

Анализ вклада полиморфизма некоторых кандидатных генов в развитие артериальной гипертензии и ремоделирование миокарда на примере sibсовых пар

Н.Р. Хасанов¹, В.Н. Ослопов¹, П.А. Сломинский²

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Казань, Россия

² Учреждение Российской академии наук «Институт молекулярной генетики РАН», Москва, Россия

Хасанов Н.Р. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (КГМУ); Ослопов В.Н. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней КГМУ; Сломинский П.А. — доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики наследственных заболеваний института молекулярной генетики РАН.

Контактная информация: ул. Бултерова, д. 49, Казань, Россия, 420012. E-mail: ybzp@mail.ru. Тел.: 8 (987) 290–60–21 (Хасанов Нияз Рустемович).

Резюме

Цель исследования. Оценивался вклад генов ренин-ангиотензиновой системы, липидного обмена и генов-регуляторов апоптоза в развитие гипертонической болезни и ремоделирование миокарда с использованием sibсового и ассоциативного методов. **Материалы и методы.** Масса миокарда и индекс массы миокарда вычислялся при помощи эхокардиографического исследования, полиморфизм генов определялся методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа M235M гена AGT с гипертонической болезнью у представителей татарского этноса. Генотип A603A гена EAAT2 был ассоциирован с более высоким уровнем систолического артериального давления, а генотип CC rs189994 гена AIF — с большей массой миокарда в группе больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, масса миокарда, sibсовый анализ.

Analysis of the input of polymorphism of several candidate genes in the development of hypertension and myocardial remodeling: in the sample of sibling pairs

N.R. Khasanov¹, V.N. Oslopov¹, P.A. Slominskiy²

¹ GBOU VPO «Kazan State Medical University», Department of the Internal Medicine Propaedeutics, Kazan, Russia

² Institution of the Russian Academy of Sciences «Institute of Molecular Genetics of RAS», Moscow, Russia

Corresponding author: 49 Butlerov st., Kazan, Russia, 420012. E-mail: ybzp@mail.ru. Тел.: 8 (987) 290–60–21 (Niyaz R. Khasanov, MD, PhD, an Associate Professor at the Department of the Internal Medicine Propaedeutics at Kazan State Medical University).

Abstract

Objective. To assess the contribution of the renin-angiotensin system, lipid metabolism and gene regulators of apoptosis in the development of hypertension and myocardial remodeling using sibling-pair and associative methods. **Design and methods.** Myocardial mass and myocardial mass index were calculated by echocardiography method, gene polymorphism was identified by polymerase chain reaction. **Results.** We found the association of genotype M235M AGT gene with hypertension in representatives of the Tatar ethnic group. Genotype A603A gene EAAT2 is associated with higher systolic blood pressure, and genotype CC rs189994 AIF gene is related to the greater myocardial mass in hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, myocardial mass, sibling-pair study.

Статья поступила в редакцию: 05.11.11. и принята к печати: 07.11.11.

Введение

Одной из важнейших целей генетических исследований в медицине является изучение связи между генотипом и фенотипом, определение генов, влияющих на развитие болезни и ее клинических признаков. В последние годы было выявлено большое число генов, чьи белковые продукты могут участвовать в механизме регуляции артериального давления (АД). Считается, что вклад генетических факторов в формирование уровня АД составляет 30–50 % и определение генов, ответственных за развитие артериальной гипертензии (АГ), поможет в понимании патогенетических механизмов заболевания и выборе наиболее эффективной терапии [1]. Многочисленные исследования, проведенные в разных популяциях, показали ассоциацию полиморфизма M235T гена ангиотензиногена, I/D полиморфизма гена ACE и ряда генетических маркеров других генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с риском развития АГ, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), уровнем АД и ответом на лекарственную терапию [2–6]. Показана связь мутаций в генах эндотелиальной NO-синтазы NOS3 и β_1 -адренорецептора ADRB1 с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [7–9]. Исследовались полиморфные маркеры генов апополипротеинов у больных эссенциальной гипертензией [10, 11]. Показана ассоциация полиморфизма гена мембранного АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA1 с риском развития АГ в японской популяции и связь его экспрессии с уровнем АД и эффектом антигипертензивного лечения [12, 13]. Известно о влиянии генетического полиморфизма на функциональную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. Высокая активность РААС при АГ, наряду со снижением продукции NO эндотелиальной NO-синтазой, способствует формированию дисфункции эндотелия с последующим развитием апоптоза, ремоделирования сердечно-сосудистой системы, поражения органов-мишеней и кардиоваскулярных осложнений [16, 17].

Наибольшая информативность генетического анализа может быть достигнута при максимальной однородности обследуемой когорты или популяции, однако большинство исследований проведено в значительной мере на гетерогенных группах больных АГ и здоровых лиц, что способствует возникновению ошибки и могло явиться причиной некоторой противоречивости полученных результатов [18]. Уникальными методами изучения влияния молекулярно-генетических факторов на развитие заболеваний служат близнецовый и sibсовый методы анализа. Так, по результатам генетического сканирования 2010 sibсовых пар, проведенного в рамках Британского генетического исследования эссенциальной гипертензии (BRIGHT), на длинном плече 6-й хромосомы был обнаружен элемент, состоящий из небольшого числа генов, ассоциированный с АГ [19]. Работы с применением sibсового метода для изучения генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране весьма малочисленны [20]. Таким образом, проведение семейного исследования приобретает особое значение в

отношении изучения влияния полиморфизма кандидатных генов РААС, липидного обмена и генов-регуляторов апоптоза на развитие АГ, уровень АД, массу миокарда и их сцепление с заболеванием.

Цель исследования — оценить вклад ряда кандидатных генов в развитие гипертонической болезни (ГБ), формирование уровня АД и ремоделирование миокарда у лиц с семейной отягощенностью по АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 74 больных ГБ, в том числе 28 мужчин (средний возраст — $40,4 \pm 2,2$ года, средняя продолжительность ГБ — $8,1 \pm 1,7$ года) и 46 женщин (средний возраст — $46,4 \pm 1,1$ года, средняя продолжительность ГБ — $9,4 \pm 1,2$ года), относящихся к татарскому этносу (группа пробандов), и 75 их родственников (группа sibсов), в том числе 21 мужчина (средний возраст — $38,8 \pm 2,3$ года) и 54 женщины (средний возраст — $45,4 \pm 1,5$ года), среди которых 3 мужчины и 6 женщин также страдали ГБ. Группа sibсов является независимой выборкой неродственных индивидуумов, но относится к категории смешанных выборок, так как в основе ее формирования лежит принцип родства каждого sibса с соответствующим пробандом. Наличие родства между sibсом и больным ГБ в каждой sibсовой паре позволяет охарактеризовать всю группу как лиц с семейной предрасположенностью к развитию ГБ. Уровень среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД определялся методом суточного мониторирования АД на аппарате «Del Mar P6 Pressurometer®» (The Del Mar Reynolds Medical). Регистрация АД выполнялась с интервалами в 15 минут днем и 30 минут в ночное время. Проводилась эхокардиография на ультразвуковом сканере SONOS-5500 (Hewlett-Packard) с вычислением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek (Penn convention): $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{толщина МЖП в конце диастолы} + 3\text{СЛЖ в конце диастолы}) \times 3 - \text{КДР} \times 3] - 13,6$ (г), где МЖП — межжелудочковая перегородка, КДР — конечно-диастолический размер, 3СЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка [21]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}^2$ (г/м²), где площадь поверхности тела (ППТ, м²) рассчитывалась по формуле DuBois. Критерием ГЛЖ считали $\text{ИММЛЖ} \geq 125$ г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин [21].

Всем обследованным определялся M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT), I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), G49S полиморфизм гена β -адренорецептора (ADRB1), 4a/4b полиморфизм минисателлита гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), T5C полиморфизм гена апополипротеина A-V (APOA5), R2197K полиморфизм гена АТФ-связывающего мембранного кассетного транспортера типа A1 (ABCA1), полиморфизм G603A гена нейронального транспортера глутамата (EAAT2), полиморфизм G/A rs545098 гена субъединицы GluR1 ионотропного рецептора глутамата (AMPA1), полиморфизм C/T rs9307959

гена субъединицы GluR2 ионотропного рецептора глутамата (AMPA2), полиморфизм C/T rs189994 в гене апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), полиморфизм IVS9-675 C>A гена индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1A), полиморфизм G/A rs1052576 в гене каспазы 9 (CASP9), полиморфизм A/G rs3219023 в гене медиатора глутаматовой токсичности полимераза 1 поли(АДФ)-рибозы (PARP-1), полиморфизм A/G rs7141 гена белка эфрина В3 мембранного лиганда рецептора тирозинкиназы (EFNB3). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из клеток крови пациентов проводилось стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [22]. Определение полиморфизма генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с последующей рестрикцией амплифицированного фрагмента ДНК соответствующими рестриктазами. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 6.0 и программы для оценки по сцеплению в парах сибсов (sibling disequilibrium test and transmission/disequilibrium test) SDT 2.0 [23]. Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов в обследованных группах использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Силу ассоциации выражали в значениях относительного риска (OR) при 95 % доверительном интервале (CI). Показатель $OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию, $OR < 1$ — как отрицательную ассоциацию и $OR = 1$ — как отсутствие ассоциации [24].

Результаты и обсуждение

В первую очередь было оценено возможное сцепление между изучавшимися генами и ГБ. Непараметрический тест на неравновесие по сцеплению основан на совместном анализе распределения в сибсовых парах аллелей исследуемых генов и соответствующих фенотипов (наличие или отсутствие АГ). Анализ в сибсовых парах позволил выявить наличие сцепления генотипа M235M в гене AGT с ГБ ($p = 0,045$). Далее был проведен корреляционный анализ (Гамма-корреляция), позволяющий оценить вклад каждого из кандидатных генов в развитие ГБ. Были определены достоверные корреляции M235T полиморфизма гена AGT ($\gamma = 0,28$, $p = 0,009$), G603A полиморфизма гена EAAT2 ($\gamma = -0,26$, $p = 0,008$),

G/A rs545098 полиморфизма гена GluR1 ($\gamma = -0,35$, $p = 0,01$) и IVS9-675 C>A полиморфизма гена HIF-1A ($\gamma = -0,29$, $p = 0,01$) с наличием ГБ среди обследованных лиц с семейной отягощенностью по АГ. Сравнение частот аллельных вариантов полиморфных локусов у больных ГБ и здоровых из числа пробандов и сибсов показал большую частоту встречаемости генотипа M235M гена AGT среди больных ГБ (0,23 и 0,09 соответственно, $p = 0,045$, $OR = 2,43$, $CI = 1,07-5,51$).

Корреляционный анализ полиморфных маркеров генов-кандидатов в группе пробандов выявил достоверные корреляции R2197K полиморфизма гена ABCA1 с уровнем САД и ДАД ($\gamma = 0,23$, $p = 0,04$ и $\gamma = 0,28$, $p = 0,01$ соответственно) и G603A полиморфизма гена EAAT2 с уровнем САД ($\gamma = 0,22$, $p = 0,03$). При этом у больных гомозиготных по аллелю 603A гена EAAT2 среднее САД оказалось выше, чем у гомозигот по аллелю G603 ($143,0 \pm 2,5$ и $130,6 \pm 2,5$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,026$) при промежуточной величине среднего САД у гетерозигот ($138,6 \pm 4,5$ мм рт. ст.) (рис. 1). Кроме того, выявлена корреляция C/T rs189994 полиморфизма гена AIF с ММЛЖ и ИММЛЖ ($\gamma = 0,33$, $p = 0,01$ и $\gamma = 0,34$, $p = 0,009$ соответственно). Достоверно наименьшие значения ММЛЖ и ИММЛЖ обнаружены у носителей генотипа ТТ ($161,2 \pm 9,4$ г и $89,6 \pm 4,8$ г/м² соответственно) в сравнении с гомозиготами по аллелю С гена AIF ($203,2 \pm 11,9$ г, $p = 0,026$ и $109,4 \pm 5,1$ г/м², $p = 0,019$ соответственно). У носителей генотипа Т/С в гене AIF средняя величина ММЛЖ составила $182,3 \pm 8,6$ г, а ИММЛЖ — $109,4 \pm 4,1$ г/м² (рис. 2). Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении частоты встречаемости ГЛЖ: у гомозигот по аллелю Т гена AIF — в 11 % случаев, среди гетерозигот — в 23,5 % случаев и у гомозигот по аллелю С — в 35,3 % случаев.

Таким образом, в результате корреляционного анализа, теста на неравновесие по сцеплению и сравнения распределения частот генотипов кандидатных генов среди пробандов и сибсов, не страдающих ГБ, выявлена связь заболевания с носительством генотипа M235M в гене AGT, повышающим риск развития ГБ более чем в 2 раза. Полученные результаты хорошо согласуются с данными достаточно большого числа исследований, проведенных во многих странах среди различных этносов, и свидетельствуют о генетической

Рисунок 1. Систолическое артериальное давление у пробандов с разным генотипом в гене EAAT2

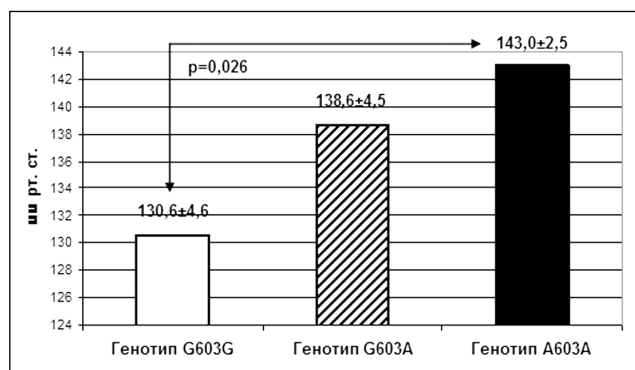
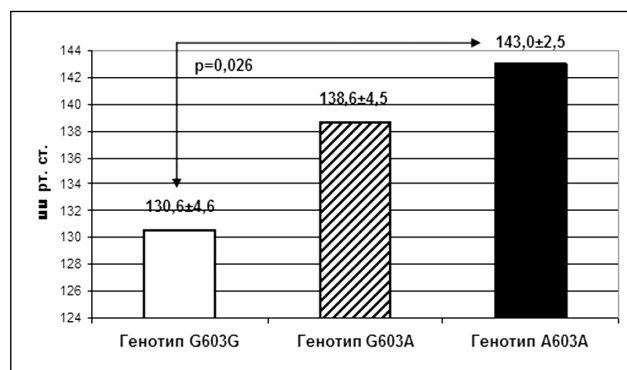


Рисунок 2. Масса миокарда у пробандов с разным генотипом в гене AIF



обусловленности механизмов участия РААС в развитии ГБ [2]. В свою очередь, нами получена корреляция полиморфизмов генов-регуляторов апоптоза, таких как ген субъединицы GluR1 ионотропного рецептора глутамата AMPA1 и гена HIF-1A, с наличием ГБ. Кроме того, по итогам нашего исследования можно проследить наличие определенных закономерностей в ассоциации полиморфных маркеров генов мембранных транспортеров с уровнем АД. Так, в отношении полиморфизма гена ABCA1, кодирующего трансмембранный белок SERP, функцией которого является обратный перенос холестерина и фосфолипидов через клеточную мембрану, описана ассоциация с эндотелиальной дисфункцией, обусловленной снижением биоактивности NO [25]. Ген EAAT2 кодирует мембранный белок-транспортер, опосредующий обратный захват глутамата и ассоциирующийся с разнообразными сигнальными и патологическими процессами в клетке [26]. Хорошо известно о роли нарушения обратного захвата избыточного количества аминокислотного нейротрансмиттера глутамата в чрезмерном возбуждении ионотропных глутаматовых рецепторов нейронов и запуске глутамат-кальциевого каскада, приводящего к накоплению внутриклеточного Ca^{2+} с последующим развитием оксидативного стресса и инактивации NO, нарушения структуры и функции мембран клеток и перегрузки кальцием митохондрий, являющейся причиной снижения синтеза АТФ [27]. Формирование дефицита NO заслуживает отдельного внимания в свете данных об обнаружении глутаматовых рецепторов в эндотелии мозговых сосудов и явлении структурной перестройки капиллярной сети при АГ [28, 29]. Весьма интересным является установленная ассоциация генотипа СС гена AIF с большей ММЛЖ у больных ГБ. Данный ген кодирует флавопротеин с молекулярной массой 57 кДа, состоящий из 613 аминокислотных остатков и локализующийся между мембранами митохондрий. AIF является каспазозависимым эффектором апоптоза и способен вызывать снижение потенциала и повышение проницаемости мембран митохондрий [30]. Кроме того, показано его регулирующее влияние на комплекс I внутренней мембраны митохондрии, обеспечивающий перенос электрона от НАДН к O_2 в ходе синтеза АТФ [31]. Таким образом, полученные нами данные об ассоциации полиморфизма в генах мембранных транспортеров и в генах-регуляторах апоптоза с АД и ММЛЖ у больных ГБ могут свидетельствовать о наличии генетических предпосылок для возможной активации глутаматовой системы и апоптоз-индуцирующего фактора, способствующей созданию условий для развития мембранных нарушений со снижением синтеза АТФ митохондриями, рассматриваемых Ю.В. Постновым и соавторами (2008) в качестве универсальной причины повышения АД и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [32].

Выводы

1. Определены ассоциации полиморфизмов генов AGT, ABCA1, GluR1, HIF-1A, EAAT2 с наличием ГБ и

уровнем АД. Генотип M235M гена AGT у представителей татарского этноса с семейной отягощенностью по АГ ассоциирован с ГБ.

2. Полиморфизм rs189994 гена AIF коррелирует с ММЛЖ у больных ГБ при ассоциации генотипа СС с большей массой миокарда, что позволяет рассматривать носительство этого генотипа в качестве фактора, ухудшающего прогноз заболевания.

Литература

- Mom T., Al Balushi K.A. Genetic variations related to hypertension: a review // *J. Hum. Hypertens.* — 2005. — Vol. 19, № 1. — P. 7–19.
- Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 1269–1275.
- Rankinen T., Gagnon J., Perusse L. et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study // *Am. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, № 1. — P. H368–H374.
- Saeed M., Siddiqui S., Khan A. et al. Association of ACE polymorphism with left ventricular hypertrophy // *Neuroendocrinol. Letters.* — 2005. — Vol. 26, № 4. — P. 393–396.
- Baker M., Rahman T., Hall D. et al. The C-532T polymorphism of the angiotensinogen gene is associated with pulse pressure: A possible explanation for heterogeneity in genetic association studies of AGT and hypertension // *Int. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 36, № 6. — P. 1356–1362.
- Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 427–432.
- Zintzaras E., Kitsios G., Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphism and hypertension: a meta-analysis // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, № 4. — P. 700–710.
- Bengtsson K., Melander O., Orho-Melander M. et al. Polymorphism in the β 1-adrenergic receptor gene and hypertension // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 2. — P. 187–190.
- Gluba A., Banach M., Mikhailidis D.P., Rysz J. Genetic determinants of cardiovascular disease: the renin-angiotensin-aldosterone system, paraoxonases, endothelin-1, nitric oxide synthase and adrenergic receptors // *In Vivo.* — 2009. — Vol. 23, № 5. — P. 797–812.
- Kang B.Y., Bae J.S., Kim K.T. et al. Apolipoprotein(a) gene polymorphism in the Korean population: Is there any relevance to essential hypertension? // *Med. Principles Practice.* — 2002. — Vol. 11, № 2. — P. 69–74.
- Li X., Du Y., Du Y., Huang X. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with essential hypertension and its complications // *Clin. Experim. Med.* — 2003. — Vol. 2, № 4. — P. 175–179.
- Yamada Y., Kato K., Yoshida T. et al. Association of polymorphisms of ABCA1 and ROS1 with hypertension in Japanese individuals // *Int. J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 21, № 1. — P. 83–89.
- Xu M., Zhou H., Gu Q., Li C. The expression of ATP-binding cassette transporters in hypertensive patients // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 6. — P. 455–461.
- Agerholm-Larsen B., Borge G., Tybjaerg-Hansen N., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 484–492.
- Motawi T., Shaker O., Taha M. et al. Endothelial nitric oxide synthase and angiotensinogen gene polymorphism in coronary artery diseases in Egypt // *Angiology.* — 2011. — Vol. 62, № 2. — P. 191–197.
- Беркович О.А., Баженова Е.А., Вахрамеева Н.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 239–244.
- Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73, № 3. — P. 411–418.
- Timberlake D.S., O'Conner D.T., Parmer R.J. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies // *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2001. — Vol. 10, № 1. — P. 71–79.

19. Caulfield M., Munroe P., Pembroke J. et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361, № 9375. — P. 2118–2123.
20. Аронов Д.М., Лимборская С.А., Юферева Ю.М. и др. Анализ вклада инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в развитие коронарной болезни сердца // *Кардиоваск. тер. профилактик.* — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 52–59.
21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // *Кардиоваск. тер. профилактик.* — 2008. — Т. 7, № 6, прил. 2. — С. 1–31.
22. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. — 2nd ed. — N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. — 1659 p.
23. Curtis D., Miller M.B., Sham P.C. Combining the sibling disequilibrium test and transmission/disequilibrium test for multiallelic markers // *Am. J. Hum. Gen.* — 1999. — Vol. 64, № 6. — P. 1785–1786.
24. Bland J.M., Altman D.G. Statistics notes: The odds ratio // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 27, № 7247. — P. 1468.
25. Bisioendial R.J., Hovingh G.K., Levels J.H.M. et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 23. — P. 2944–2948.
26. Rhoderick Y.R., Thompson C.M., Bridges R.J. Functional expression, purification and high sequence coverage mass spectrometric characterization of human excitatory amino acid transporter EAAT2 // *Protein Expr. Purif.* — 2010. — Vol. 74, № 1. — P. 49–59.
27. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
28. Parfenova H., Fedinec A., Leffler C.W. Ionotropic glutamate receptors in cerebral microvascular endothelium are functionally linked to heme oxygenase // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 190–197.
29. Sullivan J.M., Prewitt R.I., Josephs J.A. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension // *Hypertension*. — 1983. — Vol. 5, № 6. — P. 844–851.
30. Susian S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N. et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor // *Nature*. — 1999. — Vol. 397, № 6718. — P. 441–446.
31. Hagen E., Blomgren K., Benit P. et al. Life with or without AIF // *Trends Biochem. Sci.* — 2010. — Vol. 35, № 5. — P. 278–287.
32. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // *Кардиология*. — 2008. — Т. 48, № 8. — С. 49–59.