

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Чепурнова Н.С., Ющук В.Н., Козаева О.А., Маркелова Е.В., Шуматов В.Б.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: mail@tgmu.ru

Понятие «старение» является одним из самых сложных биологических явлений и представляет собой многофакторный и многокомпонентный процесс со структурными и функциональными изменениями практически во всех органах и системах. Увеличение продолжительности жизни в структуре населения вызывает огромный интерес при изучении этого значимого физиологического процесса. Согласно современным концепциям, в биogerонтологии темп развития возрастной патологии и продолжительность жизни организма определяются состоянием функций иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Старение эндотелия является крайне важным аспектом gerонтологии. Эндотелиальное клеточное старение вносит существенный вклад в атерогенез. Старение эндотелия сосудов, как и организма в целом, представляет собой процесс, в котором участвуют множество факторов, включая генетические и эпигенетические факторы. Регуляция стареющих эндотелиальных клеток может иметь многообещающие антиатерогенные свойства. Несколько десятилетий исследований показали, что старение само по себе очень пластично и может регулироваться с помощью генетических, диетических и фармакологических средств. В настоящее время растет количество исследований, направленных на изучение полиморфизмов генов, связанных с различными патологиями, широко исследуются генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний. В данной статье представлен литературный обзор научных исследований за несколько последних лет, касающийся влияния ряда генов на развитие различных возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: старение, генетические предикторы, сосудистое старение.

GENETIC PREDICTORS OF VASCULAR AGING

Chepurnova N.S., Yushchuk V.N., Kozaeva O.A., Markelova E.V., Shumatov V.B.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, e-mail: mail@tgmu.ru

The concept of «aging» is one of the most complex biological phenomena, and is a multifactorial and multicomponent process with structural and functional changes in almost all organs and systems. The increase in life expectancy in the population structure is of great interest in the study of this significant physiological process. According to modern concepts, in biogerontology, the rate of development of age-related pathology and the life expectancy of an organism are determined by the state of the functions of the immune, endocrine and cardiovascular systems. Endothelial aging is an extremely important aspect of gerontology. Endothelial cell aging makes a significant contribution to atherogenesis. Aging of the vascular endothelium, as well as the body as a whole, is a process in which many factors are involved, including genetic and epigenetic factors. Regulation of aging endothelial cells may have promising anti-atherogenic properties. Several decades of research have shown that aging itself is very plastic and can be regulated by genetic, dietary and pharmacological means. Currently, there is a growing number of studies aimed at studying gene polymorphisms associated with various pathologies, genetic predictors of cardiovascular diseases are widely studied. This article presents a literature review of scientific research over the past few years regarding the influence of a number of genes on the development of various age-associated diseases.

Keywords: aging, genetic predictors, vascular aging.

Понятие «старение» является одним из самых сложных биологических явлений и представляет собой многофакторный и многокомпонентный процесс со структурными и функциональными изменениями практически во всех органах и системах. Увеличение продолжительности жизни в структуре населения вызывает огромный интерес при изучении этого значимого физиологического процесса. Очевидно, что правильное понимание сущности старения и исследования в этой области приобретают большое медицинское и

социальное значение. П.А. Зиновьев с соавт. (2021) в своей статье характеризуют старение как естественный и необратимый процесс, включающий прогрессирующие изменения во всех органах и системах и, как правило, напрямую связанный с увеличивающейся частотой возникновения ряда патологических состояний, таких как метаболические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные нарушения [1].

Цели настоящего обзора – изучение и анализ российских и зарубежных литературных источников, посвященных роли эндотелиального клеточного старения и полиморфизмов генов в развитии атерогенеза, преждевременного старения организма и возраст-ассоциированных заболеваний.

Материалы и методы исследования. Нами было изучено 342 статьи на предмет глубины анализа роли генетических предикторов в развитии преждевременного старения, в том числе и старения сосудов, с помощью поисково-информационных (eLibrary, PubMed, Medline, Scopus, Free Medical Journal, Ebsco) и библиотечных баз данных за последние 10 лет. Опорным материалом для данного обзора послужили 49 научных статей. Выявление полиморфизмов генов на бессимптомных стадиях возраст-ассоциированных заболеваний дает возможность предупредить реализацию этих патологий, что представляет практическую значимость в геронтологии, особенно для врачей терапевтов и кардиологов.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время для объяснения молекулярно-генетических механизмов программируемых теорий старения организма предложены три гипотезы. Первая гипотеза особенно отчетливо развита в трудах профессора Ж. Медведева, а также Л. Орджела из Института им. Солка в США. Эти исследователи считают, что старение – это процесс накопления ошибок в процессах транскрипции и трансляции, что приводит к синтезу ферментов с дефектным функционированием. При этом механизмы репарации не могут справиться со все возрастающим количеством дефектов. Согласно второй гипотезе, предложенной также Ж. Медведевым, информация, содержащаяся в ДНК клеточного ядра, используется клеткой постоянно на протяжении ее жизни. Кроме того, многие гены в молекуле ДНК повторяются, делая генетическую информацию в высокой степени избыточной. Ж. Медведев предположил, что повторяющиеся последовательности обычно репрессированы, но в случае значительного повреждения активного гена он заменяется одним из идентичных резервных генов. Следовательно, избыточность ДНК может служить гарантией против внутренне присущей подверженности системы случайным молекулярным повреждениям. Однако постепенно весь резерв генов будет исчерпан, и тогда начинают возникать патофизиологические изменения, которые приведут к гибели клетки [2]. Таким образом, чем больше избыточной ДНК, тем больше продолжительность жизни данного вида. Третья гипотеза постулирует о том, что

возрастные изменения представляют собой продолжение нормальных генетических сигналов, регулирующих развитие животного от момента его зачатия до полового созревания. «Гены старения», которые замедляют или даже закрывают биохимические пути один за другим, ведут к предсказуемым возрастным изменениям. При этом снижаются функциональные возможности клеток. Многие специфические гены, связанные с клеточным старением, уже идентифицированы, однако наличие главного из них, который индуцирует активность этих генов в конкретный момент времени, еще предстоит определить [3].

Согласно современным концепциям, в биогеронтологии темп развития возрастной патологии и продолжительность жизни организма определяются состоянием функций иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем [4, 5]. Биологическое старение и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний способствуют активации механизмов, связанных со старением клеток, а именно укорочению теломер, повреждению ДНК, окислительному стрессу и передаче сигналов p53-p21/p16. Во-первых, укорочение теломер является одной из вероятных характеристик и фактором клеточного старения [6, 7]. Сиртуин-1 (SIRT-1) является положительным регулятором длины теломер и отвечает за уменьшение укорочения теломер, связанного со старением. Так, сиртуины представляют собой семейство клеточных деацетилаз, которые регулируют клеточный метаболизм и разнообразные физиологические активности. SIRT-6, другой член ядерного сиртуина, также функционирует как протектор теломер, тем самым ингибируя запуск клеточного старения. Во-вторых, эффективная репарация, опосредованная SIRT-1, SIRT-6 и SIRT-7, в ответ на повреждение ДНК снижает количество стареющих клеток в атеросклеротических бляшках. Сиртуины могут регулировать эти механизмы, тем самым ингибируя клеточное старение. Кроме того, сиртуины улучшают эффект SASP (секреторный фенотип, ассоциированный со старением) стареющих клеток, что приводит к уменьшению воспалительной реакции при атеросклеротических поражениях [8]. Примечательно, что эффекты сиртуинов, не зависящие от старения сосудов, также могут способствовать подавлению атеросклероза. В недавнем исследовании S. Stein et al. (2021) предположили, что защитные эффекты SIRT-1 при атерогенезе могут быть связаны с уменьшением образования пенистых клеток из макрофагов. Другой ожидаемой функцией сиртуинов был эффект ингибирования воспаления, который не был связан с клеточным старением. Сообщалось, что активация SIRT-1 природными полифенолами ослабляла эндотелиальное воспаление, индуцируя аутофагию, тем самым подавляя патологический процесс атеросклероза [9]. Более того, M.L. Balestrieri et al. (2015) указали на участие SIRT-6 в патогенезе атеросклеротических поражений у пациентов с диабетом. Хотя эти исследования подтвердили многообещающие эффекты сиртуинов в ингибировании атеросклероза, они также выявили сложность их

функции, что можно рассматривать как решающее ограничение терапии сиртуинами в клиническом применении. В-третьих, в случае клеточного старения, запускаемого АФК (активными формами кислорода), сиртуины SIRT-1 и SIRT-3, по-видимому, контролируют клеточный ответ на стресс, регулируя антиоксидантные ферменты (например, передачу сигналов FOXOs, SOD2), способствуя поддержанию митохондриального гомеостаза [9].

Атеросклероз рассматривается как возрастное заболевание или возраст-зависимое, при этом возраст доминирует как независимый фактор атеросклероза человека. Дополнительные исследования продемонстрировали накопление стареющих клеток в атеросклеротических поражениях как в экспериментальной модели, так и в бляшках человека, что позволило понять связь между клеточным старением и прогрессированием бляшек [10]. Т. Minamino et al. (2007) выявили наличие ассоциированных со старением эндотелиальных клеток сосудов в атеросклеротических поражениях человека [11]. Позднее было получено больше доказательств клеточного старения атеросклеротических бляшек человека.

Примечательно, что прогрессирование атеросклеротических поражений представляет собой сложный процесс, в котором участвуют несколько типов клеток, а именно эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и воспалительные клетки [12, 13]. Изменения, связанные со старением в этих клетках, повышают многоступенчатую роль стареющих клеток в атерогенезе. Интересно, что пагубные эффекты стареющих клеток на атеросклероз двояки. Во-первых, их накопление в атеросклеротических очагах приводит к дисфункции клеток и потере способности к восстановлению тканей. Во-вторых, SASP-эффект стареющих клеток вызывает чрезмерную секрецию провоспалительных факторов и миграцию воспалительных клеток, что подтверждает аргумент об уязвимости бляшек.

С одной стороны, клеточное старение коррелирует со снижением эндотелиальной функции, а с другой – эффект SASP стареющих эндотелиальных клеток вызывает большее привлечение моноцитов и воспалительную реакцию, способствуя прогрессированию уязвимости бляшек. Регуляция стареющих эндотелиальных клеток может иметь многообещающие антиатерогенные свойства. Стареющие клетки, выделенные из атеросклеротических бляшек, демонстрируют повышенные уровни проатерогенных факторов (моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP1), матриксная металлопротеиназа 12 (ММП-12), матриксная металлопротеиназа-13 (ММП-13), интерлейкин-6 и интерлейкин-1 α). Эндотелиальное клеточное старение вносит существенный вклад в атерогенез. Клеточное старение – это постоянная остановка клеточного цикла, вызванная либо хронологическим старением, либо внешними стимулами [14]. Недавние исследования определили клеточное старение как важный механизм атеросклероза, который является

важным патофизиологическим фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Предыдущие исследования выявили антивозрастные функции сиртуинов как белков, связанных с долголетием. Эти достижения указывают на потенциально полезные функции сиртуинов при атеросклерозе ввиду их влияния на клеточное старение.

При анализе клеточного старения часто учитывают активность β -галактозидазы, которые называют ассоциированные со старением β -галактозидазы (SA β GAL) [15]. Другой особенностью стареющих клеток эндотелия является повышенная экспрессия p16, p53, p21. Более того, эти клетки способны продуцировать провоспалительные медиаторы, известные как секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP), о котором уже упоминалось выше. Обнаружение этих воспалительных цитокинов и хемокинов также может свидетельствовать о клеточном старении. Передача сигналов p53-p21 и p16 является двумя основными эффекторными путями, которые блокируют прогрессирование цикла и запускают начало старения [16]. Модулируя уровень ацетилирования в p53 и p21, сиртуины изменяют активность белков, связанных со старением, тем самым напрямую ингибируя пролиферацию в стареющих клетках [17, 18]. Важно отметить, что связанные с SASP провоспалительные сигналы играют ключевую роль в развитии атерогенеза и нестабильности бляшки [19, 20, 21].

Старение эндотелия сосудов, как и организма в целом, представляет собой процесс, в котором участвует множество факторов, включая генетические и эпигенетические факторы. Действительно, исследования, проводившиеся в течение нескольких десятилетий, показали, что старение само по себе очень пластично и может регулироваться с помощью генетических, диетических и фармакологических средств [22]. К примеру, комплекс рапамицинкиназы 1 (TORC1-белковый комплекс, который функционирует как датчик питательных веществ/энергии/окислительно-восстановительного потенциала и контролирует синтез белка), являясь главным сигнальным путем в работе белка Pol III (РНК-полимеразы III, ответственной за синтез рибосомных 5S рРНК, тРНК и других малых РНК), активируется в присутствии питательных веществ и факторов роста, стимулируя анаболические процессы и подавляя катаболизм. Известно, что у червей и мух стенка кишечника с возрастом начинает разрушаться и становится пористой, аналогичные изменения происходят и со слизистой стенки кишечника человека, что приводит к изменению ее проницаемости и нарушению барьерной функции. Так, D. Filer et al. (2017) показали увеличение продолжительности жизни взрослых червей и мух при ингибировании активности Pol III в кишечнике с использованием тканеспецифических РНК, а у мух долголетие достигалось за счет ингибирования Pol III исключительно в кишечных стволовых клетках [23]. Значительная роль принадлежит транскрипционному фактору Мус (ген-регулятор

протоонкогенов), снижение экспрессии которого также влечет за собой увеличение продолжительности жизни, снижение риска развития фиброза сердечной мышцы [22, 24]. Протекцию в ожирении у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров, показал I.M. Willis с соавт (2018) при выключении фосфолирования Maf1 (ключевого регулятора Pol III) исследуемых [25].

В настоящее время растет количество исследований, направленных на изучение полиморфизмов генов, связанных с различными патологиями. Это, как известно, один из постулатов профилактики как преждевременного старения, так и развития патологий, в том числе и сердечно-сосудистого генеза. В настоящее время генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний широко наследуются. В исследовании И.А. Гончаровой с соавт. (2018) были исследованы гены и полиморфизмы, ассоциированные с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума, фиброзом различных органов и сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [26]. Ими было показано, что инфаркт миокарда, не сопровождающийся традиционными факторами риска, и синтропия сердечно-сосудистого континуума – генетически обособленные формы сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, были выявлены общие гены, участвующие в процессах фиброгенеза (ADAMDRC1 и CDKN2BAS1), и ген LIG1, ответственный за репарацию ДНК [26]. Показано, что риск неблагоприятного течения атеросклероза с развитием инфаркта миокарда ассоциирован с генами фиброгенеза, к которым относятся гены интегринов (ITGB5, ITGA4), принимающих участие в метаболизме внеклеточного матрикса, и ген, кодирующий белок, который связывает инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), стимулирующий фиброгенез миокарда и печени за счет активации коллагена I типа и фибронектина. Протективными относительно развития инфаркта миокарда и обуславливающими стабильное течение заболевания исследователи полагают гены, ответственные за функционирование иммунной системы (TLR4, OAS1) и липидного обмена (LDLR). Было выявлено, что в нестабильных бляшках повышается экспрессия ADAMDEC1, одной из функций которого является металлопротеиназная активность, связанная с деградацией протеинов внеклеточного матрикса, включая протромбин, коллаген, фибронектин и эластин, что оказывает влияние на стабильность бляшки [26]. Система репарации ДНК играет важную роль в атерогенезе, поскольку в атеросклеротических бляшках происходит увеличение частоты различных повреждений ДНК, в том числе двунитевых разрывов, что может быть связано с прогрессирующим заболеванием и нестабильностью бляшек.

Как известно, гиперлипидемия является одним из основных факторов риска развития атеросклероза. За регулирование содержания липидов в плазме и обмен холестерина ответственны рецепторы липопротеинов низкой плотности (LDLR). Некоторые мутации и

полиморфные варианты в гене LDLR являются причиной повышения уровня липопротеинов низкой плотности в плазме, что приводит к увеличению риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Так, вариант rs688 гена LDLR связан с 4–10%-ным увеличением уровня холестерина в плазме в различных популяциях [26]. Полиморфный вариант rs2738446, изученный в работе И.А. Гончаровой с соавт. (2018), находился в полном сцеплении с rs688 у представителей европеоидной расы и может служить маркером изменения уровня холестерина в плазме.

Известно, что при повреждении тканей макроорганизма, наблюдающемся в том числе при атеросклерозе и инфаркте миокарда, высвобождаются toll-подобные рецепторы – TLR. Рецепторы данного типа экспрессируются в атеросклеротических бляшках, концентрируясь в их плечевой области, которая чаще всего подвергается изъязвлениям и разрывам [27]. TLR играют роль при развитии воспалительных процессов при атеросклерозе, участвуя в активации провоспалительных цитокинов и высвобождении матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способствуют, с одной стороны, развитию постинфарктного фиброза миокарда, с другой – нестабильности и разрыву атеросклеротических бляшек сонных артерий [28]. З.А. Усманова с соавт. (2015) в своем исследовании показали обратную корреляционную связь между степенью стеноза сонных артерий и содержанием комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови, а также между повышением уровня ЛПВП липидов в крови и содержанием ММП-9 у пациентов с каротидным атеросклерозом [29]. S. Mine с соавт. (2008) выявили, что с возрастом происходит усиление синтеза ММП-1, ММП-2, ММП-3 в фибробластах сосочкового слоя дермы, что обратило внимание исследователей на роль ММП в развитии воспаления и в других тканях [30]. Многими авторами исследована тенденция к повышению экспрессии ММП-1, ММП-3, ММП-7 и ММП-12 в эндотелии при различных сосудистых стрессах. W. Olejarz с соавт. (2020) указывают на ведущую роль ММП в патогенезе атеросклероза, особенно на поздних стадиях заболевания, где их повышенная активность увеличивает риск разрыва бляшек. По их мнению, повышение уровня ММП-2 и ММП-9 в периферической крови при остром коронарном синдроме является прогностическим при уязвимости бляшек. Уровень ММП-8 в локальных каротидных бляшках соответствует более высокой частоте вторичных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а повышение ее уровня в плазме крови является предиктором смертности [31].

Так, Е.В. Маздоровой с соавт. (2010) были получены данные о наличии гомозиготного генотипа 5А5А гена ММП-3 у мужчин при каротидном атеросклерозе [32]. Другими авторами была показана прямая или опосредованная ассоциация генотипа 6А гена ММП-3 и инфаркта миокарда [33]. Исследования S.E. Humphries et al. (2002) *in vitro*

показали, что экспрессия аллеля 5А выше, чем аллеля 6А, в фибробластах и гладкомышечных клетках, непосредственно участвующих в атерогенезе, что указывает на низкую транскрипцию гена ММП-3 при генотипе 6А6А, связанную с уменьшением уровня стромелизина в артериальной стенке, и эти низкие уровни протеолитической активности способствуют изменению внеклеточного матрикса при атеросклеротическом повреждении. В результате носители генотипа 6А/6А могут быть предрасположены к развитию атеросклеротических бляшек с существенным стенозом, тогда как носители аллеля 5А – к развитию нестабильных бляшек [34]. Как известно, на стабильность атеросклеротической бляшки влияют активность внеклеточных ММП и система урокиназного активатора плазминогена, протеолитический домен которого расщепляет неактивный плазминоген, переводя его в плазмин, а он, в свою очередь, приводит к активации ряда ММП, в том числе ММП-2 и ММП-9. А.В. Балацкий с соавт. (2018) в своем исследовании показали ассоциацию толщины бляшки с ожирением, а также указывают на существенную роль урокиназы в развитии атеросклеротической бляшки (ассоциация полиморфизма pro141Leu гена PLAУ с типом атеросклеротической бляшки). В свою очередь, активный синтез у лиц пожилого возраста тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1, ТИМП-2) происходит именно в эндотелиальных клетках [35].

Старение эндотелия является крайне важным аспектом геронтологии. МикроРНК (миРНК), класс малых и некодирующих РНК, признаны важными посттранскрипционными регуляторами специфических матричных РНК (мРНК) [36]. В последнее время во многих источниках описывается нарушение регуляции экспрессии нескольких микроРНК, связанных с проатеросклерозом и антиатеросклерозом, в качестве критических механизмов развития атеросклероза. Сообщается, что многочисленные микроРНК играют важную регулируемую роль в метаболизме липидов, воспалении и атерогенезе, что подтверждается случаями участия miR-19b и miR-144-3p в регуляции метаболизма липидов, miR-92a и miR-155 рассматриваются как критические регуляторы воспаления, miR-30c и miR-126-5p предотвращают атеросклероз [36]. МикроРНК подавляют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, участвуют в процессах старения, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов и контролируют их, оказывая как упреждающие эффекты, так и провоцирующие [37, 38]. SIRT1 (фактор транскрипции сиртуин), АФК, eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), теломераза и гены, ассоциированные с аутофагией (ATG), могут влиять на изменение фенотипа эндотелиальных клеток, что может привести к остановке роста клетки, то есть к старению. Интересным является уменьшение экспрессии miR-146 в условиях образования АФК в эндотелиоцитах с одновременным уменьшением

экспрессии NOX4 (ген, кодирующий фермент НАДФН-оксидазы 4), что приводит к замедлению старения этих клеток.

F. Zhu et al. (2021) в своем исследовании на основании анализа WGCNA (анализ взвешенных сетей коэкспрессии генов – weighted gene coexpression network analysis) из 532 генов, потенциально виновных в развитии атеросклероза, выявили 10 значимых, включая STAT3, IL1RN, C5AR1, CXCL16, IL17RA, SLC11A1, TLR2, IL1B, LYN и СКАР4 ($p < 0,05$) [39]. В.М. Шмелева с соавт. (2010) исследовали полиморфизм 66 А/Г и пришли к выводу, что вариант GG ассоциирован с гипергомоцистеинемией и, следовательно, повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. При исследовании полиморфизма MTHFR 1298 А/С, метионинсинтазы MS 2756 А/Г и метилентетрагидрофолатдегидрогеназы MTHFD 1958 G/A влияния данных полиморфизмов на риск атеросклероза артерий нижних конечностей не обнаружено [40]. NOS3 (OMIM 163729) – ген, кодирующий кальций-зависимую NO-синтетазу. I.J. Kullo с соавт. (2008), исследовав 14 аллелей NOS3, обнаружили связь двух из них (rs891512 и rs1808593) с артериальным давлением на верхних и нижних конечностях [41]. PAOD1 (OMIM 606787) – локус хромосомы 1p31, так называемый ген атеросклероза сосудов нижних конечностей, четко связан с плечелодыжечным индексом. Роль данного гена до конца не изучена.

Известно, что Аполипопротеин А-I и А-II составляют более 85% белка ЛПВП, а значит, изучение их уровня может дать объективную оценку риска развития сердечно-сосудистой патологии. Так, S.S. Soedamah-Muthu с соавт. (2000) показали низкое соотношение холестерина ЛПВП: апо А-I и апо А-II, что подтвердило данное предположение [42]. В обзоре T. Zhang с соавт. (2019) было подробно описано значение липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина А-I в развитии ожирения: так, низкий уровень ЛПВП характеризовал центральный тип ожирения и имел сильную обратную корреляцию с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [43]. С.-Е. Vlad с соавт. (2019) в своем обзоре также подчеркивают высокую роль соотношений apoA-I, apoA-IV и apoB/apoA-I в развитии сердечно-сосудистых катастроф [44]. Н.А. Тмоян с соавт. (2018) и М. А. Vavuranakis с соавт. (2020) рекомендуют исследование уровня липопротеида (а) в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом [45, 46]. М.И. Чурилин с соавт. (2019) в оценке полиморфизмов гена аполипопротеина Е установили связь минорного аллеля rs7412 гена APOE с низким риском развития ишемической болезни сердца и более высоким изначальным уровнем ХС ЛПНП; особенно они отметили, что ассоциации данного полиморфного варианта зависели от индекса массы тела. Повышенный риск развития ишемической болезни сердца у мужчин ассоциировался с аллелем G полиморфизма rs4420638 гена APOE [47]. Т.В. Мартынович с соавт. (2015) выявили ряд мутаций в генах,

ответственных за развитие атеросклероза и тяжесть течения хронической сердечной недостаточности. Ими была зафиксирована мутация аллелей генов APOC3 (полиморфизм CB3238G) и PON1 (полиморфизм L55M A>T), связанная с прогрессированием атеросклероза у пациентов, а также мутация в гене PON1 (полиморфизм Q192R A>G), которая является полезной с точки зрения предупреждения развития атеросклероза у лиц, входящих в группы риска [48].

В патогенезе атеросклероза описана роль семафоринов, которые регулируют проапоптогенные и пролиферативные процессы в эндотелии в зависимости от взаимодействия с лигандами рецепторов. К примеру, семафорин 3 (Sema3 A) ограничивает атерогенез, ингибируя адгезию и трансмиграцию моноцитов через нейропилин-1 (NRP1), связывая плексин A1 и ингибируя гиперплазию неоинтимы в поврежденной сосудистой сети [49]. Интересно, что p53 – стабилизатор клеточной целостности – приводит к индукции экспрессии Sema3 A, блокируя защитные механизмы при сосудистых стрессах. С одной стороны, p53 может индуцировать клеточное старение или апоптоз, подавлять туморогенную активность, но в качестве одного из последствий происходит активизация процесса старения, особенно если эти меры уменьшают стволовые и прогениторные клеточные популяции. Но, с другой стороны, p53 может замедлить рост для обеспечения выживаемости клеток и, в конечном итоге, замедлить процесс старения. При низком уровне p53 его антиоксидантная функция дополнительно снижает риск накопления мутаций. Она оберегает организм от преждевременной выработки ресурса, поскольку постоянно высокий уровень кислородных радикалов приводит к ускоренной эрозии теломер, которые при каждом делении укорачиваются протяженными блоками [49]. Таким образом, при умеренном образе жизни активность гена p53 направлена как против риска возникновения рака, так и против преждевременного старения. Другое проявление активности p53 связано с вынужденными радикальными мерами, к которым организму приходится прибегать при серьезных стрессах, интоксикациях, облучении, инфекциях и воспалениях, перегрузке организма калориями, нарушениях метаболизма вследствие болезней (например, диабете), злоупотреблении лекарственными средствами. Все эти воздействия могут способствовать качественно иному уровню активации p53, что приводит к апоптозу наиболее поврежденных клеток. В свою очередь, ингибирование семафорина 4D (Sema4 D), экспрессирующегося в эндотелиальных клетках неоинтимы, приводит к снижению адгезии моноцитов и инициации развития атеросклероза. В дополнение к этому Sema4 D обильно экспрессируется в пенистых клетках и богатых липидами участках интимы и в растворимой форме супрессирует поглощение окисленных ЛПНП. Другой представитель семейства семафоринов – Sema7A – моделирует неоваскуляризацию внутри бляшек, катализирует образование бляшек и фундаментально

регулирует сосудистое воспаление. А экспрессия Sema3 E ингибирует активность макрофагов, что способствует гиперплазии неоинтимы в очаге воспаления [49]. Однозначная роль принадлежит белкам нетринам, а именно гомеостатическая экспрессия рецептора NTN-1 Unc5b является залогом здорового эндотелия. Экзогенный нетрин-1 оказывает прямое противовоспалительное действие на эндотелиальные клетки и ослабляет адгезию моноцитов за счет снижения продукции молекул адгезии.

Заключение. После того как в конце прошлого века стало возможным на основании исследований генома человека создать индивидуальный генетический паспорт, многие медицинские специализации переживают большие изменения в диагностике пациента. В наши дни в области генетики было совершено множество открытий по всему миру, что позволило современным врачам назначать лечение каждому пациенту персонально, профилируя заболевания и осложнения еще на бессимптомной стадии патологии, выбирая при этом самые эффективные курсы терапии.

Широкомасштабный генетический скрининг позволит с самого рождения определять предрасположенность к развитию атеросклероза и его осложнений, давать рекомендации по диете, образу жизни и выбору лекарственных препаратов, а также своевременно начинать терапию, что благоприятно скажется на продолжительности жизни населения. Дальнейшие генетические исследования в варианте выявления генотипов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний помогут прогнозировать и выявлять пациентов групп риска.

Список литературы

1. Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: механизмы развития и связь с атеросклерозом // Российский биотерапевтический журнал. 2021. Т. 20. № 2. С. 10-18.
2. Best B.P. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging. Rejuvenation Research. 2009. vol. 12 (3). P. 199-208.
3. Hardeland R. Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. International Journal of Molecular Sciences. 2019. vol. 20 (5). P. 1223.
4. Парцерняк А.С., Халимов Ю.Ш. Хроническое воспаление и преждевременное старение - два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 3 (67). С. 78-82.
5. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. № 3. С. 419-432.

6. Mi J., Chen X., Yiran Y., Tang Y., Liu Q., Xiao J., Ling W. S-adenosylhomocysteine induces cellular senescence in rat aorta vascular smooth muscle cells via NF- κ B-SASP pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022. vol. 107. P. e109063.
7. Wang B., Suen C.W., Ma H., Wang Y., Kong L., Qin D., Lee Y.W.W., Li G. The Roles of H19 in Regulating Inflammation and Aging. *Front Immunoljgy*. 2020. vol. 11. P. e579687.
8. Balestrieri M.L., Rizzo M.R., Barbieri M., Paolisso P., D'Onofrio N., Giovane A., Siniscalchi M., Minicucci F., Sardu C., D'Andrea D., Mauro C., Ferraraccio F., Servillo L., Chirico F., Caiazza P., Paolisso G., Marfella R. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. *Diabetes*. 2015. vol. 64 (4). P. 1395-406.
9. Stein S. Co-repressing immunometabolic processes in atherosclerosis. *Cardiovascular Medicine*. 2021. vol. 24. P. w10043.
10. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018. vol. 15 (9). P. 505-522.
11. Minamino T., Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. *Circulation Research*. 2007. vol. 100 (1). P. 15-26.
12. Papaconstantinou J. The Role of Signaling Pathways of Inflammation and Oxidative Stress in Development of Senescence and Aging Phenotypes in Cardiovascular Disease. *Cells*. 2019. vol. 8 (11). P. e1383.
13. Vallejo J., Cochain C., Zerneck A., Ley K. Heterogeneity of immune cells in human atherosclerosis revealed by scRNA-Seq. *Cardiovascular Research Journal*. 2021. vol. 117 (13). P. 2537-2543.
14. Ma S., Wang C., Mao X., Hao Y. B Cell Dysfunction Associated With Aging and Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019. vol. 10. P. e318.
15. Lee B.Y., Han J.A., Im J.S., Morrone A., Johung K., Goodwin E.C., Kleijer W.J., DiMaio D., Hwang E.S. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*. 2006. vol. 5 (2). P. 187-195.
16. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature reviews. Cardiology*. 2022. DOI: 10.1038/s41569-022-00739-0.
17. Hinkal G.W., Gatz C.E., Parikh N., Donehower L.A. Altered senescence, apoptosis, and DNA damage response in a mutant p53 model of accelerated aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2009. vol. 130 (4). P. 262-271.
18. Wasim F., Arwah Mohammad Ali S. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022. vol. 21. P. e49.
19. Авдеева И., Бурко Н., Квасова О., Арясова Т. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции // *Врач*. 2019. Т. 30. № 12. С. 10-13.

20. Sun M., Tan Y., Rexiati M., Dong M., Guo W.. Obesity is a common soil for premature cardiac aging and heart diseases - Role of autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*. 2019. vol. 1865 (7). P. 1898-1904.
21. Tan Q., Liang N., Zhang X., Li J. Dynamic Aging: Channeled Through Microenvironment. *Frontiers in Physiology*. 2021. vol. 12. P. e702276.
22. Kulaberoglu Y., Malik Y., Borland G., Selman C., Alic N., Tullet J.M.A. RNA Polymerase III, Ageing and Longevity. *Frontiers in Genetics*. 2021. vol. 12. P. e705122.
23. Filer D., Thompson M.A., Takhaviev V., Dobson A.J., Kotronaki I., Green J.W.M., Heinemann M, Tullet JMA, Alic N. RNA polymerase III limits longevity downstream of TORC1. *Nature*. 2017. vol. 552 (7684). P. 263-267.
24. Vorländer M.K., Baudin F., Moir R.D., Wetzel R., Hagen W.J.H., Willis I.M., Müller C.W. Structural basis for RNA polymerase III transcription repression by Maf1. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2020. vol. 27 (3). P. 229-232.
25. Willis I.M., Moir R.D., Hernandez N. Metabolic programming a lean phenotype by deregulation of RNA polymerase III. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2018. vol. 115 (48). P. 12182-12187.
26. Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В., Кашталап В.В., Тарасенко Н.В., Пузырев В.П., Барбараш О.А. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу // *Кардиология*. 2018. Т. 58 (8). С. 33-44.
27. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*. 2018. vol. 81. P. 241-330.
28. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020. № 2 (39). С. 5-11.
29. Усманова З.А., Арипов А.Н. Анализ ассоциации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 с уровнем цинка в различных биосубстратах у больных с каротидным стенозом // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. Т. 60. № 10. С. 26-28.
30. Mine S., Fortunel N.O., Pigeon H., Asselineau D. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging. *PLoS One*. 2008. vol. 3 (12). P. e4066.
31. Olejarsz W., Łacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2020. vol. 21 (11). P. e3946.

32. Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Максимов В.Н., Малютин С.К., Воевода М.И., Никитин Ю.П. Связь каротидного атеросклероза с полиморфизмом 5A/6A гена матричной металлопротеиназы-3 // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30. № 6. С. 46-51.
33. Hirashiki A., Yamada Y., Murase Y., Suzuki Y., Kataoka H., Morimoto Y., Tajika T., Murohara T., Yokota M. Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. vol. 42 (8). P. 1429-1437.
34. Humphries S.E., Martin S., Cooper J., Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Annals of Human Genetics*. 2002. vol. 66 (5-6). P. 343-352.
35. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23 (8). С. 32-38.
36. Xing X., Ai C., Wang T., Li Y., Liu H., Hu P., Wang G., Liu H., Wang H., Zhang R., Zheng J., Wang X., Wang L., Chang Y., Qian Q., Yu J., Tang L., Wu S., Shao X., Li A., Cui P., Zhan W., Zhao S., Wu Z., Shao X., Dong Y., Rong M., Tan Y., Cui X., Chang S., Song X., Yang T., Sun L., Ju Y., Zhao P., Fan H., Liu Y., Wang X., Yang W., Yang M., Wei T., Song S., Xu J., Yue Z., Liang Q., Li C., Ruan J., Yang F. The first high-quality reference genome of sika deer provides insights for high-tannin adaptation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2022. S1672-0229(22)00075-4.
37. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Алышов А.Б. Механизмы регуляции микроРНК при атеросклерозе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020. Т. 12. № 1. С. 11-20.
38. Churov A.V., Oleinik E.K., Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmunity Review*. 2015. vol. 14. P. 1029-1037.
39. Zhu F., Zuo L., Hu R., Wang J., Yang Z., Qi X., Feng L. A ten-genes-based diagnostic signature for atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021. vol. 21 (1). P. e513.
40. Кленкова Н.А., Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Шмелева В.М., Блинов М.Н. Особенности распределения аллельных вариантов генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей при наличии гипергомоцистеинемии // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. Т. 33-34. № 2-3. С. 107-112.
41. Kullo I.J., Greene M.T., Boerwinkle E. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults. *Atherosclerosis*. 2008. vol. 196. no. 2. P. 905-912.
42. Soedamah-Muthu S.S., Colhoun H.M., Taskinen M.R., Idzior-Walus B., Fuller J.H.; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Differences in HDL-cholesterol:apoA-I + apoA-II

ratio and apoE phenotype with albuminuric status in Type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2000. vol. 43 (11). P. 1353-1359.

43. Zhang T., Chen J., Tang X., Luo Q., Xu D., Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids in health and disease*. 2019. vol. 18 (1). P. e223.

44. Vlad C.E., Foia L., Popescu R., Ivanov I., Luca M.C., Delianu C., Toma V., Statescu C., Rezus C., Florea L. Apolipoproteins A and B and PCSK9: Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease and in End-Stage Renal Disease. *Journal of Diabetes Research*. 2019. vol. 2019. P. e6906278.

45. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Зотиков А.Е., Клесарева Е.А., Абдулгамидов М.М., Ежов М.В., Покровский А.В., Покровский С.Н. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 8. С. 7-12.

46. Vavuranakis M.A., Jones S.R., Cardoso R., Gerstenblith G., Leucker T.M. The role of Lipoprotein(a) in cardiovascular disease: Current concepts and future perspectives. *The Hellenic Journal of Cardiology*. 2020. vol. 61 (6). P. 398-403.

47. Чурилин М.И., Кононов С.И., Лунева Ю.В., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Харченко А.В., Жабин С.Н., Бушуева О.Ю., Поветкин С.В., Маль Г.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., Казанов В.А. Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19. № 1. С. 17-23.

48. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. Т. 14. № 1. С. 30-34.

49. Keller M., Mirakaj V., Koeppen M., Rosenberger P. Neuronal guidance proteins in cardiovascular inflammation. *Basic Research in Cardiology*. 2021. vol. 116 (1). DOI: 10.1007/s00395-021-00847-x.