

Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания

К.м.н. А.М. Алиева¹, профессор Н.В. Теплова¹, к.м.н. В.А. Кисляков¹, к.м.н. Р.К. Валиев², профессор А.М. Рахаев³, М.Н. Сарыев², Э.Т. Гасанова¹, профессор И.Г. Никитин¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

³ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда России, Нальчик

РЕЗЮМЕ

Измерение биологических маркеров произвело революцию в диагностике и контроле за эффективностью лечения пациентов с заболеваниями сердца. Наиболее широко используемыми современными биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Было выявлено и множество других маркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике. Представленный нами обзор посвящен внеклеточной ДНК (cell-free DNA, cfDNA) и ее роли при сердечно-сосудистой патологии. Внеклеточная ДНК представляет собой фрагментированную двуцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует во внеклеточных жидкостях организма (плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости и слюне). В нормальных физиологических условиях уровень cfDNA увеличивается при физических нагрузках и у лиц пожилого возраста. Установлено, что cfDNA находится во внеклеточных жидкостях в виде микропузырьков, микрочастиц, апоптотических телец, экзосом, гистоновых комплексов и виртосом. Были определены показатели cfDNA у здоровых доноров — 10–100 нг/мл (10^3 – 10^4 геномных эквивалентов в 1 мл). Высокие уровни cfDNA по сравнению с контрольными показателями однозначно говорят о наличии в организме патологического процесса. Проведенные клинические исследования показали увеличение уровней cfDNA при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимо дальнейшее изучение роли cfDNA, в том числе клинические исследования, для определения диагностической и прогностической значимости данного маркера.

Ключевые слова: cfDNA, внеклеточная ДНК, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А. и др. Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2022;5:26–29.

ABSTRACT

Cell-free DNA and cardiovascular diseases

A.M. Aliyeva¹, N.V. Teplova¹, V.A. Kislyakov¹, R.K. Valiev², A.M. Rakhaev³, M.N. Saryev², E.T. Gasanova¹, I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic of the Ministry of Labor and Social Protection of Russian Federation, Nalchik

The measurement of biological markers has revolutionized the diagnosis and monitoring of the treatment efficacy of patients with heart disease. Currently, the most widely used biomarkers are natriuretic peptides and cardiac troponins. Many other markers have been identified, however, only a few of them were applied in real clinical practice. This review is devoted to cell-free DNA (cfDNA) and its role in cardiovascular pathology. Cell-free DNA is a fragmented double-stranded DNA that circulates freely in extracellular body fluids (plasma, serum, urine, cerebrospinal fluid and saliva). Under normal physiological conditions, cfDNA level increases during physical exertion and in the elderly patients. cfDNA has been found in extracellular fluids in the form of microbubbles, microparticles, apoptotic bodies, exosomes, histone complexes and virtosomes. The following cfDNA indices were determined in healthy donors: 10 – 100 ng/mL (10^3 – 10^4 genome equivalents in 1 ml). High levels of cfDNA versus the control group indices clearly indicate the pathological process in the body. Clinical studies have shown an increase in cfDNA levels in various cardiovascular diseases. Of particular interest, there is a need to conduct further study concerning cfDNA role, as well as future clinical trials to determine the diagnostic and prognostic significance of this marker.

Keywords: cfDNA, cell-free DNA, biomarkers, cardiovascular diseases, hypertension, myocardial infarction.

For citation: Aliyeva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A. et al. Cell-free DNA and cardiovascular diseases. RMJ. 2022;5:26–29.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1]. Выявление традиционных факторов риска, таких как возраст, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и курение, улучшило первичную профилактику ССЗ [2]. Однако общая смертность от ССЗ продолжает расти [1]. Из-

мерение биологических маркеров произвело революцию в диагностике и контроле за эффективностью лечения пациентов с заболеваниями сердца. Наиболее широко используемыми современными биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Было выявлено и множество других маркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике [3, 4].

Представленный нами обзор посвящен внеклеточной ДНК (cell-free DNA, cfDNA) и ее роли при сердечно-сосудистой патологии. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались статьи зарубежных и отечественных авторов. Поиск проводился по следующим ключевым словам: внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота, биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, extracellular deoxyribonucleic acid, biological markers, cardiovascular disease. Обзор включает исследования, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, а также отдельные ранее изданные основополагающие работы.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ cfDNA

Внеклеточная ДНК представляет собой фрагментированную двухцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует во внеклеточных жидкостях организма (плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости и слюне) [5]. В физиологических условиях уровень cfDNA увеличивается при физических нагрузках и у лиц пожилого возраста [6]. Установлено, что cfDNA находится во внеклеточных жидкостях в виде микропузырьков, микрочастиц, апоптотических телец, экзосом, гистоновых комплексов и виртосом [7]. Были определены показатели cfDNA у здоровых доноров — 10–100 нг/мл (10^3 – 10^4 геномных эквивалентов в 1 мл) [8]. Высокие уровни cfDNA по сравнению с контрольными показателями однозначно говорят о наличии в организме патологического процесса [7, 8]. У здоровых людей источниками cfDNA в плазме являются предшественники красных кровяных клеток (30%), лейкоциты (всего 55%), эндотелиоциты (9%), клетки паренхимы печени (1%), нейроны (1%) и другие (4%) [7]. Термин "cfDNA" включает в себя весь спектр циркулирующих фрагментов DNA. Входящие в пул cfDNA молекулы различаются по источникам, механизмам образования, длине фрагментов, формам циркуляции и модификациям (изменениям в химической структуре cfDNA) [9].

Впервые cfDNA была признана многообещающим биологическим маркером при формировании концепции «жидкой биопсии» в области онкологии [10]. С тех пор многочисленные исследования были посвящены роли cfDNA при различных патологических состояниях. Однако многие аспекты процессов, связанных с cfDNA, например ее происхождение, еще предстоит определить [5, 6].

К семейству cfDNA, вероятно, относятся клеточная и митохондриальная DNA (из соматических и раковых клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу), DNA из эритробластов, ядра которых энуклеируются на этапе дифференцировки в красные кровяные тельца, DNA из лимфоцитов в процессе их апоптотической гибели после стимуляции, эмбриональная DNA, вирусная и бактериальная DNA [11]. Митохондриальная DNA играет решающую роль в повреждении сердечных клеток — она является молекулярным фрагментом, ассоциированным с повреждениями (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [12].

Существует несколько мнений по поводу происхождения cfDNA. Основные из них — это образование пула cfDNA в результате гибели клеток (теория «клеточной гибели путем апоптоза и/или некроза»), активная секреция клетками (теория «метаболической DNA») и нетоз (NETosis, neutrophil extracellular traps) (протрузия

крупных фрагментов DNA через мембрану нейтрофилов с образованием так называемого «облака» DNA вокруг лейкоцита, последующим отщеплением фрагментов DNA и их высвобождением в циркулирующий кровоток в результате воздействия нуклеаз) [5, 6]. Была ли cfDNA образована в результате апоптоза или некроза, можно определить по размеру фрагментов DNA. DNA, высвобождаемая при апоптозе, при участии эндонуклеаз первоначально расщепляется на большие фрагменты размером 50–300 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) с последующей деградацией на более мелкие фрагменты (180–200 пар нуклеотидов (п.н.)) [5, 6]. В отличие от запрограммированной гибели клеток, для некроза характерна высокомолекулярная cfDNA (~ 10000 п.н.) [13]. Апоптотические и некротические тела с фрагментированными клеточными органеллами и DNA удаляются посредством фагоцитоза [14]. Однако нарушение клиренса может вызвать накопление cfDNA и впоследствии привести к аутовоспалительному ответу [15, 16].

Исследования показали увеличение уровней cfDNA при различных ССЗ (см. рисунок) [5–8].

При АГ, инфаркте миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) из поврежденной ткани высвобождается cfDNA в результате распада клеток и последующего выброса содержимого мертвых клеток в кровоток. В зависимости от особенностей гибели клеток (апоптоза или некроза) обнаруживаются более мелкие или более крупные фрагменты cfDNA. Активное высвобождение из живых клеток приводит к активации иммунных клеток и повышению уровня цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ (MMPs).



Рисунок. Схематическое изображение участия cfDNA в патогенезе ССЗ [6]

Повышение уровней cfDNA у пациентов с АГ

Было показано, что неконтролируемая АГ является независимым детерминантом повышенного уровня cfDNA [17, 18]. Предполагается тесная связь между воспалением и АГ, однако вопрос о том, является воспаление причиной или следствием повышения АД, все еще остается открытым [19–21]. Выявлено, что повышенные уровни cfDNA связаны со множеством факторов, включая усиление системного воспаления, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, а также более высокое систолическое АД и пульсовое давление [18]. При АГ ткани и органы подвергаются длительному воздействию повреждающих факторов, таких как окислительный стресс, воспаление и повышенный уровень ангиотензина II (Ang II) [22]. Важным результатом воспаления, вызванного Ang II, является усиленное образование активных форм кислорода в сосудах [23, 24]. Как следствие окислительного стресса, происходит повреждение геномной DNA, что вносит вклад в общий пул cfDNA и приводит к активации сигнального пути толл-подобных рецепторов (TLR) с последующей дисфункцией сосудов и повышением АД [25, 26].

Было продемонстрировано, что у пациентов с АГ и СД повышенный уровень cfDNA указывает на возможную связь со снижением эластичности артерий [18, 27]. Описано, что у женщин в постменопаузе, не применяющих заместительную гормональную терапию, увеличение уровней cfDNA указывает на жесткость артерий (более высокий индекс жесткости, модуль упругости Юнга и более низкая податливость сонной артерии), системное воспаление (повышенный уровень С-реактивного белка, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), нарушение метаболизма глюкозы и повышенное АД [18].

Повышение уровней cfDNA при ИМ и СН

У пациентов с ИМ уровень cfDNA увеличивается до 50 раз по сравнению со здоровыми людьми [28–31]. Уровень cfDNA значительно повышается у больных с ИМ в первые 2 ч после начала болей в груди по сравнению со здоровыми людьми (AUC ROC (площадь под кривой ошибок) 0,8117, $p < 0,001$) [28]. После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) показатели cfDNA возвращаются к исходному уровню через 1–2 дня, в то время как концентрация тропонина остается повышенной [28]. D. Antonatos et al. [31] показали, что уровни cfDNA значительно выше у пациентов с острым ИМ, чем в контрольной группе, и являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В плазме крови пациентов с ИМ cfDNA коррелирует с хорошо известными маркерами некроза, такими как тропонин, креатинфосфокиназа (КФК), а также с фракцией выброса левого желудочка [28, 32–34]. Сильная корреляция между уровнями cfDNA и маркерами некроза может указывать на то, что количество высвобождаемой cfDNA зависит от тяжести повреждения миокарда. Интересно, что уровни сердечной cfDNA были повышены у пациентов с ИМ с нормальными (< 200 мкг/л) показателями КФК, что свидетельствует о большей их чувствительности [28]. Сравнение концентраций тропонина и cfDNA в 57 образцах крови пациентов с ИМ продемонстрировало сильную взаимосвязь между этими биомаркерами ($p < 0,0001$) [28].

A. Shimony et al. [32] измеряли концентрации cfDNA, тропонина Т и СК одновременно у 16 пациентов с острым ИМ без подъема сегмента ST при поступлении в стационар и еще в 3 временных точках. Контрольную группу состави-

ли 47 здоровых добровольцев. Пиковые уровни cfDNA оказались значительно выше у больных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$) и коррелировали с пиковыми уровнями КФК и тропонина Т ($r = 0,79$, $p < 0,001$; $r = 0,65$, $p = 0,006$ соответственно).

В исследовании L. Wang et al. [35] оценивали уровни ядерной и митохондриальной DNA у 25 пациентов с острым ИМ, 25 лиц без ИМ из группы контроля (с риском развития ИМ) и 20 здоровых добровольцев. Концентрации ядерной и митохондриальной DNA были значительно выше в группе острого ИМ в 1-й день госпитализации по сравнению с контрольной группой без ИМ (ядерная: $0,4948 \pm 0,0830$ нг/мкл против $0,2047 \pm 0,0222$ нг/мкл, $p < 0,05$; митохондриальная: $3,754 \pm 0,384$ нг/мкл против $1,851 \pm 0,3483$ нг/мкл, $p < 0,05$) и здоровых лиц (ядерная: $0,4948 \pm 0,0830$ нг/мкл против $0,1683 \pm 0,0254$ нг/мкл, $p = 0,001$; митохондриальная: $3,754 \pm 0,384$ нг/мкл против $0,1517 \pm 0,0924$ нг/мкл, $p < 0,05$) и снизились вскоре после проведения ЧКВ.

J. Xie et al. [29] оценивали показатели cfDNA у 130 пациентов с ССЗ, а также у 30 здоровых добровольцев. Из 130 пациентов у 100 был диагностирован острый ИМ. Средняя концентрация cfDNA у больных с острым ИМ была в 5 раз выше в начале заболевания по сравнению со здоровыми людьми. Содержание cfDNA у больных острым ИМ также было выше, чем у других пациентов с заболеваниями сердца.

T. Yokokawa et al. [36] провели исследование, посвященное изучению cfDNA при СН (32 пациента с СН и 28 пациентов контрольной группы). Общие уровни cfDNA не различались между группами ($p = 0,343$). Бисульфитно-цифровая полимеразная цепная реакция с использованием метилированного локуса FAM101A продемонстрировала, что специфическая для кардиомиоцитов cfDNA была значительно повышена у пациентов с СН по сравнению с группой контроля (медиана 0,99 (межквартильный интервал 0,77–1,98) против 0 (0–0,91); $p = 0,003$). Уровни cfDNA значительно различались у пациентов с СН и лиц из контрольной группы (AUC 0,716; $p = 0,003$); положительно коррелировали с концентрацией тропонина I ($r = 0,438$; $p = 0,003$), но не с уровнем мозгового натрийуретического пептида ($r = 0,275$; $p = 0,058$).

S. Zangwill et al. [37] обследовали пациентов, подвергшихся трансплантации сердца. Образцы крови брали в 3 временных точках в течение 10 дней после трансплантации. Пациенты, которые умерли в 1-й год, имели повышенные уровни cfDNA в течение 7 дней после операции.

J. Fujihara et al. [38] продемонстрировали, что концентрации cfDNA у пациентов с ИМ и стенокардией напряжения были значительно выше, чем у здоровых лиц. Электрофорез на микрочипах cfDNA плазмы выявил 1 фрагмент (150–200 п.н.) у нескольких здоровых добровольцев из контрольной группы и 3 фрагмента (150–200, 300–400 и 500–600 п.н.) во всех образцах у кардиологических пациентов. Более того, соотношение cfDNA 150–200 / 500–600 п.н. было значительно более распространено у лиц с ИМ, чем у лиц с другими заболеваниями сердца. Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между активностью фермента дезоксирибонуклеазы I (ДНКазы I), участвующей в процессе двуцепочечной ДНК, и концентрацией cfDNA. Эти результаты предполагают, что cfDNA плазмы у пациентов с заболеваниями сердца связана с апоптозом; соотношение 150–200 / 500–600 п.н. для cfDNA может быть новым диагностическим лабораторным индикатором ИМ.

J. Scott et al. [39] провели проспективное слепое обсервационное исследование, включившее 87 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Авторы показали, что уровни cfDNA более 50 нг/мл были связаны с повышенной смертностью ($p=0,01$, AUC 0,93, чувствительность 0,44, специфичность 0,97) и инфекционными осложнениями ($p<0,005$, AUC 0,68, чувствительность 0,45, специфичность 0,96).

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ССЗ

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения ССЗ [3]. Все больше находят свое применение в реальной клинической практике новые биомаркеры [40–43], такие как:

- ♦ фактор роста фибробластов-23;
- ♦ фактор роста фибробластов-15;
- ♦ адреномедуллин;
- ♦ маркер фиброза галектин-3;
- ♦ стимулирующий фактор роста ST2;
- ♦ хемокин CX3CL1 (фракталктин);
- ♦ суррогатный маркер вазопрессина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным данным, уровень описанного в нашем обзоре биологического маркера cfDNA повышается при различных ССЗ. Для идентификации новых биологических маркеров ССЗ используются современные технологии. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно, для этого потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Благодаря их использованию возможно не только обнаружение новых биологических маркеров, но и прогресс в лечении ССЗ. Необходимо дальнейшее изучение роли cfDNA, в том числе клинические исследования, для определения диагностической и прогностической значимости данного маркера.

Литература

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958–1959.
2. Shi M., Tang R., Huang F. et al. Cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes: Early evaluation, risk factors and possible relation with cardiac autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3423. DOI: 10.1002/dmrr.3423.
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5 (43)):333–345. [Aliева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5 (43)):333–345 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
4. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526. [Aliева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606.
5. Devaux Y. Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker? *Can J Cardiol*. 2020;36(6):807–808. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.10.025.
6. Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2020; 503:145–150. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.013.
7. Peters D.L., Pretorius P.J. Origin, translocation and destination of extracellular occurring DNA—a new paradigm in genetic behaviour. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11–12):806–811. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.026.

8. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Медицинская иммунология*. 2013;15(5):399–412. [Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Medical immunology*. 2013;15(5):399–412 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412.
9. Филев А.Д., Писарев В.М. Внеклеточная ДНК в медицине неотложных состояний. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(1):96–107. [Filev A.D., Pisarev V.M. Extracellular DNA in Emergency Medicine. *Russian Sklifosovsky journal of emergency medical care*. 2020;9(1):96–107 (in Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-96-107.
10. Stroun M., Anker P., Lyautey J. et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(6):707–712. DOI: 10.1016/0277-5379(87)90266-5.
11. Moss J., Magenheimer J., Neiman D. et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):5068. DOI: 10.1038/s41467-018-07466-6.
12. Wu B., Ni H., Li J. et al. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury After TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):713–728. DOI: 10.1159/000477889.
13. Sherwood K., Weimer E.T. Characteristics, properties, and potential applications of circulating cell-free dna in clinical diagnostics: a focus on transplantation. *J Immunol Methods*. 2018;463:27–38. DOI: 10.1016/j.jim.2018.09.011.
14. DeLeon-Pennell K.Y., Tian Y., Zhang B. et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate That Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal During Cardiac Remodeling. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):14–25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001249.
15. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.
16. Tan E.M., Schur P.H., Carr R.L., Kunkel H.G. Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1966;45(11):1732–1740. DOI: 10.1172/JCI105479.
17. Jeong D.W., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. Effect of blood pressure and glycemic control on the plasma cell-free DNA in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(4):201–206. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.09.002.
18. Jylhava J., Lehtimaki T., Jula A. et al. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):268–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.022.
19. McCarthy C., Gouloupoulou S., Wenceslau C. et al. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(2):H184–H196. DOI: 10.1152/ajpheart.00328.2013.
20. Tanase D., Gosav E., Radu S. et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens*. 2019;2019:3159283. DOI: 10.1155/2019/3159283.
21. Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960. DOI: 10.1155/2014/406960.
22. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):169–193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.
23. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450–1457. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450.
24. Sturza A., Leisegang M.S., Babelova A. et al. Monoamine oxidases are mediators of endothelial dysfunction in the mouse aorta. *Hypertension*. 2013;62(1):140–146. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01314.
25. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V. et al. Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:649747. DOI: 10.1155/2013/649747.
26. McCarthy C.G., Wenceslau C.F., Gouloupoulou S. et al. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2015;107(1):119–130. DOI: 10.1093/cvr/cvv137.
27. Jeong D.W., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. Effect of blood pressure and glycemic control on the plasma cell-free DNA in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(4):201–206. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.09.002.
28. Zemmour H., Planer D., Magenheimer J. et al. Non-invasive detection of human cardiomyocyte death using methylation patterns of circulating DNA. *Nat Commun*. 2018;9(1):1443. DOI: 10.1038/s41467-018-03961-y.
29. Xie J., Yang J., Hu P. Correlations of Circulating Cell-Free DNA With Clinical Manifestations in Acute Myocardial Infarction. *Am J Med Sci*. 2018;356(2):121–129. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.04.007.
30. Zinkova A., Brynychova I., Svacina A. et al. Cell-free DNA from human plasma and serum differs in content of telomeric sequences and its ability to promote immune response. *Sci Rep*. 2017;7(1):2591. DOI: 10.1038/s41598-017-02905-8.
31. Antonatos D., Patsilina S., Spanodimos S. et al. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1075:278–281. DOI: 10.1196/annals.1368.037.
32. Shimony A., Zahger D., Gilutz H. et al. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients. *Acute Card Care*. 2010;12(3):109–111. DOI: 10.3109/17482941.2010.513732.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>