

УДК 577.125.8

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ, ИМЕЮЩИХ РАЗНЫЕ АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАЦИИ ГЕНА *NOS2*

Л. В. Топчиева¹, В. А. Корнева², О. В. Балан¹, И. Е. Малышева¹,
И. В. Курбатова¹

¹ Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

² Петрозаводский государственный университет, Россия

Проанализировано содержание липидов в крови здоровых людей и больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) (I–II стадии), имеющих разные аллельные вариации по полиморфным маркерам (*rs1800482* и *rs3730017*) гена индуцибельной синтазы оксида азота *NOS2*, носительство которых связано с изменением уровня оксида азота в плазме крови. Обнаружена положительная корреляция уровня оксида азота в плазме крови с содержанием общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности ($\rho = 0,74$ и $0,89$ соответственно). Показано, что у пациентов с ЭАГ, имеющих в генотипе аллель С по *rs1800482*, снижено содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) по сравнению с носителями генотипа GG ($p = 0,005$). Индекс атерогенности оказался значимо выше у здоровых и больных индивидов, носителей аллеля С по указанному полиморфному маркеру ($p = 0,04$). Выявлено влияние генотипа по *rs1800482* на содержание ХС-ЛПВП (Test statistic = 7,90; $p = 0,0049$) и индекс атерогенности (Test statistic = 4,02; $p = 0,045$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ранее продемонстрированный высокий риск развития ЭАГ у лиц, имеющих в генотипе аллель С по *rs1800482*, может быть связан с изменением соотношения у них атерогенной и антиатерогенной фракции липидов в плазме крови.

Ключевые слова: липидный спектр плазмы крови; эссенциальная артериальная гипертензия; оксид азота; ген *NOS2*; аллельный полиморфизм.

**L. V. Topchieva, V. A. Korneva, O. V. Balan, I. E. Malysheva,
I. V. Kurbatova. LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL
ARTERIAL HYPERTENSION AND HEALTHY PEOPLE WITH DIFFERENT
NOS2 GENE ALLELIC VARIATIONS**

The plasma lipid profile was analyzed in healthy people and patients with essential arterial hypertension (EAH) (stages I–II) with different allelic variations in the inducible nitric oxide synthase (*NOS2*) gene polymorphic markers (*rs1800482* and *rs3730017*). These polymorphic markers are associated with a change in the plasma level of nitric oxide. We found a positive correlation between nitric oxide plasma level and total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol content ($\rho = 0.74$ and 0.89 , respectively). It was shown that patients with EAH carrying the C allele of *rs1800482* had a lower level of high-density lipoprotein cholesterol compared to those with the GG genotype ($p = 0.005$). The atherogenic index was significantly higher in healthy and sick individuals carrying the C allele of the studied polymorphism ($p = 0.04$). The effect of the *rs1800482* genotype on the high-density lipoprotein cholesterol content (Test statistic = 7.90;

$p = 0.0049$) and the atherogenic index (Test statistic = 4.02; $p = 0.045$) was revealed. The data obtained indicate that the previously demonstrated high risk of EAG developing in individuals carrying the C allele of rs1800482 may be associated with a change in the plasma atherogenic and anti-atherogenic lipid fractions ratio.

Key words: blood plasma lipid spectrum; essential arterial hypertension; nitrogen oxide; *NOS2* gene; allelic polymorphism.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), сопровождаются изменениями липидного состава крови [Базина, Козырев, 2010]. У пациентов с ЭАГ по сравнению со здоровыми индивидами в плазме крови снижено содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), повышено содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и их окисленных форм, триацилглицеринов (ТГ). Сдвиг липидного профиля в атерогенную сторону является фактором риска сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда. Известно, что кристаллы холестерина и окисленные формы холестерина выступают в качестве молекул, ассоциированных с повреждением (DAMP – danger associated molecular patterns). DAMP активируют паттерн-распознающие рецепторы на поверхности ряда иммунных клеток, что приводит к возникновению и реализации воспалительного сигнала [Virdis et al., 2014]. ХС-ЛПНП и их окисленные формы активируют не только иммунные клетки, но и клетки эндотелия, которые начинают продуцировать разнообразные цитокины и хемокины, привлекающие моноциты и нейтрофилы к местам отложения липопротеинов [Virdis et al., 2014]. Повышение содержания в плазме крови цитокинов, продуцируемых рядом иммунных клеток, как известно, способствует усилению активности индуцибельной синтазы оксида азота (*NOS2*) и выработки ею оксида азота [Förstermann, Sessa, 2012]. Оксид азота (NO), генерируемый за счет *NOS2*, взаимодействует с активными формами кислорода (супероксидрадикалом и пероксидом водорода), уровень которых в крови и других тканях организма значительно возрастает в условиях воспаления [Habib, Ali, 2011]. Это приводит к снижению биодоступности NO и накоплению активных форм азота, в частности пероксинитрита. Активные формы кислорода и азота окисляют ХС-ЛПНП [Carr et al., 2000; Katoor et al., 2017]. Таким образом может формироваться цикл воспалительных реакций, связанных с повышенным содержанием

ХС-ЛПНП и NO в плазме крови. Однако вопрос о том, связано ли повышение уровня NO в кровяном русле с изменением липидного профиля, до конца не решен. По одним данным, снижение продукции и биодоступности этой газобразной молекулы способствует накоплению атерогенной фракции липидов – окисленных форм ХС-ЛПНП, ТГ, свободных жирных кислот и снижению антиатерогенной фракции – ХС-ЛПВП [Kumar et al., 2014]. Низкий уровень NO в плазме крови может увеличивать риск развития дислипидемии [Miyata et al., 2017]. Согласно другим исследованиям, уровень продукции NO не связан с содержанием ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ [Gürlek et al., 2016; Yang et al., 2017; Bernatova et al., 2018]. Например, Бернатова с соавторами показали, что активность синтазы оксида азота в крови гипертензивных крыс была выше, чем у крыс Wistar-Kyoto с нормальным артериальным давлением [Bernatova et al., 2018]. Тем не менее достоверных различий в содержании ХС-ЛПНП у этих животных не обнаружено. Гюрлек с соавторами выявили существенное повышение концентрации метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови пациентов с эктазией коронарных артерий [Gürlek et al., 2016]. Однако, по данным этого исследования, уровни ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ в плазме крови больных людей и здоровых индивидов не отличались. Возможно, указанные противоречия обусловлены особенностями выработки NO в обычных физиологических условиях и при воспалении, т. е. за счет какого фермента – индуцибельной (*NOS2*) или эндотелиальной (*NOS3*) синтазы оксида азота преимущественно осуществляется его синтез. У мышей с красной волчанкой нокаут гена *NOS2* приводил к повышению содержания уровня ТГ и окисленных ЛПНП по сравнению с контрольными животными [Al Gadban et al., 2012]. Таким образом, изменение содержания или активности *NOS2* в условиях воспаления может влиять на соотношение фракций липидов в плазме крови. Ранее показано, что носительство аллельных вариаций гена *NOS2* по некоторым полиморфным маркерам связано с содержанием NOx в плазме крови здоровых людей и пациентов с ЭАГ [Топчиева и др., 2019]. Не исключено, что

Таблица 1. Условия ПЦР-ПДРФ анализа

Table 1. Conditions for PCR-RFLP analysis

Ген, SNV Gene, SNV	Нуклеотидная последовательность праймеров 5'...3' Nucleotide sequence of primers 5'...3'	Эндонуклеаза, условия рестрикции Endonuclease, restriction conditions	Аллели, длина фрагментов Alleles, fragment length	Источник Source
<i>NOS2</i> rs1800482 (промотор) (promoter)	<i>F</i> : CATATGTATGGGAATACTGTATTTTCAG <i>R</i> : TCTGAACTAGTCACTTGAGG	Bso1 (1 е. а.), 55 °С 3 ч	С – 573 п. о., G – 437, 136 п. о.	Levesque et al., 1999
<i>NOS2</i> rs3730017 (7 экзон) (7 exon)	<i>F</i> : CTGGGGTCTTCTGAGTGGG <i>R</i> : TTCTCCCTGGTTTCTCCTG	Msp1 (1 е. а.), 37 °С 5 ч	С – 470 п. о., T – 290, 170, 10 п. о.	Собственный дизайн Own design

оно также влияет на особенности распределения у них фракций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП. Цель исследования – анализ содержания липидов в плазме крови здоровых доноров и пациентов с ЭАГ, имеющих разные аллельные вариации по rs1800482 и rs3730017.

Материалы и методы

Для определения содержания липидов и генотипирования использованы 48 образцов цельной крови доноров контрольной группы и 91 образец цельной крови пациентов с ЭАГ (I–II стадии). Средний возраст доноров контрольной группы составил $38,17 \pm 1,36$ года; пациентов с ЭАГ – $48,31 \pm 1,66$ года. Диагноз ЭАГ был установлен впервые врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска с учетом существующих рекомендаций по артериальной гипертензии (ESC, 2018). Обследование доноров, включенных в контрольную группу, проводилось врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска в ходе диспансеризации. Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, курение табака, беременность и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Дополнительный критерий исключения из биохимического анализа – гипотензивная, противовоспалительная терапия. Все доноры являлись жителями Республики Карелия. На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития РК и ПетргУ.

ДНК выделяли с помощью наборов Axy-Prep Blood Genomic DNA Miniprep Kit («Ахуген», США) и К-Сорб («Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом ПЦР-ПДРФ. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе МахуGene («Ахугене», США),

используя реакционную смесь ScreenMix-HS («Евроген», Россия). Праймеры, условия ПЦР и рестрикции указаны в таблице 1.

Для определения содержания нитритов и нитратов использовано 82 образца плазмы крови, подобранных случайным образом из выборки для генотипирования. В контрольную группу вошли 30 доноров (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте $39 \pm 1,63$ года. Группа пациентов с ЭАГ (I–II стадии) включала 52 человека (31 мужчина и 21 женщина) в возрасте $42 \pm 2,78$ года. Уровень NOx в плазме, т. е. суммарную концентрацию нитратов (NO₃⁻) и нитритов (NO₂⁻), определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса («Ленреактив», Россия) [Метельская, Гуманова, 2005]. Оптическую плотность раствора измеряли при λ 540 нм на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMGLabtech, Германия). Содержание NOx рассчитывали по калибровочной кривой. Измерения проводили в 3-кратной аналитической повторности.

Концентрацию в плазме крови общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов, холестерина липопротеинов высокой плотности определяли в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 PLUS (Roche Diagnostics GmbH, ФРГ-Австрия-США), холестерина липопротеинов низкой плотности – расчетным методом по: [Friedewald et al., 1972]. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА (усл. ед)} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}.$$

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Statgraphics Centurion. Для оценки различий биохимических показателей в группах исследования и влияния на них генотипов использовали непараметрический критерий U

Вилкоксона – Манна – Уитни и дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Проведен корреляционный анализ по Спирмену содержания NOx, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триацилглицерина и значений ИА. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Возраст доноров указан в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Показатели содержания липопротеинов и ИА приведены в виде средних значений со стандартной ошибкой.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Результаты

Согласно значениям рангового коэффициента корреляции Спирмена, имеется тесная связь (по шкале Чеддока) между уровнем NOx и содержанием ОХС и ХС-ЛПНП в плазме крови (табл. 2). Зависимость признаков статистически значима.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа содержания фракций липидов и метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови

Table 2. The results of the correlation analysis of the lipid fractions and nitric oxide metabolites (NOx) content in plasma

	ОХС Total cholesterol	ЛПНП LDL	ЛПВП HDL	ТГ TG	NO
ОХС Total cholesterol		0,8862	0,4729	-0,0525	0,7391
p		0,0033	0,1168	0,8617	0,0142
ЛПНП LDL	0,8862		0,2727	-0,014	0,6713
p	0,0033		0,3657	0,963	0,026
ЛПВП HDL	0,4729	0,2727		-0,4965	0,4196
p	0,1168	0,3657		0,0996	0,164
ТГ TG	-0,0525	-0,014	-0,4965		-0,1329
p	0,8617	0,963	0,0996		0,6594
NO	0,7391	0,6713	0,4196	-0,1329	
p	0,0142	0,026	0,164	0,6594	

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОХС – общий холестерин, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триацилглицерина. NO – оксид азота.

Note. Here and in Tab. 3: Total cholesterol – cholesterol, HDL – high density lipoprotein cholesterol, LDL – low density lipoprotein cholesterol, TG – triacylglycerol. NO – nitric oxide.

Дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису не выявил влияния уровня оксида азота на эти показатели (Test statistic = 26,00 и 21,89; $p = 0,350$ и $0,240$ соответственно).

Проанализирован уровень отдельных фракций липидов в плазме крови здоровых людей и больных ЭАГ (I–II стадии), имеющих разные аллельные вариации по rs1800482 (-954G>C) и rs3730017 (T>C) гена NOS2 (табл. 3). Обнаружены значимые различия в содержании ХС-ЛПВП и значении ИА у больных ЭАГ, носителей аллельных вариаций по rs1800482 (-954G>C). У лиц, имеющих аллель С, содержание ХС-ЛПВП в плазме крови существенно меньше, чем у носителей GG-генотипа ($p = 0,005$). ИА в группе пациентов с ЭАГ, имеющих GG-генотип, оказался значимо ниже по сравнению с носителями CC+GC генотипов ($p = 0,04$). Дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису выявил влияние генотипа на содержание ХС-ЛПВП (Test statistic = 7,90; $p = 0,0049$) и ИА (Test statistic = 4,02; $p = 0,045$). Содержание ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и показатель ИА в группе больных и здоровых людей, имеющих разные аллельные вариации по rs3730017, не различались.

Обсуждение

Длительное повышение артериального давления приводит к проатерогенным нарушениям липидного обмена, т. е. к накоплению холестерина липопротеинов очень низкой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и снижению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности [Ослопов и др., 2013]. Помимо этого, у больных артериальной гипертензией (АГ) выявляется повышенный уровень метаболитов оксида азота в кровяном русле [Люсов и др., 2011; Топчиева и др., 2019]. Оба этих процесса, с одной стороны, являются следствием развития патогенетических механизмов АГ, а с другой, могут выступать в качестве этиологических факторов этого заболевания. Так, накопление атерогенных фракций липидов способствует развитию атеросклероза, важного фактора повышения давления крови [Ослопов и др., 2013]. Высокий уровень NO как источника активных форм азота способствует повреждению белков, ДНК, воспалению стенок сосудов [Habib, Ali, 2011]. Выявленная нами положительная корреляция уровня ОХС, ХС-ЛПНП и содержания NOx в плазме крови подтверждает немногочисленные литературные данные о том, что уровень оксида азота и изменение липидного профиля связаны между собой [Al

Таблица 3. Липидный состав плазмы крови здоровых людей и пациентов с ЭАГ – носителей разных генотипов по полиморфным вариантам rs1800482 и rs3730017 гена NOS2

Table 3. The lipid composition of the blood plasma of healthy people and patients with EAH – carriers of different genotypes according to the polymorphic variants of rs1800482 and rs3730017 of the NOS2 gene

Группы Groups	Контрольная Control		ЭАГ (I–II стадии) EAH (I–II stage)		Контрольная Control		ЭАГ (I–II стадии) EAH (I–II stage)	
Полиморфный вариант Polymorphic variant	rs1800482				rs3730017			
Генотип Genotype	GG (n=18)	GC+CC (n=20)	GG (n=46)	GC+CC (n=45)	CC (n=23)	CT+TT (n=25)	CC (n=43)	CT+TT (n=22)
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,17 ± 0,32	5,13 ± 0,24	6,61 ± 0,28	6,46 ± 0,42	5,85 ± 0,42	5,42 ± 0,34	6,07 ± 0,21	6,58 ± 0,50
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,54 ± 0,15	1,45 ± 0,10	1,46 ± 0,08	1,16 ± 0,07*	1,7 ± 0,65	1,54 ± 0,14	1,28 ± 0,04	1,25 ± 0,07
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3,33 ± 0,30	3,30 ± 0,33	4,7 ± 0,36	4,75 ± 0,38	4,02 ± 0,25	3,66 ± 0,29	4,25 ± 0,20	4,26 ± 0,33
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,47 ± 0,20	1,60 ± 0,17	1,67 ± 0,42	2,03 ± 0,35	1,74 ± 0,22	1,26 ± 0,14	1,68 ± 0,12	1,77 ± 0,21
ИА AI	2,72 ± 0,28	3,51 ± 0,22*	4,46 ± 0,25	5,56 ± 0,41*	3,18 ± 0,28	2,86 ± 0,39	4,13 ± 0,17	4,08 ± 0,29

Примечание. ИА – индекс атерогенности.

*Различия значимы при сравнении с носителями GG-генотипа ($p < 0,05$).

Note. IA – atherogenicity index.

* Differences are significant when compared with carriers of the GG genotype ($p < 0.05$).

Gadban et al., 2012; Kumar et al., 2014; Miyata et al., 2017].

Оксид азота может напрямую или косвенно влиять на липидный спектр. Так, показано, что экзогенный NO активирует липазу некоторых бактерий и дрожжей [Taskin et al., 2016]. Значимую роль в обмене липидов играет липопротеинлипаза (ЛПЛ). ЛПЛ расщепляет ТГ самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови – хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности. Снижение ее активности может привести к дислипидемии. В культуре адипоцитов, вырабатывающих большое количество фактора некроза опухоли (TNF α), наблюдали увеличение уровня NO и подавление в клетках активности ЛПЛ [Uchida et al., 1997]. Супрессорный эффект усиленного синтеза NO на активность этого фермента ослаблялся при добавлении в среду культивирования ингибиторов NOS. Поскольку ингибитор цГМФ также снижал активность ЛПЛ, авторы сделали вывод, что повышенный уровень NO влияет на активность этого фермента посредством регуляции продукции цГМФ. Артериальная гипертензия сопровождается воспалительным процессом, при котором наблюдается увеличение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови [Bautista et al., 2005]. Провоспалительные цитокины активируют NOS2, что приводит к повышенной продукции

NO [Förstermann, Sessa, 2012]. Вследствие этого при АГ повышенный уровень NO, вероятно, также может ингибировать активность ЛПЛ. Интересно, что не только высокий уровень NO, вырабатываемый за счет активности NOS2, но и его пониженное содержание за счет угнетения функций NOS3 у гипертензивных крыс способствуют снижению активности ЛПЛ и повышению уровня ТГ, ХС-ЛПНП, свободных жирных кислот, фосфолипидов [Kumar et al., 2014].

Другой механизм, посредством которого NO может влиять на уровень разных фракций липидов, – регуляция транскрипционной активности генов, кодирующих провоспалительные белки. Как уже отмечалось выше, в условиях воспаления NO может активировать факторы транскрипции NF- κ B, AP-1, регулирующих синтез провоспалительных белков и NOS2 [Pfeilschifter et al., 2001]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6, TNF α , в свою очередь, могут модулировать активность ряда ферментов липидного обмена и влиять на синтез и обмен триацилглицеринов, жирных кислот и холестерина [Kern et al., 1995]. Повышение уровня TNF α в крови способствует усилению продукции активных форм кислорода и активных форм азота, способствующих гипероксидации липидов [Pora et al., 2007]. Кроме этого, в условиях воспаления наблюдается увели-

чение на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии и проницаемости эндотелия для лейкоцитов и ХС-ЛПНП [Wenzel et al., 2011]. Все это способствует повреждению и воспалению стенок сосудов, повышению давления крови.

Уровень NOx в плазме гипертоников выше, чем у нормотоников [Люсов и др., 2011; Топчиева и др., 2020], и может определяться носительством аллельных вариантов гена *NOS2* [Топчиева и др., 2019]. У пациентов с ЭАГ наличие в генотипе аллеля С по rs1800482 ассоциировано с более высоким содержанием нитритов и нитратов в плазме крови. У больных людей, имеющих в генотипе протективный в отношении данного заболевания аллель Т по rs3730017, содержание NOx ниже, чем у носителей СС-генотипа. Важно, что у пациентов с генотипами GC+CC, у которых наблюдается более высокий уровень NOx в плазме, оказалось более низкое содержание антиатерогенной фракции липидов (ХС-ЛПВП) и более высокое значение индекса атерогенности.

Таким образом, носительство аллельных вариаций по rs1800482 может не только определять уровень оксида азота в плазме крови в условиях воспаления, но и влиять на соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций липидов, что, вероятно, является одним из механизмов вовлечения данного полиморфного маркера в развитие ЭАГ.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0077).

Литература

- Базина И. Б., Козырев О. А. Нарушения липидного обмена у больных эссенциальной артериальной гипертензией молодого возраста // Вестник Смоленской медицинской академии. 2010. № 1. С. 12–15.
- Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии // Кардиология. 2011. № 12. С. 23–28.
- Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
- Ослопов В. Н., Хасанов Н. Р., Чугинова Д. Н., Биллах Х. М. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти – артериальной гипертензии и дислипидемии // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, вып. 5. С. 34–37.
- Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль аллельного полиморфизма гена *NOS2* в развитии эссенциальной артериальной гипертензии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 91–95.
- Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Малышева И. Е., Панкрашова К. А. Содержание метаболитов оксида азота и уровень транскриптов генов *NOS2* и *NOS3* у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией // Изв. РАН. Сер. биол. 2020. № 1. С. 1–7. doi: 10.1134/S0002332920010166
- Al Gadban M. M., German J., Truman J. P., Soodavar F., Riemer E. C., Twal W. O., Smith K. J., Heller D., Hofbauer A. F., Oates J. C., Hammad S. M. Lack of nitric oxide synthases increases lipoprotein immune complex deposition in the aorta and elevates plasma sphingolipid levels in lupus // Cell Immunol. 2012. Vol. 276. P. 42–51. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.03.007
- Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension // J. Hum. Hypert. 2005. Vol. 19. P. 149–154.
- Bernatova I., Puzserova A., Balis P., Sestakova N., Horvathova M., Kralovicova Z., Zitnanova I. Chronic stress produces persistent increases in plasma corticosterone, reductions in brain and cardiac nitric oxide production, and delayed alterations in endothelial function in young prehypertensive rats // Front Physiol. 2018. Vol. 29, no. 9. P. 1179. doi: 10.3389/fphys.2018.01179
- Carr A. C., McCall M. R., Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species. Reaction pathways and antioxidant protection // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 1716–1723.
- Förstermann U., Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33, no. 7. P. 829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
- Friedewald W. T., Levy I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. 1972. Vol. 18, no. 6. P. 499–502.
- Gürlek A., Esenboğa K., Özcan Ö. U., Çiçek Ö. F., Arıbal Ayral P., Özelçi Kavas G., Erol Ç. Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery ectasia // Anatol. J. Cardiol. 2016. Vol. 16, no. 12. P. 947–952. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6556
- Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide // Ind. J. Clin. Biochem. 2011. Vol. 26. P. 3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4
- Katoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis // Curr. Atheroscler. Rep. 2017. Vol. 19:42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6
- Kern P. A., Saghizadeh M., Ong J. M., Bosch R., Deem R., Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95, no. 5. P. 2111–2119.
- Kumar S., Prahalathan P., Saravanakumar M., Raja B. Vanillic acid prevents the deregulation of lipid metabolism, endothelin 1 and up regulation of endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide deficient hy-

pertensive rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 743. P. 117–125. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.09.010

Levesque M. C., Hobbs M. R., Anstey N. M., Vaughn T. N., Chancellor J. A., Pole A., Perkins D. J., Misukonis M. A., Chanock S. J., Granger D. L., Weinberg J. B. Nitric oxide synthase type 2 promoter polymorphisms, nitric oxide production and disease severity in Tanzanian children with malarial // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 180. P. 1994–2002.

Miyata S., Noda A., Hara Y., Ueyama J., Kitaichi K., Kondo T., Koike Y. Nitric oxide plasma level as a barometer of endothelial dysfunction in factory workers // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125. P. 684–689. doi: 10.1055/s-0043-110054

Pfeilschifter J., Eberhardt W., Beck K.-F. Regulation of gene expression by nitric oxide // *Eur. J. Physiol.* 2001. Vol. 442. P. 479–486. doi: 10.1007/S00420100586

Popa C., van den Hoogen F. H., Radstake T. R., Netea M. G., Eijsbouts A. E., den Heijer M., van der Meer J. W., van Riel P. L., Stalenhoef A. F., Barrera P. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66, no. 11. P. 1503–1507. doi: 10.1136/ard.2006.066191

Taskin M., Unver Y., Yildiz M., Ortucu S., Askin H. Nitric oxide: a novel inducer for enhancement of microbio-

al lipase production // *Bioprocess. Biosyst. Eng.* 2016. Vol. 39. P. 1671–1678. doi: 10.1007/s00449-016-1642-5

Uchida Y., Sugiura S., Ueda H., Nakashima T., Ando F., Shimokata H. The association between hearing impairment and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population // *Immun. Ageing.* 2014. Vol. 11, no. 1. 18 p. doi: 10.1186/s12979-014-0018-4

Virdis A., Dell’Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension // *Maturitas.* 2014. Vol. 78. P. 179–18. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012

Wenzel P., Knorr M., Kossmann S., Stratmann J., Hausding M., Schuhmacher S., Karbach S. H., Schwenk M., Yogev N., Schulz E., Oelze M., Grabbe S., Jonuleit H., Becker C., Daiber A., Waisman A., Münzel T. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 1370–1381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470.

Yang Z., Ge H., Yang Z., Wang C., Li Z., Zhang Q., Wang J. Repeated positive acceleration exposure exacerbates endothelial dysfunction in high-fat-diet-induced hyperlipidemic rats // *Arch. Med. Sci.* 2017. Vol. 13, no. 4. P. 937–946. doi: 10.5114/aoms.2017.68144

Поступила в редакцию 20.01.2020

References

Bazina I. B., Kozyrev O. A. Narusheniya lipidnogo obmena u bol’nykh essentsial’noi arterial’noi gipertoniei molodogo vozrasta [Disorders of lipid metabolism in patients with essential arterial hypertension of a young age]. *Vestnik Smolenskoi med. akad.* [Bull. Smolensk Med. Acad.]. 2010. No. 1. P. 12–15.

Lyusov V. A., Metel’skaya V. A., Oganov R. G., Evskov E. M., Teplova N. V. Uroven’ oksida azota v syvorotke perifericheskoi krovi bol’nykh s razlichnoi tyazhest’yu arterial’noi gipertenzii [The nitric oxide level in the serum of peripheral blood of patients with various severity of arterial hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2011. No. 12. P. 23–28.

Metel’skaya V. A., Gumanova N. G. Skringing-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi [Screening method for determining of the nitric oxide metabolites level in blood serum]. *Klinicheskaya lab. diagnostika* [Clinical Lab. Diagnostics]. 2005. No. 6. P. 15–18.

Oslopov V. N., Khasanov N. R., Chuginova D. N., Billakh Kh. M. Membrannye narusheniya v patogeneze osnovnykh faktorov riska serdechno-sosudistoi smerti – arterial’noi gipertonii i dislipidemii [Membrane disorders in the pathogenesis of the main risk factors for cardiovascular death – arterial hypertension and dyslipidemia]. *Vestnik sovr. klinicheskoi med.* [Bull. Contemp. Clinical Med.]. 2013. Vol. 6, no. 5. P. 34–37.

Topchieva L. V., Balan O. V., Korneva V. A., Malysheva I. E. Rol’ allel’nogo polimorfizma gena NOS2 v razvitiu essentsial’noi arterial’noi gipertenzii [The role of inducible NOS2 gene polymorphism in the development of essential arterial hypertension]. *Byulleten’ eksperimental’noi biol. i med.* [Bull. Experimental Biol. and Med.]. 2019. Vol. 168, no. 7. P. 91–95.

Topchieva L. V., Balan O. V., Korneva V. A., Malysheva I. E., Pankrashova K. A. Soderzhanie metabolitov oksida azota i uroven’ transkriptov genov NOS2 i NOS3 u patsientov s essentsial’noi arterial’noi gipertenziei [The nitric oxide metabolite level and NOS2 and NOS3 gene transcripts in patients with essential arterial hypertension]. *Izv. RAN. Ser. biol.* [Biol. Bull.]. 2020. No. 1. P. 1–7. doi: 10.1134/S0002332920010166

Al Gadban M. M., German J., Truman J. P., Soodavar F., Riemer E. C., Twal W. O., Smith K. J., Heller D., Hofbauer A. F., Oates J. C., Hammad S. M. Lack of nitric oxide synthases increases lipoprotein immune complex deposition in the aorta and elevates plasma sphingolipid levels in lupus. *Cell Immunol.* 2012. Vol. 276. P. 42–51. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.03.007

Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypert.* 2005. Vol. 19. P. 149–154.

Bernatova I., Puzserova A., Balis P., Sestakova N., Horvathova M., Kralovicova Z., Zitnanova I. Chronic stress produces persistent increases in plasma corticosterone, reductions in brain and cardiac nitric oxide production, and delayed alterations in endothelial function in young prehypertensive rats. *Front Physiol.* 2018. Vol. 29, no. 9. 1179 p. doi: 10.3389/fphys.2018.01179

Carr A. C., McCall M. R., Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species. Reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1716–1723.

Förstermann U., Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, no. 7. P. 829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304

Friedewald W. T., Levy I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18, no. 6. P. 499–502.

Gürlek A., Esenboğa K., Özcan Ö. U., Çiçek Ö. F., Arıbal Ayrıl P., Özelçi Kavas G., Erol Ç. Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery ectasia. *Anatol. J. Cardiol.* 2016. Vol. 16, no. 12. P. 947–952. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6556

Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2011. Vol. 26. P. 3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4

Katoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017. Vol. 19:42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6

Kern P. A., Saghizadeh M., Ong J. M., Bosch R., Deem R., Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95, no. 5. P. 2111–2119.

Kumar S., Prahalathan P., Saravanakumar M., Raja B. Vanillic acid prevents the deregulation of lipid metabolism, endothelin 1 and up regulation of endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 743. P. 117–125. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.09.010

Levesque M. C., Hobbs M. R., Anstey N. M., Vaughn T. N., Chancellor J. A., Pole A., Perkins D. J., Misukonis M. A., Chanock S. J., Granger D. L., Weinberg J. B. Nitric oxide synthase type 2 promoter polymorphisms, nitric oxide production and disease severity in Tanzanian children with malarial. *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 180. P. 1994–2002.

Miyata S., Noda A., Hara Y., Ueyama J., Kitaichi K., Kondo T., Koike Y. Nitric oxide plasma level as a barometer of endothelial dysfunction in factory workers. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125. P. 684–689. doi: 10.1055/s-0043-110054

Pfeilschifter J., Eberhardt W., Beck K.-F. Regulation of gene expression by nitric oxide. *Eur. J. Physiol.* 2001. Vol. 442. P. 479–486. doi: 10.1007/S00420100586

Popa C., van den Hoogen F. H., Radstake T. R., Netea M. G., Eijsbouts A. E., den Heijer M., van der Meer J. W., van Riel P. L., Stalenhoef A. F., Barrera P. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66, no. 11. P. 1503–1507. doi: 10.1136/ard.2006.066191

Taskin M., Unver Y., Yildiz M., Ortucu S., Askin H. Nitric oxide: a novel inducer for enhancement of microbial lipase production. *Bioprocess. Biosyst. Eng.* 2016. Vol. 39. P. 1671–1678. doi: 10.1007/s00449-016-1642-5

Uchida Y., Sugiura S., Ueda H., Nakashima T., Ando F., Shimokata H. The association between hearing impairment and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. *Immun Ageing.* 2014. Vol. 11, no. 1. P. 18. doi: 10.1186/s12979-014-0018-4

Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturlitas.* 2014. Vol. 78. P. 179–18. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012

Wenzel P., Knorr M., Kossmann S., Stratmann J., Hausding M., Schuhmacher S., Karbach S. H., Schwenk M., Yogev N., Schulz E., Oelze M., Grabbe S., Jonuleit H., Becker C., Daiber A., Waisman A., Münzel T. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 1370–1381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470

Yang Z., Ge H., Yang Z., Wang C., Li Z., Zhang Q., Wang J. Repeated positive acceleration exposure exacerbates endothelial dysfunction in high-fat-diet-induced hyperlipidemic rats. *Arch. Med. Sci.* 2017. Vol. 13, no. 4. P. 937–946. doi: 10.5114/aoms.2017.68144

Received January 20, 2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Топчиева Людмила Владимировна

ведущий научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: topchieva67@mail.ru
тел.: (8142) 573107

Корнева Виктория Алексеевна

доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии,
инфекционных болезней и эпидемиологии, к. м. н.
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: vikkorneva@mail.ru

CONTRIBUTORS:

Topchieva, Ludmila

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910
Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: topchieva67@mail.ru
tel.: (8142) 573107

Korneva, Viktoria

Petrozavodsk State University
33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: vikkorneva@mail.ru

Балан Ольга Викторовна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ovbalan@mail.ru
тел.: (8142) 573107

Малышева Ирина Евгеньевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: i.e.malysheva@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Курбатова Ирина Валерьевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: irina7m@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Balan, Olga

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ovbalan@mail.ru
tel.: (8142) 573107

Malysheva, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru
tel.: (8142) 573107

Kurbatova, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian
Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: irina7m@yandex.ru
tel.: (8142) 573107