

Геропротективные свойства статинов: влияние на активность теломеразы и длину теломер

О М Драпкина, Р Н Шепель

ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ, г. Москва

Резюме

Результаты клинических исследований, проведенных в последнее время, позволяют утверждать, что статины обладают рядом нелипидных (плейотропных) эффектов, среди которых особого внимания заслуживает способность замедлять скорость эрозии теломер и увеличивать активность теломеразы. Достоверно известно, что теломеры являются биологическим маркером старения. Таким образом, можно предположить, что статины являются потенциальными геропротекторами, т. к. эта группа препаратов, с одной стороны, оказывает влияние на общую смертность путем снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – замедляет старение, непосредственно воздействуя на его причину.

В настоящем обзоре проводится анализ исследований, свидетельствующих о связи между приемом статинов, скоростью укорочения теломер и активностью теломеразы.

Ключевые слова: статины, старение, теломеры, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания.

New pleiotropic effects of statins: implications for telomerase activity and telomere length

O M Drapkina, R N Shepel

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The results of clinical studies conducted in recent times, suggest that statins have a number pleiotropic effects, among which a special attention deserves the ability to slow the rate of telomere erosion and increase telomerase activity. It is known that telomeres are the biological marker of aging. Thus, it can be assumed that statins are potential geroprotectors, because this group of drugs is one side influencing the overall mortality by decreasing the risk of developing cardiovascular diseases, but on the other hand, slows down the aging process, influencing his cause.

The following review analyzes studies indicating that associative links between taking statins, the rate of telomere shortening and telomerase activity.

Keywords: statins, aging, telomeres, telomerase, cardiovascular diseases.

Введение

Благодаря своему гипохолестеринемическому и гиполипидемическому действию статины (3-гидрокси-3-метилглутарил ингибиторы редуктазы кофермента А и ГМГ-КОА-редуктазы) в настоящее время широко используются для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Многочисленные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о достоверном снижении общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при гиполипидемической терапии (ГЛТ) с использова-

нием статинов. Так, в исследовании JUPITER у лиц, принимавших 20 мг/сутки розувастатина, общая смертность через год снизилась на 20%, а сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, острого коронарного синдрома, реваскуляризации артерий за 5 лет наблюдения снизилась на 44% ($p=0,02$) [1]; в исследовании WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) у лиц, принимающих 40 мг/сутки правастатина, общая смертность от всех причин за 5 лет снизилась на 22%, собственно коронарная смертность – на 33% ($p=0,051$) [2]; в рандомизированном

двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) применение 20 мг/сутки симвастатина ассоциировалось со снижением риска общей смерти на 30% ($p=0,0003$), риска коронарной смерти на 42%, риска больших коронарных событий на 34% ($p<0,00001$) [3]; в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) на фоне диеты применение 40 мг/сутки правастатина снижало риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 24% ($p<0,001$), риск общей смертности – на 22% [4]; в рандомизированном открытом исследовании GREACE (the Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease

Evaluation) при приеме средней дозы аторвастатина 24 мг/сутки, общая смертность снизилась на 43%, коронарная смертность – на 47% [5].

Однако эффекты статинов значительно многообразнее, чем изменения, обусловленные их влиянием на холестеринный обмен. Детальное изучение свойств препаратов этой группы позволяет утверждать, что статины обладают рядом нелипидных (плейотропных) эффектов, которые отмечаются вслед за ингибированием синтеза промежуточных продуктов мевалоновой кислоты (см. табл. 1).

Среди плейотропных эффектов особого внимания заслуживает способность статинов замедлять скорость эрозии теломер и увеличивать активность

Таблица 1. Нелипидные (плейотропные) и гиполипидемические эффекты статинов [6, с дополнением]

1. Уменьшение дисфункции эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> – Сосудорасширяющее действие; – Сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия; – Антиишемическое действие; – Уменьшение патологической альбуминурии.
2. Антитромботический эффект	<ul style="list-style-type: none"> – Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек; – Способность предупреждать постоперационный тромбоз (АКШ).
3. Влияние на атерогенез	<ul style="list-style-type: none"> – Противовоспалительное действие; – Антипролиферативное действие; – Антиоксидантное действие; – Предупреждение атеросклероза; – Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек.
4. Другие кардиальные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> – Гипотензивный эффект; – Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка; – Снижение частоты отторжения трансплантата; – Профилактика рестеноза после перенесенной ангиопластики; – Антиаритмическое действие; – Предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана.
5. Влияние на другие органы и системы	<ul style="list-style-type: none"> – Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера; – Снижение риска развития остеопороза и переломов костей; – Снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней; – Снижение риска развития инфекционных заболеваний (пневмоний).

Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

теломеразы. Достоверно известно, что теломеры являются биологическим маркером старения [7]. Таким образом, можно предположить, что статины являются потенциальными геропротекторами, т.к. эта группа препаратов, с одной стороны, оказывает влияние на общую смертность путем снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – замедляет старение, непосредственно воздействуя на его причину.

Структура и функции теломер и теломеразы

Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, Г – гуанин) и специфических белков (комплекс shelterin и вспомогательные белки) [7]. Длина теломерного участка в соматических клетках у человека составляет от 5 000 до 15 000 пар нуклеотидов (п. н.) [8]. Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых: сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом [9], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [10], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [11], влияние на экспрессию генов [12], определение репликационного потенциала клетки [13] и многие другие.

В процессе репликации клеток из-за проблемы концевой репликации при каждом делении происходит укорочение теломер на 100–200 п.н., что приводит к прогрессирующему укорочению теломер. Когда длина теломер составляет менее 2 000 п.н., наступает резкое изменение метаболизма клетки, за которым следует ее гибель. Это влечет за собой морфологические и функциональные изменения, которые с возрастом приводят к снижению функций органов и систем.

Теломераза является единственным известным ферментом, который добавляет утрачиваемые теломерами при каждом делении клетки нуклеотидные последовательности ДНК [7]. Этот фермент синтезируется в цитоплазме и состоит из двух основных субъединиц, которые кодируются двумя различными генами. Половые и стволовые клетки имеют наибольшую теломеразную активность в течение всей жизни, в то время как в соматических клетках активность теломераз падает до нуля.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что существует ассоциативная связь между короткой длиной теломер и риском развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, ИМ, сахарного диабета, ожирения, как у детей, так

и у взрослых, инсульта, онкологических заболеваний и общей смертности [14–18]. В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на скорость укорочения теломер/активность теломеразы и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Влияние статинов на скорость укорочения теломер и активность теломеразы

Ряд исследований демонстрируют способность статинов ингибировать старение эндотелиальных клеток–предшественников (ЭКП) *ex vivo*. Как известно, ЭПК представляют собой популяцию клеток, обнаруживаемую в периферической крови, крови пуповины, костном мозге, сосудистой стенке, которые способны выделять специфические для клеток–предшественников и эндотелия маркеры (CD34, CD133, VEGF-R2 и др.). Эти клетки могут приобретать фенотип эндотелия, кардиомиоцита и гладкомышечной клетки и ускорять процессы неоваскуляризации и реэндотелизации, что играет важную роль при клеточной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в основе которых лежит ишемия органов и тканей. Число предшественников эндотелиальных клеток в циркулирующей крови очень мало, и для увеличения их количества используют культивирование клеток *ex vivo*. В связи с кумулятивной травмой культуры в пробирке («культурный шок») и нарушением среды пребывания происходит преждевременное старение ЭКП и значительное ограничение их пролиферативного потенциала. Однако при добавлении в культуру аторвастатина не только происходит дозозависимое увеличение пролиферационной способности ЭКП, но и наблюдается отсрочивание начала старения [19]. Под действием аторвастатина не отмечалось изменения активности теломеразы, однако наблюдалась экспрессия генов клеточного цикла, увеличение циклинов A, D, F и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и подавление ингибитора циклин-зависимой киназы p27Kip1.

В другом проспективном рандомизированном простом слепом исследовании анализировали связь между ГЛТ с использованием статинов и длиной теломер ЭКП у пациентов с ИБС [20]. С этой целью 100 пациентов со стабильной ИБС были рандомизированы в 2 группы: участники первой группы получали интенсивную ГЛТ липофильным аторвастатином (10 мг/сутки), а участники второй – умеренную ГЛТ гидрофильным правастатином (10 мг/сутки). В группу контроля включили 25 пациентов без признаков ИБС. ЭКП были получены из периферической крови в начале исследования и спустя 12 месяцев от начала терапии статинами. По результатам исследования удалось установить, что:

– у пациентов с ИБС длина теломер ЭКП была короче, а окислительное повреждение ДНК ЭКП было выше, чем у пациентов группы контроля;

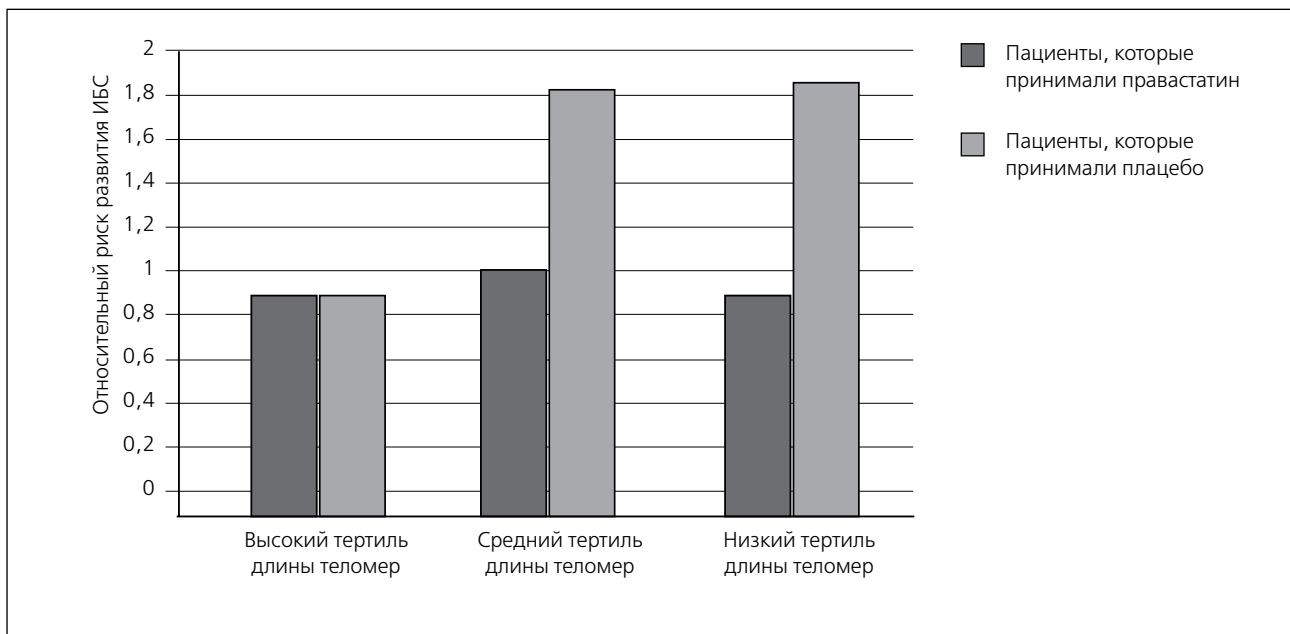
– после 12 месяцев терапии статинами в первой группе пациентов достоверно увеличилось число ЭКП ($p < 0,05$) и отмечалось снижение окислительного повреждения ДНК в ЭКП ($p < 0,05$) без изменения длины теломер;

– после 12 месяцев терапии статинами у пациентов второй группы умеренная ГЛТ правастатином не ассоциировалась с увеличением числа ЭКП ($p < 0,05$) и снижением окислительного повреждения ДНК ЭКП ($p < 0,05$), но была связана с укорочением длины теломер ($p < 0,05$);

Анализ изменения длины теломер при назначении статинов пациентам с ИБС также был проведен в рамках клинического исследования West of

Scotland Primary Prevention Study (WOSCOPS), в котором приняли участие 484 мужчины в возрасте 45–65 лет [21]. Участники были разделены на две группы: первая получала 40 мг/сутки правастатина, вторая – плацебо. Удалось установить, что пациенты с относительно малой и средней длиной теломер были больше подвержены риску развития ИБС, чем участники с относительно большой длиной теломер (см. рис.1). В группе плацебо риск развития ИБС среди участников с малой длиной теломер был в 2 раза выше по сравнению с участниками, которые имели относительно большую длину теломер. При этом среди всех пациентов, принимавших правастатин, повышения риска ИБС не отмечалось.

Рис. 1. Взаимосвязь между длиной теломер, приемом статинов и риском развития ИБС [21, с дополнениями]



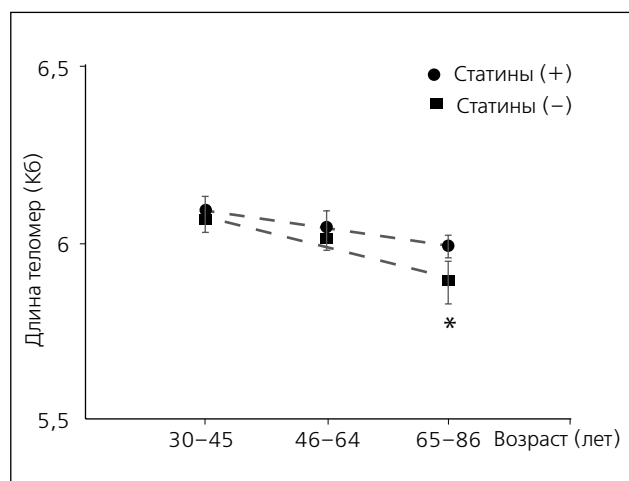
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Некоторые авторы высказывают предположение о том, что возможным механизмом, посредством которого статины оказывают влияние на длину теломер, является воздействие на TRF2. Как было сказано выше, теломеры являются нуклеопротеиновым комплексом, в состав которого помимо нуклеотидов входит комплекс shelterin и вспомогательные белки [7]. Комплекс shelterin состоит из 6 связанных с теломерами белков, которые защищают теломеры от слияния друг с другом и воздействия нуклеаз: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1), TRF2 (Telomere repair binding factor 2), TIN2 (TRF1–interacted nuclear protein 2), RAP1 (Rif-associated protein), POT1 (Protection of telomeres), TPP1 (Telomere protected protein 1). Нарушение функции и уменьшение количества TRF2 может привести к слиянию концов хромосом и быть причиной апоптоза клетки [22]. Результаты исследования, проведенного группой ученых во главе

с Spyridopoulos Ioakim, свидетельствуют о том, что добавление к культуре ЭКП аторвастатина или мевастатина ассоциируется с экспрессией TRF2 более чем в 3 раза в зависимости от дозы – на 3-е сутки культивирования ответ достиг своего максимума при концентрации 0,1 мкмоль/л аторвастатина и 1,0 мкмоль/л мевастатина. Симвастатин имел идентичный эффект на экспрессию TRF2 при концентрации $\geq 0,5$ мкмоль/л.

Исследователи университета Неаполя, работающие под руководством Giuseppe Paolisso, изучали плейотропные эффекты статинов среди пожилых пациентов [23]. В рамках исследования авторы анализировали активность теломеразы и скорость эрозии теломер у 230 человек в возрасте 30–86 лет, рандомизированных в 2 группы: первая группа участников ($n=90$) принимала статины, а участники второй группы (группа контроля, $n=140$) никогда не принимали препаратов этого класса.

Рис. 2. Влияние терапии статинами на скорость укорочения длины теломер [23, с дополнениями]



Для более достоверной оценки влияния статинов на длину теломер пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты в возрасте 30–45 лет ($n=55$); 2-я группа – пациенты в возрасте 46–64 лет ($n=75$); 3-я группа – пациенты в возрасте 65–86 лет ($n=100$). Анализ полученных данных показал, что ГЛТ с использованием статинов ассоциировалась с достоверным уменьшением скорости укорочения теломер (см. рис 2). В частности, в группе контроля длина теломер сократилось за год на 58 пар нуклеотидов – в 2 раза больше, чем скорость эрозии теломер у пациентов, принимающих статины (33 пары нуклеотидов

в год). Интересно, что наиболее выраженные различия были выявлены у участников исследования в возрасте старше 65 лет.

Кроме того, статины оказывали влияние на активность фермента теломеразы: после поправки на возраст, пол и статус курения активность теломеразы была выше в группе, участники которой принимали статины, по сравнению с группой контроля ($r=0,676$, $p=0,022$ и $r=0,500$ и $p=0,048$, соответственно).

Заключение

Подводя итоги перечисленных выше клинических исследований, становится очевидным наличие ассоциативных связей между приемом статинов, скоростью укорочения теломер и активностью теломеразы. Однако остаются актуальными вопросы механизмов, объясняющих эти связи и целесообразность назначения статинов с целью «профилактики» старения. Неоспоримым является тот факт, что пока еще слишком рано оценивать возможность рутинного назначения статинов в качестве геропротекторов. Необходимо более детальное изучение данного вопроса и проведение дополнительных исследований в этой области.

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008;359 (21):2195–207.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med.* 1995;333(20):1301–7.
3. Junsson B, Johannesson M, Kjeksbus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Eur Heart J.* 1996;17(7):1001–7.
4. West MJ, White HD, Simes RJ, Kirby A, Watson JD, Anderson NE, Hankey GJ, Wonders S, Hunt D, Tonkin AM. Risk factors for non-haemorrhagic stroke in patients with coronary heart disease and the effect of lipid-modifying therapy with pravastatin. *J Hypertens.* 2002;20(12):2513–17.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. *The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin.* 2002;18(4):220–8.



6. Drapkina OM, Shepel RN. Statins and risk of infectious diseases. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(3):306-310. Russian (Драпкина ОМ, Шепель РН. Статины и риск развития инфекционных заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):306-310).
7. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;14(1): 70-77. Russian (Драпкина ОМ, Шепель РН. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015,14(1): 70-77).
8. Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, Tobin G, Aleskog A, Thunberg U, Laurell A, Sundström C, Rosenquist R, Roos G. Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. *Blood* 2005; 105:4807-12.
9. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001;106(6):661-73.
10. Rose A, Patel S, Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta* 2004;218: 327-36.
11. Pennaneach V, Putnam CD, Kolodner RD. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Microbiol* 2006;59:1357-68.
12. Pedram M, Sprung CN, Gao Q, Reynolds GE, Murnane JP. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol. Cell. Biol* 2006;26:1865-78.
13. Olovnik AI. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *Theor. Biol.* 1973:181-90.
14. Drapkina OM, Shepel RN. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial hypertension* 2013;19(4):290-8. Russian (Драпкина ОМ, Шепель РН. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия* 2013,19(4):290-8.)
15. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Cardiology*. 2014;54(4):60-67. Russian (Драпкина ОМ, Шепель РН. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014;54(4):60-7.
16. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
17. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep*. 2008;31: 619-26.
18. Ikebara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009;32(3):295-301.
19. Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res*. 2003;92:1049-55.
20. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. *Clin. Sci*. 2009;116:827-35.
21. Brouillette SW, Moore JS, McMabon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, Packard CJ, Samani NJ; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007;369(9556):107-14.
22. van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*. 1998;92:401-13.
23. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, Brummendorf TH, Oh H, Schneider MD, Zeiber AM, Dimmeler S. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2010;110:3136-42.