

Материал поступил в редакцию: 28-05-2015

Материал принят к печати: 03-07-2015

УДК 616.1

# Indices of arterial stiffness and telomere length in hypertension

**Oksana Drapkina, Ruslan Shepel, Vladimir Ivashkin**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

Arterial hypertension is a hemodynamic violation by definition, and increased arterial stiffness, increase pulse pressure and velocity of the pulse wave – distinctive hemodynamic feature of the elevated level of blood pressure. The understanding of this fact has led to the fact that the indicators of pulse pressure and speed carotid- femoral pulse wave was classified as a separate factors affecting the forecast of total cardiovascular risk in patients with hypertension. At the same time, results of researches testify that there is an inverse correlation between indicators of telomere length and values of pulse pressure and pulse wave.

This article describes in detail the clinical and pathogenetic relationship indicators arterial stiffness (pulse pressure and pulse wave velocity), telomere length and progression of arterial hypertension.

**Key words:** telomeres – hypertension - pulse pressure - pulse wave - aging

*J Clin Med Kaz 2015; 2(36):6-10*

**Автор для корреспонденции:** Шепель Руслан Николаевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Тел.:+7-915-078-77-54119634. E-mail: r.n.shepel@mail.ru

## АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯ КЕЗІНДЕГІ ҚАНТАМЫР ҚАБЫРҒАСЫНЫҢ ҚАТТЫЛЫҒЫ МЕН ТЕЛОМЕРЛЕР ҰЗЫНДЫҒЫНЫҢ КӨРСЕТКІШТЕРІ

**Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Ивашкин В.Т.**

*Сеченов И.М. атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медициналық университеті, Мәскеу, Ресей*

Анықтамасы бойынша артериалды гипертензия қанайналымның бұзылысы болып табылады. Ал қантамыр қабырғасының қаттылығының жоғарылауы, тамыр соғуының қысымы мен оның толқынының таралу жылдамдығының өсуі – артериялық қан қысымының жоғарылау деңгейінің гемодинамикалық айрықша белгісі. Осы фактіні түсіну тамыр соғуы қысымы мен каротидті-феморалды тамыр соғуы толқынының жылдамдығының көрсеткіштерін артериалдық қан қысымы жоғары науқастардың жүрек-қантамырлық жалпы қауіп-қатерінің болжамына әсерін тигізетін жеке фактор ретінде қабылдауға мүмкіндік берді. Алайда, кейбір зерттеулердің нәтижелері теломерлер ұзындығының көрсеткіштері мен тамыр соғуының және оның толқынының жылдамдығының көрсеткіштері арасындағы кері корреляциялық байланыстың бар екенін көрсетеді.

Берілген мақалада қантамыр қабырғасының қаттылығының (тамыр соғуы қысымы мен оның толқынының жылдамдығының) және теломерлер ұзындығының көрсеткіштері мен артериалды гипертензияның өршуінің арасындағы клиникалық-патогенетикалық байланыс терең зерттеліп жазылған.

**Маңызды сөздер:** теломерлер – гипертензиялық ауру – тамыр соғуы қысымы – тамыр соғуы толқынының жылдамдығы - қартаю

## ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ДЛИНА ТЕЛОМЕР ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

**Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Ивашкин В.Т.**

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия*

Артериальная гипертензия является гемодинамическим нарушением по определению, а увеличение жесткости сосудистой стенки, рост пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны – отличительная гемодинамическая особенность повышенного уровня артериального давления. Понимание этого факта привело к тому, что показатели пульсового давления и скорости каротидно-феморальной пульсовой волны определили как самостоятельные факторы, влияющие на прогноз общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией. В тоже время результаты исследований свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между показателями длины теломер и значениями пульсового давления и скорости пульсовой волны.

В данной статье детально описываются клинико-патогенетические взаимосвязи показателей жесткости сосудистой стенки (пульсового давления и скорости пульсовой волны), длины теломер и прогрессирования артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** теломеры - гипертоническая болезнь - пульсовое давление - скорость пульсовой волны - старение

## Введение

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации в настоящее время составляет около 40%, что несколько ниже, чем в ряде европейских государств, где данный показатель достигает 45% [1-2]. АГ является проблемой не только отечественной, но и мировой медицины. Это обусловлено с одной стороны – распространенностью, и серьезными последствиями, выраженными в виде ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии, с другой.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) от 2013 года, определение АГ осталось неизменным. Под артериальной гипертензией понимают значение систолического артериального давления (САД) >140 мм.рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)>90 мм.рт.ст. [2]. Основная цель лечения больных АГ направлена на максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. При этом большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, проявления которого зависит не только от уровня АД, а также от наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР) ССЗ, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Следует отметить, что существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и частотой развития осложнений - снижение АД при рациональной терапии сопровождается линейным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от исходного уровня АД [3].

В связи с эволюцией взглядов на роль повышения АД и поражения органов-мишеней в формировании сердечно-сосудистого риска внесены изменения в критерии стратификации риска пациентов с АГ. Среди таких изменений – показатель величины пульсового давления (ПД) у пожилых как ФР ССЗ и каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (СПВ) как маркер поражения органов-мишеней (сосудистого ремоделирования).

## Жесткость аорты и артерий

Жесткость артерий представляет собой способность артериальной стенки к сопротивлению и растяжению под воздействием потока крови. Данный показатель зависит от соотношения структурных белков эластина и коллагена, тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки [4]. Аорту и ее крупные ветви относят к сосудам эластического типа, т.к. их стенка состоит, преимущественно, из эластина. В периферических артериях (мышечного типа) преобладающими компонентами являются гладкомышечные клетки и коллаген, который при растяжении оказывает большее сопротивление, чем эластин. Чем больше давление крови оказывает на стенку сосуда, тем больше напряжение стенки. Таким образом, помимо структурных компонентов, на ригидность влияет и уровень АД [5]. Кроме того, на степень жесткости сосудистой стенки оказывают влияние курение [6], ожирение [7], дислипидемия [8], нарушения углеводного обмена [9], гипергомоцистеинемия [10], уровень С-реактивного белка [11] и другие сердечно-сосудистые факторы риска.

По мере старения стенка сосудов претерпевает ряд изменений. Атеросклероз (очаговый воспалительный процесс в артериях, связанный с эндотелиальной

дисфункцией и усиленным отложением окисленных липидов, формированием атеросклеротических бляшек, неоднородного артериального фиброза) и артериолосклероз (генерализованный, диффузный, дегенеративный процесс в меди и адвентиции артериальной стенки, характеризующийся фрагментацией и уменьшением эластина и увеличением коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, сопровождающийся утолщением меди и адвентиции артериальной стенки, увеличением их жесткости) являются, по сути, лишь разными формами структурного ответа сосудов на метаболические и гемодинамические повреждения [12,14]. Общим пусковым фактором развития данных патологических процессов является нарушение функции эндотелия (см. рисунок 1). В результате происходит нарушение баланса медиаторов вазодилатации и вазоконстрикции, а так же повышение сосудистого тонуса. Длительное наличие дисбаланса приводит к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМК), активации синтеза соединительнотканного матрикса, утолщению меди артерий. Все это ведет к нарушению эластических свойств сосуда. Увеличение массы ГМК увеличивает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, является причиной повышения периферического сосудистого сопротивления и способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза. Таким образом, жесткость сосудов является интегральным показателем, определяемым не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но также и регуляторными механизмами, среди которых эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы играют ключевую роль. Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [2]. Повышение жесткости сосудистой стенки



Рисунок 1. Этапы сосудистого ремоделирования [12, с дополнением]. Пульсовое давление

приводит к увеличению ПД и показателю пульсовой волны с соответствующими последствиями.

Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами

ИСАГ и возрастания пульсового давления при старении [2]. Разницу между систолическим и диастолическим давлением (у здоровых молодых людей около 40 мм рт. ст.) называют пульсовым давлением (ПД). Уровень ПД отражает связь между сократительной функцией левого желудочка (ударным объемом) и растяжимостью аорты в момент систолы. Следует отметить, что дополнительное увеличение уровня САД (а вместе с тем и ПД) оказывает отраженная волна давления. Отраженная волна давления образуется в области бифуркации аорты и в местах перехода артерий в высокорезистивные артериолы и возвращается в аорту. У лиц молодого возраста и без признаков поражения сосудов этот процесс происходит в момент диастолы, что обеспечивает эффективную коронарную перфузию. С возрастом происходит увеличение жесткости аорты и крупных артерий, что, в свою очередь, приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны. С другой стороны, отраженная волна быстрее достигает аорты и из фазы диастолы смещается в фазу систолы, сливаясь с пульсовой волной [15]. При этом САД увеличивается, а ДАД, наоборот, уменьшается. Данный факт легко проследить практикующему врачу: у молодых пациентов с возрастом показатели САД и ДАД увеличиваются параллельно [16]. Однако, после 60 лет, при продолжающемся повышении САД, ДАД остается неизменным или уменьшается. Данная динамика объясняет повышение ПД с возрастом и лежит в основе изолированной систолической АГ. Из вышеизложенного очевидно, что рост ПД у лиц пожилого и старческого возраста отражает увеличение жесткости сосудов, в то время у молодых, рост ПД говорит об увеличении ударного объема.

ПД, отражая функцию левого желудочка сердца и эластические свойства магистральных сосудов, представляет собой важнейший параметр гемодинамики. Увеличение давления в аорте ведет к повреждению эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки. Снижение растяжимости аорты во время систолы вызывает увеличение постнагрузки и, соответственно, развитие гипертрофии левого желудочка. Сдвиг отраженной волны в систолу приводит к падению ДАД, что ухудшает коронарную и церебральную перфузию. Перечисленные выше процессы лежат в основе коронарной, почечной и церебральной патологии у пациентов с АГ. Это подтверждают многочисленные исследования последнего десятилетия, которые убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение периферического пульсового давления в развитии ишемической болезни сердца, хронической сердечной и почечной недостаточности, увеличении риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Впервые связь между ПД и сердечно-сосудистым риском была доказана в 1994 году S. Madhavan, который выявил увеличение смертности у больных ИБС с АГ при ПД более 63 мм рт. ст. [17]. Позже, французские ученые установили, что увеличение ПД > 50 мм рт. ст. ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности на 48 % независимо от исходной величины АД [18]. При анализе результатов Фремингемского исследования удалось установить, что при одном и том же значении САД в диапазоне 130-170 мм рт. ст. коронарный риск значительно возростал по мере увеличения [19]. Например, риск развития ИБС у пациента с АД 170/60 мм рт. ст. вдвое превышал таковой при уровне АД 170/110 мм рт. ст.

Тесная взаимосвязь между ПД и поражением органов

мишеней при АГ прослеживается и в других исследованиях. Так, были доказаны корреляции между ПД и атеросклерозом сонных [20] и коронарных артерий [21], массой миокарда левого желудочка (ЛЖ) [22], изменениями головного мозга [23].

Особое внимание хотим обратить на взаимосвязь между ПД и риском ССЗ у пациентов с АГ, которые получают медикаментозную терапию. В данном случае ПД так же сохраняет прогностическую значимость. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) увеличение ПД на фоне терапии хлорталидоном и ателнолоном у пациентов с ИСАГ ассоциировалось с повышением риска возникновения сердечной недостаточности, инсультов и внезапной смерти. Интернисту известно, что САД, в сравнении с ДАД, труднее поддается медикаментозному контролю. Терапия АГ в некоторых случаях может привести к преимущественному снижению ДАД (и, соответственно, повышению ПД). В данной ситуации, сердечно-сосудистый риск не уменьшается, а, наоборот, может увеличиваться [24]. Этот факт в очередной раз подтверждает важность учета ПД при лечении АГ.

### **Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны**

Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ) является маркером жесткости артерий как эластического, так и мышечного типа. В неизменной аорте СПВ составляет 4-6 м/с, в артериях мышечного типа – 8-12 м/с [25]. Как было показано выше, СПВ увеличивается с возрастом, а также при подъеме АД. Установлено, что феномен отражения пульсовой волны является самой важной патофизиологической детерминантой ИСАГ и возрастания пульсового давления при старении. СПВ – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости, т.к. большинство экспертов признают, что значение СПВ > 10 м/с является показателем значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста [2]. Количественная оценка значения СПВ в дополнение к традиционным факторам риска (включая SCORE и Фремингемский балл риска) как показателя степени жесткости артерий в повседневной клинической практике позволяет исключить часть больных из группы среднего сердечно-сосудистого риска, присвоив им более высокий или более низкий риск возможных сердечно-сосудистых осложнений.

### **Длина теломер и показатели жесткости сосудов**

Ремоделирование сосудистой стенки и увеличение жесткости аорты и крупных артерий являются ведущими патогенетическими факторами развития АГ. Повышенное давление при АГ увеличивает риск наступления ССЗ. Анализируя распространенность АГ, становится очевидным, что частота встречаемости АГ имеет прямую корреляционную связь с возрастом [2, 26-27]. Другими словами, повышенное АД является характерной чертой старения [28]. С другой стороны, время наступления процесса старения клетки и организма в целом зависит от длины теломер [29]. Возникло предположение, что существует связь между длиной теломер и уровнем кровяного давления (т.к. лица, страдающие АГ, представляют значительную отрицательную корреляцию с уровнем систолическим кровяного давления и длиной теломер) [30]. Суммируя эту информацию, можно предположить, что укорочение



теломер, вызывая изменения фенотипической экспрессии в клетках сосудов, может способствовать развитию гипертонии.

Напомним, что теломерами (от греч. «telos» – конец и «meros» – часть) называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей (TTAGGG– у человека) и теломер-связанных белков (shelterin–комплекс). Теломеры имеют длину от 2 до 20 тысяч пар нуклеотидов [31-33]. Среди основных функций теломер можно выделить следующие:

- обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке;
- облегчение гомологичной рекомбинации при мейозе;
- сохранение целостности генома;
- обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом;
- регуляция экспрессии генов (эффект положения гена);
- определение репликативного потенциала клетки [34].

С каждым последующим делением соматической клетки длина теломер уменьшается. При достижении критической отметки длины («предела Хейфлика») теломеры теряют способность выполнять все (или многие) из вышеперечисленных функций. Нарушается клеточный цикл и, в конечном счете, клетка погибает. Это, в свою очередь, ведет к старению и гибели организма.

Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что существует связь между длиной теломер, показателями жесткости сосудов и риском развития АГ, в целом. Ниже мы представим наиболее, на наш взгляд, показательные.

Группа ученых во главе Е. Jeanclos проводили исследование, основной задачей которого являлось установление связи между величинами САД, ДАД, ПД и длиной теломер [35]. В исследовании приняли участие 98 здоровых близнецов (10 пар монозиготных и 39 пар дизиготных). Изучались образцы ДНК белых кровяных телец (лейкоцитов). Возраст испытуемых был от 18 до 44 лет. Установлено, что показатели пульсового давления обратно коррелируют с длиной теломер в белых кровяных тельцах. Более того, корреляция длины теломер и пульсового давления была независима от пола, т.е. с высокой вероятностью можно предположить, что оба параметра имеют наследуемый характер. Так же авторами установлена положительная корреляция длины теломер с показателями ДАД и отрицательная – с САД, что подтверждает отрицательную связь между длиной теломер и пульсовым давлением.

## Литература

1. Shal'nova S.A., Balanova Ju.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naja gipertonija: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnyh preparatov i jeffektivnost' lechenija sredi naselenija Rossijskoj Federacii (Hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment in the population of the Russian Federation), *RKZh*, 2006, No.4, pp.45–50.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, *Journal of Hypertension*, 2013, No.31 (7), pp.1281–1357.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *JHypertens*, 2007, No. 25, pp. 1105–1187.
4. Dzizinskij A.A., Protasov K.V., Sinkevich D.A., Kuklin S.G. Srednesutochnoe pul'sovoe arterial'noe davlenie kak marker remodelirovanija sosudov i miokarda u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni (Average daily pulse pressure as a marker of myocardial and vascular remodeling in hypertensive patients), *Bjul. VSNK SO RAMN*, 2006, No. 5, pp. 69–72.
5. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and stroke in hypertension; therapeutic implications for stroke prevention, *CNS*

В другом клиническом исследовании А. Benetos и соавт. определяли длину теломер в лейкоцитах периферической крови и показатели АД у пациентов, которые не принимали антигипертензивные препараты с целью определения связи между длиной теломер и показателями жесткости сосудистой стенки (пульсовым давлением и скоростью распространения пульсовой волны) [36]. С этой целью в исследование были включены 120 мужчин и 73 женщины, средний возраст которых составил 56 лет). Согласно полученным результатам, длина теломер достоверно коррелировала со скоростью пульсовой волны и у мужчин и у женщин. В тоже время, показатели пульсового давления коррелировали с длиной теломер только у мужчин.

Данное исследование имеет свои недостатки – достаточно малый размер выборки (особенно женщин). Тем не менее, наблюдение за гендерными различиями в длине теломер позволяет установить, что связь между длиной теломер и показателями жесткости сосудистой стенки не могут быть одинаковыми у мужчин и женщин. Несмотря на отрицательную корреляцию длины теломер с возрастом независимо от пола, при мультивариантном анализе А. Benetos и соавторами установлено, что уменьшение длины теломер значимо способствует увеличению пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны только у мужчин.

## Выводы

Артериальная гипертония является гемодинамическим нарушением по определению, а увеличение жесткости сосудистой стенки, рост пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны – отличительными гемодинамическими особенностями повышенного уровня АД. Понимание этого факта привело к тому, что показатели пульсового давления и скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны определили как самостоятельные факторы, влияющие на прогноз общего сердечно – сосудистого риска у пациентов с АГ. В тоже время результаты исследований свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между показателями длины теломер и значениями ПД и СПВ. Однако пока остается не ясным причинно-следственной связью данного факта. Дальнейшее изучение вопроса о связи длины теломер и основных показателей жесткости сосудистой стенки, возможно, откроет новые перспективы в диагностике и лечении АГ.

## Конфликт интересов

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

- Drugs*, 2005, No.19, pp. 1–11.
6. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification, *Hypertension*, 2003, No.41, pp.183–187.
  7. Kwagyan J, Tabe CE, Xu S, Maqbool AR, Gordeuk VR, Randall OS. The impact of body mass index on pulse pressure in obesity. *J Hypertens*, 2005, No.23, pp. 619–624.
  8. Miyagi T, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Fujii J, et al. Increase in pulse pressure relates to diabetes mellitus and low HDL cholesterol, but not to hyperlipidemia in hypertensive patients aged 50 years or older, *Hypertens Res*, 2002, No.25, pp. 335–341.
  9. van Dijk RA, van Ittersum FJ, Westerhof N, van Dongen EM, Kamp O, Stehouwer CD. Determinants of brachial artery mean 24 h pulse pressure in individuals with Type II diabetes mellitus and untreated mild hypertension, *ClinSci (Lond)*, 2002, No. 102, pp.177–186.
  10. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients, *Hypertension*, 1999, No.34, pp. 837–842.
  11. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension, *Hypertension*, 2005, No. 46(5), pp.1118–1122.
  12. Ivanov S.V., Rjabikov A.N., Maljutina S.K. Zhestkost' sosudistoj stenki i otrazhenie pul'sovoj volny v svyazi s arterial'noj gipertenziej (The stiffness of the vascular wall and the reflection of the pulse wave due to hypertension), *Bjulleten' SO RAMN*, 2008, No. 3 (131), pp. 9-12.
  13. Gkaliagkousi E., Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases, *Hippokratia*, 2009, T. 13, No.2, p. 70.
  14. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease, *Circulation*, 2004, No. 109, pp.184–189.
  15. Blacher J, Asmar RG, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients, *Hypertension*, 1999, No. 33, pp.1111-1117.
  16. Franklin SS, Gustin WS. Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study, *Wong Circulation*, 1997, No. 96, pp. 308-315.
  17. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction, *Hypertension*, 1994, No. 23(3), pp.395-401.
  18. Benetos A, Safar M, Rudnichi A. Pulse pressure. A predictor of long term cardiovascular mortality in a French, *Hypertension*, 1997, No.30, pp.1410-1415.
  19. Franklin SS, Khan SA, Wong ND. Is pulse pressure useful for predicting coronary heart disease? *The Framingham Study Circulation*, 1999, No.100, pp.354-360.
  20. Kawamoto R, Doi T. Pulse pressure and common aortic arterial wall thickness assessed by ultrasonography, *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000, No.37(6), pp.479-485.
  21. Nair GV, Waters D, Rogers W. Pulse pressure and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women, *Hypertension*, 2005, No.45(1), pp.53-57.
  22. Oshhepkova M.V., Zelvejan P.A., M.S. Buniatjan et.al. Pul'sovoe arterial'noe davlenie (po dannym sutochnogo monitorirovaniya) i strukturnye izmeneniya miokarda levogo zheludochka u bol'nyh gipertonicheskoy bolezni'ju ( Pulse pressure (according to the daily monitoring) and structural changes in the myocardium of the left ventricle in patients with hypertension), *Terapevticheskij arhiv*, 2002, No.12, pp. 21–24.
  23. Vemmosa K.N. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of longterm mortality 1, *Cerebrovascular Diseases*, 2004, No.18, pp.30-36.
  24. Safar ME, Rudnichi A, Asmar RG. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure, *J. Hypertens*, 2000, No.18, pp.1159-1163.
  25. Shmidt R. Fiziologija cheloveka (Human Physiology), *R. Shmidt, G. Tevs. – M.*, 1986, T. 3, pp. 104–123.
  26. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Zhestkost' sudov i diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (The rigidity of blood vessels and diastolic heart failure), *Terapevticheskij arhiv*, 2013, No. 85(11), pp. 75-81.
  27. Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Zhestkost' sudistoj stenki i diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (The rigidity of the vascular wall of the vascular wall in chronic heart failure), *Klinicist*, 2013, No. 3, pp. 27-30.
  28. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age, *Physiol Rev*, 1993, No.73, pp. 413–465.
  29. Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss, *Science*, 2002, No.295, pp.2446–2449.
  30. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere, *Cell*, 2001, No.106, pp. 661–673.
  31. Drapkina O.M., Shepel R.N. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension, *Arterial hypertension*, 2013, No.19(4), pp.290-298.
  32. Drapkina O.M., Shepel R.N. Low sodium diet: pros and cons, *Ration Pharmacother Cardiol*, 2015, No.11(2), pp.190-195.
  33. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning, *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, No. 14(1), pp.70-77.
  34. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure, *Cardiology*, 2014, No.54 (4), pp.60-67.
  35. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial, *Hypertension*, 2000, No.36, pp.195–200.
  36. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity, *Hypertension*, 2001, No.37, pp.381–385.