФА выживших был значительно выше, чем у умерших. Авторы заявляют, что полученные в исследовании результаты поддерживают

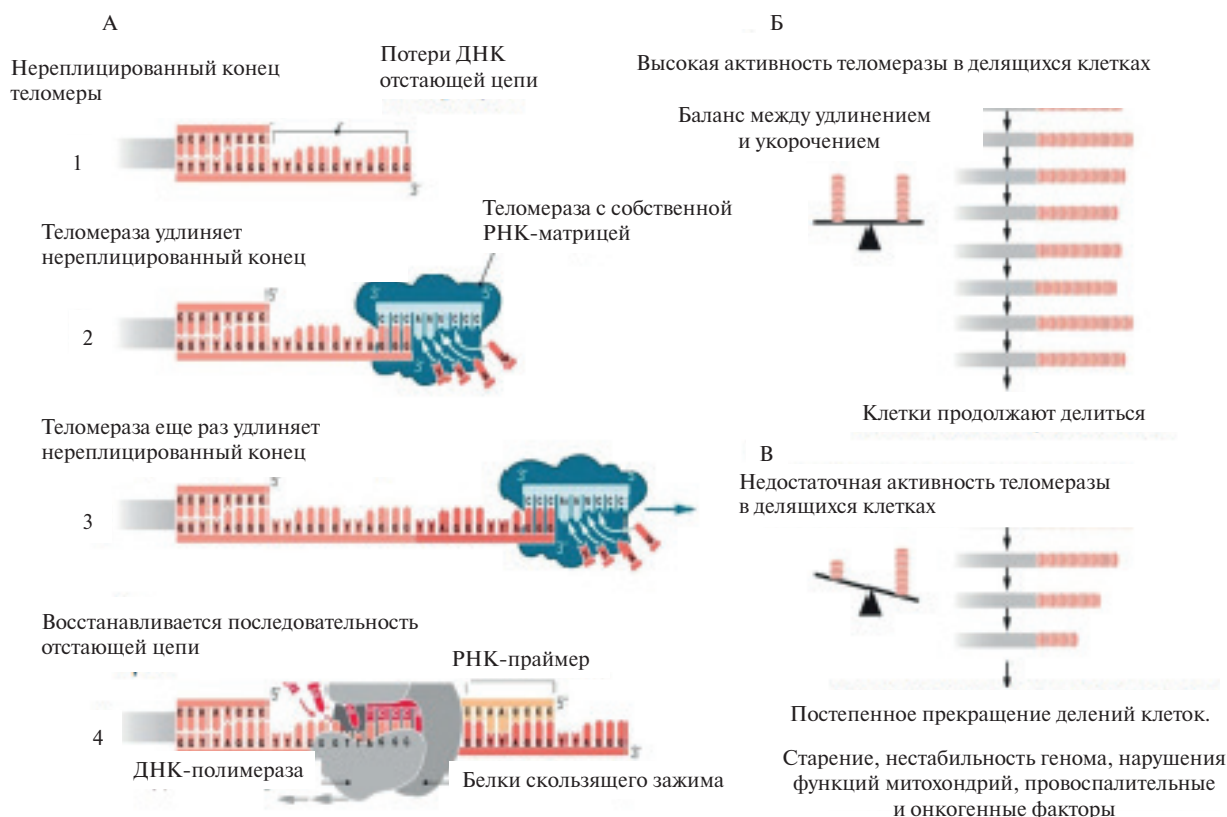


Рис. 2 Схема восстановления недостающих теломер на конце хромосомы: *А* — нереплицированный конец теломеры, *Б* — высокая активность теломеразы в делящихся клетках, *В* — недостаточная активность теломеразы в делящихся клетках. Адаптировано из [3].

гипотезу о том, что укорочение теломер хромосом следует рассматривать в качестве маркера смерти у пожилых людей.

Исследование длины теломер хромосом у людей преимущественно проводилось в лейкоцитах. Однако, эти данные не могут быть отнесены к другим тканям. Daniali L, et al. сопоставляли длину теломер хромосом в различных тканях: лейкоцитах, скелетных мышцах, коже и подкожно-жировой клетчатке у 87 взрослых лиц (в возрасте 19-77 лет) [7]. В лейкоцитах теломеры оказались самыми короткими, а в мышцах — самыми длинными. Примечательно, что скорость укорочения теломер была одинакова во всех четырех тканях. Авторы делают вывод, что различия в длине теломер между пролиферативными (кровь и кожа) и минимально пролиферативными тканями (мышцы и жир) устанавливаются в раннем возрасте, тогда как во взрослом состоянии стволовые клетки четырех тканей реплицируются с одинаковой скоростью. Есть и другие доказательства, указывающие на то, что с возрастом укорочение теломер во всех соматических тканях происходит с почти одинаковой скоростью, включая и ткани с низким уровнем пролиферации (например, сердце) [8].

Длина теломер — важный параметр пролиферативного потенциала клеток и тканей. Известно, что

некоторые типы клеток сердца взрослого человека могут регенерироваться и становятся пролиферативными. Так, сердца новорожденных мышей способны полностью регенерироваться после частичной хирургической резекции или индуцированного инфаркта миокарда. Способность сердца человека к регенерации быстро теряется в первую неделю постнатальной жизни одновременно с массивными изменениями в экспрессии генов сердечной ткани. Кроме того, с возрастом регенеративная способность сердца снижается, а мутационная нагрузка сердечных клеток, наоборот, увеличивается, что приводит к нестабильности генома и дисфункции тканей. Итак, возраст и старение отрицательно влияют на сердце, заставляя исследователей искать способы замедления, предотвращения или обращения вспять возрастных изменений в сердечной ткани.

Длина теломер хромосом и кардиоваскулярные ФР

Успешная профилактика ССЗ связана с выбором здорового образа жизни (отказом от курения, снижением массы тела и поддержанием ФА). Давно признанные положительные эффекты регулярных физических упражнений в виде снижения артериального давления, уровня холестерина, частоты сердечных сокращений и улучшения состояния сосудов — лучшие факторы возрастного благополучия. Хотя неизвестно, в какой степени эти данные

могут быть перенесены на индивидуальный уровень.

По данным Song Z, et al. (2010) причиной прогрессирующего укорочения теломер хромосом у человека может быть не только старение, но и традиционные поведенческие ФР (курение, избыточный вес, недостаточная ФА) [9]. Кардиоваскулярные ФР независимо от старения через активацию воспалительного процесса и окислительного стресса могут отрицательно влиять на биологию теломер, сокращая их длину, вызывая дисфункцию теломер и повреждение теломерной ДНК [9, 10]. Напротив, регулярные физические упражнения независимо от возраста снижают экспрессию биомаркеров повреждения ДНК в крови. При этом доказано наличие отрицательной корреляции экспрессии биомаркеров повреждения ДНК с длиной теломер в Т-лимфоцитах периферической крови. Иначе говоря, и старение, и образ жизни влияют на накопление повреждений ДНК при старении человека [9].

Установлено, что длина теломер хромосом больше у молодых и у лиц старшего возраста, ведущих активный образ жизни и поддерживающих хорошую физическую форму (в эту категорию не входят лица пожилого и старческого возраста) [10]. Очевидно, что протективные факторы (регулярные физические упражнения, прием статинов и др.) способны повышать активность теломеразы и поддерживать длину теломер хромосом.

Dankel SJ, et al. (2017) изучили 6 взаимоисключающих групп людей [11]: 1-я группа — человек активный с нормальным весом в настоящий момент обследования и 10 лет назад; 2-я группа — человек малоподвижный с нормальным весом в момент обследования и 10 лет назад; 3-я группа — человек активный, но с избыточным весом/ожирением сейчас, но не 10 лет назад; 4-я группа — человек активный с избыточным весом/ожирением в настоящий момент обследования и 10 лет назад; 5-я группа — человек, ведущий малоподвижный образ жизни с избыточным весом/ожирением сейчас, но не 10 лет назад; 6-я группа — человек малоподвижный с избыточным весом/ожирением сейчас и 10 лет назад. “Избыточный вес/ожирение” классифицировали при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м².

Авторы использовали данные “Национального исследования здоровья и питания” (NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey) за период 1999–2002 гг., когда оценивалась длина теломер лейкоцитов (n=4881 в возрасте 36–85 лет). Участникам исследования задавали вопросы о ФА в свободное время в течение последних 30 сут.; данные были закодированы в 48 видах деятельности, включая 16 видов спорта, 14 занятий, связанных с физическими упражнениями, и 18 занятий, связанных с отдыхом. При этом участников просили

указать частоту занятий и среднюю продолжительность одного занятия.

Сильной стороной этого исследования является большая репрезентативная выборка, которая очень важна для изучения длины теломер лейкоцитов. Исследователи установили, что при отсутствии ФА у лиц выявлялась более короткая длина теломер лейкоцитов (группы 2, 5 и 6) по сравнению с физически активными (группы 1 и 3). Единственной группой физически активных людей с короткими теломерами лейкоцитов оказались лица с избыточным весом/ожирением при последнем обследовании и 10 лет назад (группа 4). Таким образом, в национальной репрезентативной выборке взрослых США установлена способность ФА предотвращать вредное воздействие избыточного веса/ожирения на сокращение длины теломер лейкоцитов. В то же время ФА не в состоянии смягчить негативные последствия длительного (≥ 10 лет) периода избыточного веса/ожирения.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, показавших отрицательное влияние сидячего образа жизни и положительное влияние ФА на длину теломер лейкоцитов. Предотвращение укорочения теломер лейкоцитов посредством регулярной ФА можно объяснить повышением уровня антиоксидантной защиты нуклеотидных последовательностей ДНК теломер от повреждения, которое, как считается, происходит в результате окислительного стресса.

В другом исследовании у лиц (n=194) с ожирением (ИМТ 30–45 кг/м²) изучали влияние потери веса на длину их теломер [12]. Пациентов рандомизировали в две группы: для участия в 5,5-мес. программе похудения (n=100) или без него (n=94). Длину теломер оценивали исходно, через 3, 6 и 12 мес. в популяции моноклеарных клеток периферической крови, а также в гранулоцитах, Т- и В-лимфоцитах. Потерей веса признавалось уменьшение ИМТ на 5–10%. Предполагалось, что большая потеря веса тела и ее сохранение в дальнейшем будут связаны с удлинением теломер. Действительно, у всех участников исследования поддержание достигнутой потери веса не менее чем на 10% в течение 12 мес. сочеталось с удлинением теломер в моноклеарных клетках крови (b=239,08; 95% ДИ: 0,92–477,25; p=0,049), в CD8+ (b=417,26; 95% ДИ: 58,95–775,57; p=0,023) и в гранулоцитах (b=191,56; 95% ДИ: -4,23–387,35; p=0,055) с учетом исходной длины теломер. Сохранение потери веса на $\geq 5\%$ через 12 мес. также было связано с более длинными теломерами клеток крови (b=163,32; 95% ДИ: 4,00–320,62; p=0,045) после учета исходной величины теломер. Таким образом, у лиц с ожирением потеря веса на $\geq 10\%$ и её сохранение в дальнейшем может привести к удлинению теломер хромосом. Отчасти этот факт объясняют улучшением иммунной и метаболической функций ор-

ганизма, содействующих благополучному и продолжительному старению.

Интересным оказалось оригинальное исследование биологии теломер хромосом у 959 человек с интервалом в 10 лет авторов Nordfjall K, et al. (2009) [13]. Исследуемые были членами нескольких поколений 13 семей. Авторы подтвердили уменьшение длины теломер лейкоцитов с возрастом ($r = -0,161$; $p < 0,001$). Тем не менее, примерно у одной трети людей наблюдалась стабильно повышенная длина теломер в течение десятилетия. При этом снижение функциональной активности теломер с течением времени произошло в большей степени в семьях, члены которых имели более длинные теломеры в молодом возрасте ($r = -0,691$; $p < 0,001$). Иначе говоря, скорость истощения активности теломер оказалась более заметной у лиц с первоначально длинными теломерами. Эти полученные научные факты нуждаются в дальнейшей проверке.

В противоположность другим сообщениям об аномальной длине теломер при диагностике различных злокачественных новообразований, исследователи Nordfjall K, et al. (2009) не обнаружили никакой связи между индивидуальной скоростью истощения теломер и развитием опухоли [13]. Собранные данные убедительно свидетельствуют о том, что механизм поддержания длины теломер действует *in vivo* и *in vitro*, обеспечивая защиту коротких теломер. Активная теломераза помогает даже очень коротким теломерам функционировать. Авторы считают, что их результаты могут поставить под сомнение гипотезу о том, что индивидуальная длина теломер может предсказать возможную продолжительность жизни или риск развития опухоли.

Оценка эффективности различных видов физических тренировок (ФТ) на генетическом уровне

Понимание того, что длина теломер в сердечной ткани может регулироваться под влиянием ФТ и, что есть цикл физических упражнений, приводящий к кардиозащитному фенотипу, является важным в сохранении здоровья людей.

Исследование Marques A, et al. (2020) было направлено на изучение связи между тренированностью кардиореспираторной системы и длиной теломер хромосом лейкоцитов [14]. В системный анализ включались перекрестные, проспективные и экспериментальные исследования (всего 20). В 16 (80%) исследованиях сообщалось, что высокий уровень кардиореспираторной тренированности был связан с увеличением длины теломер хромосом (однако, это не касалось молодых людей). Очевидно, что регулярные ФТ, улучшающие кардиореспираторную подготовку, могут регулировать длину теломер у людей среднего и пожилого возраста, замедляя темпы клеточного старения.

Botha M, et al. (2012) сравнивали длину теломер хромосом в клетках гипокампуса мозга у 4-х групп

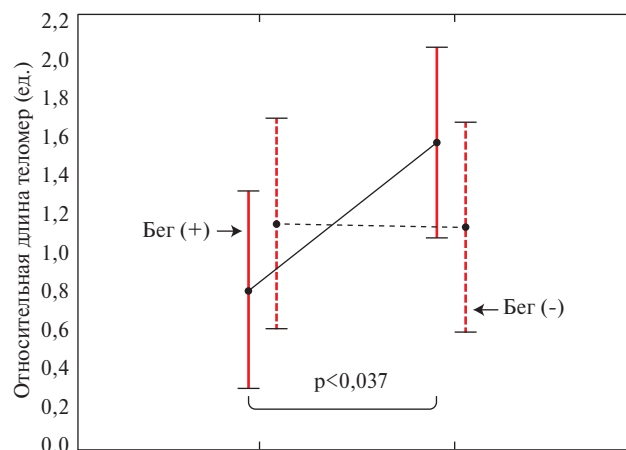


Рис. 3 Влияние отлучения крыс от родительницы и вынужденного бега на длину теломер хромосом крыс. Адаптировано из [14].

крысят Sprague-Dawley мужского пола в возрасте до 50 дней [15]: 1 группа — крысята, не отлученные от самки и не подвергавшиеся ФТ; 2 группа — крысята, не отлученные от самки и подвергшиеся ФТ бегом; 3 группа — крысята, отлученные от самки и не подвергавшиеся ФТ; 4 группа — крысята, отлученные от самки и подвергавшиеся ФТ бегом. Установлено, что у молодых крыс, не живущих с самкой и не занимавшихся ФТ, обнаруживалась дисфункция гипокампуса как следствие отделения от самки и стресса. Такой эффект не наблюдался у крысят, подверженных вынужденному бегу. Предполагают, что память о повторяющемся стрессе в виде вынужденного бега способствует сохранению гипокампуса и его функции, а также содействует удлинению теломер хромосом (рисунок 3).

Крысята, отделенные от матерей, не показали особых отличий ни в уровне тревожности, ни в показателях памяти по сравнению с крысами, жившими с самками в возрасте до 49 дней. У тренировавшихся крысят наблюдали повышенную тревожность в тот день, когда их вынимали из клеток с прикрепленными беговыми колесиками, а также изучали влияние обучения и распознавания по сравнению с нетренирующимися крысами. Теломеры хромосом в тканях гипокампуса и префронтальной коры мозга у крысят, отлученных от матери, были длиннее, чем у не разлученных и не бегавших крысят ($p < 0,03$).

Международный опыт показывает, что любые аэробные тренирующие физические нагрузки (ФН), как правило, эффективны. Малоэффективными считаются статические (анаэробные, резистивные) ФН, т.е. силовые нагрузки, связанные с преодолением сопротивления — подъем, удержание, проталкивание груза. В сравнении с динамическими (аэробными) ФН они слабее воздействуют на показатели ишемии миокарда (продолжительность ФН при велоэргометрической пробе), ней-

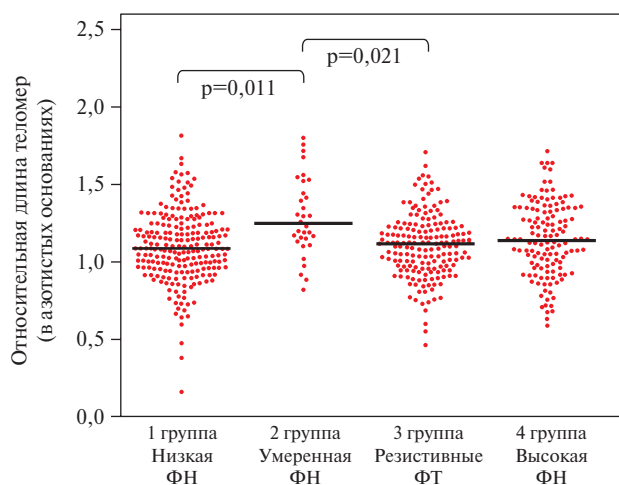


Рис. 4 Относительная длина теломер хромосом у лиц, выполняющих регулярную ФН разного уровня и вида. Адаптировано из [18].

тральны по отношению к частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления и липидов крови, ударному объему и сердечному выбросу [16]. Единственное преимущество резистивных ФН перед аэробными нагрузками, заключается, например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности в возможном предупреждении прогрессирования кахексии, благодаря активации митохондриальной функции мышц. Следует подчеркнуть локальный эффект резистивных ФН (действие только на тренируемую мышцу или группу мышц) [16, 17].

На рисунке 4 представлены сведения о теломерах хромосом лейкоцитов 4 групп лиц ($n=815$), занимавшихся регулярными ФН разного уровня интенсивности и вида: 1 группа — ФН низкой интенсивности, 2 группа — ФН умеренной интенсивности, 3 группа — резистивные (анаэробные) ФН, 4 группа — ФН высокой интенсивности (исследование BASE-II — Berlin Aging Study II) [18]. ФН в 1, 2 и 4 группах носили аэробный (динамический) характер. Длина теломер хромосом в исследовании измерялась числом двойных пар азотистых оснований. Считается, что чем меньше пар азотистых оснований теломер хромосом, тем короче жизнь человека.

Наибольшая длина теломер хромосом выявлялась у лиц 2 группы, где применялась аэробная ФН умеренной интенсивности. У лиц 1 группы, напротив, имелась самая короткая длина теломер, хотя они регулярно выполняли аэробную ФН, но, к сожалению, низкой интенсивности. Удивительна судьба лиц 4 группы, у которых определялась короткая длина теломер на фоне регулярного выполнения ими аэробной ФН высокой интенсивности. В данном случае играет роль перебор высокого уровня аэробной ФН. Такие же короткие теломеры хромосом обнаруживались и у лиц, выполнявших

резистивные ФН, которые проводятся в условиях уменьшения содержания кислорода (в анаэробных условиях).

Таким образом, в рамках генетического исследования установлено, что аэробные ФН умеренной интенсивности относятся к наиболее эффективным в поддержании длины теломер хромосом. В этой связи можно ожидать, что у лиц, регулярно выполняющих регулярную ФН умеренной интенсивности (в пределах 50-70% от максимальной переносимости ФН), в отличие от других будет более благоприятный и прогноз.

Arsenis NC, et al. (2017) [19] представили схему взаимоотношений между состоянием длины теломер хромосом человека, эндогенными факторами и экзогенными воздействиями — ФН/ФТ. На рисунке 5 авторы выделяют факторы, как положительно воздействующие на состояние теломер и оберегающие их от уменьшения длины: “Активность теломеразы” (клетка 1), “Сателлитные клетки” (клетка 2), так и отрицательно действующие: “Окислительный стресс” (клетка 3), “Воспаление” (клетка 4).

Достаточно высокая активность теломеразы поддерживает благополучие теломер хромосом через разные механизмы: повышение активности фактора повторных связываний теломер2 (ФПСТ2) (клетка 6), под влиянием которого восстанавливается последовательность отстающей цепи; подавление активности белка P16 (клетка 6), усиливающего воспаление.

Сателлитные клетки, являясь предшественниками скелетных мышечных клеток, стимулируют рост общей мускулатуры. В ответ на повреждение мышц регенерация сателлитных клеток усиливается. К 70 годам жизни у малоподвижных людей теряется около 70% мышечной ткани. Именно возросшая активность сателлитных клеток при ФТ может быть тем механизмом, посредством которого ФА сохраняет скелетные мышцы у пожилых или травмированных лиц [20]. Этот же механизм реализуется и в кардиомиоцитах после их повреждения.

Такие факторы как хроническое воспаление и окислительный стресс отрицательно влияют на организм человека, усиливая различные патологические процессы вплоть до разрыва оболочки нестабильной бляшки, вслед за которым развивается острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда. Также определено их отрицательное воздействие на систему теломера-теломеразы. В противоположность этому, подавление процесса воспаления снижает оборот лейкоцитов (клетка 8), выработку тканевого фактора некроза опухоли- α (ТФНО- α) и повышает активность теломеразы (клетка 12). Функциональная активность теломер улучшается на фоне подавления окислительного стресса и выработки активных форм кислорода

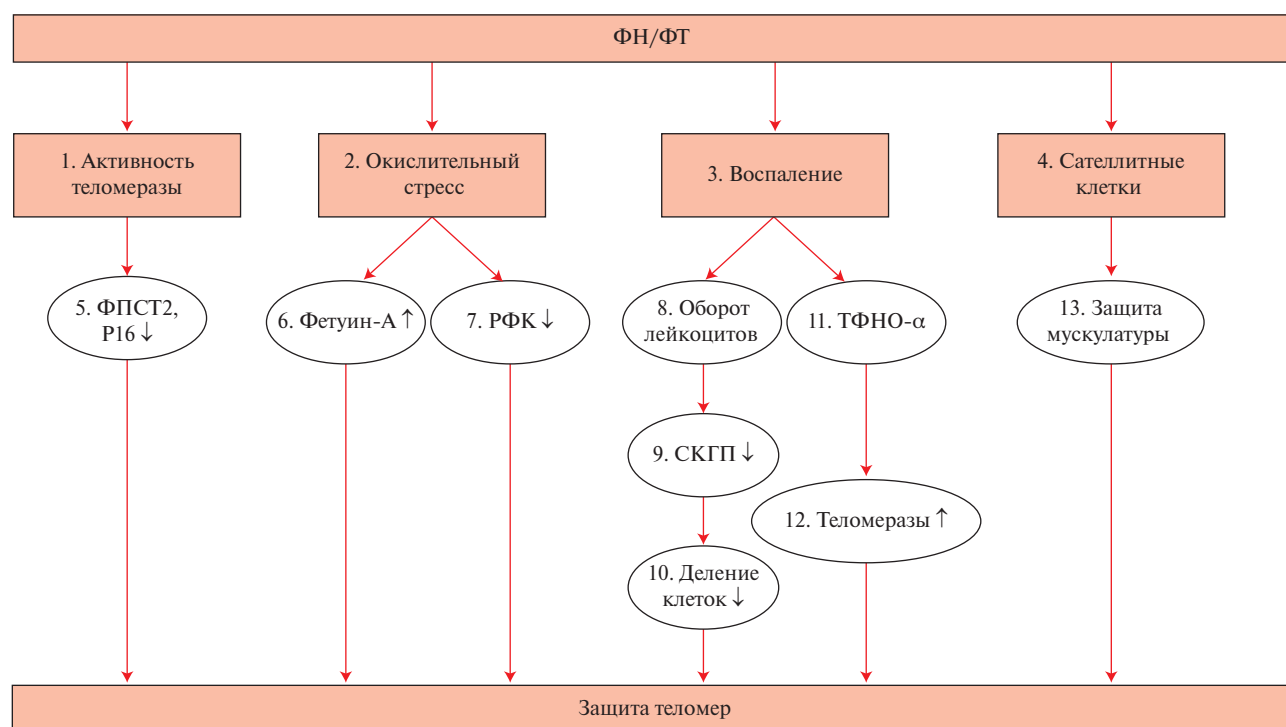


Рис. 5 Механизмы влияния ФН/ФТ на теломеры хромосом. Адаптировано из [19].

Примечания: РФК — реактивные формы кислорода, СКГП — стволовые клетки гемопоэза, ТФНО-α — тканевой фактор некроза опухоли-α, ФПСТ2 — фактор повторного связывания теломер2.

(АФК) (клетка 7). При этом стимулируется активность фетуина-А (Fetuin-A) (клетка 6). Этот белок пока числится среди недостаточно изученных. Тем не менее, известно, что он обладает разносторонними свойствами: как сильными отрицательными, так и умеренными положительными.

С одной стороны, фетуин-А повышает инсулинорезистентность, стимулирует воспалительный процесс, усиливает метаболическую дисрегуляцию, содействует развитию сахарного диабета, ожирения и ССЗ [21]. Подобные эффекты выявлены у разных лабораторных животных и у человека. С другой стороны, фетуин-А, подавляя образование АФК, выполняет противовоспалительную роль при инфекциях и ранениях [22]. Также известна роль фетуина-А в предотвращении и регрессии патологического обызвествления. Организм мышей, лишенных фетуина-А, подвергается тотальной кальцификации [21]. Баланс между этими двумя противоположными функциями фетуина-А может быть обусловлен метаболической средой или патофизиологическими процессами. Роль белка фетуина-А с разнообразными отрицательными и положительными свойствами привлекает внимание специалистов, в первую очередь, в предупреждении отрицательных эффектов.

ФН в быту и на производстве, а также целенаправленные ФТ могут оказать как протективное, так и отрицательное влияние на состояние теломер. Это

зависит не только от вида и интенсивности ФН, но и от степени снижения активности теломеразы, выраженности окислительного стресса, наличия воспаления и уменьшения количества сателлитных клеток крови, влияющих на гемопоэз. Воздействуя на перечисленные выше факторы, умеренные ФТ динамического характера противодействуют отрицательным влияниям на состояние теломер и осуществляют их защиту через механизмы: повышения активности теломеразы, что приводит к достраиванию участков теломер после их укорачиваний; подавления окислительного стресса за счет связывания АФК и повышения активности транспортных белков крови; уменьшения выраженности процесса воспаления вследствие замедления оборота лейкоцитов и снижение выработки ТФНО-α; стимуляции сателлитных клеток, способствуя активации и росту стволовых клеток, превращающихся в мышечные, сердечные и другие клетки.

Роль фактора питания при КР

Употребление здоровой диеты содействует долголетию за счет более медленного старения клеток. В исследовании “Здоровье, Питание и Тренировки для долгой жизни” (WELL — The Wellbeing, Eating and Exercise for a Long Life) изучалась связь между тремя показателями качества диеты и длиной теломер у пожилых мужчин и женщин, проживающих в Австралии (штат Виктория) [23]. Взрослые лица в возрасте 57-68 лет (n=679), участвовавшие

в австралийском исследовании, заполняли почтовый опрос, включающий 111 пунктов вопросника о частоте приема и качестве питания в 2012г. Качество пищи оценивалось по трем показателям: “Индексу диетических рекомендаций (Dietary Guideline Index)”, “Показателю пищевых продуктов (Recommended Food Score)” и “Показателю средиземноморской диеты (Mediterranean Diet Score)”. Относительная длина теломер хромосом измерялась методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применялся метод линейной регрессии с поправкой на ковариаты. После корректировки на возраст, пол, образование, курение, ФА и ИМТ не удалось выявить какие-либо значимые связи между качеством диеты и относительной длиной теломер хромосом. Очевидно, требуются дальнейшие продолжительные исследования в этой пожилой популяции.

Garcia-Calzon S, et al. (2015) [24] исходили из допущения, что пищевой режим может влиять на воспалительный процесс у лиц с высоким кардиоваскулярным риском ($n=520$; из них 45% мужчин; средний возраст $67,0 \pm 6,0$ лет). Объективно это предполагалось подтвердить генетическим методом — изменениями длины теломер хромосом человека. Характер питания оценивали с помощью пищевых вопросников, включающих 137 вопросов. В результате было установлено, что длинные теломеры хромосом наблюдались у лиц, придерживающихся средиземноморского типа питания с низким “пищевым индексом воспаления” ($p=0,012$). Скорость укорочения теломер у лиц с высоким “пищевым индексом воспаления” была в 2 раза больше по сравнению с лицами с низким “пищевым индексом воспаления” ($p<0,025$). Авторы считают, что высокий “пищевой воспалительный индекс” — одна из причин более быстрого укорочения теломер хромосом человека. Они указывают на возможность управления этим пищевым индексом для замедления скорости укорочения теломер хромосом.

Tucker LA (2018) [25] исследовал влияние потребления растительных волокон и длину теломер лейкоцитов на процесс старения в выборке исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) из 5674 взрослых американцев. Потребление клетчатки изучали в течение 24-часового наблюдения, а длину теломер хромосом — методом количественной ПЦР. В целом взрослые люди в США потребляли мало клетчатки, в среднем 6,6 г на 1000 ккал, что вдвое меньше рекомендуемой “Руководством по питанию для американцев”. С учетом возраста, пола, расы, условий проживания зависимость между потреблением клетчатки на 1000 ккал и длиной теломер была линейной ($F=9,5$; $p=0,0045$). Прирост на 1 г потребления клетчатки на 1000 ккал удлиняет теломеры хромосом на 8,3 пары азотистых оснований (единиц длины тело-

мер). По результатам подсчетов увеличение потребления клетчатки на 10 г на 1000 ккал будет удлинять теломеры на 83 пары азотистых оснований. В среднем, это может сократить биологический возраст на 5,4 года. После поправки на пол, возраст, расу, статус курения, ИМТ, ФА, потребление алкоголя на каждые 10 г прироста клетчатки теломеры становились длиннее на 67 пар азотистых оснований ($F=7,6$; $p=0,0101$). Биологическая разница в старении между сравниваемыми группами составила около 4,3 лет. Таким образом, достаточное потребление растительной клетчатки удлиняет теломеры хромосом и снижает скорость биологического старения. Что может быть проще этой панацеи! В данном случае приучение жителей к дополнительному потреблению 10 г растительной клетчатки не такая тяжелая задача, как применение многих других существующих методов.

Длина теломер и психологические факторы

Длина теломер лейкоцитов связана с расой/этнической принадлежностью, полом, образованием и психосоциальными факторами, включая стресс и депрессию. В рамках многоэтнического многоцентрового исследования, объединяющего данные из 3 центров ($n=1510$), изучались основные ассоциации длины теломер лейкоцитов с психосоциальными факторами и расой/этнической принадлежностью (неиспаноязычными белыми, афроамериканцами и латиноамериканцами) [26]. Длина теломер лейкоцитов в исследовании измерялась с помощью Саузерн-блоттинга; статистические модели были скорректированы с учетом длины теломер лейкоцитов, возраста, пола, статуса рака. Более длинные теломеры хромосом имелись у лиц с афроамериканской (β (стандартная ошибка SE) $=0,09$ (0,04), $p=0,04$) и латиноамериканской этнической принадлежностью ($\beta=0,06$ (0,01), $p=0,02$) по сравнению с белыми неиспаноязычными гражданами. Длина теломер напрямую зависела от уровня образования ($\beta=0,06$ (0,02), $p=0,04$) и обратно — от выраженности стресса ($\beta=-0,02$ (0,003), $p<0,001$).

Starnino L, et al. (2021) [27] изучали влияние чувств “Враждебность” и “Защищенность” (имеется ввиду правильное ведение образа жизни) на длину теломер хромосом лейкоцитов, пол и состояние здоровья у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ССЗ. 1036 человек в возрасте $65,40 \pm 6,73$ лет с ИБС и без нее заполняли шкалу социальной желательности (защищенности) по Марлоу-Краун и шкалу враждебности Кука-Медли. Относительный размер теломер измеряли с помощью количественной ПЦР образцов тотальной геномной ДНК. В анализ иерархической регрессии теломер отдельно включали “Враждебность” и “Защищенность” с учетом соответствующих социально-демографических, поведенческих и медицинских ФР. Отдельные анализы проводились у 25 здоровых участни-

ков (контрольная группа). Самые короткие теломеры хромосом имели только женщины с чувством “Враждебности” ($\beta = -0,01$, $p = 0,006$). Более длинными теломерам обладали только пациенты с ИБС с чувством “Защищенности” по статусу данного заболевания ($\beta = -0,06$, $p = 0,049$). В то же время среди здоровых мужчин короткие теломеры выявлялись у менее враждебных ($\beta = -0,43$, $p = 0,049$) и более защищенных ($\beta = 0,52$, $p = 0,006$). Очевидно, что чувство “Враждебности” и “Защищенности” влияет на длину теломер хромосом в зависимости от пола и статуса здоровья. Следует добавить, что это исследование — одно из первых по данной теме. Предстоят дальнейшие исследования по оценке “Враждебности” и “Защищенности” у разных категорий людей и реакции теломер на эти ощущения.

Заключение

При подведении итогов литературного поиска было установлено появление новых доказательств важности изучения генетических факторов

и, в частности, состояния теломер хромосом (их длины и активности теломеразы). Опубликованные исследования указывают на то, что не только старение, но и образ жизни человека (ИМТ, ФА, характер питания, отрицательные эмоции) влияют на повреждение ДНК и длину теломер хромосом. Учитывая ограниченное число публикаций, посвященных оценке значимости генетических факторов в профилактике и реабилитации, необходимо продолжать научные исследования в этом направлении. В будущем важно изучить эффективность различных методов/технологий КР в зависимости от характеристик теломер хромосом человека, а также идентифицировать длину теломер хромосом и активность теломеразы в качестве параметров, позволяющих оценивать протективный эффект реабилитационных вмешательств.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Poller W, Dimmeler S, Heymans S, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39(29):2704-16. doi:10.1093/eurheartj/ehx165.
2. Yin H, Akawi O, Fox SA, et al. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(5):591-600. doi:10.1016/j.jacbts.2018.07.004.
3. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-8. doi:10.1126/science.aab3389.
4. D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, et al. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(1):82-90. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000485.
5. Ludlow AT, Roth SM. Physical activity and telomere biology: exploring the link with aging-related disease prevention. *J Aging Res*. 2011;2011:790378. doi:10.4061/2011/790378.
6. Ehrlenbach S, Willeit P, Kiechl S, et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1725-34. doi:10.1093/ije/dyp273.
7. Daniali L, Benetos A, Susser E, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun*. 2013;4:1597. doi:10.1038/ncomms2602.
8. Ludlow AT, Gratidao L, Ludlow LW, et al. Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle. *Exp Physiol*. 2017;102(4):397-410. doi:10.1113/EP086189.
9. Song Z, von Figura G, Liu Y, et al. Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell*. 2010;9(4):607-15. doi:10.1111/j.1474-9726.2010.00583.x.
10. Yeh J-K, Lin M-H, Wang C-Y. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):855-65. doi:10.1016/j.jacbts.2019.05.009.
11. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. The impact of overweight/obesity duration and physical activity on telomere length: An application of the WATCU paradigm. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):247-52. doi:10.1016/j.orep.2016.11.002.
12. Mason AE, Hecht FM, Daubenmier JJ, et al. Weight Loss Maintenance and Cellular Aging in the Supporting Health Through Nutrition and Exercise Study. *Psychosom Med*. 2018;80(7):609-19. doi:10.1097/PSY.0000000000000616.
13. Nordfjall K, Svenson U, Norrback K-F, et al. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent. *PLoS Genet*. 2009;5(2):e1000375. doi:10.1371/journal.pgen.1000375.
14. Marques A, Gouveira ER, Peralta M, et al. Cardiorespiratory fitness and telomere length: a systematic review. *J Sports Sci*. 2020;38(14):1690-7. doi:10.1080/02640414.2020.1754739.
15. Botha M, Grece L, Bugarth K, et al. The impact of voluntary exercise on relative telomere length in a rat model of developmental stress. *BMC Res Notes*. 2012;27(5):697. doi:10.1186/1756-0500-5-697.
16. Grafe K, Bendick P, Burr M, et al. Effects of resistance training on vascular and hemodynamic responses in patients with coronary artery disease. *Res Q Exerc Sport*. 2018;89(4):457-64.
17. Kwon HR, Han KA, Ku YH, et al. The effects of resistance training on muscle and body fat mass and muscle strength in type 2 diabetic women. *Korean Diabetes J*. 2010;34(2):101-10. doi:10.4093/kdj.2010.34.2.101.
18. Saßenroth D, Meyer A, Salewsky B, et al. Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life — Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One*. 2015;10(12):e0142131. doi:10.1371/journal.pone.0142131.
19. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-19. doi:10.18632/oncotarget.16726.
20. Kadi F, Ponsot E, Piehl-Aulin K, et al. The effects of regular strength training on telomere length in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):82-7. doi:10.1249/mss.0b013e3181596695.

21. Laughlin GA, Cummins KM, Wassel CL, et al. The association of fetuin-A with cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(19):1688-96. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.038.
22. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625-33. doi:10.2174/156652412800620039.
23. Milte CM, Russel AP, Ball K, et al. Diet quality and telomere length in older Australian men and women. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):363-72. doi:10/1007/s00394-016-1326-6.
24. García-Calzón S, Zalba G, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):897-904. doi:10.3945/ajcn.115.116863.
25. Tucker LA. Dietary Fiber and Telomere Length in 5674 U.S. Adults: An NHANES Study of Biological Aging. *Nutrients.* 2018;10(4):400. doi:10.3390/nu10040400.
26. Lynch SM, Peek MK, Mitra N, et al. Race, Ethnicity, Psychosocial Factors, and Telomere Length in a Multicenter Setting. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146723. doi:10.1371/journal.pone.0146723.
27. Starnino L, Dupuis G, Busque L, et al. The associations of hostility and defensiveness with telomere length are influenced by sex and health status. *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):2. doi:10.1186/s13293-020-00349-w.