ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

УДК: 616.13-004.6:575.224

РОЛЬ МУТАГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

А.Г. КУТИХИН, М.Ю. СИНИЦКИЙ, А.В. ПОНАСЕНКО

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

THE ROLE OF MUTAGENESIS IN ATHEROSCLEROSIS

A.G. KUTIKHIN, M.Y. SINITSKY, A.V. PONASENKO

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Атеросклероз, развивающийся в результате вызванного дисфункцией эндотелия внутрисосудистого воспаления и клинически проявляющийся ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и заболеваниями периферических артерий, продолжает оставаться абсолютно ведущей причиной смертности. За последние четыре десятилетия было накоплено достаточно доказательств роли эндогенного и экзогенного мутагенеза в развитии атеросклероза, что позволяет рассматривать это заболевание как в некоторой степени неопластический процесс. В данном обзоре кратко освещены классические работы в этом направлении и описаны основные аргументы, подтверждающие связь мутагенеза и атеросклероза. К наиболее весомым аргументам можно отнести стимулирование развития атеросклероза активными формами кислорода, нарушение регуляции длины теломер при атеросклерозе и ускоренное развитие атеросклероза у пациентов с наследственными синдромами нарушения репарации ДНК, а также у больных, перенесших химиотерапию и лучевую терапию. Кроме того, проанализированы возможные терапевтические применения знаний о роли мутагенеза в развитии атеросклероза; в частности, подчеркнут антимутагенный эффект статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что может быть дополнительной причиной их эффективности в терапии клинических осложнений атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, мутагенез, мутации, репарация ДНК, статины, ингибиторы АПФ

Atherosclerosis causing by endothelial dysfunction following vascular inflammation can lead to thrombosis and artery occlusion, resulting in myocardial infarction, ischemic stroke, or peripheral artery disease. There is a convincing evidence on the impact of endogenous and exogenous mutagenesis in atherosclerosis; therefore, it can be partially considered as a neoplastic process. Here we describe the seminal papers in the field and provide the arguments on the association of mutagenesis with atherosclerosis. In particular, we underline the importance of oxidative stress, telomere dysfunction, DNA damage syndromes, and cytotoxic chemotherapy/radiotherapy. We also consider the therapeutical applications of antimutagens, particularly statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Keywords: atherosclerosis, mutagenesis, mutations, DNA repair, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors

Стратегия поиска

Был проведен поиск по базе данных PubMed с 2011 по 2016 гг. Поисковые запросы составлялись по схеме «первое слово» + «второе слово» + опция «review», где первое слово – «mutation», «mutations», «mutagenesis», «mutated», «mutational», «DNA damage», «DNA repair», а второе слово – «atherosclerosis», «atherosclerotic», «plaque», «plaques». Всего было идентифицировано 13 релевантных обзоров, в которых также был проведен поиск релевантных статей по спискам литературы.

Атеросклероз: основные эпидемиологические и патофизиологические аспекты

В соответствии со статистикой Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 17 миллионов человек [1], и, по расчетам, эта цифра к 2030 году возрастет до более 23 миллионов [2]. При этом среди 188 стран, включенных в анализ, в Российской Федерации отмечается второй наибольший ежегодный показатель смертности от ССЗ (504,4 на 100 000 населения) после Афганистана [3]. Мировые экономические издержки от ССЗ ежегодно составляют около 863 миллиардов долларов, т.е. около 125 долларов на человека [4]. Причиной абсолютного большинства (> 85%) смертей от ССЗ является атеросклероз [1], при котором в стенках артерий образуются бляшки, сужающие просвет сосудов [5]. При критическом увеличении объема или разрыве бляшки количество поступающей к органам и тканям крови оказывается недостаточным для их функционирования [6]. Клинически это проявляется ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и заболеваниями периферических артерий [6].

Принято считать, что атеросклеротические бляшки образуются в результате дисфункции эндотелия, вызванной рядом факторов сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемией, сахарным диабетом и курением), следствием которой является инфильтрация интимы иммунными клетками (моноцитами, дендритными клетками и лимфоцитами) [7]. Мигрировавшие моноциты дифференцируются в макрофаги, которые поглощают окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) из окружающей среды и превращаются в так называемые пенистые клетки, формирующие жировую полоску, предшественник атеросклероза [7]. Макрофаги и мигрирующие Т-лимфоциты способствуют миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК или просто ГМК), что приводит к развитию фиброзно-жировых изменений [7]. Выделение факторов роста и провоспалительных цитокинов вызывает дальнейшее накопление воспалительных клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к образованию бляшки с липидным некротизированным ядром, покрытым фиброзной покрышкой с большим количеством гладкомышечных клеток [7]. Разрыв фиброзной покрышки может привести к тромбозу и окклюзии артерии, вызывающим инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения [7].

Роль соматических мутаций в развитии атеросклероза: классические работы

В пионерских исследованиях было показано, что ГМК атеросклеротических бляшек клональны по своей природе [8, 9]. В 80-х годах XX века было признано, что бляшки могут образовываться в результате серии соматических мутаций, вызывающих клональный рост под воздействием наследственных факторов и факторов окружающей среды [10]. Таким образом, была показана возможная неопластическая природа атеросклероза [10]. Более того, целая плеяда исследований продемонстрировала схожесть многих этиопатогенетических аспектов канцерогенеза и атеросклероза. Известно, что атеросклероз и рак обладают рядом схожих факторов риска, таких, как ожирение, пожилой возраст, семейная предрасположенность и экспозиция химическим и физическим мутагенам (к примеру, полициклическим ароматическим углеводородам и низкие дозы ионизирующего излучения соответственно) [11-14]. Более того, было выявлено, что как хроническое воспаление, так и окислительный стресс играют важную роль как в атерогенезе, так и в канцерогенезе [14-16]. В еще одной пионерской работе было показано, что ДНК из атеросклеротических бляшек человека после трансфекции в фибробласты и пересадки фибробластов иммунодефицитным мышам вызывает формирование опухолей,

содержащих человеческие последовательности ДНК [17]. Поскольку повреждение ДНК, как и общее накопление мутаций в организме человека, является естественным возрастным физиологическим процессом, существуют доказательства того, что ДНК клеток атеросклеротических бляшек повреждена значительно больше, чем в соответствующих нормальных тканях [10]. Было предположено, что повреждение ДНК ГМК способствует их клональной экспансии, миграции из медии в интиму, приобретению способности к фагоцитозу и конечной трансформации в пенистые клетки [18].

Доказательства связи мутагенеза и атеросклероза

Окислительный стресс

В настоящее время активно изучается наличие связей между воспалением, окислительным стрессом, мутагенезом и атерогенезом [10]. Известно, что некоторые факторы риска развития атеросклероза (диабет, курение) [19] или экспозиция экзогенным токсическим веществам [20] повышают образование активных форм кислорода в сосудистом русле и способствуют атерогенезу. Многие из ранних исследований были посвящены миелопероксидазе (МПО), секретируемой активированными макрофагами и наблюдаемой в ассоциации с нагруженными липидами макрофагами атеросклеротических бляшек [21]. В присутствии пероксида водорода МПО способствует образованию хлорноватистой кислоты (HOCl), сильного хлорирующего агента [21]. В человеческих атеросклеротических бляшках уровень 3-хлортирозина (маркера окисления ЛПНП посредством МПО) был шестикратно выше в сравнении с нормальной интимой [21]. Кроме того, МПО макрофагов может приводить к образованию 5-хлорурацила, который способствует замене GC на AT или AT на GC [22]. Уровень 5-хлорурацила был выше в интиме и медии атеросклеротических бляшек в сравнении с нормальной аортой [22]. В сравнении с ГМК внутренней грудной артерии, которая практически никогда не поражается атеросклерозом, ядерная иммунореактивность 3-оксо-дезоксигуанина была в десятки раз выше во всех типах клеток атеросклеротической бляшки: макрофагах, ГМК и эндотелиальных клетках [23]. Кроме того, в бляшках была повышена экспрессия белков репарации ДНК (Ref-1 и PARP-1) [23]. Аортальные ГМК атеросклеротических бляшек содержали в несколько раз больший уровень ароматических ДНК-аддуктов в сравнении со здоровыми тканями [24-26]. Уровень ДНК-аддуктов коррелировал с такими факторами риска развития атеросклероза, как пожилой возраст, курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов [27]. Более того, уровень ДНК-аддуктов играл критическую роль в развитии тяжелого атеросклероза и выживаемости пациентов в отдаленном периоде [28]. Повышенный уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и белков репарации ДНК был обнаружен в пенистых клетках атеросклеротических бляшек кроликов, которых кормили богатой холестерином пищей [29]. В то же время уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и белков репарации ДНК в атеросклеротических бляшках грудного отдела аорты кроликов был снижен при уменьшении количества липидов в пище [29]. Это позволяет предположить, что эффективное снижения уровня ДНК-аддуктов может способствовать стабилизации бляшки [29]. В целом, в пораженной атеросклерозом аорте уровень окислительных повреждений уменьшается по градиенту от интимы к адвентиции, при этом в интиме содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в 2,8 раза выше в сравнении с медией [18]. Данный градиент возникает в результате экспозиции интимы мутагенам окружающей среды, циркулирующим в крови [18]. РНК, как и ДНК, также подвергается окислительному стрессу при атеросклерозе; иммунореактивность к окисленным формам РНК наблюдалась в бляшке, однако не в находящейся рядом нормальной ткани [30].

Синдромы нарушения репарации ДНК

Известно, что наследственные синдромы нарушения репарации ДНК часто ассоциированы с повышенным риском развития рака, однако некоторые из них также повышают и вероятность возникновения атеросклероза (к примеру, атаксия-телангиэктазия, синдром Вернера и синдром Хатчинсона-Гилфорда) [7, 31, 32]. Развитие клинически манифестирующего атеросклероза у пациентов с этими синдромами, часто в очень молодом возрасте и в отсутствие каких-либо других факторов риска, является одним из наиболее убедительных доказательств связи повреждения ДНК с атеросклерозом [7]. Цитогенетические исследования показали, что микроядра, отражающие степень хромосомных повреждений фраг-

менты ДНК в цитоплазме клеток в интерфазе, могут быть предиктором развития атеросклероза [10]. Повышенный уровень микроядер в лимфоцитах периферической крови ассоциирован с тяжелым атеросклерозом [33] и является предиктором острых сердечно-сосудистых событий [34]. Кроме того, в атеросклеротических бляшках наблюдались такие цитогенетические феномены, как микросателлитная нестабильность (изменение числа тандемных последовательностей длиной в 1-5 нуклеотидов в дочерней спирали ДНК) и потеря гетерозиготности (потеря нормально функционирующего аллеля при инактивации второго в результате мутации) [35]. Кроме того, в аортальных эндотелиальных клетках из атеросклеротических бляшек наблюдалась повышенная анеуплоидия, ассоциированная с увеличенной экспрессией рецептора к ЛПНП на поверхности клеток [36]. Количество таких клеток, активно участвующих в развитии атеросклероза путем транспорта ЛПНП в субэндотелиальный слой, увеличивалось с повышением возраста и стадией атеросклероза [36].

Нарушения регуляции длины теломер

Достаточно также доказательств участия дисфункции теломер в патогенезе атеросклероза [37]. В образцах одного и того же субъекта атеросклеротические бляшки имели значительно меньшую длину теломер в сравнении с соответствующими нормальными тканями; теломеры ГМК фиброзной покрышки были значительно более короткими в сравнении с ГМК нормальной медии [38]. В ГМК бляшек были найдены признаки окислительного стресса, показывающего, что повреждение теломер может быть вызвано окислительным стрессом [38]. Окислители ускоряли старение in vitro, что было выявлено по значительному укорочению теломер и сниженной теломеразной активности [38]. У пациентов с тяжелым атеросклерозом наблюдалось укорочение теломер в эндотелиальных клетках и ГМК бляшек в сравнении с соответствующими нормальными тканями [38, 39] и в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках [40]. Лейкоцитарные теломеры также были короче у пациентов с атеросклерозом в сравнении со здоровыми субъектами [41] и коррелировали с развитием субклинического атеросклероза [42, 43]. Было показано, что сегменты устойчивых к атеросклерозу артерий, таких, как внутренняя грудная артерия или восходящая аорта, имеют большую длину теломер, чем склонные к развитию атеросклероза участки аорты [44]. Поскольку данная особенность независима от возраста, можно сделать вывод, что генетически заложенная регионарная регуляция теломер лежит в основе локальной предрасположенности к атерогенезу [31]. Таким образом, атеросклероз характеризуется высоким уровнем повреждения ДНК, ингибированием теломеразы и значительным укорочением теломер ГМК [31, 38].

Последствия химио- и лучевой терапии

Исследования итогов химио- и лучевой терапии обеспечили дополнительные доказательства связи между повреждением ДНК и атеросклерозом [7]. Масштабное клиническое когортное исследование среди пациентов, перенесших терапию по поводу рака яичка показало, что у тех, кого лечили химио- или лучевой терапией, в сравнении с хирургическим лечением риск развития инфаркта миокарда повышен в два раза [45]. В качестве вероятного механизма такой связи была предложена длительная экспозиция эндотелия препаратам платины [45]. Аналогичные результаты были получены на выборке пациентов с лимфомой Ходжкина, у которых, по-видимому, в результате облучения риск ССЗ был повышен в 3-5 раз в сравнении с общей популяцией [46]. Когортные исследования, проведенные среди выживших после ядерной бомбежки Хиросимы и Нагасаки, показали, что у них дозозависимо повышен риск развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и кальцификации дуги аорты [47, 48]. Ясно, что цитотоксическая терапия и ионизирующее излучение вызывают повреждения ДНК эндотелиальных клеток и ГМК с последующим развитием воспаления и дисфункции эндотелия, что приводит к формированию микротромбоза и фиброза, способствующих развитию атеросклероза [7]. Кроме того, ионизирующее излучение усиливает экспрессию молекул клеточной адгезии (к примеру, ICAM-1) и провоспалительных цитокинов (к примеру, интерлейкинов-6 и -8), что также вызывает повреждения ДНК и гибель эндотелиальных клеток [49, 50]. У мышей с нокаутированным геном аполипротеина Е ((apoE(-/-)), которые в результате этого склонны к развитию атеросклероза, ионизирующее излучение приводило к накоплению макрофагов в атеросклеротических бляшках, ускоряло их развитие

и повышало риск кровотечения внутри бляшки [51]. Схожими эффектами обладало фракционированное облучение [52].

Повреждения митохондриальной ДНК

Помимо мутаций в ядерной ДНК одним из ранних звеньев патогенеза атеросклероза являются мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) [53-56]. Повреждения мтДНК были ассоциированы с более выраженным аортальным атеросклерозом как на мышиной модели, так и у пациентов [53]. Более того, у apoE(-/-)-мышей с врожденным недостатком супероксиддисмутазы, митохондриального антиоксидантного фермента, наблюдалось раннее повышение количества повреждений мтДНК и ускоренный атерогенез в точках разветвления артерий [53]. У apoE(-/-) мышей с недостатком ответственной за репарацию ДНК протеинкиназы ATM также наблюдался более выраженный атеросклероз, а также артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, стеатогепатит и нарушение толерантности к глюкозе [57]. Трансплантация костного мозга с ATM(+/+)-положительными клетками уменьшала выраженность атеросклероза, однако не влияла на описанный метаболический синдром [57]. Метаболомный скрининг тканей мышей с генотипом ATM(+/-)/apoE(-/-) выявил метаболические изменения, связанные с митохондриальными дефектами (повышение уровня β-гидроксибутирата с одновременным снижением уровня лактата, глюкозы и нарушением липидного профиля) [57]. Кроме того, в тканях мышей с генотипом ATM(+/-)/apoE(-/-) также было выявлено повышенное количество повреждений мтДНК и сниженная способность к окислительному фосфорилированию [57]. Окислительный стресс в митохондриях макрофагов атеросклеротических бляшек ускорял развитие атеросклероза, способствуя миграции моноцитов и развитию других воспалительных процессов [58]. В то же время такой окислительный процесс был успешно подавлен в макрофагах мышей, нокаутных по гену рецептора к ЛПНП, что уменьшало выраженность атеросклероза [58]. Наконец, уровень повреждения мтДНК в атеросклеротических бляшках был значительно выше, чем в соответствующих нормальных тканях; кроме того, уровень повреждений в мтДНК лейкоцитов был ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза [59].

Эпигенетические модификации

Эпигенетические регуляционные механизмы, в особенности гипометилирование ДНК и модификация гистонов, также играют важную роль в развитии атеросклероза [7]. Гипометилирование ДНК было отмечено в моноцитах, ГМК и бляшках пациентов с атеросклерозом [60]. На apoE(-/-) - мышах было показано, что гипометилирование ДНК является важным фактором риска развития атеросклероза [61]. Было показано, что провоспалительные цитокины могут изменять экспрессию медиаторов окислительного стресса (к примеру, индуцибельной нитроксидсинтазы), вызывая изменения структуры хроматина в промоторной области [62]. Индуцированное этим повышением уровня оксида азота вызывает апоптоз ГМК, ассоциированный с нестабильностью бляшек [62]. Более того, гипометилирование ДНК супероксиддисмутазы приводит к уменьшенной экспресии данного антиоксидантного фермента [63]. Данные изменения генной экспрессии приводят к сдвигу окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления, что может привести к повреждению ДНК и, соответственно, к развитию атеросклероза [7].

Связь мутагенеза и атеросклероза: мишень для терапии

Таким образом, существует достаточно доказательств повреждения ДНК при атеросклерозе и усилении этого процесса с прогрессированием заболевания [7, 10, 18, 19, 31, 32, 37, 64-66]. Атеросклероз часто появляется или усиливается в результате химио- и лучевой терапии, а также вследствие наследственных синдромов нарушения репарации ДНК [37]. Поэтому повреждение ДНК можно рассматривать как один из основных причинных факторов инициации и прогрессирования атеросклероза, а также как мишень для препаратов [37]. Эффективная терапия атеросклероза на данный момент основана на минимизации факторов риска (к примеру, курения, повышенного уровня холестерина и глюкозы) без какого-либо специфического лечения [37]. Хотя данный подход и может снизить количество уже имеющихся повреждений ДНК в сосудистых тканях, исследования на животных моделях показали, что они трудноустранимы в уже сформировшихся бляшках [37]. Вследствие

этого существует необходимость в терапии, которая запускала бы репарацию ДНК напрямую [37]. На данный момент не существует ни одного посвященного данной проблеме клинического испытания, хотя определенные группы препаратов способны как предотвращать повреждения ДНК, так и запускать механизмы ее репарации [31, 37]. Примерами таких препаратов являются статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРАII) [31, 37].

Статины представляют собой препараты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу; ингибирование данного фермента уменьшает уровень циркулирующих ЛПНП, снижая синтез холестерина в печени [67]. Это значительно уменьшает уровень окисленных ЛПНП в сосуде, снижая синтез активных форм кислорода и вследствие этого предотвращая окислительные повреждения ДНК [67]. Кроме того, статины улучшают функцию эндотелия, регулируют воспалительный ответ, повышают стабильность атеросклеротической бляшки и предотвращают тромбоз сосуда [67]. Было показано, что определенные статины снижают формирование активных форм кислорода путем нейтрализации свободных радикалов независимо от влияния на метаболизм липидов [63]. В частности, известно, что аторвастатин снижает объем испытываемых клетками окислительных повреждений [68], а ловастатин повышает экспрессию генов репарации ДНК in vivo [69]. Статины снижали уровень повреждений ДНК как in vitro, так и in vivo, защищая клетки от укорачивания теломер [70, 71]. Хотя часть этих эффектов может быть обусловлена снижением уровня уже имеющихся повреждения ДНК и профилактикой новых, также есть доказательства того, что статины запускают репарацию ДНК, регулируя экспрессию и активность соответствующих белков [70]. Снижение уровня хромосомных повреждений также было продемонстрировано на культуре лимфоцитов пациентов с атеросклерозом сонной артерии, которым назначали симвастатин, в сравнении с контрольными клетками [72]. Все указанные результаты говорят о том, что антиатерогенное действие статинов может быть частично обусловлено их антимутагенным эффектом [66, 72, 73].

ИАПФ регулируют деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижают деградацию расширяющего сосуды брадикинина, предотвращая превращение ангиотензина I в ангиотензин II [66]. Известно, что ангиотензин II способствует синтезу активных форм кислорода [74]. Повышенная доступность брадикинина потенцирует действие ИАПФ, снижая уровень окислительных повреждений в ГМК [75]. Более того, ряд исследований показал улучшение функции эндотелия вследствие антиоксидантных свойств ИАПФ и БРА [76-78]. Поэтому ИАПФ и БРАII могут также быть успешно применены как антимутагенные препараты [66, 73].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 385(9963): 117-171.

2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): e442. 10.1371/journal.pmed.0030442.

3. Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., Hernández-Barrera L., Bibbins-Domingo K., Lozano R. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. 2015; 46(5): 328-338.

4. Bloom D., Cafiero E.T., Jane-Llopis E., Abrahams-Gessel S., Bloom L.R., Fathima S. et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum; 2011.

5. Yurdagul A. Jr., Finney A.C., Woolard M.D., Orr A.W. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. Biochem J. 2016; 473(10): 1281-1295.

6. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014; 114(12): 1852-66.

7. Gray K., Bennett M. Role of DNA damage in atherosclerosis--bystander or participant? Biochem Pharmacol. 2011; 82(7): 693-700.

8. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973; 70(6): 1753-1756.

9. Pearson T.A., Dillman J.M., Solex K., Heptinstall R.H. Clonal markers in the study of the origin and growth of human atherosclerotic lesions. Circ Res. 1978; 43(1): 10-18.

10. Weakley S.M., Jiang J., Kougias P., Lin

P.H., Yao Q., Brunicardi F.C. et al. Role of somatic mutations in vascular disease formation. Expert Rev Mol Diagn. 2010; 10(2): 173-185.

11. D'Agostino R.B. Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008; 117(6): 743-753.

12. Andreassi M.G., Piccaluga E., Gargani L., Sabatino L., Borghini A., Faita F. et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. JACC Cardiovasc Interv. 2015; 8(4): 616-627.

13. Alshaarawy O., Elbaz H.A., Andrew M.E. The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. Environ Int. 2016; 89-90: 174-178.

14. World Cancer Report 2014. Eds.: B.W. Stewart and C.P. Wild. WHO Press, 2014, ISBN: 978-92-832-0443-5.

15. Harrison C.M., Pompilius M., Pinkerton K.E., Ballinger S.W. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production. Environ Health Perspect. 2011; 119(5): 676-681.

16. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014; 237(1): 208-219.

17. Penn A., Garte S.J., Warren L., Nesta D., Mindich B. Transforming gene in human atherosclerotic plaque DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83(20): 7951-7955.

18. Pulliero A., Godschalk R., Andreassi M.G., Curfs D., Van Schooten F.J., Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. Int J Hyg Environ Health. 2015; 218(3): 293-312.

19. Borghini A., Cervelli T., Galli A., Andreassi M.G. DNA modifications in atherosclerosis: from the past to the future. Atherosclerosis. 2013; 230(2): 202-209.

20. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. J Thorac Dis. 2016; 8(1): E8-E19.

21. Hazen S.L., Heinecke J.W. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. J Clin Invest. 1997; 99(9): 2075-2081.

22. Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M. et al. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue: a potential pathway for somatic mutagenesis by macrophages. J Biol Chem. 2006; 281(6): 3096-3104.

23. Martinet W., Knaapen M.W., De Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. Circulation. 2002; 106(8): 927-932.

24. Binková B., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I., Srám R.J. DNA adducts and human atherosclerotic lesions. Int J Hyg Environ Health. 2001; 204(1): 49-54.

25. Binková B., Smerhovský Z., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I. et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. Mutat Res. 2002; 501(1-2): 115-128.

26. Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. Mutat Res. 2007; 621(1-2): 95-105.

27. De Flora S., Izzotti A., Walsh D., Degan P., Petrilli G.L., Lewtas J. Molecular epidemiology of atherosclerosis. FASEB J. 1997; 11(12): 1021-1031.

28. Izzotti A., Piana A., Minniti G., Vercelli M., Perrone L., De Flora S. Survival of atherosclerotic patients as related to oxidative stress and gene polymorphisms. Mutat Res. 2007; 621(1-2): 119-128.

29. Martinet W., Knaapen M.W., De Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Oxidative DNA damage and repair in experimental atherosclerosis are reversed by dietary lipid lowering. Circ Res. 2001; 88(7): 733-739.

30. Martinet W., de Meyer G.R., Herman A.G, Kockx M.M. Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. Eur J Clin Invest. 2004; 34(5): 323-327.

31. Wang J.C., Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res. 2012; 111(2): 245-259.

32. Ishida T., Ishida M., Tashiro S., Yoshizumi M., Kihara Y. Role of DNA damage in cardiovascular disease. Circ J. 2014; 78(1): 42-50.

33. Botto N., Rizza A., Colombo M.G.,

Mazzone A.M., Manfredi S., Masetti S. et al. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. Mutat Res. 2001; 493(1-2): 23-30.

34. Federici C., Botto N., Manfredi S., Rizza A., Del Fiandra M., Andreassi M.G. Relation of increased chromosomal damage to future adverse cardiac events in patients with known coronary artery disease. Am J Cardiol. 2008; 102(10): 1296-1300.

35. Hatzistamou J., Kiaris H., Ergazaki M., Spandidos D.A. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. Biochem Biophys Res Commun. 1996; 225(1): 186-90.

36. Tokunaga O., Satoh T., Yamasaki F., Wu L. Multinucleated variant endothelial cells (MVECs) in human aorta: chromosomal aneuploidy and elevated uptake of LDL. Semin Thromb Hemost. 1998; 24(3): 279-284.

37. Cervelli T., Borghini A., Galli A., Andreassi M.G. DNA damage and repair in atherosclerosis: current insights and future perspectives. Int J Mol Sci. 2012; 13(12): 16929-16944.

38. Matthews C., Gorenne I., Scott S., Figg N., Kirkpatrick P., Ritchie A. et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. Circ Res. 2006; 99(2): 156-164.

39. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., Matsuo T., Kayo S., Yoshimi N. et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(3): 546-550.

40. Carracedo J., Merino A., Briceño C., Soriano S., Buendía P., Calleros L. et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells. FASEB J. 2011; 25(4): 1314-1322.

41. Brouilette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., Thompson J.R., Ford I., Shepherd J. et al. 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): 107-114.

42. Panayiotou A.G., Nicolaides A.N., Griffin M., Tyllis T., Georgiou N., Bond D. et al. Leukocyte telomere length is associated with measures of subclinical atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010; 211(1): 176-181.

43. Willeit P., Willeit J., Brandstätter A., Ehrlenbach S., Mayr A., Gasperi A. et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30(8): 1649-1656.

44. Nzietchueng R., Elfarra M., Nloga J., Labat C., Carteaux J.P., Maureira P. et al. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. J Nutr Health Aging. 2011; 15(2): 153-156.

45. van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R., Gietema J.A., ten Bokkel Huinink W.W., Rodrigus P.T. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(3): 467-475.

46. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L., van 't Veer M.B., Baaijens M.H., de Boer J.P. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007; 109(5): 1878-1886.

47. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. BMJ. 2010; 340: b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.

48. Yamada M., Naito K., Kasagi F., Masunari N., Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. Int J Radiat Biol. 2005; 81(11): 821-826.

49. Hayashi T., Kusunoki Y., Hakoda M., Morishita Y., Kubo Y., Maki M. et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. Int J Radiat Biol. 2003; 79(2): 129-136.

50. Van Der Meeren A., Squiban C., Gourmelon P., Lafont H., Gaugler M.H. Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. Cytokine. 1999; 11(11): 831-838.

51. Stewart F.A., Heeneman S., Te Poele J., Kruse J., Russell N.S., Gijbels M. et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. Am J Pathol. 2006; 168(2): 649-658.

52. Hoving S., Heeneman S., Gijbels M.J., te Poele J.A., Russell N.S., Daemen M.J. et al. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in ApoE(-/-) mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71(3): 848-857.

53. Ballinger S.W., Patterson C., Knight-

Lozano C.A., Burow D.L., Conklin C.A., Hu Z. et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. Circulation. 2002; 106(5): 544-549.

54. Yu E.P., Bennett M.R. Mitochondrial DNA damage and atherosclerosis. Trends Endocrinol Metab. 2014; 25(9): 481-487.

55. Sobenin I.A., Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Postnov A.Y., Orekhov A.N. Mitochondrial mutations in atherosclerosis: new solutions in research and possible clinical applications. Curr Pharm Des. 2013; 19(33): 5942-5953.

56. Sobenin I.A., Zhelankin A.V., Sinyov V.V., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mitochondrial Aging: Focus on Mitochondrial DNA Damage in Atherosclerosis - A Mini-Review. Gerontology. 2015; 61(4): 343-349.

57. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J. et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. Circ Res. 2010; 107(8): 1021-1031.

58. Wang Y., Wang G.Z., Rabinovitch P.S., Tabas I. Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor-κB-mediated inflammation in macrophages. Circ Res. 2014; 114(3): 421-433.

59. Yu E., Calvert P.A., Mercer J.R., Harrison J., Baker L., Figg N.L. et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans. Circulation. 2013; 128(7): 702-712.

60. Pogribny I.P., Beland F.A. DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(14): 2249-2261.

61. Lund G., Andersson L., Lauria M., Lindholm M., Fraga M.F., Villar-Garea A. et al. DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. J Biol Chem. 2004; 279(28): 29147-29154.

62. Chan G.C., Fish J.E., Mawji I.A., Leung D.D., Rachlis A.C., Marsden P.A. Epigenetic basis for the transcriptional hyporesponsiveness of the human inducible nitric oxide synthase gene in vascular endothelial cells. J Immunol. 2005; 175(6): 3846-3861.

63. Laukkanen M.O., Mannermaa S., Hiltunen M.O., Aittomäki S., Airenne K., Jänne J. et al. Local hypomethylation in atherosclerosis found in rabbit ec-sod gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19(9): 2171-2178.

64. Malik Q., Herbert K.E. Oxidative and non-oxidative DNA damage and cardiovascular disease. Free Radic Res. 2012; 46(4): 554-564.

65. Milic M., Frustaci A., Del Bufalo A., Sánchez-Alarcón J., Valencia-Quintana R., Russo P. et al. DNA damage in non-communicable diseases: A clinical and epidemiological perspective. Mutat Res. 2015; 776: 118-127.

66. Shah N.R., Mahmoudi M. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review. J Mol Cell Cardiol. 2015; 86: 147-157.

67. Martínez-González J., Badimon L. Influence of statin use on endothelial function: from bench to clinics. Curr Pharm Des. 2007; 13(17): 1771-1786.

68. Harangi M., Seres I., Varga Z., Emri G., Szilvássy Z., Paragh G. et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60(10): 685-691.

69. Ostrau C., Hülsenbeck J., Herzog M., Schad A., Torzewski M., Lackner K.J. et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. Radiother Oncol. 2009; 92(3): 492-499.

70. Mahmoudi M., Gorenne I., Mercer J., Figg N., Littlewood T., Bennett M. Statins use a novel Nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells. Circ Res. 2008; 103(7): 717-725.

71. Manfredini V., Biancini G.B., Vanzin C.S., Dal Vesco A.M., Cipriani F., Biasi L. et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients. Cell Biochem Funct. 2010; 28(5): 360-366.

72. Pernice F., Floccari F., Caccamo C., Belghity N., Mantuano S., Pacilè M.E. et al. Chromosomal damage and atherosclerosis. A protective effect from simvastatin. Eur J Pharmacol. 2006; 532(3): 223-229.

73. Tousoulis D., Psaltopoulou T., Androulakis E., Papageorgiou N., Papaioannou S., Oikonomou E. et al. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment. Cardiovasc Drugs Ther. 2015; 29(1): 75-88.

74. Herbert K.E., Mistry Y., Hastings R., Poolman T., Niklason L., Williams B. Angiotensin II-mediated oxidative DNA damage accelerates cellular senescence in cultured human vascular smooth

muscle cells via telomere-dependent and independent pathways. Circ Res. 2008; 102(2): 201-208.

75. Oeseburg H., Iusuf D., van der Harst P., van Gilst W.H., Henning R.H., Roks A.J. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. Hypertension. 2009; 53(2): 417-422.

76. Pechter U., Aunapuu M., Riispere Z., Vihalemm T., Kullissaar T., Zilmer K. et al. Oxidative stress status in kidney tissue after losartan and atenolol treatment in experimental renal failure. Nephron Exp Nephrol. 2004; 97(2): e33-37.

77. Khaper N., Singal P.K. Modulation of oxidative stress by a selective inhibition of angiotensin II type 1 receptors in MI rats. J Am Coll Cardiol. 2001; 37(5): 1461-1466.

78. Fiordaliso F., Cuccovillo I., Bianchi R., Bai A., Doni M., Salio M. et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. Life Sci. 2006; 79(2): 121-129.

Статья поступила 15.09.2016.

Для корреспонденции:
Кутихин Антон Геннадьевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
Тел. +79609077067
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

For correspondence:
Kutikhin Anton
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation
Tel. +79609077067
E-mail: antonkutikhin@gmail.com