

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-160-165>
УДК 616.12-008.331.1-07:577.113:577.213

Оценка уровня свободно циркулирующей ДНК и нуклеотидного профиля при артериальной гипертензии

О.В. Мячина¹, А.Н. Пашков¹, Е.В. Колесникова²,
Ю.Р. Коробова¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России), 394036, Российская Федерация, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Воронежская городская клиническая больница № 20 (ВГКБ № 20), 394055, Российская Федерация, Воронеж, ул. Депутатская, 15

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) относится к социально-значимым заболеваниям, обуславливающим высокий уровень первичной инвалидности и смертности. Выявление предикторов течения этой патологии, таких как уровень свободно циркулирующей ДНК (сц-ДНК) в крови, может способствовать ранней диагностике заболевания, оценке эффективности лечения, в конечном итоге относительно благоприятному прогнозу.

Цель: изучить уровень сц-ДНК и нуклеотидный профиль в плазме крови у больных АГ.

Материал и методы. В исследование были включены 60 человек, из которых 20 больных с АГ II стадии (группа АГ II), 20 пациентов с АГ III стадии (группа АГ III) и 20 условно здоровых (контрольная группа). Для выделения сц-ДНК из плазмы крови использовали набор diaGene. Полученные пробы ДНК анализировали с помощью жидкостной хроматографии на автоматизированной системе FPLS® System (Швеция).

Результаты. В пробах у всех исследуемых групп (АГ II, АГ III и контрольная группа) содержится не только сц-ДНК, но и кислоторастворимые нуклеотиды. У пациентов с АГ II и АГ III статистически значимо повышено содержание сц-ДНК по сравнению с практически здоровыми лицами независимо от стадии заболевания ($p < 0,05$). Проведенное исследование также выявило снижение уровня аденозина и гуанозиндифосфата (ГДФ) в плазме крови у пациентов с АГ, статистически значимое в группе АГ III.

Заключение. Полученные результаты показывают новые возможности использования сц-ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови у больных с АГ и определяют необходимость дальнейших исследований корреляции данных показателей с клиническими особенностями течения и прогнозирования АГ.

Ключевые слова:	свободно циркулирующая ДНК; свободные нуклеотиды; артериальная гипертензия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (заседание № 5 от 18.10.2022 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все участники на этапе включения в проводимое исследование подписали информированное добровольное согласие.
Для цитирования:	Мячина О.В., Пашков А.Н., Колесникова Е.В., Коробова Ю.Р. Оценка уровня свободно циркулирующей ДНК и нуклеотидного профиля при артериальной гипертензии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(2):160–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-160-165 .

Assessment of free circulating DNA level and nucleotide profile at arterial hypertension

Olga V. Myachina¹, Alexander N. Pashkov¹, Elena V. Kolesnikova²,
Yulia R. Korobova¹

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Student str., Voronezh, 394036, Russian Federation

² Voronezh City Hospital No. 20, 15, Deputatskaya str., Voronezh, 394055, Russian Federation

Abstract

Arterial hypertension (AH) refers to socially significant diseases which cause a high level of primary disability and mortality. Identification of this pathology predictors, such as free circulating DNA (fc-DNA) level in blood, can provide early disease diagnostics, effective treatment, and, finally, a relatively favorable prognosis.

Aim: To study fc-DNA level and nucleotide profile in blood plasma in patients with hypertension.

Material and Methods. Study included 60 persons: 20 patients with stage II hypertension (group Hypertension II), 20 patients with stage III hypertension (group Hypertension III) and 20 healthy people (Control group). For fc-DNA isolation diaGene kit had been used. Obtained DNA samples were analyzed by liquid chromatography using FPLS® System (Sweden).

Results. All samples (groups II, III and Control) involved not only fc-DNA, but also acid-soluble nucleotides. In patients with hypertension II and hypertension III fc-DNA content significantly increased compared to practically healthy individuals, regardless of disease stage ($p < 0.05$). The study also revealed a decrease in the level of adenosine and guanosine diphosphate (GDP) in the blood plasma in patients with hypertension, which was statistically significant in group III.

Conclusion. The obtained data show new possibilities for cf-DNA and acid-soluble nucleotides using in blood plasma in patients with hypertension and determine further research of these indicators correlation with clinical features and prognosis of hypertension.

Keywords:	free circulating DNA; free nucleotides; arterial hypertension.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	this study was not supported by any external sources of funding.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (18.10.2022, session No. 5). The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles and Good Clinical Practice standards. All participants signed an informed consent at the stage of inclusion in the study.
For citation:	Myachina O.V., Pashkov A.N., Kolesnikova E.V., Korobova Yu.R. Estimation of free circulating DNA level and nucleotide profile at arterial hypertension. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(2):160–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-160-165 .

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к социально значимым заболеваниям, обуславливающим высокий уровень первичной инвалидности и смертности [1]. Установлено, что рост сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний напрямую взаимосвязан с уровнем артериального давления (АД) [2, 3]. Распространенность повышенного уровня АД растет с возрастом и регистрируется более чем у 60% населения старше 60 лет [4]. Согласно прогнозным оценкам, к 2025 г. количество больных, страдающих от повышенного АД, вырастет на 15–20%, что составит почти 1,5 млрд человек. Общемировые тенденции увеличения продолжительности жизни населения сопровождаются ростом сочетанной патологии у каждого конкретного пациента, снижением способности к самообслуживанию, повышением потребности в медико-социальной реабилитации [5].

К предрасполагающим факторам развития АГ относят возраст, ассоциированный с повышением уровня АД (прежде всего, систолического); избыточную массу тела, наследственную предрасположенность (наличие повышенного АД у одного или обоих родителей), а также образ жизни (избыточное потребление хлорида натрия, злоупотребление алкоголем, сниженную физическую активность).

Известно, что АГ характеризуется изменением защитно-компенсаторных и приспособительных реакций, повышенным тонусом сосудов как основным патогенетическим критерием. При спазме нарушается энергетическая обеспеченность клеток, в результате чего данный процесс является индуктором апоптотической гибели кардиомиоцитов, что может приводить к высвобождению из клеток ДНК и подтверждает имеющиеся предположения о причинах появления свободно циркулирующей ДНК (сц-ДНК) вне клеток. Однако есть данные, что повышение уровня сц-ДНК в плазме является вторичным процессом по отношению к

клеточной гибели. В условиях возникновения окислительного стресса возможно усиление высвобождения сц-ДНК и ее фрагментов во внеклеточное пространство в качестве стресс-ассоциированного молекулярного маркера [6].

Известно, что у здоровых людей сц-ДНК обнаруживается не только в крови, но и в других биологических жидкостях [7]. Ее количество в крови незначительно и варьирует в пределах от 10 до 100 нг/мл.

Учитывая имеющиеся предположения о возможной зависимости между наличием сердечно-сосудистой патологии и уровнем сц-ДНК, стоит взять во внимание, что одним из направлений улучшения результатов лечения будет являться поиск предикторов течения заболевания, в роли которого может выступать уровень внеклеточной сц-ДНК [8]. В настоящее время патогенетическая роль внеклеточной ДНК при кардиоваскулярной патологии мало изучена, но она широко используется в качестве перспективного неспецифического маркера цитолитических процессов в прогнозировании развития осложнений и смертности при травме, инфаркте миокарда, бронхолегочных заболеваниях и раке легкого [9].

Методологические подходы качественного и количественного определения сц-ДНК в биологических жидкостях (секвенирование, флуоресцентные и спектрометрические методы, электрокинетическое выделение и т. д.) имеют большое значение в оценке результатов исследования [10, 11]. Многие из них отличаются высокой стоимостью, сложностью и продолжительностью выполнения. Основными лимитирующими факторами исследования свободно циркулирующих нуклеиновых кислот являются отсутствие высокочувствительных методов анализа и небольшие выборки обследованных.

Цель работы: изучение уровня сц-ДНК и нуклеотидного профиля в плазме крови у больных АГ для возможного дальнейшего использования этого показателя как биомаркера данного заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 60 человек, из которых 40 больных с АГ II и III стадии, (группы АГ II и АГ III соответственно) и 20 условно здоровых (контрольная группа, средний возраст – $48,60 \pm 3,71$ лет). Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатели	АГ II	АГ III
Количество обследованных, чел.	20	20
Возраст, лет	$58,25 \pm 1,68$	$68,45 \pm 1,91$
Пол (М : Ж), %	50 : 50	55 : 45
ИМТ, кг/м ²	Ж: $27,27 \pm 0,73$ М: $26,96 \pm 0,51$	Ж: $27,68 \pm 0,97$ М: $27,81 \pm 0,42$
Наследственная отягощенность по АГ, %	100	100
Курение, %	5	15

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела.

При постановке диагноза у всех пациентов проводились антропометрические измерения, оценивались факторы риска, длительность заболевания, наличие сопутствующей патологии. Лабораторные исследования включали общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови

с определением глюкозы, функциональных проб печени, общего холестерина, мочевой кислоты, креатинина, белковых фракций. Инструментальные исследования включали электрокардиографию, ультразвуковое исследование почек, эхокардиографию, исследование глазного дна.

Забор венозной крови проводили в утренние часы натощак в амбулаторно-поликлинических условиях; сц-ДНК получали с использованием набора diaGene для выделения ДНК из 100 мкл плазмы крови. Принцип его действия основан на избирательном связывании сц-ДНК с сорбентом в присутствии хаотропной соли, что вызывает дестабилизацию водородных связей, гидрофобных и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий и приводит к денатурации и лизису белков. После завершения лизиса / сорбции раствор центрифугировали, супернатант с примесями удаляли, а осадок, образованный сорбентом со сц-ДНК, промывали от остатков хаотропной соли деминерализованной водой. На заключительном этапе проводили элюцию сц-ДНК с поверхности сорбента.

С целью выявления чистоты выделяемой фракции сц-ДНК и ее количественного определения использовали метод жидкостной хроматографии на автоматизированной системе FPLS® System (Швеция) на колонке размером 10×110 мм с Q Sepharose Fast Flow.

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета анализа данных (надстройка) Microsoft Office Excel. Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Для определения уровня значимости различий между независимыми группами использовали двухвыборочный *t*-тест. Анализ выборок на нормальность распределения осуществляли посредством применения критерия хи-квадрат с коррекцией Йетса. Однородность дисперсий в группах проверяли по критерию Фишера – Снедекора. Критическим считали уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты

На полученных хроматограммах у пациентов с АГ независимо от стадии заболевания и практически здоровых лиц было выявлено 5 различных фракций: 1-я фракция соответствует аденозину (нуклеозид А), 2-я фракция – аденозинмонофосфату (АМФ), 3-я фракция – аденозиндифосфату (АДФ), 4-я фракция – гуанозиндифосфату (ГДФ), 5-я фракция – чистой сц-ДНК (рис. 1–3).

Обнаружение кислоторастворимых нуклеотидов было ожидаемо, так как в исследовании, проведенном нами ранее, включая хроматографическое фракционирование стандартного раствора фрагментированной ДНК тимуса теленка (Sigma-Albrich), также выявлены те же фракции. В данном случае при выделении сц-ДНК из плазмы крови с помощью тест-системы diaGene в элюате содержится не только сц-ДНК, но и аденозин, АМФ, АДФ, ГДФ.

Количество элюированных нуклеотидов определяли путем измерения площади каждой выделенной фракции (%), таблица 2.

Как следует из таблицы 2, количество выделенной сц-ДНК у больных АГ II и АГ III статистически значимо превышает аналогичный показатель у практически здоровых лиц ($t_{\text{расч.}} = 3,94 > t_{\text{крит.}} = 2,02$ и $t_{\text{расч.}} = 2,37 > t_{\text{крит.}} = 2,02$ ($p < 0,05$)). Очевидно, изменение количества сц-ДНК отражает процессы, протекающие в организме больного, и имеет свою патогенетическую обоснованность.

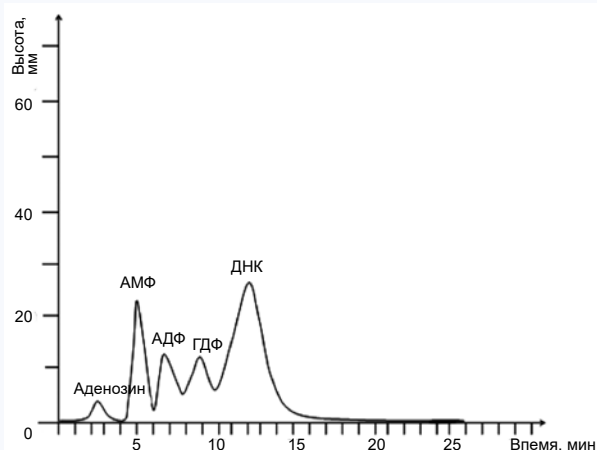


Рис. 1. Хроматограмма нуклеотидного профиля в плазме крови у практически здорового человека (М., 44 года)
Примечание к рис. 1–3: АМФ – аденозинмонофосфат, АДФ – аденозиндифосфат, ГДФ – гуанозиндифосфат.
Fig. 1. Chromatogram of the nucleotide profile in the blood plasma of a practically healthy person (M., 44 years old)
Note for fig. 1–3: AMP – Adenosine Monophosphate, ADP – Adenosine Diphosphate, GDP – Guanosine Diphosphate.

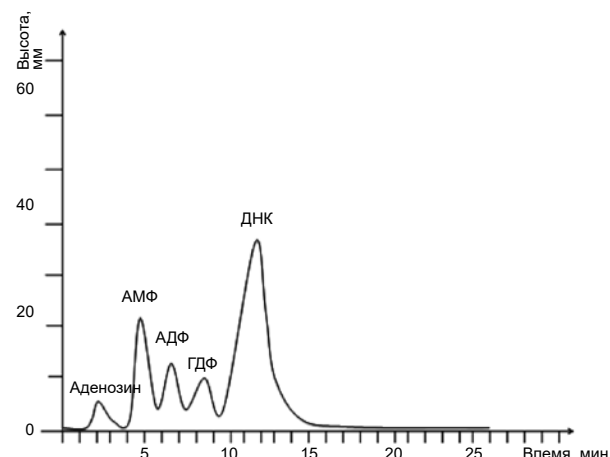


Рис. 2. Хроматограмма нуклеотидного профиля при артериальной гипертензии II стадии (больной П., 60 лет)
Fig. 2. Chromatogram of the nucleotide profile in stage II arterial hypertension (patient P., 60 years old)

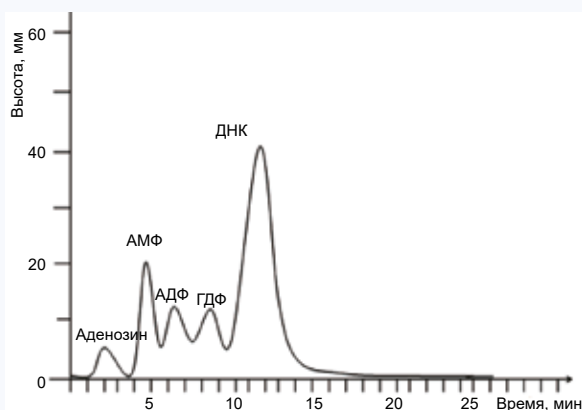


Рис. 3. Хроматограмма нуклеотидного профиля при артериальной гипертензии III стадии (больной Ш., 68 лет)
Fig. 3. Chromatogram of the nucleotide profile in stage III arterial hypertension (patient Shch., 68 years old)

Таблица 2. Результаты хроматографического анализа

Table 2. Results of chromatographic analysis

Фракции	Площадь (%)		
	АГ II	АГ III	Контрольная группа
Аденозин	1,97 ± 0,31	1,82 ± 0,31*	3,04 ± 0,47
АМФ	10,01 ± 1,01	13,52 ± 1,33	13,04 ± 0,69
АДФ	11,03 ± 0,62	12,91 ± 0,87	13,61 ± 0,83
ГДФ	18,85 ± 1,39	17,48 ± 1,14*	21,99 ± 0,96
сц-ДНК	58,13 ± 2,03*	54,27 ± 2,06*	48,31 ± 1,43

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $t_{расч.} > t_{крит.}$ ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences compared to the control group with $t_{calculated} > t_{critical}$. ($p < 0,05$).

Известно, что сц-ДНК представлена короткими (70–200 пар оснований) и длинными (до 21 тыс. пар оснований) двухцепочечными фрагментами геномной ДНК [12]. Считают, что причиной увеличения содержания сц-ДНК в крови может быть пассивное выделение в результате апоптоза или некроза [13] и активное высвобождение путем секреции живыми клетками как сигнальных молекул [14]. Были выявлены предикторные свойства повышения уровня сц-ДНК при прогнозе развития сердечно-сосудистых заболеваний, а именно показана патогенетическая роль сц-ДНК в крови в формировании АГ [15]. Важно отметить, что сц-ДНК в крови представлена ядерной (яд-ДНК) и митохондриальной (мт-ДНК) фракциями. Согласно литературным данным, количество яд-ДНК у пациентов с различной стадией АГ статистически значимо выше по сравнению с практически здоровыми лицами, а достоверных различий по уровню мт-ДНК не установлено [15].

У больных АГ II и АГ III выявлено снижение уровня аденозина и ГДФ в плазме крови, статистически значи-

мое в группе АГ III по сравнению с Контролем ($p < 0,05$). Известно, что аденозин оказывает клинически выраженное воздействие на тонус сосудистой стенки, вызывая расслабление гладкомышечных клеток за счет активации адениновых рецепторов. В то же время повышение тонуса сосудов является одним из значимых факторов, приводящих к артериальной гипертензии [16]. Молекулярные механизмы индуцированной аденозином вазодилатации до конца не изучены [17].

Снижение уровня ГДФ также имеет определенную функциональную обоснованность. Известно, что гуаниновые нуклеотиды, взаимодействуя с G-белками, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов от метаболитных рецепторов к эффекторным белкам, регулирующим различные процессы, в том числе активное деление клеток или их дифференцировку. Эти рецепторы являются мишенью для более чем 40% лекарственных препаратов, а нарушение их работы приводит к возникновению различных патологий [18].

Закключение

Хроматографический анализ элюата, полученного с помощью набора diaGene для выделения сц-ДНК, в группах АГ II, АГ III и в контрольной группе выявил наличие в плазме крови не только сц-ДНК, но и кислоторастворимых нуклеотидных фракций. У пациентов с АГ II и АГ III достоверно повышено содержание сц-ДНК по

сравнению с практически здоровыми лицами независимо от стадии заболевания. Проведенное исследование также выявило снижение уровня аденозина и ГДФ в плазме крови у пациентов с АГ, статистически значимое в группе АГ III. Это определяет необходимость дальнейших исследований корреляции данных показателей с клиническими особенностями течения и прогнозирования АГ.

Литература / References

1. Пузин С.Н., Шургая М.А., Меметов С.С., Одебаева Р., Галь И.Г., Погосян Г.Э. и др. Инвалидность вследствие артериальной гипертензии и алиментарные факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск. *Вопросы питания*. 2019;88(6):52–60.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31.
4. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
5. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11.
6. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDRE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
7. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):8–21.
8. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V., Sharashkina N.V., Ostapenko V.S. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):8–21. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
9. Понасенко А.В., Целокина А.В., Тхоренко Б.А., Голубенко М.В., Губиева Е.К., Трефилова Л.П. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):75–85.
10. Ponasenko A.V., Tsepokina A.V., Tkorenko B.A., Golubenko M.V., Gubieva E.K., Trephilo L.P. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):75–85. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85.
11. Shang M., Chang C., Pei Y., Guan Y., Chang J., Li H. Potential Management of Circulating Tumor DNA as a Biomarker in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer*. 2018;9(24):4627–4634. DOI: 10.7150/JCA.28458.
12. Трофимова Е.А., Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Кирильчик С.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4709.
13. Trofimova E.A., Kireeva V.V., Usoltsev Yu.K., Kirilchik S.V., Lepekhova S.A., Apartsin K.A. Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4709. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4709.
14. Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Усольцев Ю.К., Трофимова Е.А. Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(3):455–466.
15. Kireeva V.V., Lepekhova S.A., Inozemtsev P.O., Usoltsev Yu.K., Trofimova E.A. The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):455–466. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2022-455.
16. Cheung A.H., Chow C., To K.F. Latest development of liquid biopsy. *Thorac. Dis.* 2018;10:1645–1651. DOI: 10.21037/JTD.2018.04.68.
17. Lai J., Du B., Wang Y., Wu R., Yu Z. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA for detection of gene mutations in lung cancer: implications for precision treatment. *Oncotargets Ther.* 2018;11:9111–9116. DOI: 10.2147/OTT.S174877.
18. Якубович Е.И., Полищук А.Г., Евтушенко В.И. Возможности клинического применения свободно-циркулирующей в крови ДНК при раке почки. *Онкоурология*. 2020;16(3):174–189.
19. Yakubovich E.I., Polishchuk A.G., Evtushenko V.I. Potential clinical application of free-circulating DNA from blood in renal cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(3):174–189. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-174-189.
20. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Медицинская иммунология*. 2013;15(5):399–412.
21. Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal and pathological conditions. *Medical immunology*. 2013;15(5):399–412. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412.
22. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B., Anker P., Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(3):347–376. DOI: 10.1007/s10555-016-9629-x.
23. Лепехова С.А., Трофимова Е.А., Кирильчик С.В., Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Апарцин К.А. Патогенетическая роль свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови в формировании артериальной гипертензии. *Патогенез*. 2021;19(2):50–57.
24. Lepekhova S.A., Trofimova E.A., Kirilchik S.V., Kireeva V.V., Usoltsev Yu.K., Apartsin K.A. Pathogenetic role of cellfree circulating mitochondrial DNA in blood in the development of arterial hypertension. *Pathogenesis*. 2021;19(2):50–57. (In Russ.). DOI:10.25557/2310-0435.2021.02.50-57.
25. Рогаткин Д.А., Глазкова П.А., Куликов Д.А., Глазков А.А., Терпигорев С.А., Шехян Г.Г. и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? *Альманах клинической медицины*. 2019;47(7):662–668.
26. Rogatkin D.A., Glazkova P.A., Kulikov D.A., Glazkov A.A., Terpigorev S.A., Shekhan G.G. et al. Does the vascular tone of the microcirculation system increase in arterial hypertension? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(7):662–668. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.
27. Чаулин А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):37–45.
28. Chaulin A.M. Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Cardiology: news, opinions, training*. 2019;7(3):37–45. (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13004.
29. Яковлев А.В., Яковлева О.В., Ситдикова Г.Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников: Учебное пособие. Казань: Изд-во КГУ; 2009:48.
30. Yakovlev A.V., Yakovleva O.V., Sitdikova G.F. Adenylate cyclase and guanylate cyclase systems of intracellular second messengers: tutorial. Kazan: Publishing house of KSU; 2009:48. (In Russ.). URL: <https://kpfu.ru/docs/F694373/metodichka.071209.AY.pdf> (22.11.2023).

Информация о вкладе авторов

Мячина О.В. – выбор концепции исследования, разработка его протокола, утверждение окончательного варианта.

Пашков А.Н. – выбор концепции статьи, подбор литературных источников, написание текста статьи.

Колесникова Е.В. – сбор данных, забор материала для исследования, проведение исследования, написание текста статьи.

Коробова Ю.Р. – подбор литературных источников, проведение исследования.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Мячина Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, <http://orcid.org/0000-0002-6124-4469>.

E-mail: olga_v_myachina@mail.ru.

Пашков Александр Николаевич, д-р биол. наук, профессор, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, <http://orcid.org/0000-0003-2454-0397>.

E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru.

Колесникова Елена Викторовна, врач-кардиолог, ВГКБ № 20, Воронеж, <http://orcid.org/0009-0001-7622-1438>.

E-mail: elenaolimp03@mail.ru.

Коробова Юлия Романовна, студентка лечебного факультета, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, <http://orcid.org/0009-0005-5774-3707>.

E-mail: mallvina01@mail.ru.

☐ **Мячина Ольга Владимировна**, e-mail: olga_v_myachina@mail.ru.

Поступила 16.07.2023;
рецензия получена 19.10.2023;
принята к публикации 18.12.2023.

Information on author contributions

Myachina O.V. – study concept and design, approval of the final version.

Pashkov A.N. – article concept, literature review, text writing and editing.

Kolesnikova E.V. – data collection, conducting a study, text writing.

Korobova Yu.R. – literature review, conducting a study.

The authors have agreed to submit the manuscript and to be responsible for all aspects of the work, including its accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Olga V. Myachina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Biology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, <http://orcid.org/0000-0002-6124-4469>.

E-mail: olga_v_myachina@mail.ru.

Alexander N. Pashkov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, <http://orcid.org/0000-0003-2454-0397>.

E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru.

Elena V. Kolesnikova, Cardiologist, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital No. 20, Voronezh, <http://orcid.org/0009-0001-7622-1438>.

E-mail: elenaolimp03@mail.ru.

Yulia R. Korobova, Medical Student, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, <http://orcid.org/0009-0005-5774-3707>.

E-mail: mallvina01@mail.ru.

☐ **Olga V. Myachina**, e-mail: olga_v_myachina@mail.ru.

Received 16.07.2023;
review received 19.10.2023;
accepted for publication 18.12.2023