

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией

А.Д. Дубинина¹✉, Е.В. Антонов¹, Л.А. Федосеева¹, Е.Н. Пивоварова¹, А.Л. Маркель^{1,2}, Л.Н. Иванова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Благодаря широкому спектру возможностей ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в регуляции водно-солевого баланса и артериального давления изменение ее активности на системном или локальном (тканевом) уровнях в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых патогенетических факторов развития эссенциальной гипертензии. Цель работы – исследование циркуляторной и тканевой РАС у крыс НИСАГ со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Была измерена концентрация ренина, ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II и альдостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, а также исследована экспрессия основных генов РАС в почке, надпочечнике и отделах мозга с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Обнаружено, что в почке крыс НИСАГ снижена экспрессия мРНК гена ренина *Ren* по сравнению с нормотензивными крысами WAG, при этом концентрация ренина в сыворотке крови крыс данных линий не отличается. В то же время у крыс этой гипертензивной линии наблюдалось достоверное увеличение концентраций ангиотензина II и альдостерона в сыворотке крови, что может свидетельствовать о наличии «эктопического» очага синтеза ангиотензина II. В надпочечниках крыс НИСАГ экспрессия генов компонентов РАС не изменена. В структурах мозга показано увеличение экспрессии генов компонентов данной системы: *Ren* – в гипоталамусе, *Ace* – в стволе мозга, что подтверждает повышение базальной активности центральной РАС у крыс НИСАГ. Тем не менее проведенное исследование позволяет идентифицировать крыс линии НИСАГ как модель низкорениновой формы гипертонической болезни человека.

Ключевые слова: крысы линии НИСАГ; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; низкорениновая гипертензия.

Renin-angiotensin-aldosterone system in ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension

A.D. Dubinina¹✉, E.V. Antonov¹, L.A. Fedoseeva¹, E.N. Pivovarova¹, A.L. Markel^{1,2}, L.N. Ivanova^{1,2}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Because the renin-angiotensin system (RAS) has a wide range of opportunities in the regulation of fluid and electrolyte balance and arterial pressure, it is currently hypothesized that alterations in systemic circulating or local tissue RAS are some of the most important pathogenetic factors in the development of essential hypertension. The aim of the study was to investigate circulating and local tissue RAS activities in ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. We estimated the serum levels of renin, the angiotensin-converting enzyme, angiotensin II and aldosterone by an enzyme-linked immunosorbent assay, and mRNA expression of RAS genes in kidney, adrenals and brain tissues was measured by the real-time polymerase chain reaction. The mRNA expression of the renin gene (*Ren*) in the ISIAH rats was significantly decreased as compared to the normotensive WAG rats, but plasma renin concentrations had no difference. At the same time, the serum levels of angiotensin II and aldosterone in the ISIAH rats were enhanced, which suggests the existence of an ectopic site of angiotensin synthesis. Expression of RAS genes in the adrenals of hypertensive rats was unchanged. By contrast, a significant increase of RAS genes expression was found in the brain tissues. The mRNA of the *Ren* gene was increased in the hypothalamus, and the mRNA of *Ace* gene was increased in the brain stem of the ISIAH rats. This may be indicative of a local increase of RAS activity in the brain tissues of ISIAH rats. Nevertheless, the results of the study define ISIAH rat strain as a model of human low-renin hypertension.

Key words: ISIAH rat strain; renin-angiotensin-aldosterone system; low-renin hypertension.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Дубинина А.Д., Антонов Е.В., Федосеева Л.А., Пивоварова Е.Н., Маркель А.Л., Иванова Л.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(6):954-958. DOI 10.18699/VJ16.216

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Dubinina A.D., Antonov E.V., Fedoseeva L.A., Pivovarova E.N., Markel A.L., Ivanova L.N. Renin-angiotensin-aldosterone system in ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(6):954-958. DOI 10.18699/VJ16.216

ORIGINAL ARTICLE

Received 26.10.2016

Accepted for publication 30.11.2016

© AUTHORS, 2016

Среди систем регуляции водно-электролитного баланса и артериального давления ключевую роль играет ренин-ангиотензиновая система (РАС), которая обеспечивает координацию работы сердечно-сосудистой системы, почек и надпочечников (Cagey, Sigary, 2003; Coffman, Crowley, 2008). Снижение перфузионного давления в почечной артерии и увеличение активности симпатических нервов почки в результате снижения артериального давления стимулируют синтез и секрецию ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата почки, в то время как увеличение концентрации NaCl в канальцевой жидкости в области плотного пятна вследствие увеличения потребления соли с пищей оказывает ингибирующее действие на синтез и секрецию ренина (Montani, Van Vliet, 2004; Castrop et al., 2010). Ранее было показано, что повышение стресс-реактивности у крыс НИСАГ со стресс-чувствительной артериальной гипертензией проявляется в усилении стрессового ответа гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной и симпатoadренальной систем (Markel et al., 2007). Со стороны симпатoadренальной системы у крыс НИСАГ в надпочечниках наблюдаются повышенные содержание адреналина и экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты его биосинтеза, – тирозингидроксилазу, дофамин-β-гидроксилазу и фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу (Markel et al., 2007; Бузуева и др., 2010). Морфологические исследования мозгового вещества надпочечников крыс НИСАГ выявили структурные изменения, свидетельствующие о повышенной активности хромаффинных клеток уже в препубертатном периоде онтогенеза (Бузуева и др., 2010). Увеличение концентрации адреналина в крови при легком эмоциональном стрессе также более выражено у крыс НИСАГ, чем у крыс WAG (Markel et al., 2007). Предполагалось, что симпатoadренальная гиперреактивность приводит к повышению активности синтеза ренина в почке крыс линии НИСАГ, что лежит в основе развивающейся гипертензии. Однако первые попытки оценить активность данной системы у крыс НИСАГ не подтвердили первоначальную гипотезу: было обнаружено, что активность ренина в плазме крови крыс НИСАГ не отличается от активности ренина в плазме нормотензивных крыс Вистар и WAG, а в ткани мозгового вещества почки даже понижена (Черкасова, Федоров, 2006; Amstislavsky et al., 2006). Цель настоящего исследования – охарактеризовать РАС крыс НИСАГ на системном и тканевом уровнях.

Материал и методы

Экспериментальные животные. Работа выполнена на взрослых (5 мес) самцах крыс двух инбредных линий – гипертензивной линии НИСАГ (ISIAH) и нормотензивной линии WAG. Все эксперименты проведены в соответствии с правилами Совета европейского сообщества (Директива 86/609/ЕЕС от 24 ноября 1986 г.) и с одобрения Комиссии по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН. Концентрацию ренина, ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II и альдостерона в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов Renin (REN) BioAssay™ ELISA Kit (United States Biological, США), ELISA-ACE (Cloud-Clone Corp., США), Angiotensin II EIA Kit (Sigma-

Aldrich, США) и Aldosterone ELISA Kit (MyBioSource, США) соответственно.

Выделение мРНК. мРНК выделяли из гомогенатов тканей животных (почки, надпочечника, гипоталамуса и ствола мозга) с использованием TRI-REAGENT (IBCO/Life Technologies, США) согласно рекомендациям производителя. Примеси геномной ДНК удаляли обработкой ДНКазой I (Promega, США) согласно рекомендациям производителя. Количество РНК определяли спектрофотометрически.

Получение кДНК. Обратную транскрипцию проводили в растворе объемом 50 мкл, содержащем 1 мкг выделенной РНК, 0.25 нмоль праймеров (N_9 – случайные нонануклеотидные праймеры (ЗАО «Биосан», Новосибирск, Россия)), 36 мкл буфера для обратной транскрипции, 40 ед. акт. обратной транскриптазы MoMLV (все – ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) и 0.4 mM dNTP. Синтез кДНК проводили 1 ч при 37 °С, затем 30 мин при 42 °С и 10 мин при 50 °С. Фермент инактивировали прогреванием смеси 5 мин при 75 °С.

Приготовление «стандартной» кДНК. Из всех полученных образцов кДНК одной ткани отбирали аликвоты (по 3 мкл) и смешивали. Полученный «усредненный» раствор использовали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) для построения калибровочных кривых.

ПЦР в реальном времени. Для определения уровня экспрессии генов проводили ПЦР в реальном времени на амплификаторе iQ5 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием SYBR Green I. Последовательности олигонуклеотидов подбирали с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, <http://eu.idtdna.com/PrimerQuest/>). Степень гомологии праймеров проверяли с применением алгоритма BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Список праймеров приведен в табл. 1. ПЦР в реальном времени проводили при следующих условиях: прогрев 1 мин при 95 °С; далее – 35–40 основных циклов: 15 с при 95 °С, 20 с при температуре отжига праймеров $T_{отж}$ (см. табл. 1), 20 с при 72 °С, регистрация флуоресценции продуктов ПЦР 10 с при $T_{рег}$ (см. табл. 1); запись кривой плавления от 65 до 94 °С. По калибровочным кривым, полученным из разведений «стандартной» кДНК, определяли относительное содержание исследуемых кДНК. Межлинейные различия в уровнях экспрессии изучаемых генов определяли путем сравнения отношений количества кДНК целевых генов к количеству кДНК гена сравнения у животных разных линий.

Статистический анализ. Статистические расчеты были выполнены с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение ± стандартная ошибка среднего). Достоверность различий между показателями у крыс двух генотипов устанавливали с помощью двухстороннего критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что концентрации ренина и ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных

Table 1. Primers used in real-time PCR with SYBR Green I

Gene	Nucleotide sequence of primers	T _{anneal}	T _{acq}
<i>Ren</i>	F: 5'– CCT GGG AGT CAA AGA GAA GA – 3' R: 5'– ACA GGT CAT CGT TCC TGA AG – 3'	64 °C	84 °C
<i>Agt</i>	F: 5'– CCT CGC TCT CTG GAC TTA TC – 3' R: 5'– CAG ACA CTG AGG TGC TGT TG – 3'	63 °C	87 °C
<i>Ace</i>	F: 5'– ATG GTA CAG AAG GGC TGG AA – 3' R: 5'– TTG TAG AAG TCC CAC GCA GA – 3'	62 °C	88 °C
<i>Agtr1a</i>	F: 5'– AAA TGA GCA CGC TTT CTT ACC G – 3' R: 5'– TGA GGC AGG GTG AAT GGT CC – 3'	63 °C	86 °C
<i>Rpl30</i>	F: 5'– CAT CTT GGC GTC TGA TCT TG – 3' R: 5'– TCA GAG TCT GTT TGT ACC CC – 3'	61–64 °C*	84 °C

T_{anneal} – annealing temperature, T_{acq} – temperature of fluorescence signal acquisition.

* Primer annealing for the reference gene was performed at the same temperature as for the target gene.

Table 2. Concentrations of the renin-angiotensin-aldosterone axis components in the blood serum of ISIAH and WAG rat strains

Serum concentration of	WAG (n = 5)	НИСАГ (n = 5)	p
renin, pg/ml	87.407 ± 10.600	91.852 ± 26.424	NS
ACE, ng/ml	11.693 ± 1.858	12.404 ± 1.959	NS
angiotensin-II, pg/ml	16.96 ± 1.94	27.2 ± 2.6	p < 0.05 ↑
aldosterone, pg/ml	780 ± 73.64	1113 ± 56.74	p < 0.01 ↑

ACE, angiotensin-converting enzyme.

Table 3. mRNA expression of the renin-angiotensin axis genes in the kidney, adrenal, and brain tissues of the ISIAH and WAG rats

Genes	Kidney		Adrenals		Hypothalamus		Brain stem	
	WAG (n = 7)	НИСАГ (n = 7)	WAG (n = 7)	НИСАГ (n = 7)	WAG (n = 7)	НИСАГ (n = 7)	WAG (n = 7)	НИСАГ (n = 7)
<i>Ren</i>	1.10 ± 0.12	0.61 ± 0.07***	–	–	0.45 ± 0.058	0.63 ± 0.065*	1.15 ± 0.08	1.27 ± 0.071
<i>Agt</i>	1.075 ± 0.123	0.885 ± 0.129	0.71 ± 0.15	0.77 ± 0.16	1.30 ± 0.13	1.34 ± 0.16	1.00 ± 0.02	1.11 ± 0.013
<i>Ace</i>	1.23 ± 0.13	0.70 ± 0.08***	–	–	0.87 ± 0.07	0.74 ± 0.13	0.54 ± 0.04	0.73 ± 0.11***
<i>Agtr1a</i>	1.27 ± 0.14	0.84 ± 0.08**	0.94 ± 0.041	0.94 ± 0.043	0.34 ± 0.039	0.35 ± 0.042	0.74 ± 0.079	0.80 ± 0.037

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001, interstrain differences; –, negligible expression

крыс WAG достоверно не различаются (табл. 2). Тем не менее у крыс НИСАГ обнаружено достоверное увеличение концентраций ангиотензина II (p < 0.05) и альдостерона (p < 0.01) в сыворотке крови.

В почке гипертензивных крыс снижена экспрессия мРНК генов ренина *Ren* (p < 0.001), ангиотензин-превращающего фермента *Ace* (p < 0.001) и рецептора ангиотензина II первого типа *Agtr1a* (p < 0.01) (табл. 3). В надпочечниках крыс НИСАГ, впрочем, как и контрольных крыс WAG, количество мРНК *Ren* и *Ace* было чрезвычайно низким, фактически на уровне чувствительности метода. Межлинейных различий экспрессии других исследуемых генов в надпочечниках обнаружено не было. В гипоталамусе крыс НИСАГ отмечено увеличение экспрессии ренинового гена *Ren* (p < 0.05), а в стволе мозга наблюдается увеличение концентрации мРНК гена *Ace* (p < 0.001).

Анализ активности системной РАС показал, что в почке гипертензивных крыс НИСАГ снижена экспрессия мРНК гена ренина *Ren* по сравнению с крысами WAG, в то же время концентрация ренина в сыворотке крови крыс данных линий не отличается. Эти данные совпадают с полученными нами ранее результатами по иммуногистохимической оценке содержания ренина и мРНК гена ренина в прегломерулярных афферентных артериолах в почках крыс НИСАГ и измерению активности этого фермента в крови гипертензивных крыс (Amstislavsky et al., 2006), что в совокупности является убедительным доказательством пониженной активности РАС у крыс линии НИСАГ. Активность почечной РАС у крыс НИСАГ также снижена, о чем свидетельствует уменьшение экспрессии других компонентов данной системы: ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензинового рецептора

типа 1А (см. табл. 2). Возникает вопрос, почему в таком случае наблюдается повышение концентраций ангиотензина II и альдостерона в плазме крови гипертензивных крыс (см. табл. 2). На первый взгляд эта ситуация напоминает картину, наблюдаемую у трансгенных крыс линии TGR(mREN2)27 (Langheinrich et al., 1996), полученной путем искусственного переноса в геном крыс дополнительного мышинного гена ренина *Ren2* (Mullins et al., 1990). Для крыс данной линии характерно наличие тяжелой формы гипертонии, однако активность ренина в плазме периферической крови остается либо нормальной, либо даже пониженной; в ткани почек содержание ренина также снижено. Более того, отмечается явное подавление активности РАС почки, о чем свидетельствует сниженный уровень экспрессии генов данной системы в почке. Было показано, что развитие гипертонии у трансгенных крыс, по-видимому, связано с изменением активности локальной РАС главным образом в надпочечнике, где была зарегистрирована повышенная экспрессия ренинового трансгена. Гиперактивация синтеза ренина в надпочечниках, вероятно, служила причиной повышенной секреции альдостерона. В свою очередь, снижение активности секреции ренина клетками юстагломерулярного аппарата было связано с повышением перфузионного давления в почечных клубочках. Следовательно, причиной развития гипертонии в данном случае стало появление «эктопического» очага синтеза ренина в железе, синтезирующей альдостерон.

Таким образом, появилась необходимость исследовать активность экспрессии генов РАС в надпочечниках крыс НИСАГ, которая могла бы быть увеличена в результате длительной селекции этих крыс на повышенную стрессреактивность. Результаты исследования полностью исключили данное предположение. Количество мРНК ренинового гена и гена ангиотензин-превращающего фермента в надпочечниках крыс НИСАГ так же, как и у контрольных крыс WAG, было чрезвычайно низким, фактически на уровне чувствительности метода (см. табл. 2). Таким образом, исследование надпочечников не дало ответа на вопрос о причине повышения уровня ангиотензина II и альдостерона в плазме крыс НИСАГ.

В последние десятилетия все больше внимания уделяется РАС мозга и ее участию в регуляции симпатической активности и артериального давления (Coble et al., 2015). Выполненное нами исследование активности генов данной системы в отделах мозга – гипоталамусе и стволе мозга – выявило наличие существенных межлинейных различий: экспрессия ренинового гена была повышена в гипоталамусе крыс НИСАГ, а в стволе мозга отмечено достоверное увеличение концентрации мРНК гена *Ace*. На основании этих данных можно предположить повышение синтеза ангиотензина II в отделах мозга крыс НИСАГ. Гипотеза о центральном происхождении части циркулирующего ангиотензина II, на первый взгляд, кажется невозможной (Pardridge, 1983). Однако литературные данные о проницаемости гематоэнцефалического барьера для некоторых пептидов, в частности для ангиотензина II, дают определенную надежду на объяснение повышенного содержания «тандема» ангиотензин–альдостерон в крови крыс НИСАГ выходом ангиотензина II

из некоторых отделов мозга. Известно, что в области циркумвентрикулярных органов, к которым относятся субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки и *area postrema* (самое заднее поле гипоталамуса), гематоэнцефалический барьер является наиболее проницаемым, что позволяет таким низкомолекулярным пептидам крови, как ангиотензин II, взаимодействовать с данными областями мозга (Coble et al., 2015). При гипертонии показано нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (Pelisch et al., 2011; Biancardi et al., 2014; Biancardi, Stern, 2016), благодаря чему ангиотензин II из циркулирующей крови может также проникать в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и ростральный отдел вентролатерального продолговатого мозга, вызывая повышение активности симпатической нервной системы. Нужно отметить, что нарушение гематоэнцефалического барьера отчасти может быть результатом воспалительных процессов в стенках микрососудов головного мозга, индуцируемых ангиотензином II (Zhang et al., 2010). Можно предположить, что дополнительным источником циркулирующего ангиотензина II у крыс НИСАГ являются некоторые отделы головного мозга, чему способствует повышение транскрипционной активности генов РАС в этих отделах.

Для крыс линии НИСАГ помимо гипертонии характерны дислипидемия (повышенное содержание триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой и низкой плотности, сниженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови), повышенное содержание глюкозы в крови и масса тела по сравнению с крысами WAG (Пивоварова и др., 2011). Таким образом, крысы НИСАГ демонстрируют весь симптомокомплекс, характерный для метаболического синдрома. В настоящее время в качестве одной из причин развития метаболического синдрома рассматривают нарушение работы РАС в жировой ткани (Yasue et al., 2010). Согласно данной гипотезе, увеличение синтеза ангиотензиногена и ангиотензина II в адипоцитах способствует повышению концентрации этих белков в циркуляторном русле, что приводит к развитию гипертонии у человека. Более того, ангиотензин II, помимо влияния на сердечно-сосудистую систему и почки, вызывает инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, подавляет дифференцировку адипоцитов, способствуя их гипертрофии, стимулирует липогенез и секрецию провоспалительных адипокинов адипоцитами (Frigolet et al., 2013), в результате чего развивается метаболический синдром. При этом активность РАС в жировой ткани не зависит от активности системной РАС: экспрессия ренина в жировой ткани не коррелирует с концентрацией этого фермента в крови (Marcus et al., 2013). На основании этих данных можно предположить, что повышенная концентрация ангиотензина II при сниженной концентрации ренина в крови НИСАГ может быть обусловлена гиперактивацией РАС жировой ткани. Однако эта гипотеза требует экспериментального подтверждения.

Тем не менее необходимо подчеркнуть, что общая картина гипертонии у крыс линии НИСАГ соответствует низкорениновой форме артериальной гипертонии, которая встречается у людей не менее чем в 25 % случаев (Sahay,

Sahay, 2012). Для данной формы артериальной гипертензии характерны понижение синтеза ренина в почке и повышение минералокортикоидной активности, что приводит к повышенной солевой чувствительности. Нами показано, что содержание крыс НИСАГ в условиях повышенной солевой нагрузки (питье 2 % раствора NaCl) в течение недели приводит к повышению артериального давления до 230 мм рт. ст. (Неопубл. данные).

Таким образом, крысы линии НИСАГ представляют собой модель низкорениновой формы гипертонической болезни человека. Наличие такой модели позволит провести целенаправленные исследования, посвященные раскрытию механизмов формирования низкорениновой гипертонической болезни, которые до сих пор остаются мало изученными.

Acknowledgments

This work was supported by State Budgeted Projects 0324-2015-0004 and 0324-2015-0022 and by the Russian Foundation for Basic Research, project 16-04-00763.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Amstislavsky S., Welker P., Frühauf J.H., Maslova L., Ivanova L., Jensen B., Markel A.L., Bachman S. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). *Histochem. Cell Biol.* 2006;125(6):651-659. DOI 10.1007/s00418-005-0118-5.
- Biancardi V.C., Son S.J., Ahmadi S., Filosa J.A., Stern J.E. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension.* 2014;63(3):572-579. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01743.
- Biancardi V.C., Stern J.E. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension. *J. Physiol.* 2016;594(6):1591-1600. DOI 10.1113/JP271584.
- Buzueva I.I., Filyushina E.E., Shmerling M.D., Markel A.L., Jacobson G.S. The chronic stress influence on the adrenal glands structure in hypertensive ISIAH rats after preventive treatment with terazosin. *Byulleten SO RAMN = Bulletin of SB RAMS.* 2010;30(4):56-61. (in Russian)
- Carey R.M., Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr. Rev.* 2003;24:261-271. DOI 10.1210/er.2003-0001.
- Castrop H., Höcherl K., Kurtz A., Schweda F., Todorov V., Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol. Rev.* 2010;90(2):607-673. DOI 10.1152/physrev.00011.2009.
- Cherkasova O.P., Fedorov V.I. Renin activity in kidney and plasma in hereditary stress-induced arterial hypertension. *Vestnik TGU = Tomsk State University Journal.* 2006;21:167-168. (in Russian)
- Coble J.P., Grobe J.L., Johnson A.K., Sigmund C.D. Mechanisms of brain renin angiotensin system-induced drinking and blood pressure: importance of the subfornical organ. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;308:R238-R249. DOI 10.1152/ajpregu.00486.2014.
- Coffman T.M., Crowley S.D. Kidney in hypertension: guyton redux. *Hypertension.* 2008;51(4):811-816. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.105.063636.
- Frigolet M.E., Torres N., Tovar A.R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24:2003-2015. DOI 10.1016/j.jnutbio.2013.07.002.
- Langheinrich M., Lee M.A., Böhm M., Pinto Y.M., Ganten D., Paul M. The hypertensive Ren-2 transgenic rat TGR (mIXEN) 27 in hypertension research – characteristics and functional aspects. *Am. J. Hypertens.* 1996;9:506-512.
- Marcus Y., Shefer G., Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013;378:1-14.
- Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Y.V., Fedoseeva L.A., Jacobson G.S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J. Endocrinol.* 2007;195(3):439-450. DOI 10.1677/JOE-07-0254.
- Montani J.-P., Van Vliet B.N. General physiology and pathophysiology of the renin-angiotensin system. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Ed. T. Unger, B.A. Scholkens. Berlin: Springer Verlag, 2004;163(1):3-29.
- Mullins J.J., Peters J., Garnten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harboring the mouse Ren-2 gene. *Nature.* 1990;344:541-544. DOI 10.1038/344541a0.
- Pardridge W.M. Neuropeptides and the blood-brain barrier. *Ann. Rev. Physiol.* 1983;45:73-82. DOI 10.1146/annurev.ph.45.030183.000445.
- Pelisch N., Hosomi N., Ueno M., Nakano D., Hitomi H., Mogi M., Shimada K., Kobori H., Horiuchi M., Sakamoto H., Matsumoto M., Kohno M., Nishiyama A. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2011;24(3):362-368. DOI 10.1038/ajh.2010.241.
- Pivovarova E.N., Dushkin M.I., Perepechaeva M.L., Kobzev V.F., Trufakin V.A., Markel A.L. All signs of metabolic syndrome in hypertensive ISIAH rats are associated with elevated activity of transcription factors PPAR, LXR, PXR, and CAR in the liver. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry.* 2011;57(4):435-445. (in Russian)
- Sahay M., Sahay R.K. Low renin hypertension. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012;16(5):728-740. DOI 10.4103/2230-8210.100665.
- Yasue S., Masuzaki H., Okada S., Ishii T., Kozuka C., Tanaka T., Fujikura J., Ebihara K., Hosoda K., Katsurada A., Ohashi N., Urushihara M., Kobori H., Morimoto N., Kawazoe T., Naitoh M., Okada M., Sakaue H., Suzuki S., Nakao K. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 2010;23:425-431. DOI 10.1038/ajh.2009.263.
- Zhang M., Mao Y., Ramirez S.H., Tuma R.F., Chabrashvili T. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. *Neuroscience.* 2010;171(3):852-858. DOI 10.1016/j.neuroscience.2010.09.029.