

4. Глущенко, Н.Н. Сравнительная токсичность солей и наночастиц металлов и особенности их биологического действия / Н.Н. Глущенко, О.А. Богословская, И.П. Ольховская // Нанотехнология – технология XXI века: Тез. докл. – М., 2006. – С. 93-95.

5. Аттестация и применение наночастиц металлов в качестве биологически активных препаратов / И.П. Арсентьева, Е.С. Зотова, Г.Э. Фолманис и др. // Нанотехника. Спец. выпуск «Нанотехнологии-медицине». – 2007. – № 2 (10). – С. 72-77.

6. Байтукалов, Т.А. Физико-химические особенности ранозаживляющих свойств наночастиц железа и магния в составе различных полимеров: Автореф. дис. ... к. х. н. / Т.А. Байтукалов. – М., 2006. – 20 с.

7. Глущенко, Н.Н. Снижение бактериальной резистентности к антибиотикам за счет их синергизма с медью / Н.Н. Глущенко, Л.А. Володина // Биотехнология: состояние и перспективы развития: Материалы II Московского международного конгресса: Тез. докл. – Ч. 1. – М., 2003. – С. 88.

8. Глущенко, Н.Н. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов / Н.Н. Глущенко, О.А. Богословская, И.П. Ольховская // Химическая физика. – 2002. – Т. 21 (4). – С. 79-85.

9. Роль активных форм кислорода в медь-индуцированной проницаемости плазматической мембраны бактерий *Escherichia coli* / В.С. Лебедев, А.В. Веселовский, Е.Ю. Дейнега, Ю.И. Федоров // Биофизика. – 2002. – № 2. – С. 295-299.

УДК616.61-002.151-056.7-037-07:577.21

Оригинальная статья

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТИ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

**А.А. Байгильдина** – ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, доцент кафедры биологической и биоорганической химии, кандидат медицинских наук; **Д.В. Исламгулов** – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, лаборатория молекулярной генетики человека, научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Ф.Х. Камиллов** – ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии, профессор, доктор медицинских наук; **Т.А. Хабелова** – ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **И.Р. Миннихметов** – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, лаборатория молекулярной генетики человека, аспирант.

## MOLECULAR-GENETIC ASSESSMENT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME HYPERACTIVITY DETERMINANCY RISK AT HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

**A.A. Baygildina** – Bashkiria State Medical University, Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **D.V. Islamgulov** – Ufa scientific centre of the RAS, Institute of biochemistry and genetics, laboratory of human molecular genetics, researcher, Candidate of Medical Science; **F.Kh. Kamilov** – Bashkiria State Medical University, Head of Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **T.A. Khabelova** – Bashkiria State Medical University, Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Assistant, Candidate of Medical Science; **I.R. Minniakhmetov** – Ufa scientific centre of the RAS, Institute of biochemistry and genetics, laboratory of human molecular genetics, post-graduate student.

Дата поступления — 04.09.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г. 15.02.10 г.

**А.А. Байгильдина, Д.В. Исламгулов, Ф.Х. Камиллов, Т.А. Хабелова, И.Р. Миннихметов.** Молекулярно-генетическая оценка риска детерминированности повышенной активности ангиотензинпревращающего фермента при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 14–17.

Цель работы – изучение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови и полиморфизма гена рецептора ангиотензина II (AT II) 1 типа при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) как возможного предиктора заболевания. Обследованы 409 больных в возрасте от 15 до 65 лет. Активность АПФ определялась кинетически с использованием набора фирмы Bihlmann (Швейцария). Геномная ДНК из периферической крови выделялась методом фенол-хлороформной экстракции, генотипирование локусов изучаемой ДНК проводилась методом ПЦР синтеза ДНК. Статистически незначимое снижение активности АПФ наблюдается только в лихорадочный период среднетяжелой и тяжелой формы без осложнений; во все остальные периоды и при всех формах наблюдается статистически значимая гиперактивность АПФ. При тяжелой форме без осложнений наблюдаются резкие колебания активности АПФ в динамике болезни. При осложненной форме имеет место статистически значимая стабильно высокая активность фермента на всем протяжении болезни. Анализ полиморфизма гена рецептора AT II 1 типа свидетельствуют о том, что аллели \*A1166 и \*C1166, а также, генотипы \*A1166/\*A1166 и \*C1166/\*C1166 не ассоциированы со степенью тяжести течения ГЛПС. Повышение активности АПФ при ГЛПС не носит адаптивный характер из-за дефектов в рецепции AT II и является адекватным метаболическим ответом организма в ответ на внедрение эндотелиотропного вируса.

**Ключевые слова:** ангиотензинпревращающий фермент, ген рецептора ангиотензина II 1 типа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

**A.A. Baygildina, D.V. Islamgulov, F.Kh. Kamilov, T.A. Khabelova, I.R. Minniakhmetov.** Molecular-genetic assessment of angiotensin-converting enzyme hyperactivity determinancy risk at hemorrhagic fever with renal syndrome. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, № 1, p. 14–17.

The research aimed to explore the changes of angiotensin-converting enzyme (ACE) blood activity and polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene as disease predictor at hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). In examination 409 patients at the age of 15-65 years were involved. ACE blood activity with the help of Bihlmann (Switzerland) ACE kinetic test was determined. Blood genomic DNA by phenol- chloroformic extraction was isolated, genetic locuses by polymerase chain reaction of DNA synthesis were researched. It was shown that the ACE blood activity at HFRS is risen and these changes the significanter the severer form of disease. Nonsignificant rising of enzyme activity only in febric period of both ungravic and gravic forms was observed. In gravic form significant changes of ACE activity are observed, in complicated form – stable high enzyme activity during all disease took place. Analysis of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism shown that alleles \*A1166 and \*C1166, genotypes \*A1166/\*A1166 and \*C1166/\*C1166 are not associated with HFRS severity. Made conclusion that high ACE activity is not adaptive reaction due to defect in angiotensin II binding and it is an adequate metabolic response of an organism to endotheliotropic virus action.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme, gene of angiotensin II type 1 receptor, hemorrhagic fever with renal syndrome.

**Введение.** Основными детерминантами здоровья являются немодифицируемые и некорректируемые факторы риска, и ведущим среди них, помимо пола и возраста, является наследственность [1]. В настоящее время широко изучается вклад наследственных характеристик, влияющих на тяжесть течения заболеваний, вызванных воздействием различных – физических, химических, биологических – факторов окружающей среды с целью выделения групп повышенного риска развития той или иной патологии. Не случайно в последние годы значительное количество исследований посвящено поиску генов-кандидатов, ответственных за развитие различных заболеваний, в частности заболеваний, при которых основные патологические процессы развиваются прежде всего на уровне эндотелия сосудов, поскольку дисфункция эндотелия может иметь генетическую основу. Есть ряд работ, свидетельствующих об ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, рецептора ангиотензина II (AT II) типа 1), с развитием артериальной гипертонии [2, 3, 4], с ИБС [5, 6], с дисфункцией эндотелия [7], с хронической почечной недостаточностью и анурией [8] и др. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии генетических характеристик на развитие дисфункции эндотелия при заболеваниях инфекционной природы. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение активности АПФ и полиморфизма гена рецептора AT II 1 типа (*AGTR1*) как возможного предиктора развития гипертонии различной степени выраженности при заболевании вирусной этиологии – геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС).

**Методы.** В исследовании включили 409 больных с серологически подтвержденным методом непрямых флюоресцирующих антител диагнозом ГЛПС (346 мужчин и 63 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст  $33,6 \pm 3,5$  лет), находившихся на стационарном лечении в МУ «Инфекционная клиническая больница № 4» г. Уфы и в отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова в 2003-2008 годах. Критериями исключения из групп исследования были наличие в анамнезе гипертонической болезни, болезней сердца и сосудов, сахарного диабета, ревматизма, злокачественных заболеваний, заболеваний печени и почек. При определении степени тяжести ГЛПС использовали классификацию Б.З. Сиротина [9]. Среднетяжелая форма выявлена у 252 больных (61,6%), тяжелая без осложнений – у 109 больных (26,7%), тяжелая с осложненным течением – у 48 больного (11,7%). Группу контроля составили 52 практически здоровых лица, сопоставимых по полу и возрасту.

Для определения активности АПФ взятие крови объемом 5 мл производили путем венепункции локтевой вены утром натощак. Собранную в специальные пробирки без антикоагулянтов кровь выдерживали 2 часа при температуре 18°C, после чего центрифугировали при температуре 4°C и 1000g и собирали сыворотку. Образцы сыворотки крови для анализа хранили при температуре -20°C не более 6 месяцев. Активность АПФ в сыворотке крови определяли кинетическим методом с использованием набора фирмы «Vahlmann»

**Ответственный автор** – Байгильдина Асия Ахметовна  
450097 г. Республика Башкортостан, г. Уфа, бульвар Х. Давлетшиной, д.18., кв. 101.  
Тел. 89173484738;  
e-mail: baigildinaasia@mail.ru

(Швейцария). Абсорбцию света регистрировали с помощью ИФА-ридера «Bench mark» компании «Bio-Rad». Для генетического исследования пробы венозной крови брали в пробирки типа вакутейнера с ЭДТА. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [10]. Анализ полиморфизма *A1166C* гена *AGTR1* проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с последующим ферментативным гидролизом с использованием эндонуклеазы рестрикции *BstDEI* «СибЭнзим». Результаты амплификации оценивали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с последующим окрашиванием бромидом этидия и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете. В результате амплификации участка гена *AGTR1*, содержащего нуклеотидную замену *A1166C*, получали ампликон длиной 225 п.о. Ампликон, содержащий аллель \**C1166*, несет сайт узнавания фермента рестрикции *BstDEI*, и, расщепляясь, образует продукты размером 110 и 115 п.о., в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель \**A1166*, остается нерасщепленным. Наличие фрагмента длиной 225 п.о. после обработки *BstDEI* соответствует генотипу \**A1166*/\**A1166*, двух фрагментов (110 и 115 п.о.) – генотипу \**C1166*/\**C1166* и трех (110, 115 и 225 п.о.) – гетерозиготному генотипу \**A1166*/\**C1166*.

Обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного статистического пакета программ Statistica 7.0 for Windows и SPSS 13. Результаты исследования активности АПФ оценивали методами непараметрической статистики: определяли медиану (Me), интерквартильный интервал [25% и 75%], достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия Манна-Уитни. Результаты исследования представляли как Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. При сравнении частот генотипов, аллелей в группах больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания использовали критерий<sup>2</sup> (хи-квадрат) Пирсона. Для всех видов анализа различия принимали за значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Определение активности АПФ в сыворотке крови больных ГЛПС показало, что она в равной степени зависит и от периода заболевания, и от степени его тяжести (табл. 1). Лихорадочный период заболевания при среднетяжелой форме характеризуется статистически незначимой тенденцией к снижению активности АПФ, в остальные периоды данной формы наблюдается статистически значимый рост активности фермента с пиком в период полиурии – в 3,1 раза выше значений для контроля (рис. 1). Аналогичная тенденция к изменению изучаемого показателя имеет место и при тяжелой форме болезни без осложнений. Однако, несмотря на динамику, сходную со среднетяжелой формой, активность фермента в полиурический период и в период восстановленного диуреза неосложненной формы ГЛПС достигает более высоких значений (в 3,5 раз выше контрольных значений) вплоть до статистически значимых различий в последний период не только с группой контроля, но и между данными группами больных при восстановлении диуреза. Осложненная форма ГЛПС имеет отличную от остальных форм болезни динамику изменения активности АПФ: гиперактивность энзима без значительных колебаний от периода к периоду регистрируется в течение всей болезни также с максимумом в полиурический период – в 3,3 раза выше контрольных значений – и со статистически незначимой тенденцией к снижению в период восстановленного диуреза. При присоединении осложнений статистически значимыми становятся не только раз-

личия с контролем, но различия со среднетяжелой и неосложненной формами болезни. Нормализации изучаемого показателя к периоду восстановленного диуреза при всех формах тяжести ГЛПС на фоне базисной терапии не происходит.

Тип полиморфизма, последовательность праймеров и номенклатура аллелей анализируемых полиморфных локусов гена рецептора (тип 1) ангиотензина II (*AGTR1*) представлены в таблице 2. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *A1166C* гена *AGTR1* у больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в таблице 3. Во всех изученных выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди-Вайнберга. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса *A1166C* гена *AGTR1* не выявил статистически значимые различия между группами больных с различной степенью тяжести

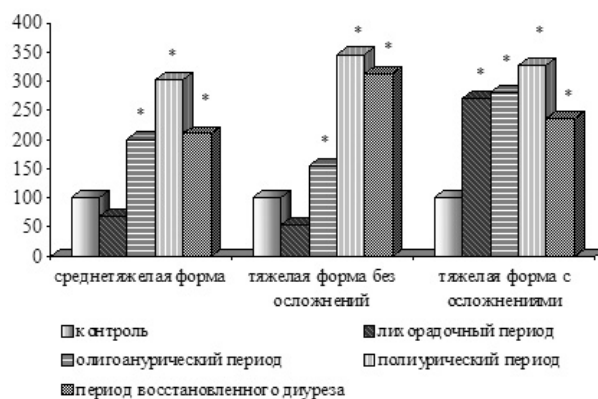


Рис. 1. Активность АПФ в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от тяжести заболевания (% к контролю); \* – статистическая значимость различий с контролем

Таблица 1

Активность АПФ в сыворотке крови больных ГЛПС различной степени тяжести на фоне базисной лекарственной терапии (мкмоль/л×мин)

Период заболевания	Форма заболевания		
	среднетяжелая	тяжелая без осложнений	тяжелая с осложнениями
лихорадочный	12,4 [8,8; 18,2] p>0,07	9,7 [1,1; 14,1] p>0,06; p1>0,9	49,0 [42,4; 50,3] p<0,002; p2<0,006; p3<0,006
олиго-анурический	36,2 [28,2; 54,7] p<0,006	28,2 [21,2; 47,7] p<0,019; p1>0,38	50,8 [45,9; 63,5] p<0,003; p2<0,03; p3<0,009
полиурический	55,0 [35,3; 71,5] p<0,0006	60,9 [50,6; 77,6] p<0,0002; p1>0,2	59,2 [45,9; 70,6] p<0,0001; p2>0,4; p3>0,5
восстановленного диуреза	38,0 [34,4; 45,9] p<0,0001	56,5 [44,1; 59,0] p<0,0004; p1<0,02	49,4 [42,4; 58,3] p<0,0001; p2<0,03; p3>0,14
контроль	18,05 [15,0; 21,5]		

Примечание: p – значимость различий с группой контроля; p<sub>1</sub> – значимость различий между среднетяжелой формой и тяжелой формой без осложнений; p<sub>2</sub> – значимость различий между среднетяжелой формой и тяжелой формой с осложнениями; p<sub>3</sub> – значимость различий между тяжелой формой без осложнений и тяжелой формой с осложнениями.

Таблица 2

Тип полиморфизма, последовательность праймеров и номенклатура аллелей анализируемых полиморфных локусов

ген [OMIM], локализация	полиморфизм (аллели)	праймеры (фермент рестрикции)
<i>AGTR1</i> [106165] 3q21-q25	<i>A1166C</i> *A1166 - 225 п.о. *C1166 - (110 п.о.+115 п.о.)	5' GCACCATGTTTGTGAGGTTGA 3' 5' TGTGGCTTTGCTTTGTCTTG 3' (BstDEI)

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *A1166C* генома *AGTR1* у больных ГЛПС различной степени тяжести заболевания

форма заболевания		генотипы			аллели	
		*A/*A	*A/*C	*C/*C	*A	*C
среднетяжелая	n	84	65	6	233	77
	pi±Sp, CI%	54,19±4,00	41,94±3,96	3,87±1,55	75,16±2,45	24,84±2,45
тяжелая без осложнений	n	54	30	6	138	42
	pi±Sp, CI%	60,00±5,16	33,33±4,97	6,67±2,63	76,67±3,15	23,33±3,15
тяжелая с осложнениями	n	32	12	3	76	18
	pi±Sp, CI%	68,09±6,80	25,53±6,36	6,38±3,57	80,85±4,06	19,15±4,06

Примечание: n – абсолютное число генотипов (аллелей); pi – частота; Sp – ошибка pi.; 2 – хи квадрат; p – уровень значимости; df – число степеней свободы.



ГЛПС ( $p > 0,05$ ). Выявлено равнозначное распределение частот генотипа \*C1166/\*C1166 в группах больных со средней и тяжелой формой УКГС (54% и 60% соответственно). Гетерозиготный генотип \*A1166/\*C1166 встречался почти на 10% больше у больных с средней тяжестью (42%) по сравнению с тяжелой формой ГЛПС (33%). У больных более тяжелой формой ГЛПС отмечено почти в 2 раза увеличение частоты генотипа \*C1166/\*C1166 (6,7%) по сравнению со средней степенью тяжести заболевания (3,9%) (рис. 2).

**Обсуждение.** Основная часть АПФ синтезируется в эндотелии сосудов и в норме. Около 90% фермента фиксирована на эндотелиальной мембране и только около 10% его активности приходится на плазму крови. Основным эффектором АПФ является АТ II, действие которого реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы. Наибольшее значение имеет рецептор АТ II 1 типа, через стимуляцию которого реализуется большинство как физиологических, так и патологических эффектов данного пептида: вазоконстрикция, увеличение минутного объема сердца, стимуляция секреции альдостерона и подавление вазопрессина, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, стимуляция выработки цитокинов с инициацией воспалительного процесса в сосудистой стенке, стимуляция генерации активных форм кислорода и др. [11, 12]. При ГЛПС, вызываемом эндотелиотропным вирусом, имеет место как гиперактивация эндотелия, так и его повреждение [13, 14], что ведет, с одной стороны, к усиленной экспрессии ее клетками АПФ, а с другой – к протеолитическому отщеплению молекул фермента от поврежденных эндотелиоцитов и, как следствие, – к повышению пула плазменного АПФ. Нельзя исключить также усиленную экспрессию АПФ по принципу обратной связи вследствие отсутствия его прессорного эффекта в результате нарушения рецепции продукта катализируемой им реакции – АТ II. Нами выявлены значительные сдвиги в активности данного фермента зависимости от тяжести ГЛПС и наличия осложнений: среднетяжелая форма характеризуется наименее выраженной по сравнению с остальными формами болезни активностью фермента и отсутствием его «скачков» в динамике, при тяжелой форме заболевания без осложнений имеет место выраженный подъем активности к периоду развития полиурии, а при наличии осложнений гиперактивность АПФ наблюдается на всем протяжении заболевания со статистически значимыми межгрупповыми различиями. Однако изучение полиморфизма гена рецептора АТ II 1 типа показало, что аллели \*A1166 и \*C1166, а также генотипы \*A1166/\*A1166, \*A1166/\*C1166 и \*C1166/\*C1166 не ассоциированы с со степенью тяжести течения ГЛПС, что позволяет сделать вывод о том, что высокая активность АПФ при ГЛПС, которая тем выраженнее, чем тяжелее течение болезни, не обусловлена нарушенной рецепцией АТ II из-за отсутствия васкулярного эффекта и может быть расценена как вполне адекватная реакция макроорганизма в ответ на метаболические изменения, первоначально обусловленные действием хантавируса – возбудителя ГЛПС.

#### Заключение.

1. У больных ГЛПС выявлено статистически значимое повышение в крови активности АПФ, зависящее от периода и степени тяжести заболевания.

2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса A1166C гена ангиотензина II AGTR1 не выявил статистически значимые

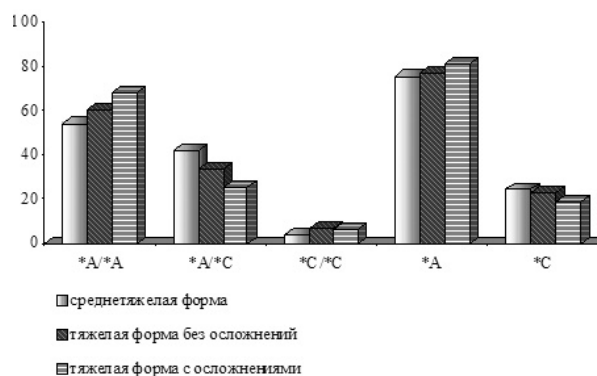


Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса A1166C генома AGTR1 у больных ГЛПС в зависимости от тяжести заболевания (%)

различия между группами больных с различной степенью тяжести ГЛПС.

3. Повышение активности АПФ при ГЛПС, особенно выраженное при тяжелой форме, не носит адаптивный характер из-за дефектов в рецепции АТ II при ГЛПС и является адекватным метаболическим ответом организма в ответ на внедрение эндотелиотропного вируса.

#### Библиографический список

1. Behavioural and structural factors in health: an empirical analysis / K. Stronks, H. Van de Mheen, Loomon et al. // *Sociology of health and illness*. – 1996. – № 18. – P. 653-674.
2. Association between angiotensin II type 1 receptors gene and human essential hypertension / H. Fan, S. Li, W. Gu et al. // *Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsuen Tsa Chi*. – 1998. – Vol. 1015. – № 2. – P. 101-103.
3. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study / X. Jiang, H. Sheng, J. Li et al. // *J Hum Hypertens*. – 2009. – № 3. – P. 176-181.
4. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome / P. Palatini, G. Ceolotto, F. Dorigatti et al. // *Am J Hypertens*. – 2009. – № 2. – P. 208-214.
5. Synergistic effects on angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction / A. Bonnardeaux, L. Turet, O. Poirier et al. // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – № 3. – P. 910-913.
6. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on ischemic events / P.P. van Geel, Y.M. Pinto, A.H. Zwiderman et al. // *XX Congress of the European society of Cardiology*. – Abstract. – P. 386.
7. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / О.А. Беркович, Е.А. Баженова, Н.В. Вахрамеева и др. // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 239-244.
8. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis / O. Gribouval, M. Gonzales, Neuhaus et al. // *Nature Genet*. – 2005. – № 37. – P. 964-968.
9. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Монография / Б.З. Сиротин. – Хабаровск. – 1994. – 300 с.
10. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сембрук. – М.: Мир, 1984. – 352 с.
11. Дроздова, Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии / Г.А. Дроздова // *Патологическая физиология*. – 2000. – № 2. – С. 26-31.
12. Galle, J. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress / J. Galle, K. Heermeier // *Nephrol Dial Transplant*. – 1999. – № 14. – P. 2585-2589.
13. Камилов, Ф.Х. Состояние целостности эндотелия сосудов при ГЛПС / Ф.Х. Камилов, А.А. Байгильдина // *Морфология*. – 2008. – № 4. – С. 72.
14. Камилов, Ф.Х. Экспрессия VCAM-1 как отражение активности эндотелия при ГЛПС / Ф.Х. Камилов, А.А. Байгильдина // *Морфология*. – 2008. – № 2. – С. 57.