

УДК 577.125.8

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИМЕЮЩИХ РАЗНЫЕ АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ACE (RS4340) И CYP11B2 (RS1799998)

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

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

² Петрозаводский государственный университет, Россия

Исследовано влияние аллельного полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) на содержание суммарной фракции нитритов и нитратов в плазме крови здоровых индивидов и пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Показано, что формирование стабильно высокого давления крови связано с повышением уровня оксида азота в кровяном русле ($F = 14,04$; $p = 0,0003$). Обнаружено статистически значимое снижение содержания метаболитов оксида азота (NOx) в плазме здоровых индивидов с DD генотипом (I/D полиморфный маркер гена ACE) (rs4340) по сравнению с носителями II генотипа ($p = 0,028$). У гипертоников, имеющих TT генотип по -344T>C маркеру гена CYP11B2 (rs1799998), концентрация NOx в плазме была выше, чем у лиц с CC генотипом ($p = 0,037$). Выявлено влияние генотипа по полиморфному маркеру rs1799998 на содержание нитритов и нитратов в плазме крови ($F = 3,39$; $p = 0,037$). Результаты исследования свидетельствуют о вовлечении аллельного полиморфизма генов ACE и CYP11B2 в регуляцию уровня оксида азота при формировании артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; оксид азота; индуцибельная синтаза оксида азота; ангиотензинпревращающий фермент; инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE; альдостеронсинтаза; ген CYP11B2.

L. V. Topchieva, O. V. Balan, V. A. Korneva, I. E. Malysheva. THE NITRIC OXIDE LEVEL IN THE BLOOD OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION CARRYING DIFFERENT ALLELE VARIANTS OF THE ACE (RS4340) AND CYP11B2 (RS1799998) GENES

The effect of ACE (angiotensin-converting enzyme) and CYP11B2 (aldosterone synthase) gene polymorphism on the nitrites and nitrates total fraction content in blood plasma of healthy individuals and patients with arterial hypertension (AH) was studied. It was shown that the emergence of consistently high blood pressure is associated with a rise in the bloodstream nitric oxide level. Patients carrying the D/D genotype of the ACE gene polymorphic marker (rs4340) and without any AH clinical manifestations showed a significantly lower nitric oxide content compared to carriers of the I/I genotype ($p = 0.028$). Plasma NOx concentration was higher in hypertensive patients carrying the TT genotype in the -344T>C CYP11B2 gene polymorphic marker (rs1799998) than in individuals with the CC genotype ($p = 0.037$). We revealed the CYP11B2 gene polymorphism (rs1799998)

effects on the blood plasma nitrite and nitrate content ($F = 3.39$; $p = 0.037$). Our results indicate the involvement of ACE and CYP11B2 gene polymorphism in the nitric oxide level regulation during hypertension development.

Key words: arterial hypertension; nitric oxide; inducible nitric oxide synthase; angiotensin-converting enzyme; insertion-deletion polymorphism of ACE genes; aldosterone synthase; CYP11B2 gene.

Введение

Артериальная гипертензия сопровождается хроническим вялотекущим воспалением, которое в последнее время принято называть «стерильным», что подразумевает отсутствие инфекционного агента при развитии этого процесса. Одним из маркеров воспаления является повышение уровня оксида азота в плазме крови больных людей, в том числе у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) [Люсов и др., 2011; Топчиева и др., 2020]. Усиление продукции NO в этих условиях в основном связано с активацией индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2) в макрофагах первого типа как следствие действия различных эндогенных факторов, например, изменения окислительно-восстановительного баланса тканей и клеток, генерации активных форм кислорода (АФК), повышения содержания провоспалительных цитокинов [Förstermann, Sessa, 2012]. Эти процессы сопровождаются формированием эндотелиальной дисфункции и усилением воспалительных процессов в стенках сосудов [Schulz et al., 2011].

Регуляция активности NOS2 осуществляется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне [Förstermann, Sessa, 2012]. В промоторе гена имеются сайты связывания транскрипционных факторов NF- κ B и AP1, которые контролируют экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки [Pfeilschifter et al., 2001]. Указанные транскрипционные факторы опосредуют эффект запуска сигнальных путей после активации клеточных рецепторов, в том числе рецептора ангиотензина первого типа ATR1 и минералокортикоидных рецепторов, присутствующих на поверхности моноцитов [Afsar et al., 2020]. Лигандами для этих рецепторов являются ангиотензин II и альдостерон, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Уровень этих гормонов зависит от активности и содержания ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и альдостеронсинтазы (АЛДС). В разных областях генов ACE и CYP11B2 имеются мутации, влияющие на их экспрессию и на функциональные свойства кодируемых ими белков

(соответственно АПФ и АЛДС). Так, отсутствие Alu-повтора в 16-м интроне гена ACE (полиморфный маркер rs4340) связано с существенным ростом активности АПФ [Радьков и др., 2011]. Замена цитозина на тимин в позиции -344 гена CYP11B2 (полиморфный маркер rs1799998) способствует изменению сродства стероидогенного фактора 1 (SPF1) к промотору и усилению его транскрипционной активности. Следовательно, указанные полиморфные маркеры, вероятно, могут участвовать в регуляции уровня NO в кровяном русле при артериальной гипертензии. Цель исследования – оценить содержание метаболитов оксида азота (NOx) у здоровых людей и пациентов с ЭАГ, имеющих разные аллельные варианты по rs4340 и rs1799998.

Материалы и методы

Для определения содержания нитритов и нитратов использовано 178 образцов плазмы крови. В контрольную группу вошли 89 доноров (39 мужчин и 50 женщин) в возрасте $39 \pm 1,63$ года. Группа пациентов с ЭАГ (I–II стадии) включала 89 человек (31 мужчина и 58 женщин) в возрасте $42 \pm 2,78$ года. Материал для исследования получен при содействии кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института ПетрГУ и клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ БСМП г. Петрозаводска. Диагноз ЭАГ установлен с учетом европейских рекомендаций 2018 г. [Williams et al., 2018].

Средний возраст доноров из контрольной группы составил $37,8 \pm 9,6$ года; пациентов с ЭАГ – $40,7 \pm 13,1$ года. Критерии включения, общие для доноров изучаемых групп: наличие информированного согласия, проживание в Республике Карелия. Критерии исключения, общие для доноров изучаемых групп: перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, беременность и лактация, курение, сахарный диабет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

Суммарную концентрацию нитратов (NO₃⁻) и нитритов (NO₂⁻) определяли колориметриче-

ским 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.

У лиц, включенных в выборку, для оценки содержания метаболитов оксида азота в плазме крови были определены генотипы по полиморфным маркерам гена *ACE* (rs4340) *CYP11B2* (rs1799998). ДНК выделяли из периферической крови на микроколонках с помощью набора «К-Сорб» (СИНТОЛ, Россия). Качество и количество ДНК определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpec (Bio-Rad, США). Генотипирование по rs4340 гена *ACE* проводили согласно Rigat с соавторами [Rigat et al., 1990]. Аллели и генотипы по rs1799998 определяли с помощью ПЦР-ПДРФ анализа согласно Tamaki с соавторами [Tamaki et al., 1999]. ПЦР проводили в амплификаторе MaxyGene Therm 1000 (AxyGene, США). Реакционная смесь для ПЦР состояла из ДНК (50 нг/мл), 5 мкл смеси для ПЦР ScreenMix-HS («Евроген», Россия) и по 0,1 мкл обратного и прямого праймеров (100 пМ). Продукты амплификации локуса гена *ACE* (rs4340) разделяли электрофорезом в 2% агарозном геле. ПЦР-продукты, содержащие позицию -344Т>С гена *CYP11B2*, обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *HaeIII* (1 е. а.) в течение 3 часов и затем анализировали электрофоретически в 6% ПААГ. Продукты амплификации визуализировали в проходящем УФ свете с помощью бромистого этидия.

На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Мин-

здравсоцразвития РК и ПетрГУ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения StatGraphics Centurion XVI. Обнаружены отклонения значений содержания метаболитов оксида азота в плазме крови от нормального распределения (использовали критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,05$), в связи с чем для анализа достоверности различий этого показателя между группами был использован непараметрический критерий U Вилкоксона – Манна – Уитни. Проведен дисперсионный анализ с использованием F-критерия Фишера. Данные по уровню NOx представлены в виде средних значений и ошибки среднего. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

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

Результаты

Выявлена связь уровня метаболитов оксида азота с ЭАГ I–II стадии ($F = 14,04$; $p = 0,0003$) (таб.).

У здоровых индивидов с DD генотипом по I/D полиморфному маркеру (rs4340) гена *ACE* содержание метаболитов оксида азота в плазме крови было на 26 % ниже, чем у носителей генотипа II (таб.). В группе пациентов с ЭАГ статистически значимых различий по этому показателю между носителями разных генотипов по rs4340 не обнаружено ($p > 0,05$). В плазме гипертоников, гомозиготных по аллелю Т (-344Т>С полиморфный маркер гена *CYP11B2*), содержание NOx было на 28 % больше, чем у больных с CC генотипом (таб.). В группе лиц без клинического проявления АГ уровень мета-

Содержание метаболитов оксида азота в плазме крови здоровых людей и пациентов с ЭАГ (I–II типа), имеющих разные аллельные варианты по полиморфным маркерам генов *ACE* и *CYP11B2*

The nitric oxide metabolites level in the blood plasma of healthy people and patients with EAH (type I–II) with different allelic variants for the *ACE* and *CYP11B2* genes

Ген, маркер Gene, marker	Генотипы Genotypes	Содержание NOx, мкМ/л NOx content, $\mu\text{M} / \text{l}$	
		Контрольная группа Control group	Пациенты с ЭАГ Patients with EAH
<i>ACE</i> rs4340	II (n=23)	53,8 \pm 3,3	63,3 \pm 8,0
	ID (n=43)	43,8 \pm 2,9	64,5 \pm 5,3
	DD (n=23)	40,3 \pm 6,7*	54,1 \pm 3,1
<i>CYP11B2</i> rs1799998	CC (n=21)	37,6 \pm 2,7	51,1 \pm 4,7
	CT (n=31)	41,9 \pm 4,5	58,0 \pm 4,9
	TT (32)	48,3 \pm 5,6	65,4 \pm 4,6**

Примечание / Note. * $p = 0,028$; ** $p = 0,037$.

болитов NO у носителей разных аллелей и генотипов по rs1799998 не различался ($p > 0,05$).

Дисперсионный анализ показал связь изменчивости локуса rs1799998 гена *CYP11B2* с вариабельностью уровня NOx в плазме крови ($F = 3,39$; $p = 0,037$).

Обсуждение

Оксид азота играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, сократимости миокарда и скелетных мышц, запуске сигнальных путей в различных клетках [Пожилова, Новиков, 2015]. В физиологических условиях NO синтезируется в основном клетками эндотелия сосудов за счет активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3). Нарушение его выработки свидетельствует о дисфункции эндотелия, которая проявляется в дисбалансе между факторами, способствующими расслаблению стенок сосудов, и теми, которые оказывают на них повреждающее действие (например, эндотелин-1, супероксид-анион). Снижение продукции и биодоступности NO (за счет его утилизации супероксид-анион-радикалом) связывают с патогенезом артериальной гипертензии [Levy et al., 2009].

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая активация РААС. Она приводит к повышению периферического сопротивления сосудов, задержке жидкости в организме, увеличению объема циркулирующей крови, ремоделированию миокарда и сосудов, уменьшению просвета сосуда к толщине его стенки и в итоге к стабильному повышению артериального давления [Конькова и др., 2001]. РААС проявляет свои эффекты через гормон ангиотензин II, синтезируемый при участии АПФ. В настоящее время считается, что этот гормон регулирует не только тонус сосудов, но и формирование их воспалительного статуса [Montezano et al., 2014]. Он модулирует экспрессию генов провоспалительных белков, в том числе цитокинов [Jaffe, Mendelsohn, 2005], усиливает продукцию супероксид-анион-радикала посредством NADP/NADPH-зависимых оксидаз [Jaffe, Mendelsohn, 2005]. Другим участником воспалительного процесса со стороны РААС является альдостерон, который, связываясь с минералокортикоидными рецепторами на поверхности клеток эндотелия и моноцитов, активирует сигнальные пути, запускающие воспалительные реакции. Например, он индуцирует повышение содержания на поверхности клеток эндотелия молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, способствуя, таким образом, усилению трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [Caprio et al., 2008;

Van der Heijden et al., 2018]. Моноциты, попадая в интиму сосудов, превращаются в макрофаги, продуцирующие хемокины и цитокины для рекрутирования других воспалительных клеток [Wenzel et al., 2011]. Следовательно, в условиях воспаления усиленная выработка оксида азота за счет активности NOS2 в макрофагах может зависеть от циркулирующих уровней ангиотензина II и альдостерона. Недостаток продукции NO эндотелиальными клетками также связан с активностью РААС. Об этом свидетельствует тот факт, что у крыс со спонтанной гипертензией подавлен сигнальный путь PI3K-AKT-eNOS [Wang et al., 2015]. Блокирование у них ангиотензиновых рецепторов I типа с помощью валсартана восстанавливает активность данного сигнального пути [Wang et al., 2015].

Вариабельность тканевого и плазменного уровня оксида азота в физиологических условиях и при воспалении может быть детерминирована генетически. У здоровых людей уровень оксида азота связан с наличием полиморфных локусов гена *NOS3* [Sofowora et al., 2001; Veldman et al., 2002]. А у лиц с АГ на содержание метаболитов оксида азота влияет аллельный полиморфизм гена *NOS2* [Топчиева и др., 2020]. Как было отмечено во введении, содержание и активность основных компонентов РААС, ангиотензина II и альдостерона определяется наличием в генотипе определенных аллелей генов *ACE* и *CYP11B2* [Tamaki et al., 1999; Радьков и др., 2011]. Вероятно, эти генетически обусловленные различия могут влиять на функциональные особенности сигнальных путей в клетках и экспрессию генов, кодирующих NOS3 и NOS2 как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и у пациентов с АГ. Действительно, здоровые индивиды, гомозиготные по аллелю D I/D полиморфного маркера гена *ACE*, характеризовались наименьшим содержанием метаболитов оксида азота в плазме по сравнению с носителями ID и II генотипов. Аналогичные данные получены в работе Avila-Vanzzini с соавторами [Avila-Vanzzini et al., 2015]. Оказалось, что носительство DD генотипа по указанному полиморфному маркеру связано с уровнем NOx и систолическим артериальным давлением у клинически здоровых мужчин. Вероятно, это обусловлено более низкой активностью эндотелиальной синтазы оксида азота у лиц, имеющих DD генотип. Нами также выявлены различия в содержании метаболитов оксида азота в плазме гипертоников в зависимости от носительства аллельных вариантов по -344T>C полиморфного маркера гена *CYP11B2*. Важно то, что у носителей TT генотипа, который, по данным литературы, ассо-

цирован с генетической предрасположенностью к АГ [Tamaki et al., 1999; Гуров и др., 2011], уровень NOx выше, чем у гомозигот по аллелю С. Поскольку в условиях гипертонии усиленная выработка оксида азота осуществляется за счет NOS2, вероятней всего предположить, что указанный генотип может влиять на активность этого фермента у лиц с повышенным артериальным давлением.

Таким образом, генетические варианты rs4340 и rs1799998 могут вовлекаться в контроль над уровнем важного вазодилатора – оксида азота. В физиологических условиях это осуществляется, скорее всего, за счет регуляции NOS3, а при гипертонии – за счет контроля над активностью индуцибельной формы фермента (NOS2).

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

Литература

- Гуров Э. В., Топчиева Л. В., Коломейчук С. Н., Малышева И. Е., Корнева В. А. Роль полиморфного маркера -344Т/С гена альдостеронсинтазы в генетической предрасположенности жителей Карелии к сердечно-сосудистым заболеваниям // Медицинская генетика. 2011. Т. 10, № 5(107). С. 28–32.
- Конькова Н. Е., Бургал А., Длин В. В. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3, № 2. С. 243–248.
- 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 гипертонии // 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.
- Радьков О. В., Калинин М. Н., Заварин В. В. Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с факторами циркулирующего отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцией эндотелия микрососудов кожи при формировании гестоза // Бюл. сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 32–36.
- Пожилова Е. В., Новиков В. Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник СГМА. 2015. Т. 14, № 4. С. 35–41.
- 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 гипертонией // Изв. РАН. Сер. биол. 2020. № 3. С. 259–265. doi: 10.31857/S0002332920010166
- Afsar B., Afsar R. E., Ertuglu L. A., Kuwabara M., Ortiz A., Covic A., Kanbay M. Renin-angiotensin system and cancer: epidemiology, cell signaling, genetics and epigenetics // Clinical and Translational Oncology. 2020. doi: 10.1007/s12094-020-02488-3
- Avila-Vanzzini N., Posadas-Romero C., Gonzalez-Salazar Mdel C., Maass-Iturbide C., Melendez-Ramirez G., Perez-Mendez O., Del Valle-Mondragon L., Masso-Rojas F., Varela Lopez E., Herrera-Bello H., Villavicencio Fernandez R., Cruz-Robles D. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men // Arch. Cardiol. Mex. 2015. Vol. 85, no. 2. P. 105–110. doi: 10.1016/j.acmx.2014.12.005
- Caprio M., Newfell B. G., la Sala A., Baur W., Fabbri A., Rosano G., Mendelsohn M. E., Jaffe I. Z. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion // Circ. Res. 2008. Vol. 102. P. 1359–1367
- Jaffe I. Z., Mendelsohn M. E. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells // Circ. Res. 2005. Vol. 96. P. 643–650.
- Levy A. S., Chung J. C. S., Kroetsch J. T., Rush J. W. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptations in hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2009. Vol. 5. P. 1075–1087.
- Montezano A. C., Nguyen Dinh Cat A., Rios F. J., Touyz R. M. Angiotensin II and vascular injury // Curr. Hypertens. Rep. 2014. Vol. 16. P. 431. doi: 10.1007/s11906-014-0431-2
- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. P. 1343–1346.
- Schulz E., Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34. P. 665–673. doi: 10.1038/hr.2011.39
- Sofowora G., Dishy V., Xie H.-G., Imamura H., Nishimi Y., Morales C. R., Morrow J. D., Kim R. B., Stein C. M., Wood A. J. J. In-vivo effects of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism // Pharmacogenetics. 2001. Vol. 11, iss. 9. P. 809–814.
- Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and Hypertension in Japanese // Hypertension. 1999. Vol. 33. P. 266–270.
- Van der Heijden C. D. C. C., Deinum J., Joosten L. A. B., Netea M. G., Riksen N. P. The mineralocorticoid receptor as a modulator of innate immunity and atherosclerosis // Cardiovasc. Res. 2018. Vol. 114. P. 944–953. doi: 10.1093/cvr/cvy092
- Veldman B. A., Spiering W., Doevendans P. A., Vervoort G., Kroon A. A., de Leeuw P. W., Smits P. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide // J. Hypertens. 2002. Vol. 20, no. 10. P. 2023–2027.
- Wang W., Zhang F., Chen J., Chen X., Fu F., Tang M., Chen L. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3 K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hyper-

tensive rats // *Can. J. Physiol.* 2015. Vol. 93. P. 657–665. doi: 10.1139/cjpp-2014-0416

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

Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rossi T., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De

Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *Blood Press.* 2018. Vol. 27, no. 6. P. 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Поступила в редакцию 19.10.2020

References

Gurov E. V., Topchieva L. V., Kolomeichuk S. N., Malysheva I. E., Korneva V. A. Rol' polimorfnoy markera -344T/C gena al'dosteronsintazy v geneticheskoy predispozitsionnosti zhitelei Karelii k serdechno-sosudistym zabolevaniyam [Role of the polymorphic marker -344T/C of the aldosterone synthase gene in the genetic predisposition of residents of Karelia to cardiovascular diseases]. *Med. genetika* [Med. Genetics]. 2011. Vol. 10, no. 5(107). P. 28–32.

Kon'kova N. E., Bursal A., Dlin V. V. Sovremennye predstavleniya o renin-angiotenzinoy sisteme i ee roli v regulatsii arterial'nogo davleniya [Current concepts of the renin-angiotensin system and its role in the regulation of blood pressure]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and Dialysis]. 2001. Vol. 3, no. 2. P. 243–248.

Lyusov V. A., Metel'skaya V. A., Oganov R. G., Evsikov E. M., Teplova N. V. Uroven' oksida azota v syvorotke perifericheskoy krovi bol'nykh s razlichnoy tyazhest'yu arterial'noi gipertenzii [Level of nitric oxide in the peripheral blood serum in patients with arterial hypertension of various severity]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2011. Vol. 12. P. 23–28.

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

Rad'kov O. V., Kalinkin M. N., Zavarin V. V. Assotsiatsiya insertsiionno-deletsiionnogo polimorfizma gena ACE s faktorami tsirkuliruyushchego otdela renin-angiotenzin- al'dosteronovoy sistemy i funktsiei endoteliya mikrososudov kozhi pri formirovanii gestoza [Association of ACE gene insertion-deletion polymorphism with factors of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system and the function of the skin microvascular endothelium during the preeclampsia formation] *Byull. sibirskoi med.* [Bull. Siberian Med.]. 2011. Vol. 10, no. 4. P. 32–36.

Pozhilova E. V., Novikov V. E. Sintaza oksida azota i endogennyi oksid azota v fiziologii i patologii kletki [Physiological and pathological value of cellular synthesis of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide]. *Vestnik Smolenskoi gos. med. akad.* [Vestnik Smolensk St. Med. Acad.]. 2015. Vol. 14, no. 4. P. 35–41.

Topchieva L. V., Balan O. V., Korneva V. A., Malysheva I. E., Pankrashova K. A. The nitric oxide metabolite level and NOS2 and NOS3 gene transcripts in patients with

essential arterial hypertension. *Biol. Bull.* 2020. Vol. 47, no. 3. P. 247–252. doi: 10.1134/S1062359020010161

Afsar B., Afsar R. E., Ertuglu L. A., Kuwabara M., Ortiz A., Covic A., Kanbay M. Renin-angiotensin system and cancer: epidemiology, cell signaling, genetics and epigenetics. *Clinical and Translational Oncology.* 2020. doi: 10.1007/s12094-020-02488-3

Avila-Vazzini N., Posadas-Romero C., Gonzalez-Salazar Mdel C., Maass-Iturbide C., Melendez-Ramirez G., Perez-Mendez O., Del Valle-Mondragon L., Masso-Rojas F., Varela Lopez E., Herrera-Bello H., Villavicencio Fernandez R., Cruz-Robles D. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men. *Arch. Cardiol. Mex.* 2015. Vol. 85, no. 2. P. 105–110. doi: 10.1016/j.acmx.2014.12.005

Caprio M., Newell B. G., la Sala A., Baur W., Fabbri A., Rosano G., Mendelsohn M. E., Jaffe I. Z. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circ. Res.* 2008. Vol. 102. P. 1359–1367.

Jaffe I. Z., Mendelsohn M. E. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 643–650.

Levy A. S., Chung J. C. S., Kroetsch J. T., Rush J. W. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptations in hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 1075–1087.

Montezano A. C., Nguyen Dinh Cat A., Rios F. J., Touyz R. M. Angiotensin II and vascular injury. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. Vol. 16. P. 431. doi: 10.1007/s11906-014-0431-2

Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 86. P. 1343–1346.

Schulz E., Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34. P. 665–673. doi: 10.1038/hr.2011.39

Sofowora G., Dishy V., Xie H.-G., Imamura H., Nishimi Y., Morales C. R., Morrow J. D., Kim R. B., Stein C. M., Wood A. J. J. In-vivo effects of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001. Vol. 11, iss. 9. P. 809–814.

Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and Hypertension in Japanese. *Hypertension*. 1999. Vol. 33. P. 266–270.

Van der Heijden C. D. C. C., Deinum J., Joosten L. A. B., Netea M. G., Riksen N. P. The mineralocorticoid receptor as a modulator of innate immunity and atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2018. Vol. 114. P. 944–953. doi: 10.1093/cvr/cvy092

Veldman B. A., Spiering W., Doevendans P. A., Vervoort G., Kroon A. A., de Leeuw P. W., Smits P. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J. Hypertens.* 2002. Vol. 20, no. 10. P. 2023–2027.

Wang W., Zhang F., Chen J., Chen X., Fu F., Tang M., Chen L. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3 K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats. *Can. J. Physiol.* 2015. Vol. 93. P. 657–665. doi: 10.1139/cjpp-2014-0416

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

Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rossi T., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018. Vol. 27, no. 6. P. 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Received October 19, 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

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

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

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

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

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

Korneva, Viktoria

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

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