ОБЗОРИ

РОЛЯ НА ГЕНОМНИТЕ АСОЦИАТИВНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА ИЗЯСНЯВАНЕ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ОСНОВИ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

Р. Цвеова[1, 2], Т. Янева[3], Г. Димитров[3], К. Найденов[2], Р. Търновска-Къдрева[3], Р. Кънева[1, 2], Г. Начев[4] и В. Митев[1, 2]

[1]Център по молекулна медицина, Медицински университет – София
[2]Катедра „Медицинска химия и биохимия", Медицински университет – София
[3]Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска" – София;
[4]УСБАЛССЗ „Св. Екатерина" – София

THE ROLE OF GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES FOR UNDERSTANDING THE GENETIC BASIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

R. Tzveova[1, 2], T. Yaneva[3], G. Dimitrov[3], K. Naydenov[2], R. Turnovska-Kadreva[3], R. Kaneva[1, 2], G. Nachev[4] and V. Mitev[1, 2]

[1]Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia
[2]Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia
[3]Clinic of Cardiology, UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia
[4]University National Specialized Hospital for Active Treatment of Cardiovascular Diseases "Sv. Ekaterina" – Sofia

Резюме: *Артериалната хипертония (АХ) е една от водещите причини за заболяемост и смъртност както по света, така и в България. Това хронично заболяване увеличава риска от развитие на редица сериозни заболявания, като исхемична болест на сърцето и мозъчен инсулт. Следователно ефективното прогнозиране и контролът на високото кръвно налягане са едни от най-належащите световни здравни проблеми. Основните причини за повишеното артериално налягане (АН) са генетичната предразположеност и рисковите фактори на заобикалящата ни среда, като тези два компонента се намират в непрекъснато и сложно взаимодействие. Унаследяването на АХ е полигенно. Въпреки големия брой проучвания в тази насока, генетичната основа на заболяването не е напълно изяснена, най-вероятно поради комплексния му характер. Открити са редица гени с различен ефект, но търсенето на нови генетични маркери за АХ продължава. През последните години провеждането на големи геномни асоциативни проучвания (GWAS) създава възможности за откриване на най-често срещаните генетични варианти, асоциирани с АХ, които ще послужат като основа за разработване на клиничноприложими, диагностични и прогностични тестове за това заболяване. До момента са открити голям брой единични нуклеотидни замени в различни гени или регулаторни области в генома, значително асоцииращи се с АХ. Част от тези полиморфни варианти са разположени в следните локуси и гени: 20q13.32, 11q22.1, 10p12.33, BAT3, HFE, PLCE1, 5q33.3, MOV10, CACNB2, 16q23.3, UMOD, FES, SLC39A8, 4q23.*

Ключови думи: *артериална хипертония, генетични основи, асоциативни проучвания*

Summary: *Arterial hypertension (AH) is a leading cause of morbidity and mortality around the world as well as in Bulgaria. This chronic disease increases the risk of developing a number of serious diseases, such as coronary artery disease and stroke. The effective prediction and control of high blood pressure has been recognized as one of the emerging global health problems. The main causes of high blood pressure (BP) are genetic predisposition and environmental risk factors, as these two components are in constant and complex interaction. Inheritance of hypertension is polygenic. Despite the large number of studies in this area, the genetic basis of this disease is not fully understood, most probably because of its complex nature. Many genes with a different role have been found, but the search for new genetic markers for hypertension is still going on. In recent years, the implementation of large genome-wide association studies (GWAS) made it possible to detect the most common genetic variants associated with hypertension, which will serve as a basis for the development of clinically relevant, diagnostic and prognostic tests for this disease. So far, researchers have found a large number of single nucleotide substitutions in different genes and regulatory regions in the genome, that have been significantly associated with hypertension. Some of these polymorphic variants are located in the following loci and genes: 20q13.32, 11q22.1, 10p12.33, BAT3, HFE, PLCE1, 5q33.3, MOV10, CACNB2, 16q23.3, UMOD, FES, SLC39A8, 4q23.*

Key words: *arterial hypertension, genetic basis, association studies*

Изясняването на влиянието на индивидуалните генетични варианти и оценката на техния комулативен ефект върху развитието на заболяването би спомогнало за по-пълно разбиране на молекулните механизми на АХ и за търсене на нови диагностични и прогностични маркери. Изследването на генетичната хетерогенност на АХ би могло да улесни идентифицирането на комплексната генетична архитектура на това заболяване. Провеждането на генетични анализи при пациенти с АХ би допринесло за установяване на рисковите за дадена популация алели и генотипи, определянето на техния комулативен ефект и потенциална асоциация с определени клинични и биохимични показатели на заболяването. Всичко това би насърчило търсенето на нови терапевтични подходи и развитието на преклинични модели. Асоциираните гени могат да се превърнат в обекти на бъдещи изследвания, в основа за разработване на нови медикаменти и индивидуализиран медицински подход.

Изследванията на много водещи центрове както в Европа, така и по целия свят, са насочени към откриване на рискови за АХ полиморфни варианти посредством провеждане на асоциативни проучвания на целия геном при големи групи пациенти и контроли (т.нар. Genome Wide Association Studies – GWAS). Получените до този момент резултати от такъв тип проучвания потвърждават факта, че генетичната предразположеност към АХ е комплексна и включва голям брой хромозомни локуси, разпръснати в различни части на човешкия геном. Най-значими са находките за свързаност във и около гени, но има и такива в генетично бедни региони на генома. Всичко това предполага, че причините за появата на заболяването са свързани освен с кодиращата функция на гените и с тяхната регулация [13, 19, 21, 26, 27, 31].

Асоциативното проучване на целия геном е нов, съвременен подход за идентифициране на генетични локуси, асоцииращи се с конкретно заболяване. Това е иновативен метод, изключително полезен при изясняване на генетичните основи на мултифакториалните заболявания, каквото е и АХ. С помощта на този метод са идентифицирани значителен брой генетични локуси, асоцииращи се с това заболяване [16, 17, 18]. За съжаление, голяма част от получените позитивни сигнали не са проверени при репликативни проучвания. Този факт вероятно се дължи на голямото количество данни, натрупани в резултат на геномните проучвания през последните няколко години.

Целта на обзора е да запознае с част от гените, асоцииращи се с АХ, които са установени на базата на GWAS проучвания на целия геном, проведени от различни изследователски групи от цял свят.

NRP3

Системата на натриуретичните пептиди (НП) регулира АН и хомеостазата на вътрешната течна среда на организма посредством модифициране на гломерулната филтрация и екскрецията на натрий. Тази система се състои от семейство, включващо три пептидни хормона (А-тип НП, В-тип НП и С-тип НП), които взаимодействат с три различни рецептора (НП рецептор А, НП рецептор В и НП рецептор С – NPRC) [33].

NPRC е определящ фактор за плазмената концентрация на НП. Локалната експресия на NPRC е свързана с дейността на НП в бъбреците. Вътреклетъчният домейн на NPRC модулира съкращението и релаксацията на гладкомускулните клетки. Генетични вариации в гена за NPRC вероятно има отражение върху дейността на НП чрез повлияване на плазмените нива или NPRC медиираните съдови ефекти.

Генът *NPR3* се намира върху хромозомен локус 5p14-p13. Той се простира върху 70 KB и съдържа осем екзона и седем интрона. В общата популация алелни варианти в гена NPR3 се асоциират с артериална хипертония [1, 28].

Генът *NRP3* кодира един от трите натриуретични пептидни рецептора за свързване с натриуретичните пептиди. Натриуретичните пептиди представляват къси аминокиселинни последователности, участващи в регулацията на кръвния обем, кръвното налягане, белодробната хипертония, сърдечната функция, както и някои метаболитни и растежни процеси. Множество транскрипционни варианти кодират различни изоформи на този ген [6, 28, 29].

NPRC е единичен, трансмембранен, каталитичен рецептор с вътреклетъчна гуанилил циклазна активност, който притежава консервативен каталитичен и регулаторен домейн, както и отделен лиганд-свързващ домейн. NPRC свързва алфа-предсърдния натриуретичен пептид, мозъчния натриуретичен пептид, както и натриуретичен пептид тип С, като афинитетът му на свързване с различните пептиди е различен. NRP3 се открива в мозъка, съдовете и бъбреците. Главната физиологична роля на този рецептор е в поддържане на хомеостазата на телесните течности и на постоянния им обем в референтни граници. Тези ефекти се медиират посредством свързване на пептидите към рецептори, разположени на повърхността на клетките във сърдечната тъкан, адреналната медула и мозъка. NPR3 нокаут мишки показват понижени нива на циркулиращите натриуретични пептиди и по-ниско артериално кръвно налягане [15].

През 2011 г., при асоциативно геномно проучване от изследователската група на Ehret и съавт. е установен полиморфен вариант, локализиран в близост до *NRP3* гена, който дава силен сигнал за асоциация с АХ. Вариантът е разположен в междугенното пространство, но поради близостта си до гена NRP3 вероятно има отношение към молекулните механизми на АХ. Влиянието на конкретния генетичен маркер трябва да се изяснява чрез асоциативни проучвания от типа случай-контрола при различни популационни групи.

В своите първоначални анализи Ehret и сътр. оценяват асоциациите между 2,5 млн. генотипа или единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) и САН и ДАН при 69 395 лица от европейски произход от 29 различни проучвания. След провеждане на метаанализ на резултатите, получени от GWAS, авторите осъществяват три последователни етапа на валидация на най-добрите сигнали при 133 661 индивиди от европейски произход. Двадесет и девет независими SNPs в 28 локуса показват статистически значима асоциация със САН и/или ДАН. Всички 29 SNPs постигат асоциация $P < 5 \times 10^{-9}$, един порядък извън стандарта за GWAS. В това голямо геномно асоциативно проучване за rs1173771 в близост до кандидат-гена *NRP3* е получен един от най-силните статистически значими резултати за асоциация $P = 2.0 \times 10^{-10}$. Носителството на G-алел за този полиморфен вариант води до понижаване на кръвното налягане с 0.062 единици. Положителните резултати, получени при изследване от такъв мащаб означават, че генетични промени в локус 5p14-p13 вероятно имат протективна роля по отношение на развитието на АХ [5].

GNAS – EDN3

Друг полиморфен вариант, дал силен позитивен сигнал за асоциация с АХ, е rs6015450. Той е локализиран в близост до гените *GNAS* и *EDN3*. Генът *EDN3* кодира протеин, член на семейството на ендотелините. Ендотелините са пептиди от 21 аминокиселини, произведени от ендотела на кръвоносните съдове и много други тъкани, например на бъбреците, мозъка, ендокринните органи и т.н. Ендотелините са мощни вазоконстриктори [34-36]. Те участват в патогенезата на хипертонията чрез съдови, бъбречни, ендокринни и невронни ефекти. Въпреки че са проведени голям брой проучвания, за да се тества хипотезата, че тези пептиди имат патофизиологична роля при хипертония, едва наскоро са установени данни на засиленото производство на ендотелин-1 в някои модели на хипертония, особено в кръвоносните съдове в деоксикортикостерон хипертензивни плъхове. Относно човешката есенциална хипертония все още има малко доказателства за активиране на ендотелин системата. Ролята на ендотелините при хипертония става все по-очевидна в тежки форми на експериментална хипертония, но са необходими допълнителни проучвания, за да се установи дали тези пептиди са включени в човешкото заболяване [34-36].

Отново в геномното асоциативно проучване на Ehret и съавт. от 2011 г. за rs6015450 в близост до гените *GNAS* и *EDN3* е получен друг, статистически значим резултат за асоциация с $P = 4.0 \times 10^{-14}$. Носителството на G-алел за този полиморфен вариант води до понижаване на кръвното налягане с 0.11 единици. Това е най-силният сигнал, получен за АН до този момент за всички прове-

дени геномни проучвания в световен мащаб. Положителните резултати при изследване от такъв мащаб, означават, че генетични промени в локус 20q13.32 могат да водят до увеличена предразположеност към развитие на АХ. Все още в научната литература обаче липсват репликационни проучвания за този полиморфизъм и за връзката му с АХ. Репликационни анализи при различни популационни групи биха изяснили ролята на въпросния локус в етиологията и молекулните механизми на АН и АХ [5].

CDH13

През 2009 г. Org и съавт. провеждат асоциативно проучване на целия геном и идентифицират нов локус в генома, асоцииран с АН и хипертонията като цяло (хипертония, OR 1 = 28, $p = 5.30 \times 10^{-8}$, САН, $p = 5.55 \times 10^{-5}$). Проучването е проведено при кохорта от 1644 пациенти от южните части на Германия. Изследователите установяват асоциация между нивата на АН и полиморфен вариант rs11646213 (T/A), разположен в близост до гена *CDH13* (16q23.3). Първоначалната асоциация е потвърдена при други две независими популации от немци и естонци. Установено е, че при носителите на полиморфния алел А има повишен риск от развитие на хипертония в сравнение с неносителите [26].

Генът *CDH13* кодира калциево-зависим, адхезионен гликопротеин – Т-кадхерин, представляващ регулатор на процеса на ремоделиране на съдовата стена и ангиогенезата. Неговата функция е съвместима с биологията на АН и вероятно може да подобри разбирането на патогенезата на АХ. Евентуално въпросният протеин оказва регулаторно влияние и върху кръвното налягане. Т-кадхерин, известен също като кадхерин 13, Н-кадхерин (сърце) (CDH13), е уникален член на суперфамилията кадхерини. При него липсва трансмембранен и цитоплазмен домейн и той е закотвен в клетъчните мембрани посредством котва GPI. Класическите кадхерини са необходими за клетъчни мобилни контакти, динамично регулиране на морфогенетичните процеси в ембрионите и целостта на тъканите в организма при възрастните индивиди. Функцията на кадхерин-мембранните рецептори е свързана с посредничество на извънклетъчните сигнали във вътреклетъчни такива, активиране малки гуанозин трифосфатази и бета-кадхерин метаболити, в резултат на което настъпва реорганизация на динамичния цитоскелет и последващи промени във фенотипа. Т-кадхерин представлява GPI закотвени член на суперфамилия кадхерини, при който липсва пряк контакт с цитоскелета и следователно липсва участие в междуклетъчната адхезия. Той участва при хормонните ефекти на липопротеините с ниска плътност (LDL), подобни на Ca^{2+} мобилизация и увеличаване на клетъчната миграция, както и промените във фенотипа. Основните партньори в сигнализацията, както и всички адапторни протеини за Т-кадхерин остава да бъдат допълнително изясненни. Функцията на Т-кадхерин при нормални условия и в патология е все още в голяма степен неизвестна. Т-кадхерин е силно експресиран в сърцето, аортната стена, невроните на мозъчната кора и гръбначния мозък, а също и в малките кръвоносни съдове в далака и други органи. Експресията на Т-кадхерин е повишена при атеросклеротични лезии и рестеноза след ангиопластика, свързани с патологични процеси в ангиогенезата. Също така експресията на Т-кадхерин е повишена при ECS, перицити и VSMC на атеросклеротичните лезии. Т-кадхерин се експресира в артериалната стена след балонна ангиопластика в късните етапи на формирането на неоинтима и съвпада с пика на пролиферацията и диференциацията на съдовите клетки. Интересното е, че Т-кадхерин е силно експресиран в adventitial Baca vasorum на пострадиалните артерии, което предполага участието му в процесите на ангиогенезата след нараняване на артериите. Тези данни определят потенциалното участие на Т-кадхерин в регулацията на съдовото функциониране и ремоделиране, но точната роля на Т-кадхерин в образуването на неоинтима и развитието на атеросклероза предстои да бъде изучена [2, 20].

LDL не е единственият лиганд за Т-кадхерин. Комплексите на адипонектин с високо молекулно тегло (HMW) са предложени като потенциален, специфичен лиганд за Т-кадхерин. Адипонектинът е цитокин, произвеж-

дан от мастната тъкан, и неговият дефицит е свързан с метаболитен синдром, затлъстяване, диабет тип II и атеросклероза. Свързването на адипонектин с Т-кадхерин върху съдовите клетки води до активиране на NF-kappa B [20, 30].

Изброените характеристики правят този ген обещаващ кандидат за участие в регулирането на АН. Допълнителни проучвания биха изяснили ролята на новооткрития локус с молекулните механизми на хипертонията.

NOS

Както е видно от голям брой фамилни проучвания, наследствените фактори допринасят пряко за появата на АХ. При родственици от първа степен на засегнатите индивиди се установява забележително висок риск – 3,8 пъти, за развитие на това заболяване [23]. Въпреки това все още остава неясно колко и кои гени или генетични детерминанти имат отношение към хипертоничния риск [12]. Генът, кодиращ ендотелната синтаза на азотния оксид (протеин: eNOS ген: eNOS), се счита за един от потенциално-логичните кандидати за хипертония, тъй като засиленото производство или бионаличността на този ензим може да доведе до освобождаване на азотен оксид в ендотелните клетки, което оказва вазопротекторен ефект на кръвното налягане [9]. Генът *eNOS* обхваща 21 KB и притежава 26 екзона. Локализиран е в хромозомен локус 7q35-36. Биологичната роля на eNOS при хипертонията е добре изяснена. Нокаут мишки с дефицит на eNOS развиват хипертония като възрастни [24], докато индукция на eNOS кДНК при мишки води до понижаване на АН [22]. Геномната последователност на eNOS е високо полиморфна. Именно това е причината да се твърди, че полиморфизъм в гена *eNOS* може да има функционален потенциал да влияе върху крайната бионаличност на ензима и по този начин да има отношение към артериалното налягане (АН).

Редица клинични проучвания и експерименти с животни показват, че промяна в метаболизма на азотния окис (NO) може да е фактор, допринасящ за патогенезата на хипертонията. По този начин нарушения в активността на ензима за ендотелната NO синтаза (eNOS), която се синтезира в ендотелните клетки, е възможно да доведе до NO дефицит. Еднонуклеотидните базови замени G894T (Glu298Asp в екзон 7), T786C и G23T в гена са най-клинично значимите полиморфизми в гена *eNOS*, описани до момента в научни списания в тази област [22, 43].

През 2012 г. Salvi и съавт. провеждаг скрининг на целия геном за откриване на полиморфни варианти с потенциално участие в молекулните механизми на АХ. Фазата на първоначално откритие включва 1865 случая и 1750 контроли, чийто генотип е определен с 1M Illumina чип. Най-добрите сигнали са валидирани в панел от 1385 случая и 1246 контроли, които са генотипирани с потребителски масив от 14 055 маркера. В резултат на това проучване е идентифициран нов локус (rs3918226), асоцииран с АХ, в района на промотора на гена, кодиращ ендотелната NO синтаза (*eNOS*) (OR 1,54, 95% CI 1.37-1.73 комбинирано $p = 2.58 \times 10^{-13}$). Количествен анализ на АН разкрива ефект с размер на 1.91 (95% CI 0.16 3.66) за систолното и 1.40 (95% CI 0.25-2.55) за диастолното кръвно налягане [32].

Изследователската група на Salvi идентифицира in-silico потенциален свързващ сайт за транскрипционния фактор ETS близо до rs3918226, който вероятно има участие в модулацията на експресията на eNOS. Биологичните данни свързват eNOS с хипертонията, като критичен медиатор на сърдечно-съдовата хомеостаза и контрола на АН посредством регулация на съдовия тонус. Това откритие подкрепя хипотезата, че вероятно наличието на генетични полиморфизми в този локус оказват съществено значение върху развитието на хипертонията [32].

ATP2B1

През 2009 г. консорциумите на Global Blood Pressure Genetics (Global BPgen) [21] и The Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology (CHARGE) [13] докладват на научната общественост за откриването на нови локуси, чувствителни за АХ. Сред 14-те основни локуса, свързани с АН, които достигат статистическата значимост за GWASs и при двете проучвания, резултати-

те за единичен нуклеотиден полиморфизъм (SNP) в гена за транспортиращата калций АТФ1, локализирана в плазмената мембрана (*ATP2B1*) е потвърден впоследствие в различни големи мащабни изследвания, включително Japanese Millennium Genome Project [37, 39], две корейски проучвания [10] и скорошен метаанализ на GWAS при източноазиатци [8]. Въпреки това данните от проучване за въпросния полиморфен вариант и връзката му с АХ при различни популационни групи от бялата раса все още са оскъдни.

АТР2В1 играе важна роля в хомеостазата на вътреклетъчния калций посредством своя капацитет за отстраняване на калциеви йони от клетките срещу много големи градиенти на концентрацията [25]. Съвсем скоро се докладва, че гладката мускулатура на съдовите клетки в АТР2В1 нокаут мишки показа значително по-високо систолно АН (САН) [11]. Освен това фенилефрин-индуцираната вазоконстрикция е значително повишена в съдовите пръстени на феморалната артерия на *ATP2B1* нокаут мишки, което подсказва, че *ATP2B1* играе важна роля в регулирането на АН чрез промяна на пропускливостта за калций и вазоконстрикцията в съдовите гладкомускулни клетки. Това означава, че по-високата диализа на калций може да доведе до остро и преходно повишение на артериалната ригидност при пациенти на хемодиализа [12]. Съществуват и няколко доказателства от проучване на населението в подкрепа на връзката между *ATP2B1* и съдовата функция. Хипотезата е, че генът *ATP2B1* може да контролира артериалната ригидност чрез регулиране на концентрацията на калций при хипертоници [40].

Генът *ATP2B1* (т.нар. *PMAC1*) кодира изоформа 1 на калциевата АТФаза в плазмената мембрана, която премахва двувалентни калциеви йони от еукариотните клетки срещу много големи градиенти на концентрацията, и играе важна роля във вътреклетъчната калциева хомеостаза [37, 38]. Въпреки че патофизиологичните последици на *ATP2B1* генните продукти върху развитието на хипертония са несигурни, е съобщено, че инхибирането на АТР2В1 от селективен инхибитор Caloxin 2A1 показва ендотел-зависима релаксация на аортата на плъхове чрез увеличаване на цитозолните калциеви концентрации и последващо активиране на ендотелната NO синтаза [4]. Друга информация за ролята на АТР2В1 е получена от опити с гладкомускулни клетки на пикочния мехур: при контрактилитет-измервания на тези клетки е документирана важната роля на АТР2В1 в извличането на Са след стимулация с карбахол или деполяризация с калиев хлорид [14]. Тези доклади приемат промяната в съдовата реактивност като правдоподобно обяснение за чувствителността на гена АТР2В1 към АХ.

При бозайниците изоформите на калциевата аденозинтрифосфатаза се кодират от 4 отделни гена (*ATP2B1, ATP2B2, ATP2B3, ATP2B4*) [3]. Съобщено е, че повишената експресия на човешкия *ATP2B4* ген в артериални гладкомускулни клетки при мишки повишава съдовата реактивност и АН отчасти поради отрицателното регулиране на невронната NO синтаза [7].

Анализ на ролята на описаните генетични варианти, свързани с висок риск от появата на АХ, за патогенезата на това тежко и социално значимо заболяване, би спомогнал за откриване на нови предиктивни маркери за заболяването. Наред с това информацията за генетичните фактори, отговорни за появата на болестта, би облекчила провеждането на генетична консултация за роднините на засегнатите и ще доведе до разработването на надеждна и ефективна програма за превенция и ранно откриване на заболяването сред високорисковите индивиди.

Заключение

Всичко, изложено дотук, показва необходимостта от изясняване на молекулните механизми на АХ с цел оптимизиране на профилактиката и лечението ù в България. Необходими са проучвания за изследване ролята на полиморфни варианти във или в близост до водещи кандидат-гени, показали силна, статистически значима асоциация с това заболяване при GWAS през последните 5 години в патологията на АХ. Изследването на гените и генетичните варианти, свързани с предразположението към АХ и определящи повишения риск от поява на заболяване-

то, ще бъде от голяма полза за профилактиката и оценката на индивидуалния риск за развитието на болестта в българската популация. Резултатите от едно такова проучване ще бъдат стъпка напред в прилагането на молекулните маркери в рутинната клинична практика и осигуряването на по-добра и навременна диагностика, с потенциал за диференциране на пациентите с висок риск от заболяване.

Библиография

1. Aoi, N. et al. Variable number of tandem repeat of the 5'-flanking region of type-C human natriuretic peptide receptor gene influences blood pressure levels in obesity-associated hypertension. - Hypertens Res., **27**, 2004, 711-716.
2. Breitfeld, J., M. Stumvoll et P. Kovacs. Genetics of adiponectin. – Biochimie, **94**, 2012, 2157-2163.
3. Carafoli, E. The Ca^{2+} pump of the plasma membrane. – J. Biol. Chem., **267**, 1992, 2115-2118.
4. Chaudhary, J. et al. Caloxin: a novel plasma membrane Ca^{2+} pump inhibitor. – Am. J. Physiol. Cell. Physiol., **280**, 2001, C1027-1030.
5. Ehret, G. B. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. – Nature, **478**, 2011, 103-109.
6. Garg, R. et al. Genomic structure, organization, and promoter region analysis of murine guanylyl cyclase/atrial natriuretic peptide receptor-A gene. – Gene, **291**, 2002, 123-133.
7. Gros, R. et al. Plasma membrane calcium ATPase overexpression in arterial smooth muscle increases vasomotor responsiveness and blood pressure. – Circ. Res., **93**, 2003, 614-621.
8. Hong, K. W. et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population. – J. Hum. Genet., **55**, 2010, 336-341.
9. Huang, P. L. et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. – Nature, **377**, 1995, 239-242.
10. Kato, N. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. – Nat. Genet., **43**, 2011, 531-538.
11. Kobayashi, Y. et al. Mice lacking hypertension candidate gene ATP2B1 in vascular smooth muscle cells show significant blood pressure elevation. – Hypertension, **59**, 2012, 854-860.
12. LeBoeuf, A. et al. Impact of dialysate calcium concentration on the progression of aortic stiffness in patients on haemodialysis. – Nephrol. Dial. Transplant., **26**, 2011, 3695-3701.
13. Levy, D. et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. – Nat. Genet., **41**, 2009, 677-687.
14. Liu, L. et al. Role of plasma membrane Ca2+-ATPase in contraction-relaxation processes of the bladder: evidence from PMCA gene-ablated mice. – Am. J. Physiol. Cell Physiol., **290**, 2006, C1239-1247.
15. Matsukawa, N. et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 1999, 7403-7408.
16. McCarthy, M. I. et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. – Nat. Rev. Genet., **9**, 2008, 356-369.
17. McCarthy, M. I. et J. N. Hirschhorn. Genome-wide association studies: past, present and future. – Hum. Mol. Genet., **17**, 2008, R100-101.
18. McCarthy, M. I. et J. N. Hirschhorn. Genome-wide association studies: potential next steps on a genetic journey. – Hum. Mol. Genet., **17**, 2008, R156-165.
19. Miyaki, K. et al. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results. – J. Hum. Hypertens., **26**, 2012, 430-436.
20. Morisaki, H. et al. CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population. – Hum. Mutat., **33**, 2012, 402-410.
21. Newton-Cheh, C. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. – Nat. Genet., **41**, 2009, 666-676.
22. Niu, W. et Y. Qi. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. – PLoS One, **6**, 2011, e24266.
23. Niu, W. et al. Validation of genetic association in apelin-AGTRL1 system with hypertension in a larger Han Chinese population. – J. Hypertens., **28**, 2010, 1854-1861.
24. Ohashi, Y. et al. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. – J. Clin. Invest., **102**, 1998, 2061-2071.
25. Olson, S. et al. Localization of two genes encoding plasma membrane Ca2(+)-transporting ATPases to human chromosomes 1q25-32 and 12q21-23. – Genomics, **9**, 1991, 629-641.
26. Org, E. et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. – Hum. Mol. Genet., **18**, 2009, 2288-2296.
27. Pattaro, C. et al. Genome-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations. - Kidney Int., **76**, 2009, 297-306.
28. Pitzalis, M. V. et al. Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. – J. Hypertens., **21**, 2003, 1491-1496.
29. Rahmutula, D. et al. Structure and polymorphisms of the human natriuretic peptide receptor C gene. – Endocrine, **17**, 2002, 85-90.
30. Rivero, O. et al. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. – Eur. Neuropsychopharmacol., 2012.
31. Rule, A. D. et al. Genome-wide linkage analysis for uric acid in families enriched for hypertension. – Nephrol. Dial. Transplant., **24**, 2009, 2414-2420.
32. Salvi, E. et al. Genomewide association study using a high-density single nucleotide polymorphism array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of endothelial NO synthase. – Hypertension, **59**, 2012, 248-255.
33. Saulnier, P. J. et al. Impact of natriuretic peptide clearance receptor (NPR3) gene variants on blood pressure in type 2 diabetes. - Diabetes Care, **34**, 2011, 1199-1204.
34. Schiffrin, E. L. Endothelin in hypertension. – Curr. Opin. Cardiol., **10**, 1995, 485-494.
35. Schiffrin, E. L. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. – Hypertension, **25**, 1995, 1135-1143.
36. Schiffrin, E. L. et al. Endothelin-1 gene expression and vascular hypertrophy in DOCA-salt hypertension compared to spontaneously hypertensive rats. – Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., **22**, 1995, Suppl., S188-190.
37. Tabara, Y. et al. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Jap-

anese Millennium Genome Project. – Hypertension, **56**, 2010, 973-980.
38. Tabara, Y., K. Kohara et J. Miki. Hunting for genes for hypertension: the Millennium Genome Project for Hypertension. – Hypertens Res., **35**, 2012, 67-573.
39. Takeuchi, F. et al. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. – Circulation, **121**, 2010, 2302-2309.
40. Wang, Y. et al. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with hypertension and arterial stiffness in Chinese population. – Mol. Biol. Rep., 2013.
41. Yang, H. C. et al. Genome-wide association study of young-onset hypertension in the Han Chinese population of Taiwan. – PLoS One, **4**, 2009, e5459.
42. Zhuo, M. L. et al. Endothelium-specific overexpression of human IC53 downregulates endothelial nitric oxide synthase activity and elevates systolic blood pressure in mice. – Cardiovasc. Res., **84**, 2009, 292-299.
43. Zintzaras, E., G. Kitsios et I. Stefanidis. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. – Hypertension, **48**, 2006, 700-710.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Рени Цвеова
Център по молекулна медицина
Медицински университет
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София

✉ *Address for correspondence:*

Reni Tzveova
Molecular Medicine Center
Medical University
1 Sv. G. Sofiyski st.
1431 Sofia

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2014

Заглавие	**Перио-дичност**	**Годишен абонамент в лв.**
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	3	21
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

✆ (02) 952-59-20, 952-05-15, 952-16-45, 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPBIBGSF, ЕИК 8313857370087.