

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЬЮН ОЛЕГ ГЕННАДЬЕВИЧ

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У
ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Костюченко Геннадий Иванович

БАРНАУЛ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1. Роль генетики и воспаления в патогенезе артериальной гипертензии...	12
1.1. Роль генетических факторов в формировании и патогенезе артериальной гипертензии	12
1.1.1. Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	17
1.1.1.1. Гены ангиотензиногена (AGT).....	17
1.1.1.2. Гены рецепторов 1-го и 2-го типа к ангиотензину II (AGTR1и AGTR2).....	19
1.1.1.3. Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2).....	22
1.1.1.4. Гены NO-синтазы (NOS3).....	23
1.1.1.5. Ген гуанинсвязывающего белка GNB3.....	25
1.1.1.6. Ген аддуктина (ADD1).....	26
1.2. Роль фармакогенетики в оценке эффективности гипотензивной терапии.....	27
1.3. Роль воспаления в формировании и патогенезе артериальной гипертензии.....	29
1.3.1. С-реактивный белок (СРБ).....	31
1.3.2. Эндотелин-1.....	35
1.3.3. Гомоцистеин (ГЦ).....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Краткая характеристика группы обследуемых пациентов. Дизайн исследования	41
2.2. Методы исследования.....	44

2.2.1. Клинические методы исследования.....	44
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	45
2.2.3. Функциональные методы исследования.....	46
2.2.4. Консультации специалистов.....	48
2.3. Клиническая характеристика групп исследования.....	48
2.4. Анализ факторов риска у пациентов с АГ.....	53
2.4.1. Анализ факторов риска у пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД.....	56
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Оценка частоты полиморфизма исследуемых генов-кандидатов у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД	62
3.2. Оценка интенсивности системной воспалительной реакции у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А II	- ангиотензин II
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
вчСРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
ГГЦ	- гипергомоцистеинемия
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГЦ	- гомоцистеин
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИИ	- ишемический инсульт
ИЛ-1	- интерлейкин-1
ИЛ-6	- интерлейкин-6
ИЛ-17	- интерлейкин-17
ИМ	- инфаркт миокарда
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	- индекс массы тела
КИМ	- комплекс «интима-медиа»
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
МАУ	- микроальбуминурия
МС	- метаболический синдром
МТГФР	- метилтетрагидрофолатредуктаза
ОТ	- окружность талии

ОХС	- общий холестерин
ПОМ	- поражение органов-мишеней
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	- рибонуклеиновая кислота
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СРБ	- С-реактивный белок
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	- триглицериды
ФНО- α	- фактор некроза опухоли альфа
ФР	- фактор риска
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ	- чрескожное коронарное вмешательство
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1	- эндотелин-1
GWAS	- genome-wide associatios studies (общегеномное исследование связей и ассоциаций)
МСР-1	- хемоаттрактантный белок -1
NO	- оксид азота
SNP	- single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и причиной высокой смертности. Регулирование артериального давления (АД) является сложным процессом, зависимым от множества факторов, которые модулируются диетой, физической активностью, психосоциальными факторами, старением, а также генетической предрасположенностью, функциональным состоянием эндотелия кровеносных сосудов и выраженностью системной воспалительной реакции [98, 133]. Предполагается, что сосудистая эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая при АГ, тесно сопряжена с местным и системным воспалением, способствует нарушению равновесия в выработке оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1), в сторону гиперпродукции основного прессорного пептида – ЭТ-1, что может существенно влиять на тонус артериальных сосудов и способствовать формированию АГ.

Имеющиеся данные ясно указывают на то, что регулярное применение антигипертензивных препаратов с целью снижения хронически повышенного АД связано со значительным уменьшением смертности и других неблагоприятных последствий, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца и хроническое заболевание почек [69].

Однако, по данным исследователей, контроль АД достигается только, примерно, у 50% лиц, лечившихся от АГ, несмотря на наличие значительного количества антигипертензивных препаратов разных фармакологических групп [69, 98]. Хотя существует множество причин, способствующих недостаточному эффекту фармакологических препаратов, влияющих на повышенный уровень АД, роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с этой проблемой, в последние годы приобретает все большее значение [32, 187].

Неспособность предсказать, какое антигипертензивное средство окажется наиболее эффективным у конкретного индивидуума в процессе лечения, требует формирования персонифицированных подходов в лечении АГ. Фармакогенетический подход к лечению АГ может способствовать идентификации генетических сигналов, которые, в той или иной степени, предсказывают вероятную реакцию пациента при приеме определенных гипотензивных препаратов и обосновывать, тем самым, выбор наиболее эффективной лекарственной терапии для конкретного человека. Кроме того, персонифицированный подход в ведении пациентов с АГ, может помочь своевременно выявлять группу пациентов, которые подвержены высокому сердечно-сосудистому риску, до того, как будет нанесен серьезный ущерб здоровью, и которым можно будет проводить эффективную профилактику и лечение, потенциально предотвращая количество осложнений.

В последние годы были получены данные, свидетельствующие о важной роли некоторых генетических полиморфизмов человека в патогенезе АГ, а также в эффективности гипотензивной терапии [103, 139].

В этой связи были описаны ряд полиморфизмов генов-регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также некоторых других генов-кандидатов в различных этнических популяциях [99, 105]. По мнению ряда исследователей, реализация генетических полиморфизмов возможна, в том числе, путем активации провоспалительных факторов, а также в результате нарушения структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов [207].

Следует отметить, что основные результаты по изучению роли генетических полиморфизмов в генезе АГ были получены в популяции пациентов пожилого возраста, в то же время работ, в которых проводилась бы комплексное изучение генетических полиморфизмов с учетом активности воспалительной реакции, нарушения структуры и функции эндотелия при

оценке эффективности гипотензивной терапии в группе молодых пациентов, в настоящее время явно недостаточно.

В связи с тем, что формирование АГ у молодых пациентов зачастую сопряжено с наличием ряда генетических и метаболических изменений и преобладанием ренинных форм АГ, назначение фармакотерапии в определенной мере затруднено, что требует поиска дополнительных маркеров персонифицированной оценки эффективности гипотензивной терапии у пациентов данной группы.

Цель исследования: оценить роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты полиморфизмов генов-кандидатов РААС - ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтазы CYP11B2 -344 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.
2. Провести анализ частоты полиморфизмов генов-кандидатов NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.
3. Провести анализ частоты полиморфизмов генов-кандидатов - ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

4. Провести сравнительный анализ концентраций вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в сыворотке крови у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Научная новизна:

1. Впервые проведено комплексное исследование полиморфизма генов-кандидатов системы ренин-ангиотензиновой системы: ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 C>T, генов-регуляторов синтеза оксида азота: NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T, частоты полиморфизмов генов ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T, а также уровня вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в крови у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в связи с эффективностью гипотензивной терапии.

2. Впервые было показано, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста была сопряжена с наличием полиморфизма в генах ангиотензина II (AGT 521 C>T), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), NO-синтазы (NOS3 894 G>T), а также с более высоким уровнем маркеров воспалительной реакции (ГЦ и вчСРБ).

Практическая значимость:

С целью выявления пациентов с высокими рисками неэффективной гипотензивной терапии лозартаном, а также для разработки соответствующих рекомендаций для повышения ее эффективности у пациентов молодого возраста с АГ, целесообразно проводить оценку мутаций в генах ангиотензина II (AGT 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), а также гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T).

Положения, выносимые на защиту:

1. В группе пациентов, у которых АД на фоне лечения лозартаном в среднесуточной дозировке 50 мг не достигало «целевых» значений достоверно чаще выявляются гомозиготные варианты полиморфизмов в генах регуляторов ренин-ангиотензиновой системы - AGT 521 C>T, AGTR1 1166 A>C.
2. В группе пациентов, у которых АД на фоне лечения лозартаном не достигало «целевых» значений, достоверно чаще выявляются гомозиготные варианты полиморфизмов в гене NO-синтазы NOS3 894 G>T.
3. При сравнительном анализе группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, которая в процессе лечения достигла «целевых» значений АД, достоверных различий в частоте полиморфизмов генов ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T не выявлено.
4. В группе пациентов не достигших «целевых» уровней АД были выявлены более высокие значения вЧСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений.

Апробация диссертации

Основные положения исследования доложены и обсуждены на конференции «Недели науки в АГМУ», (г. Барнаул, 2018). Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 20.12.2019 г.)

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику оказания медицинской помощи больным КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 6 из них - в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автором осуществлялось ведение пациентов, заполнение медицинской документации, составление базы данных. Также самостоятельно проведено изучение и анализ данных зарубежной и отечественной литературы по теме исследования, статистическая обработка результатов исследования, их научная интерпретация и обсуждение, произведены написание и оформление рукописей и автореферата диссертации.

Структура диссертации

Диссертация содержит 114 страниц машинописного текста, состоит из введения, первой главы с обзором литературы, второй главы с описанием материала и методов исследования, третьей главы с результатами собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 11 отечественных и 239 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 3 рисунками и 23 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роль генетики и воспаления в патогенезе артериальной гипертензии

1.1. Роль генетических факторов в формировании и патогенезе артериальной гипертензии

АГ является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которым страдают около 1 миллиарда человек во всем мире. Несмотря на значительные успехи в понимании патофизиологии АГ и внедрении новых препаратов и схем лечения, АГ остается серьезной проблемой общественного здравоохранения с высокой социально-экономической и медицинской значимостью. Эссенциальная АГ является многофакторным заболеванием, и отсутствие единой идентифицируемой причины усложняет лечение этого заболевания [69].

На уровень АД влияют многие модифицируемые факторы, такие как повышенное потребление поваренной соли и алкоголя, избыточная масса тела, низкий уровень физической активности и хронический стресс [15, 75, 98, 133, 191]. Однако исследования последних лет показали, что 30–50% риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обусловлено генетическими факторами, а семейный анамнез увеличивает риск развития АГ в четыре раза [33, 74, 233]. В последние годы было проведено множество исследований с целью выявления генетической основы АГ и связанных с ней молекулярных изменений [32, 99, 105, 187]. В данных исследованиях были использованы три подхода с целью изучения генетических изменений.

Одним из подходов является идентификация генов, связанных с АГ, наследуемой по менделевским законам с помощью анализа сцепления и секвенирования следующего поколения с описанием редких вариантов, оказывающих значительное влияние на уровни АД. Такой подход может выявить патофизиологический механизм конкретного расстройства у

изучаемой группы пациентов и привести к таргетной терапии у них [150, 151].

Следующим подходом является анализ семейного анамнеза и популяционные исследования с использованием общегеномных исследований связей и ассоциаций (genome-wide association studies - GWAS). Данный метод позволяет идентифицировать однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism - SNP), которые влияют на риск развития высокого АД.

В последнее время изучение эпигенетических модификаций вызвало растущий интерес. Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификация гистонов и некодирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК) стали признанными важными участниками нескольких патофизиологических процессов, включая регуляцию АД [163, 179, 235]. Благодаря данному методу было выявлено большое количество синдромов связанных с высоким АД, которые вызваны мутациями одного гена [66, 130, 173, 211, 231].

Открытие генов, ответственных за моногенные формы АГ, выявило важную роль почек и надпочечников в регуляции уровня АД [59]. Большинство моногенных синдромов, сопровождающихся АГ, обусловлены мутациями, которые приводят к нарушению метаболизма минералокортикоидов и глюкокортикоидов [45, 53, 143, 170, 197]. Кроме того, выявлены моногенные формы АГ в основе которых лежит чрезмерная активация натриевых каналов [161, 234, 246].

Это некоторые примеры, в которых описание редкой генетической мутации позволило понять патогенез заболевания и в некоторых случаях определить фармакогенетически обусловленную терапию. Однако диагностика этих синдромов имеет ограниченную практическую значимость для практической медицины, даже в случаях систематического генетического скрининга всех молодых пациентов с АГ.

Изучение моногенных форм АГ позволило улучшить знания о физиологических механизмах регуляции АД. Тем не менее, АГ наследуемая по менделеевским законам редка и не объясняет генетический компонент у пациентов с эссенциальной АГ. В действительности, большая часть вариабельности генома человека определяется однонуклеотидными полиморфизмами. SNP представляют собой структурные вариации одного нуклеотида, которые встречаются в определенной позиции генома [184].

Масштабная идентификация этих полиморфизмов стала возможной благодаря картированию генетических связей и ассоциаций. В исследовании BRIGHT была подтверждена связь локуса на хромосоме 5q13 с существенной чувствительностью к АГ [145], тогда как два других исследования продемонстрировали связь с множественными локусами на хромосоме 1q [40, 60].

Недавние технологические достижения открыли дверь для исследований по геномной ассоциации GWAS. Методология GWAS основана на определении статистической ассоциации между каждым SNP и фенотипом давления с помощью линейного регрессионного анализа [59]. На фенотип давления влияют факторы окружающей среды, в том числе антигипертензивные препараты. В GWAS уровни АД корректируются с учетом возраста, пола и индекса массы тела (ИМТ); впоследствии, согласно соглашению, +15/+10 мм рт. ст. добавляют соответственно к систолическому артериальному давлению (САД) и диастолическому артериальному давлению (ДАД) в присутствии фармакологической терапии по крайней мере одним антигипертензивным препаратом [61].

Первая попытка идентифицировать варианты, связанные с АГ с помощью GWAS, была предпринята в 2007 году на 2000 пациентах с АГ, но не смогла выявить какую-либо связь, вероятно, из-за небольшого размера выборки. Позднее были проведены исследования с большими размерами выборки: в 2011 году Международный консорциум GWAS по артериальному

давлению (ICBP) завершил анализ более 200 000 пациентов с АГ [69], выявив 29 SNP, связанных с АГ. С использованием массивов кандидатов в гены описанные варианты увеличились до 43 [99], но было продемонстрировано, что величина эффекта для каждого SNP составляет около 1 мм рт. ст. для САД и 0,5 мм рт. ст. для ДАД [59]. Оценка риска, объединяющая эффекты каждой вариации, была построена со всеми идентифицированными SNP: итоговая оценка оказалась прогностической для АГ при применении к различным группам населения, но объяснила лишь небольшую часть фенотипической дисперсии среди пациентов. Кроме того, это также было связано с риском развития ишемического инсульта (ИИ), ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [61].

Из всех 43 описанных вариантов SNP лишь небольшая часть была рядом с геном, о котором известно, что он связан с повышенным уровнем АД [59]. Остальные SNP были расположены в областях генома, которые, как считается, не связаны с АГ, и таким образом, были предложены в качестве будущих целей секвенирования для выявления новых механизмов, связанных с патофизиологическими изменениями и, возможно, новых терапевтических целей.

Взятые вместе, все GWAS-идентифицированные варианты, ассоциированные с АГ, объясняют только 2-3% дисперсии АД [61], тогда как ожидаемая наследственность варьировалась от 30% до 50%. Тем не менее, большинство исследователей сходятся во мнении, что много SNP еще предстоит обнаружить [151, 238].

Эпигенетика включает все наследственные изменения в регуляции экспрессии генов, которые не включают мутации в последовательности ДНК [127]. Эпигенетические модификации могут быть обусловлены многими факторами, такими как влияние окружающей среды на течение беременности, воздействие химических веществ, старение, диета, прием препаратов [73, 174]. Исследования в области эпигенетических модификаций

дают представление о том, как регуляция уровней АД не может быть объяснена только менделевским наследованием [128, 235] и может также оправдать дальнейшую часть отсутствующей наследственности, необъяснимую GWAS. Процессы, которые могут вызывать эпигенетические модификации ДНК, включают метилирование, посттрансляционную модификацию гистонов и механизмы, основанные на небольших некодирующих РНК [235].

Метилирование ДНК представляет собой перенос метильной группы из S- аденозил- 1- метионина в 5'-положение цитозинового кольца с образованием 5-метилцитозина (5 мС). Это происходит в определенных областях генома, называемых островками CpGs, состоящими из ряда динуклеотидов, гуанина и цитозина. Следует отметить, что CpG-островки часто расположены в промоторных регионах [235]. Метилирование ДНК влияет на транскрипцию генов, что приводит к подавлению генов [174]. У пациентов с АГ общее количество 5 мС уменьшается с увеличением тяжести АГ [206]. Кроме того, было выявлено, что метилирование промотора гена HSD11B2 связано с началом АГ [72].

Гистоны упаковывают ДНК в структурные единицы, называемые нуклеосомами. Посттрансляционные модификации ДНК включают ацетилирование гистона или реже метилирование и фосфорилирование [93]. Ацетилирование гистонов способствует транскрипции генов, тогда как деацетилирование оказывает противоположный эффект [140]. Было показано, что ацетилирование или деацетилирование eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), PAAC, NKCC1, NCC или WNK4 влияют на тонус сосудов, гомеостаз почечных гидроэлектrolитов и, следовательно, на АД [44, 68, 119, 144].

Наконец, небольшие некодирующие РНК также участвуют в эпигенетических модификациях. В частности, микроРНК (miRNA/miR)

могут подавлять гены путем связывания соответствующей мРНК, что приводит к деградации последней и репрессии трансляции [42, 90, 136].

Посредством этих механизмов среда может влиять на генотип у каждого человека, и эти результаты усложняют изучение генетики АГ, добавляя еще один фактор, способный модифицировать фенотипическую экспрессию пациентов с АГ [235].

1.1.1. Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

1.1.1.1. Гены ангиотензиногена (AGT)

Ген ангиотензиногена (AGT), содержащий 5 экзонов, расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43). На настоящий момент описано более 30 вариантов полиморфизма в гене AGT, однако основное внимание исследователей сосредоточено на вариантах M235T и T174M, которые являются наиболее изученными. В ходе исследований, проведенных на европейской популяции, было установлена частота встречаемости данных генотипов. Для генотипа M235T она составила 15-20%, для генотипа T174M 10-15%. В ходе проведения Фрамингемского исследования были получены данные, свидетельствующие о том, что у носителей TT-аллеля в гене M235T AGT ДАД достоверно выше у носителей «дикого» варианта гена. Показатели ДАД составили 76,1 мм рт. ст. и 71,4 мм рт. ст. соответственно. Эти данные подтвердились впоследствии в работах ряда авторов. В некоторых исследованиях было показано, что гомозиготный вариант мутации (TT) в гене TT M235TAGT оказывает влияние преимущественно на ДАД [141]. В ходе исследований по изучению частоты встречаемости полиморфизма T174M было установлено, что TT-аллель выявлялся достоверно чаще в 3-5 раз у пациентов с АГ старше 45 лет в сравнении с группой пациентов, без признаков ССЗ. В других работах, проведенных на большой выборке

пациентов с АГ, были получены данные, свидетельствующие о том, что ТТ-аллель в гене M235T приводит к увеличению концентрации ангиотензиногена, что в свою очередь приводит к увеличению уровня АД. Помимо этого, было показано, что ТТ-аллель в гене M235T AGT увеличивает риск развития АГ в 1,3 раза по сравнению с СС-аллелем [164].

Некоторые авторы обращают внимание на связь АГ с полиморфизмами в РААС в отдельных популяциях. Так, в исследовании GENIPER, проводимой в итальянской популяции были обследованы 1850 пациентов с АГ и 611 пациентов без признаков ССЗ. В результате проведенного исследования было установлено, что пациентов с АГ патологическая гомозигота (СС) в гене ангиотензина AGT 704 T>C выявляется достоверно чаще по сравнению с контрольной группой [38].

В исследовании, проводимом в китайской популяции, участвовали 1998 пациентов из провинции Хань, у которых регистрировалось «высокое нормальное» АД. Авторы оценивали реакцию АД на холодовой тест в зависимости от генетических вариантов РААС. Полученные данные свидетельствовали о том, что более сильный ответ АД на холодовой тест был у пациентов с вариантом полиморфизма ТТ гена ангиотензина II (АТ II) (AGT 521 C>T) и СС гена рецептора ангиотензина типа 1 AGTR1 1166 A>C. При последующем наблюдении, у пациентов с более сильным ответом АД раньше формировалась АГ в сравнении с другими пациентами. Авторами был сделан вывод о том, что на формирование АГ в будущем могут оказывать влияние различные варианты генетических полиморфизмов в РААС [228]. В то же время, результаты исследования, проведенного на тайской популяции, не выявили связи между наличием полиморфизма в вышеназванных генах и развитием АГ [41].

В одном из исследований была показана частота встречаемости различных генетических полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), AGTR1 и AGT. Были проанализированы пациенты с АГ в

сочетании с метаболическим синдромом (МС), а также пациенты с изолированной АГ без признаков МС. Результаты, полученные в ходе исследования показали, что аллель ТТ гена АТ II AGT 521 С>Т достоверно чаще встречался у пациентов с АГ в сочетании с МС, а аллель СС гена рецептора 1 типа к АТ II AGTR1 1166 А>С гена достоверно чаще встречался в группе пациентов с изолированной АГ без признаков МС [250].

Исследования некоторых авторов были направлены на изучение взаимодействия различных вариантов генных полиморфизмов РААС с традиционными факторами риска (ФР) ССЗ. Было показано, что традиционные ФР и патологические гомозиготы в генах АТ II AGT 704 Т>С и NO-синтазы NOS3 894 G>Т являются независимыми факторами возникновения АГ. Однако сочетание вышеуказанных факторов может приводить к более ранней манифестации АГ. Авторы также выразили мысль о том, что сочетанием патологических гомозигот в различных генах РААС и наличием традиционных факторов риска можно объяснить большинство случаев АГ [76].

1.1.1.2. Гены рецепторов 1-го и 2-го типа к ангиотензину II (AGTR1и AGTR2)

Помимо полиморфизмов непосредственно генов ангиотензиногена, внимание исследователей привлечено к генам рецепторов 1 и 2 типа к АТ II. Более изученным на сегодняшний момент является ген рецептора 1 к АТ II (AGTR1), полиморфизм которого ведет к нарушению регуляции сосудистого тонуса, а также пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В последние годы получены данные о более чем 20 вариантах полиморфизма в гене AGTR1. Замена аденина на цитозин в позиции 1166 является наиболее изученным полиморфизмом и представляет наибольший научный интерес.

Патологический СС-аллель встречается в европейской популяции с частотой 30-40 %. По данным ряда исследований, вариант полиморфизма СС встречается достоверно чаще у пациентов с АГ, а также у здоровых лиц, имеющих отягощенный анамнез по АГ [86, 106, 156]. Схожие данные были получены в ходе исследований на китайской популяции [209]. Кроме того, в некоторых работах было показано, что вариант генотипа СС, помимо предрасположенности к АГ, ассоциирован с другими ССЗ, такими как ИБС [106].

Так, в одном из исследований была показана связь генетического полиморфизма гена рецептора 1 типа к АТ II (AGTR1 1166 A>C) с АГ в североиндийской популяции. В исследовании принимало участие 250 пациентов с АГ и 250 практически здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствовали о том, что С-аллель полиморфизма A1166C в гене рецептора АТ II типа 1 ассоциируется с АГ [39].

Схожие результаты были получены в исследовании, проводимом на мексиканской популяции, в котором участвовали 239 пациента с АГ и 371 пациента без признаков ССЗ. Аллель СС в гене рецептора АТ II типа 1 встречался достоверно чаще у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без признаков ССЗ [135].

Данные, полученные в результате метаанализа исследований, проведенных на 16474 пациентах свидетельствуют о потенциальной восприимчивости лиц с патологической гомозиготой в гене рецептора АТ II типа I (AT1R 1166 A>C) к формированию АГ [149].

Некоторые авторы показали связь между некоторыми генетическими полиморфизмами в РААС и развитием атеросклероза. В исследовании, проведенном на 411 пациентах с атеросклерозом сонных артерий, 298 из которых по ультрасонографическим признакам имели гиперэхогенные бляшки и 113 гипозэхогенные бляшки, проводилось исследование на

генетический полиморфизм в гене рецептора АТ II типа 1. По результатам исследования, патологическая гомозигота СС достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов, имеющих гипеохогенные бляшки [207].

Некоторые исследователи связывают наличие генетических полиморфизмов РААС с нарушением функции эндотелиальной релаксации. В одном из исследований участвовали 483 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Был проведен анализ генетических полиморфизмов в гене ангиотензинового рецептора 1 типа (AGTR1 1166 A>C), а также проведена потоковая опосредованная дилатация с целью определения возможной ЭД. Полученные данные говорили о том, что пациенты, у которых имелась патологическая гомозигота СС AGTR1, имели более выраженную ЭД по сравнению с пациентами с «диким типом» гена ангиотензинового рецептора 1 типа (AGTR1 1166 A>C). Кроме того, 3-летнее наблюдение за пациентами показало, что у пациентов с СС-аллелем достоверно чаще регистрировался рестеноз стентированного участка [122]. Данные результаты косвенно подтверждают мнение некоторых авторов о том, что ЭД может развиваться до манифестации АГ [172, 185, 203].

Менее изученными по сравнению с геном рецептора 1 типа к АТ II являются полиморфизмы гена рецепторов 2 типа к АТ II. Ранее выдвигались предположения о том, что данные рецепторы локализованы в репродуктивной системе, однако данные, полученные в ходе работ последних лет, убедительно показали присутствие данных рецепторов во всех тканях организма, в особенности в эндотелии сосудов. На настоящее время в гене рецептора 2-го типа к АТ II (AGTR2) описано 5 вариантов полиморфизма [97]. Наибольший интерес представляет вариант 1675 G>A в интроне 1, который влияет на начальный этап транскрипции.

1.1.1.3. Ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2)

Помимо генов ангиотензиногена и рецепторов к нему внимание многих исследователей привлечено к гену альдостеронсинтетазы. На сегодняшний день известно, что данный ген локализуется на 8 хромосоме, состоит из 8 интронов и 9 экзонов и контролирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона. На настоящий момент описано несколько мутаций в данном гене, причем наиболее полно изучен полиморфизм гена в 5 участке. В данном участке гена альдостеронсинтетазы в 344 положении нуклеотидной последовательности цитозин замещен на тимин. В результате данной замены меняется уровень соотношения ренина и альдостерона, что в конечном итоге приводит к увеличению активности ренина и альдостерона в плазме. На настоящее время ТТ-аллель ассоциирован с риском ранней АГ [241].

В некоторых работах представлены данные о более раннем поражении органов-мишеней (ПОМ) у пациентов с АГ с наличием аллеля ТТ в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T). В одном из исследований на 120 пациентах с АГ было показано, что носительство патологической гомозиготы ТТ в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T) коррелировало с ранней эксцентрической ГЛЖ [56].

Помимо ассоциации данного полиморфизма с АГ некоторые авторы приводят данные, свидетельствующие о коррелятивной связи между носительством патологической гомозиготы ТТ в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T) и возникновением ИБС. 609 пациентов с ИБС из тайванской популяции были разделены на 2 группы в зависимости от наличия патологической гомозиготы в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T). После проведения пациентам коронарографии были получены результаты, которые свидетельствовали о том, что у носителей ТТ-аллеля в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T) атеросклероз коронарных

артерий достоверно был более выражен, по сравнению с «диким типом» и гетерозиготным вариантом полиморфизма [46].

Схожие данные были получены в исследовании, проведенном на 100 пациентов с ИБС и постинфарктным атеросклерозом, которые были обследованы на генетические полиморфизмы в гене альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T). Полученные данные свидетельствовали о том, что атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии достоверно чаще выявлялось у пациентов с СТ и ТТ вариантами генетического полиморфизма по сравнению с «диким типом» (СС CYP11B2 – 344 C>T) [241].

1.1.1.4. Гены NO-синтазы (NOS3)

В последние годы внимание исследователей привлечено к генам, кодирующим NO-синтазу. Среди них в отдельном ряду стоит ген NOS3, который является одним из наиболее изученных. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что наибольший интерес представляет полиморфизм по интрону 4. Данный полиморфизм представлен 2 аллелями: А, в котором имеется 4 повторяющихся фрагмента, и В, в котором таких фрагментов 5. По имеющимся на сегодняшний момент данным, в Европейской белой популяции наиболее распространен аллель ВВ. На его долю приходится 41 процент всей популяции, в то время как на аллель ВА приходится 46 процентов, а на аллель АА 13 процентов. Следует отметить, что максимальная выработка базального NO наблюдается у индивидуумов с генотипом АА, в то время как у носителей ВВ аллеля базальная выработка NO в 2 раза ниже. По этому же критерию, вариант полиморфизма ВА занимает промежуточное положение между гомозиготами. При исследованиях, проведенных на пациентах с ИМ и ИБС были получены

данные, свидетельствующие о том, что у данных лиц вариант полиморфизма АА встречается достоверно чаще по сравнению с контрольной группой, куда вошли пациенты без признаков ССЗ. В одном из исследований была показана более высокая частота встречаемости АА-генотипа у пациентов с АГ и сопутствующей ГЛЖ по сравнению с группой здоровых лиц [24]. Полученные данные относятся к исследованию по интрону 4, в то время как работы по интронам 7, 18 и 23 не показали коррелятивной связи данных полиморфизмов с АГ.

В ряде других исследований было показано, что наличие генетических полиморфизмов в генах NO-синтазы может вызывать более раннее ПОМ у пациентов с АГ. 654 пациентам с АГ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия патологической гомозиготы ТТ в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) было проведено ультразвуковое исследование комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях. У пациентов-носителей патологической гомозиготы в данном полиморфизме показатели толщины КИМ были достоверно выше, по сравнению с пациентами с АГ, имеющими «дикий вариант» в данном гене. Помимо этого, в этой же работе было показано, что данная зависимость особенно характерна для пациентов-афроамериканцев [24].

Также, публикуются работы, свидетельствующие о том, что генетические полиморфизмы в генах NO-синтазы могут также являться ФР возникновения коронарного атеросклероза. В одном из исследований на 108 пациентах с ИБС и 95 пациентах без признаков ССЗ, было показано, что носительство патологической гомозиготы ТТ в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) достоверно чаще встречались у пациентов с ИБС по сравнению с контролем [85].

Некоторые авторы также рассматривают полиморфизмы в генах NO-синтазы как независимый ФР возникновения ИИ [212]. В одном из исследований работе было показано, что ТТ-аллель в гене NO-синтазы

(NOS3 894 G>T) достоверно чаще встречался у 204 пациентов, перенесших ИИ по сравнению с контролем из 204 пациентов без признаков ССЗ [62].

В исследовании, проведенном на 531 пациенте с АГ в корейской популяции, было показано, что у пациентов, перенесших ИИ носители ТТ-аллеля в гене NO-синтазы (NOS 894T C>T) выявлялись достоверно чаще [101].

Аналогичные данные были получены и в других исследованиях. Так, в исследовании на 129 пациентах с АГ в китайской популяции было показано, что СС-аллель гена NO-синтазы (NOS3 -786 T>C) является независимым ФР возникновения ИИ [89].

1.1.1.5. Ген гуанинсвязывающего белка GNB3

GNB3 - гетеротримерный гуанин нуклеотид-связывающих белков (G белков), ответственный за передачу сигнала внутри клетки от рецепторов к белкам-эффекторам. Полиморфизм в данном гене обуславливает нарушение поступления сигнала в ядро клетки, вследствие чего развивается вазоконстрикция. Помимо этого, усиливается агрегационная активность тромбоцитов и нарушается метаболизм в жировой ткани из-за нарушений в гуморальной регуляции.

В связи с этим, некоторые авторы обращают внимание на патогенетические аспекты формирования АГ у пациентов с ТТ-аллелем гена бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T). Так, в одной из работ было показано, что у пациентов с ранней АГ с патологической гомозиготой ТТ выявляется повышенная перфузия почек по сравнению с пациентами с «диким типом» [244].

При обследовании 4159 пациентов с АГ были получены результаты, свидетельствующие о том, что генотип GNB3 825 ТТ является независимым ФР тяжелых коронарных событий независимо от других сердечно-сосудистых ФР у пациентов мужского пола [71].

В последние годы было проведено 34 крупных исследования, посвященных полиморфизму в гене бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 С>Т). В исследования были включены 14 094 пациентов с АГ, контрольную группу составили 17 760 пациентов без признаков ССЗ. В результате проведенного метаанализа были получены данные, свидетельствующие о достоверно более частой встречаемости аллеля ТТ гена бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 С>Т) у пациентов с АГ в сравнении с пациентами без признаков ССЗ [18, 28].

1.1.1.6. Ген аддуктина (ADD1)

В последнее время большое значение в патогенезе АГ отводится полиморфизму гена ADD1. Данный ген отвечает за кодирование белка аддуктина, который отвечает за транспортировку ионов калия и натрия внутрь клетки. Варианты полиморфизма в данном гене обозначаются как генетический маркер G1378T, что отражает замену в позиции 1378 гуанина (G) на тимин (T). Замена нуклеотида в белке аддуктине приводит к тому, что глицин замещается на триптофан (Gly460Trp). Получившийся в результате данного полиморфизма белок, кодируемый аллелем Т гена ADD1, приводит к задержке натрия в организме вследствие активации (Na⁺, K⁺)-АТФазы. Некоторые исследователи считают данные изменения пусковым механизмом в развитии АГ.

По данным некоторых авторов, генетические полиморфизмы в гене аддуктина могут оказывать влияние на уровень АД. Так, в исследовании проводимом на 512 пациентах с впервые установленной АГ было показано,

что патологический аллель ТТ в гене аддуктина ADD1 1378 G>T достоверно чаще встречались у пациентов с АГ в сравнении пациентами контрольной группы [118].

Принимая во внимание результаты исследований последних лет, можно сделать вывод о том, что генетический полиморфизм РААС может частично обуславливать многофакторную природу АГ. Большинство исследователей в своих работах не смогли идентифицировать гены-кандидаты АГ, вызывающие выраженную гипертензию, однако большой научный интерес представляет выявление возможной связи полиморфизма генов-кандидатов с АГ. В настоящее время большинство авторов сходятся во мнении о необходимости проведения популяционного генетического анализа в практической медицине с целью выяснения возможной роли определенных генетических нарушений в патогенезе АГ.

1.2. Роль фармакогенетики в оценке эффективности гипотензивной терапии

В последние годы многие исследователи приводят данные о том, что фармакогенетический подход может быть полезен для пациентов с АГ. По данным разных авторов показатели контроля АД далеки от оптимальных у 30-50% пациентов с АГ. Что еще более важно, риск развития ССО не может быть определен для конкретного пациента с АГ. Теоретически результаты генетических исследований могут быть применены для прогнозирования эффекта терапии. Цель фармакогенетики - выявить генетические варианты, связанные с наилучшим ответом на определенную группу препаратов по сравнению с другой группой, в попытке ввести «правильную дозу правильного препарата конкретному пациенту». Таким образом, наличие генетических маркеров, которые могут предсказать вероятность лучшего результата с конкретной терапией у конкретного пациента, будет

представлять определенные преимущества при назначении гипотензивной терапии [103, 139, 201].

Данные фармакогенетических исследований все чаще используются для принятия решений о лечении. Метод GWAS наиболее часто применялся в фармакогенетических исследованиях для выявления генетических вариантов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику антигипертензивных препаратов [43, 49, 58, 176].

Примером такого типа исследования является исследование SOPHIA: в анализ были включены 372 пациента с АГ, получавших монотерапию лозартаном. Посредством данного подхода авторы идентифицировали существенную связь между 4 SNP в гене CAMK1D и ответом на терапию АД. CAMK1D кодирует кальций-зависимую киназу, которая модулирует транскрипцию факторов NURR1, ARF1, ATF2 и CREB, участвующих в продукции альдостерона в надпочечниках [70].

В другом исследовании были получены данные о том, что гипометилирование генов РААС или гена NKCC1 (Na-K-Cl-ко-транспортер 1) влияет на ответ на ингибиторы АПФ и диуретики [119].

В одном из исследований было показано, что патологическая гомозигота ТТ в гене аддуктина ADD1, встречается достоверно чаще у пациентов с АГ по сравнению с контролем. Кроме того, полученные результаты свидетельствовали о том, что лечение АГ гидрохлоротиазидом достоверно более эффективно в группах пациентов с генотипами ТТ и GT по сравнению с «диким» типом GG [188].

Таким образом, использование фармакогенетического подхода для выбора антигипертензивного препарата является перспективным направлением, которое позволит назначать лечение с наибольшей эффективностью и низким риском развития побочных эффектов для отдельного пациента. Такой персонализированный подход в конечном итоге может способствовать достижению «целевых» уровней АД большему

количеству пациентов с АГ и, как следствие, снизить риски возникновения ССО.

1.3. Роль воспаления в формировании и патогенезе артериальной гипертензии

Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли различных органов и систем в патогенезе АГ, остается неясным вопрос о механизме, связывающем отдельные его звенья [115, 182, 248]. В последние годы активно обсуждается роль системного и местного воспаления в патогенезе ССЗ, в том числе АГ [162, 190, 217, 218]. Некоторые авторы в экспериментальных моделях АГ получили результаты, свидетельствующие о наличии маркеров системного воспаления в периваскулярном пространстве, что ведет в свою очередь к увеличению артериальной жесткости сосудов [167, 195, 208, 220].

Повышенная жесткость артерий является основной причиной повышения САД. Увеличение показателей САД является предиктором повышенного риска ССО, в первую очередь ИИ.

Доказано, что повышенная жесткость артериальной стенки напрямую коррелирует с процессом старения. Данные, полученные в некоторых метаанализах, свидетельствуют о том, что большинство «традиционных» факторов риска, такие как избыточная масса тела, избыточное потребление поваренной соли, дислипидемия, а также нарушение обмена углеводов играют значимую роль в процессе формирования повышенной жесткости артериальной стенки [200, 216]. Кроме того, сама по себе АГ является независимым фактором повышения жесткости артериальной стенки, и, как следствие, увеличение общего периферического сопротивления. Перечисленные факторы обуславливают ЭД [111, 129]. Кроме того, по

данным различных исследователей некоторые из «традиционных» факторов риска АГ приводят к увеличению провоспалительных маркеров в стенке сосудов, а также гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, увеличению коллагенового компонента и фрагментации эластина [116, 117, 226].

Гиперплазия сосудистых гладкомышечных клеток, накопление патологических видов коллагена и разрушение эластина приводит к увеличению толщины КИМ, и, в конечном итоге, к уменьшению центрального просвета артерии [34, 104]. В большом количестве исследований выявлена прямая коррелятивная связь между ЭД и увеличением жесткости артериальной стенки [17, 48, 91, 193].

Ряд авторов сходится во мнении, что многие факторы, такие как оксидативный стресс и связанная с ним гиперпродукция активных форм кислорода, повышенная активность АТ II и снижение синтеза NO вызывают увеличение жесткости артериальной стенки [50, 126, 229]. Помимо этого, увеличение активности АТ II приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), а также некоторые представители семейства интерлейкинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [27, 51, 77, 229].

Исследования, проведенные при аутопсии, продемонстрировали, что в грудной аорте у пожилых пациентов было выявлено увеличение уровней АПФ, АТ II, рецепторов ангиотензина типа 1 и MCP-1 по сравнению с аортой молодых пациентов, что указывает на вероятность значительной роли воспаления в патогенезе АГ [229].

Многие авторы отмечают активную роль различных провоспалительных медиаторов в увеличении жесткости артериальной стенки, а также в снижении выработки базального NO [158, 183, 214, 222]. В некоторых работах последних лет была показана значимая коррелятивная

связь между увеличением жесткости артериальной стенки и уровнем провоспалительных цитокинов [132, 137]. Некоторые исследователи считают повышенный уровень СРБ пусковым моментом в формировании ЭД [165, 240]. В то же время, ряд авторов сходится во мнении, что ЭД сама по себе приводит к гиперпродукции провоспалительных агентов, а также молекул клеточной адгезии [47, 92, 166]. Усиление сосудистой воспалительной реакции приводит к подавлению эндотелиально-опосредованной вазодилатации, что в конечном счете приводит к пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и увеличению жесткости артериальной стенки [30, 158, 159, 223]. Дополнительным фактором в формировании ригидности артериальной стенки является оксидативный стресс, инициирующий накопление провоспалительных цитокинов и усилении пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, что в конечном итоге приводит к нарушению эластичности сосудов [110, 160, 180, 205, 230].

Некоторые авторы связывают увеличение продукции провоспалительных цитокинов и развившуюся ЭД с развитием АГ и атеросклероза [14, 63, 83, 245]. Однако вопрос о том, что являлось причиной, а что следствием остается открытым.

1.3.1. С-реактивный белок (СРБ)

Одним из наиболее изученных провоспалительных маркеров является высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), который на настоящий момент наиболее достоверно отображает активность системной воспалительной реакции в организме [13, 95]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о значимой прогностической роли вЧСРБ в патогенезе многих нозологий, в том числе ССЗ. Ряд авторов в своих работах убедительно показывали негативное влияние вЧСРБ в отношении развития и течения АГ [25, 31, 160].

Исследование, проведенное в нормотензивной популяции, свидетельствовало о том, что увеличение системного воспаления, о чем свидетельствует повышение уровня вчСРБ, является независимым предиктором будущего развития гипертонии в нормотензивной популяции [186, 189].

Кроме того, в ряде работ были продемонстрированы результаты, свидетельствующие о том, что на развитие АГ влияет ремоделирование сосудов, в патогенезе которого важную роль играет системная воспалительная реакция, в частности высокий уровень вчСРБ [82, 138, 160]. По результатам исследования Caerphilly, проведенном на 825 мужчинах, были получены результаты, свидетельствующие о том, что увеличение скорости пульсовой волны коррелировало с уровнем СРБ, концентрацией глюкозы и окружностью талии.

В ряде исследований показано, что высокий уровень вчСРБ является независимым ФР возникновения АГ, а также влияет на исход заболевания у пациентов с АГ [94, 124]. Так, в исследованиях некоторых авторов было выявлено повышение уровня СРБ у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой [3].

В некоторых исследованиях у всех пациентов с АГ регистрировалась высокая концентрация вчСРБ [81]. Результаты, полученные в ходе данных исследований, свидетельствовали о значимой взаимосвязи АГ и системной воспалительной реакции. Некоторые исследователи высказали предположение об АГ, как о одном из проявление системной воспалительной реакции [4, 9, 10, 21, 22].

Кроме того, в ходе данных исследований была выявлена взаимосвязь ЭД с уровнем повышения АД, концентрацией СРБ, инсулинорезистентностью, некоторыми маркерами поражения органов-мишеней – микроальбуминурии (МАУ), а также уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [11, 102].

О значимой роли воспалительного звена в патогенезе АГ говорят данные одного из проведенных исследований, целью которого было сравнение концентраций СРБ у пациентов с АГ и пациентов с нормальным уровнем АД. В ходе анализа выяснилось, что у пациентов с АГ Концентрация СРБ была значимо выше по сравнению с пациентами, у которых был нормальный уровень АД. Целью другого исследования был сравнительный анализ уровня СРБ в подгруппах пациентов с нормальным АД и высоким нормальным АД. Полученные данные показали достоверно более высокий уровень СРБ в подгруппе пациентов с высоким нормальным АД [88]. Данной точки зрения придерживаются и другие исследователи [109].

В ходе Фрамингемского исследования было показано, что наличие отягощенного анамнеза по ССЗ, в частности по АГ влияет на уровень провоспалительных маркеров. Так, в группе пациентов с нормальным уровнем АД с отягощенным семейным анамнезом по АГ, уровень СРБ был значимо выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД, у родителей которых регистрировались нормальные цифры АД. Помимо этого, ряд авторов в своих работах убедительно показали взаимосвязь между АГ и высоким уровнем СРБ [23]. В одной из работ анализировалась возможная связь между концентрацией СРБ и некоторых параметров суточного мониторирования АД (СМАД). Полученные данные свидетельствовали о высокой коррелятивной связи между концентрацией СРБ и САД, ДАД, пульсовым АД и вариабельностью АД [107]. Кроме того, в одном из проспективных исследований, с более чем 7-летним наблюдением за пациентами было показано, что с увеличением уровня СРБ возрастал риск развития АГ, причем более высокий риск развития АГ был у пациентов мужского пола. Помимо этого, в группах с исходным низким уровнем АД и отсутствием ФР данная зависимость сохранялась [198, 199]. В некоторых работах были получены схожие результаты. Так, в одной из работ с 11-летним наблюдением за пациентами сравнивались подгруппы пациентов с

исходно разным уровнем СРБ. Полученные данные показывали, у пациентов с исходным уровнем СРБ более 3 мг/л риск развития АГ был выше более чем в 2,5 раза по сравнению с подгруппой пациентов, у которых исходный уровень СРБ был менее 1 мг/л [148].

В ряде других работ было показано, что факторы воспалительной реакции, в частности СРБ, играют значимую роль в развитии ПОМ при АГ. [134, 142, 148].

Многие авторы обращают внимание на связь маркеров системной воспалительной реакции со структурными изменениями стенки сосудов, и как следствие с её жесткостью [178, 239]. По данным ряда работ жесткость сосудистой стенки является предиктором исхода ССЗ [232]. В некоторых исследованиях количественные показатели, характеризующие ПОМ (толщина КИМ сонных артерий, коронарное произведение ЭКГ и уровень МАУ) коррелировали с концентрацией вчСРБ [55, 67, 84].

Помимо важной роли в патогенезе АГ, многие авторы высказывают предположение о взаимосвязи уровней маркеров системной воспалительной реакции и ожирения. Так, в одной из работ анализировалась возможная взаимосвязь между уровнем СРБ и ожирением у пациентов с АГ. В исследование были включены 70 пациентов с АГ и 25 здоровых лиц, без признаков ССЗ. С целью оценки ПОМ у пациентов с АГ дополнительно были определены уровень креатинина, МАУ и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). При проведении корреляционного анализа были получены данные, свидетельствующие о значимой связи между концентрацией СРБ и ИМТ, ДАД, МАУ и ИММЛЖ. В целом, у пациентов с АГ ИМТ и уровень СРБ были значимо выше по сравнению с контрольной группой. Авторами было сделано заключение о том, уровень СРБ является независимым фактором в риске развития ожирения [213].

Также, ряд авторов высказывает мнение о значимой роли провоспалительных маркеров, таких как СРБ в развитии и модуляции атерогенеза. Данное предположение было подтверждено обнаружением

молекул СРБ непосредственно в атеросклеротических бляшках [1, 5, 131].

1.3.2. Эндотелин-1

В последние годы многие исследователи высказывают мнение о важной роли ЭД в развитии и патогенезе АГ. В основе ЭД лежит гиперпродукция ЭТ-1, в связи с чем появилось много работ, посвященных данному провоспалительному маркеру [96, 169, 177]. В ряде работ последних лет было убедительно показана важная роль дисфункции эндотелия в патогенезе ССЗ, прежде всего АГ и атеросклероза, причем клинические проявления заболевания появляются значительно позже лабораторных проявлений ЭД [12, 16, 35, 146]. В ряде работ, целью которых являлся сравнительный анализ вазоконстрикторных проявлений различных прессорных агентов, эффективность ЭТ-1 значительно превосходила АТ II. Помимо этого, несмотря на короткий период полувыведения длительность констрикторного действия также значительно превосходила все изученные вазопрессорные субстанции [175, 249]. Некоторые авторы в своих работах убедительно показали, что уровень ЭТ-1 у пациентов с начальными проявлениями АГ значительно выше по сравнению с пациентами без проявлений ССЗ [36, 204].

Кроме того, в одном из исследований получены результаты, свидетельствующие об увеличении жесткости артериальной стенки при высоких уровнях ЭТ-1 [215].

В одном из исследований было показано, что в гладкомышечных клетках коронарных артерий локализовано значительное количество рецепторов к ЭТ-1, таким образом была показана важная роль ЭТ-1 в патогенезе ИБС. Некоторые исследователи в своих работах показали отрицательное влияние системного введения ЭТ-1 на кровоток в коронарных артериях. Помимо этого, результаты некоторых исследований показывают,

что у пациентов с АГ гиперпродукция ЭТ-1 приводит к нарушениям сердечного ритма, а также влияет на формирование сердечной недостаточности [112, 113, 121].

ЭТ-1 оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен [37]. В ряде работ было показано влияние ЭТ-1 на юктагломерулярный аппарат клубочков почки. Спазм приносящей артериолы клубочка, вызываемый ЭТ-1 приводил к значительному повышению уровней альдостерона и вазопрессина, что в конечном итоге вызывало сильнейший антинатрийуретический эффект [152, 157, 168].

В некоторых исследованиях было показано, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации находится в прямой коррелятивной связи с уровнем ЭТ-1 [7, 87, 125, 219]. В одной из работ проводилось исследование концентраций ЭТ-1 в группах пациентов с стабильной и нестабильной ИБС в сравнении с пациентами без проявлений ССЗ. Полученные результаты показали, что уровень ЭТ-1 в обеих группах двукратно превосходил показатели в контрольной группе [6].

Некоторые авторы высказывают мнение о том, что высокий уровень ЭТ-1 влияет на некоторые механизмы формирования ССО, в частности дестабилизации атеросклеротической бляшки. Данное предположение было подтверждено в отдельных исследованиях на пациентах с нестабильной ИБС [242]. Помимо этого, в ряде работ было показано, что уровень ЭТ-1 в системном кровотоке значительно повышается при острой ишемии миокарда. Данный эффект формирует своеобразный «порочный круг», так как повышение концентрации ЭТ-1 в свою очередь значительно ухудшает кровоток в коронарных артериях. Принимая во внимание этот факт, многие авторы считают уровень ЭТ-1 наиболее точным предиктором тяжести течения заболевания у пациентов с острым ИМ [192, 196].

1.3.3. Гомоцистеин (ГЦ)

ГЦ – аминокислота, образующаяся при гидролизе метионина. В процессе метаболизма ГЦ важнейшую роль играют фолиевая кислота и витамины группы В. Нарушение метаболизма ГЦ приводит к гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которую большинство исследователей диагностируют при уровне более 10 мкмоль/л в сыворотке крови. Однако некоторые авторы высказывают предположение о индивидуальных референтных значениях содержания ГЦ в сыворотке крови в зависимости от популяции.

Причиной генетически опосредованной тяжелой ГГЦ являются гомозиготные мутации в гене метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [120]. У людей с данным типом мутаций отметили преждевременное развитие ССЗ. Но большой мета-анализ показал отсутствие статистически значимой связи между мутациями в гене МТГФР и ИБС, за исключением Ближнего Востока и Японии [147].

Многие исследователи в последние годы обращают внимание на ГЦ, как на независимый ФР ССЗ [65, 78]. В работах последних лет были показаны различные механизмы воздействия ГЦ на эндотелий сосудов, такие как подавление эндотелийзависимой вазодилатации, усиление процесса перекисного окисления липидов, и, как следствие, стимулирующего влияния на процессы коагуляции и тромбообразования [100]. Кроме того, по данным ряда исследований известно, что повышенное содержание ГЦ было связано с более высоким риском развития ИБС [2]. Многие исследователи приводят противоречивые данные о том, в какой степени ГЦ следует рассматривать как ФР при ССЗ, так как согласно некоторым данным, только 50% ССЗ можно объяснить так называемыми "классическими" ФР [8, 19, 29, 64]. Данные Фрамингемского исследования, которые используются для прогнозирования развития ИБС у пациентов с «традиционными» ФР, такими как дислипидемия, АГ, сахарный диабет (СД), и курение, не учитывают риск

развития ИБС у лиц с высоким уровнем ГЦ в плазме крови. Некоторые исследования показали, что существует взаимосвязь между повышенным уровнем ГЦ в сыворотке крови и риском возникновения ССЗ [171, 181, 194].

Некоторые авторы приводят данные о том, что ГЦ участвует в формировании ССЗ путем негативных влияний на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов с формированием изменения в структуре и функции сосудистой стенки [221]. К таким негативным влияниям относятся увеличение тонуса сосудистой стенки, дисфункция эндотелия, окислительное повреждение стенки сосудов, увеличение синтеза коллагена и повышение жесткости артериальной стенки [108, 202, 210].

Исследования по изучению влияния ГЦ на продукцию СРБ выявили, что высокий уровень ГЦ индуцирует гиперпродукцию СРБ в пробирке и в естественных условиях. Результаты говорили о том, что высокий уровень ГЦ является иницирующим фактором в формировании воспалительной реакции в сосудистой стенке, стимулируя выработку СРБ [153, 154, 155]. Эти данные предоставили новые доказательства роли ГЦ в патогенезе атеросклероза [128, 224, 225].

По данным различных исследований *in vitro*, было доказано, что ГЦ вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток. Также ГЦ повышает активность ГМГ-КоА-редуктазы, которая в свою очередь увеличивает синтез холестерина. Высокий уровень холестерина способствует развитию атеросклероза и, следовательно, является ФР ИБС. Высокий уровень ГЦ в сыворотке крови коррелирует с тяжестью ИБС [236, 237].

Роль ГЦ в формировании ЭД происходит опосредованно, через окислительный стресс, воспаление в сосудистой стенке, и ингибирование эндотелиальной синтазы NO [20, 114, 227].

По данным ряда авторов ГЦ играет ведущую роль в ремоделировании артериальной стенки и приводит к повреждению сосудистой стенки [115].

Это исследование выявило, что повышенные уровни ГЦ усиливают окислительный стресс и воспаление в сосудистой стенке, уменьшают продукцию и биодоступность NO [243, 247].

ГЦ может вызывать повышение АД через многочисленные механизмы. В ряде исследований *in vitro* было показано, что ГЦ обладает прямым токсическим действием на эндотелиальные клетки [26, 52].

Некоторые авторы привели данные, свидетельствующие о том, что ЭД может являться иницирующим фактором в развитии ССЗ [54]. Многие авторы показали, что ГГЦ подавляет продукцию NO [79]. В некоторых экспериментальных работах было показано, что системное введение высоких концентраций ГЦ приводило к подавлению эффектов как эндогенного, так и экзогенного NO. ГГЦ приводит к повреждению эндотелиальных клеток, диастолической дисфункции сосудистой стенки и снижению эластичности из-за ремоделирования сосудистой стенки [57, 80].

Ряд авторов указывает на частое сочетание инсулинорезистентности и ГГЦ. В последние годы были проведены генетические исследования, результаты которых говорят о возможном влиянии ГГЦ на экспрессию мРНК у пациентов с инсулинорезистентностью, посредством структурных и функциональных нарушений в митохондриях. В других работах были получены результаты, свидетельствующие о сочетании ГГЦ и патологическими вариантами полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с АГ [123].

Большинство авторов сходится во мнении, что высокий уровень ГГЦ, и вызываемые ей эффекты, такие как нарушение эндотелийзависимой регуляции, усиление коагуляции и накопление продуктов перекисного окисления липидов обуславливают большую частоту ССЗ на фоне высокой концентрации ГЦ в сыворотке крови. В настоящее время ГГЦ рассматривается в качестве независимого ФР кардиальной патологии.

Суммируя выше изложенное, можно сказать, что основные результаты по изучению роли генетических полиморфизмов, как в генезе, так и фармакогенетике АГ, были получены в популяции пациентов пожилого возраста, в то же время работ, в которых проводилась бы комплексное изучение генетических полиморфизмов в связи с активностью воспалительной реакции, нарушением структуры и функции эндотелия при оценке эффективности гипотензивной терапии в группе молодых пациентов, в настоящее время явно недостаточно, чтобы можно было делать окончательные выводы по данной проблеме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Краткая характеристика группы обследуемых пациентов. Дизайн исследования

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

На проведение исследования было получено разрешение локального Этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 8 от 21.06.2016 г.)

В исследование были включены пациенты (сотрудники органов внутренних дел), состоящие на диспансерном учете в поликлинике ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Алтайскому краю» в период прохождения ежегодной диспансеризации в течении 2016 г. В исследование были включены 117 мужчин в возрасте 25-44 лет, средний возраст которых составил $33,42 \pm 2,91$ года.

Пациенты имели диагноз АГ I стадии, установленный на основании жалоб, анамнеза, объективных и дополнительных методов обследования. Верификация диагноза артериальной гипертензии проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013). Стратификацию риска проводили с учетом Европейских рекомендаций по лечению АГ (ESC, 2013). При прохождении планового ежегодного медицинского осмотра пациентам были проведены дополнительные методы обследования: лабораторные (ОАК, ОАМ, уровень глюкозы в сыворотке крови натощак, ОХС с фракциями, креатинин) и инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное

сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов, УЗИ почек и надпочечников).

Критерии включения в исследование:

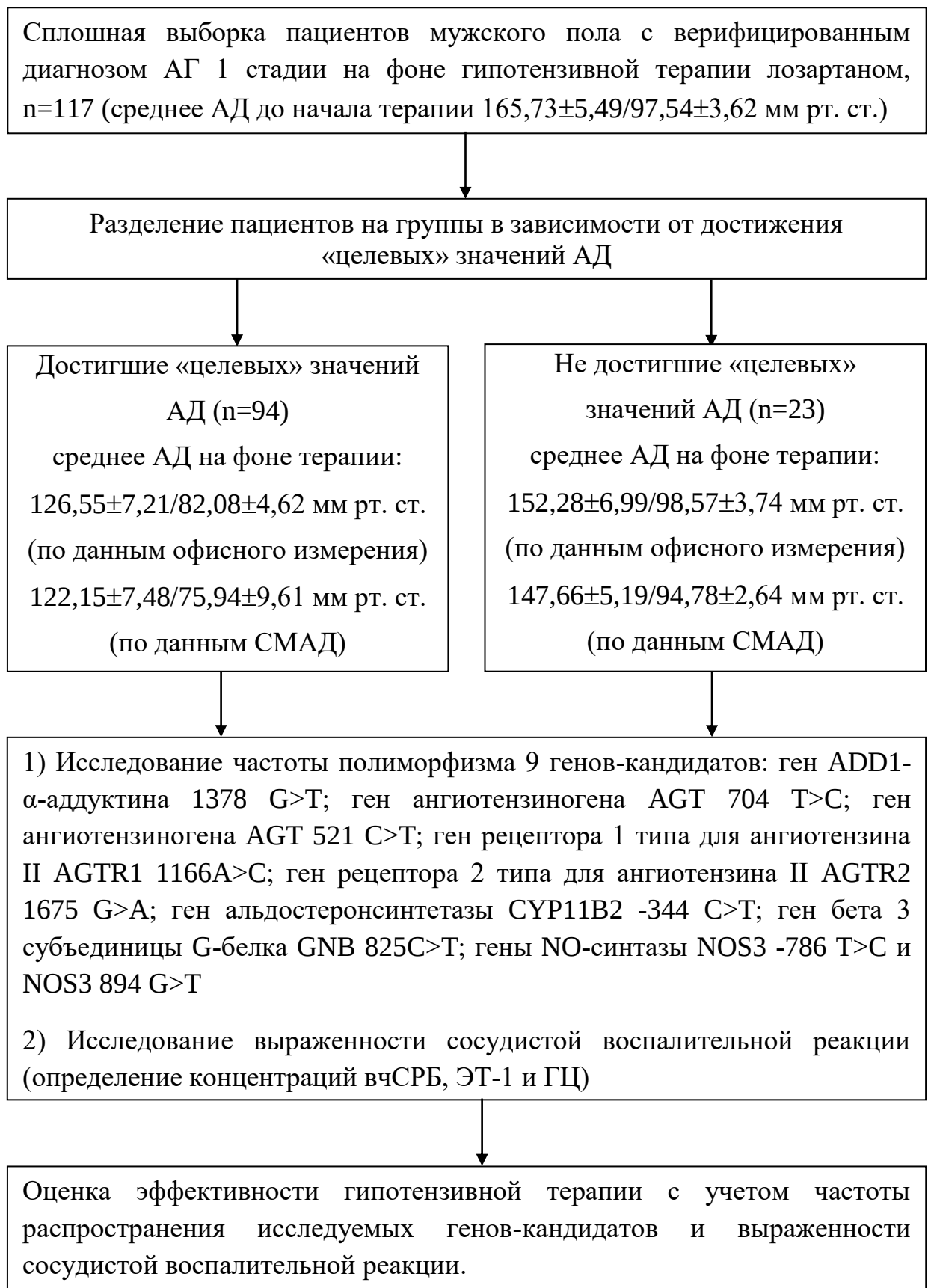
- мужской пол;
- информированное согласие, форма которого одобрена локальным Этическим комитетом АГМУ;
- верифицированный диагноз АГ 1 стадии;
- прием в качестве гипотензивной терапии блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана;

Критерии исключения из исследования:

- женский пол;
- возраст пациентов младше 25 и старше 44 лет;
- симптоматические АГ;
- острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца;
- пациенты с обострением сопутствующих хронических заболеваний;
- отказ от участия в исследовании;

На момент верификации диагноза АГ уровень АД по данным СМАД у пациентов соответствовал 1-2 степени АГ, и в среднем составлял $165,73 \pm 5,49 / 97,54 \pm 3,62$ мм рт. ст. Учитывая преобладание ренинных форм АГ у молодых лиц, пациентам был назначен препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II – лозартан (среднесуточная дозировка 50 мг/сут.) На момент обследования пациенты принимали гипотензивную терапию не менее 6 месяцев.

Дизайн исследования



2.2. Методы исследования

Для каждого пациента составлялась индивидуальная карта, где регистрировались данные анамнеза и результаты дополнительных обследований.

Анкетирование. В индивидуальной карте регистрировались следующие данные: возраст, вес, рост, ИМТ, курение (количество выкуриваемых сигарет в сутки и стаж курения с вычислением индекса курильщика (ИК) по формуле: $ИК = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки} * \text{количество лет курения} / 20$), наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (семейный анамнез ранних ССЗ: АГ, ИБС, дислипотеинемия, СД – у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет), сопутствующая патология, прием гипотензивных препаратов, уровень АД, концентрации ОХС с фракциями и глюкозы. Для анкетирования использовались данные из индивидуальных амбулаторных медицинских карт.

2.2.1. Клинические методы исследования

Измерение АД. В течение как минимум 1 часа до измерения АД пациенты не должны были принимать кофе и крепкий чай. Измерение проводилось ручным тонометром по стандартной методике Короткова Н.С. манжетой соответствующего размера. Манжетой охватывалось не менее 40% длины плеча и не менее 80% окружности плеча. Давление измерялось в положении сидя, манжету накладывали на плечо на уровне сердца на 2 см выше локтевой ямки. Мембрану фонендоскопа помещали в область локтевой ямки на точку пульсации плечевой артерии. Измерения проводились трижды с интервалом 3–5 минут. Средний показатель АД вычислялся после трех измерений. Стадия и степень АГ устанавливалась согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 года. Первая степень АГ устанавливалась при повышении САД 140 - 159 мм рт. ст. и ДАД 90 - 99 мм

рт. ст., вторая – при повышении САД 160 - 179 мм рт. ст. и ДАД 100 - 109 мм рт. ст. и третья – при повышении САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст.

Антропометрические измерения

Определение индекса массы тела. Все антропометрические показатели измерялись в утреннее время натощак, без тяжелой одежды и обуви. Определение массы тела (кг) производилось на медицинских весах, прошедших метрологический контроль. Рост (м) измеряли на стандартном ростомере в положении стоя. Пациенты касались пятками, ягодицами и лопатками ростомера, голову держали прямо, так, чтобы верхний край козелка уха и наружный угол глазницы находились на одном горизонтальном уровне. Диагноз ожирение и его степень устанавливали с помощью формулы Кетле. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах, возведенных в квадрат):

$$I=m/h^2,$$

где I – ИМТ, m - масса тела в килограммах, h - рост в метрах. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2003).

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены в утренние часы натощак с помощью вакутейнера. Сыворотку крови получали с использованием центрифуги ELMICM-6M при 3000 об./мин.

В сыворотке крови определяли:

1. Концентрацию глюкозы (в ммоль/л) глюкозооксидазным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Vital» (РФ). Целевыми считались уровни глюкозы менее 6,1 ммоль/л.

2. Концентрацию общего холестерина, липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности, а также триглицеридов (в ммоль/л) с использованием диагностических наборов фирмы «Vital» (РФ). Целевыми считались уровни ЛПНП менее 3,0 ммоль/л.

3. Концентрацию эндотелина-1 (в фмоль/л) иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH Co KG (Австрия). Нормальными считались значения 0,24-0,28 фмоль/л.

4. Концентрацию ГЦ (в мкмоль/л) иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Axis (Норвегия). Нормальными считались значения менее 10,0 мкмоль/л.

5. Концентрацию вЧСРБ (в мг/л) иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы Axis (Норвегия). Нормальными считались уровни вЧСРБ менее 3,0 мг/л.

В цельной крови методом ПЦР анализировали полиморфизмы: ген ADD1- α -аддуктин (полиморфизм 1378 G>T (Gly460Trp)); ген ангиотензиногена (полиморфизм AGT 704 T>C (Met235Thr)); ген рецептора 1 типа для ангиотензина II (AGTR1 1166A>C); ген рецептора 2 типа для ангиотензина II (AGTR2 1675 G>A); ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2 - 344 C>T); ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB 825C>T); гены NO-синтазы (NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T (Gly298Asp) с использованием диагностических наборов фирмы «ДНК-Технология» (РФ).

2.2.3. Функциональные методы исследования

Электрокардиограмма (ЭКГ). Проводили при верификации диагноза, а также в рамках ежегодной диспансеризации на стационарном 3-х канальном электрокардиографе GE Mac 600 в 12-ти стандартных отведениях (стандартным – I, II, III, усиленным – aVL, aVR, aVF, грудным – V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Ультразвуковое исследование почек и надпочечников. Проводили при верификации диагноза, а также в рамках ежегодной диспансеризации на аппарате «IU 22» фирмы «Philips». Стандартными методиками исследовались паренхима и чашечно-лоханочная система почек, состояние и проходимость мочеточников, корковое и мозговое вещество надпочечников с использованием датчиков: матричного M12L (4,9-14,0 МГц), линейного L10 (5,0-10,0 МГц), секторного 3S (1,5-3,8 МГц), конвексного 4C (1,6-5,0 МГц).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов. Проводили при верификации диагноза, а также в рамках ежегодной диспансеризации на аппарате «IU 22» фирмы «Philips». Исследовались экстракраниальные и транскраниальный отделы сонных и позвоночных артерий через темпоральное и субокципитальное окно мультисекторными датчиками: матричным M12L (4,9-14,0 МГц), линейным L10 (5,0-10,0 МГц), секторным 3S (1,5-3,8 МГц), конвексным 4C (1,6-5,0 МГц). Увеличение толщины КИМ общей сонной артерии равно 0,9 мм и более расценивалось как начальное атеросклеротическое поражение.

Дуплексное сканирование почечных артерий. Проводили при верификации диагноза с целью исключения вторичных форм АГ на аппарате «IU 22» фирмы «Philips». Исследование проводилось конвексным датчиком 4C (1,6-5,0 МГц).

Эхокардиография. Проводили при верификации диагноза, а также в рамках ежегодной диспансеризации на аппарате «IU 22» фирмы «Philips». Ультразвуковое исследование проводили по стандартным методикам в различных режимах (М, В, 4К, доплер-режим с цветным доплеровским картированием). Наличие/отсутствие ГЛЖ оценивалось с помощью расчета ИММЛЖ. Верхнее значение нормы для этого показателя у мужчин составляло 124 г/м².

Суточное мониторирование АД. СМАД осуществлялось при верификации диагноза АГ, а также для оценки эффективности гипотензивной терапии на момент обследования всем пациентам основной группы с помощью комплекса регистрации и обработки ЭКГ и АД «Союз» с программным обеспечением версии 2.10.103.

2.2.4. Консультации специалистов

Консультация офтальмолога (исследование сосудов глазного дна). Исследование сосудов глазного дна проводилось по общепринятым методикам.

Консультация эндокринолога. Диагностика нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе) у пациентов осуществлялась на основании диагностических критериев сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ – 1999-2006; Российский национальный консенсус по сахарному диабету, 2012). Ведение пациентов с патологией углеводного обмена проводилось с использованием алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Российская ассоциация эндокринологов, 2013).

Консультации других специалистов. Пациенты с другими сопутствующими нозологиями (хронический гастродуоденит, хронический бронхит, хронический пиелонефрит, остеоартроз) консультированы соответствующими специалистами, сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

2.3. Клиническая характеристика групп исследования

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от достижения «целевых» значений АД. На рисунке 1 представлено распределение пациентов на подгруппы по результатам офисного измерения АД.

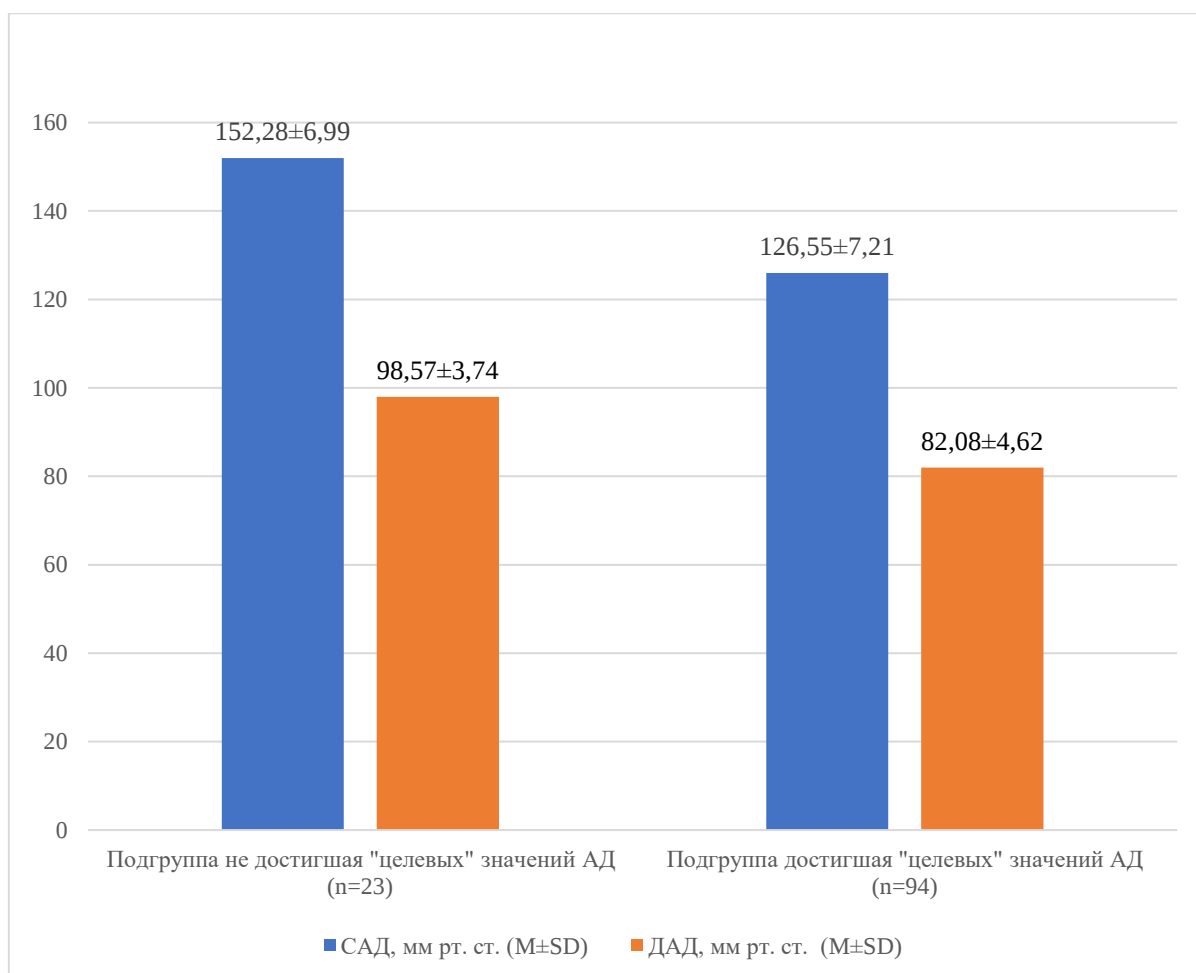


Рисунок 1 – Распределение обследованных пациентов в зависимости от достижения «целевых» значений АД (по данным офисного измерения АД)

Как видно из рисунка 1, «целевых» значений достигли 94 пациента с АГ. Не достигли «целевых» значений АД 23 пациента, у которых среднее АД составляло $152,28 \pm 6,99 / 98,57 \pm 3,74$ мм рт. ст. по данным офисного измерения АД, что соответствует 1 степени АГ.

На рисунке 2 представлено распределение пациентов на подгруппы в зависимости от достижения «целевых» значений АД по результатам СМАД.

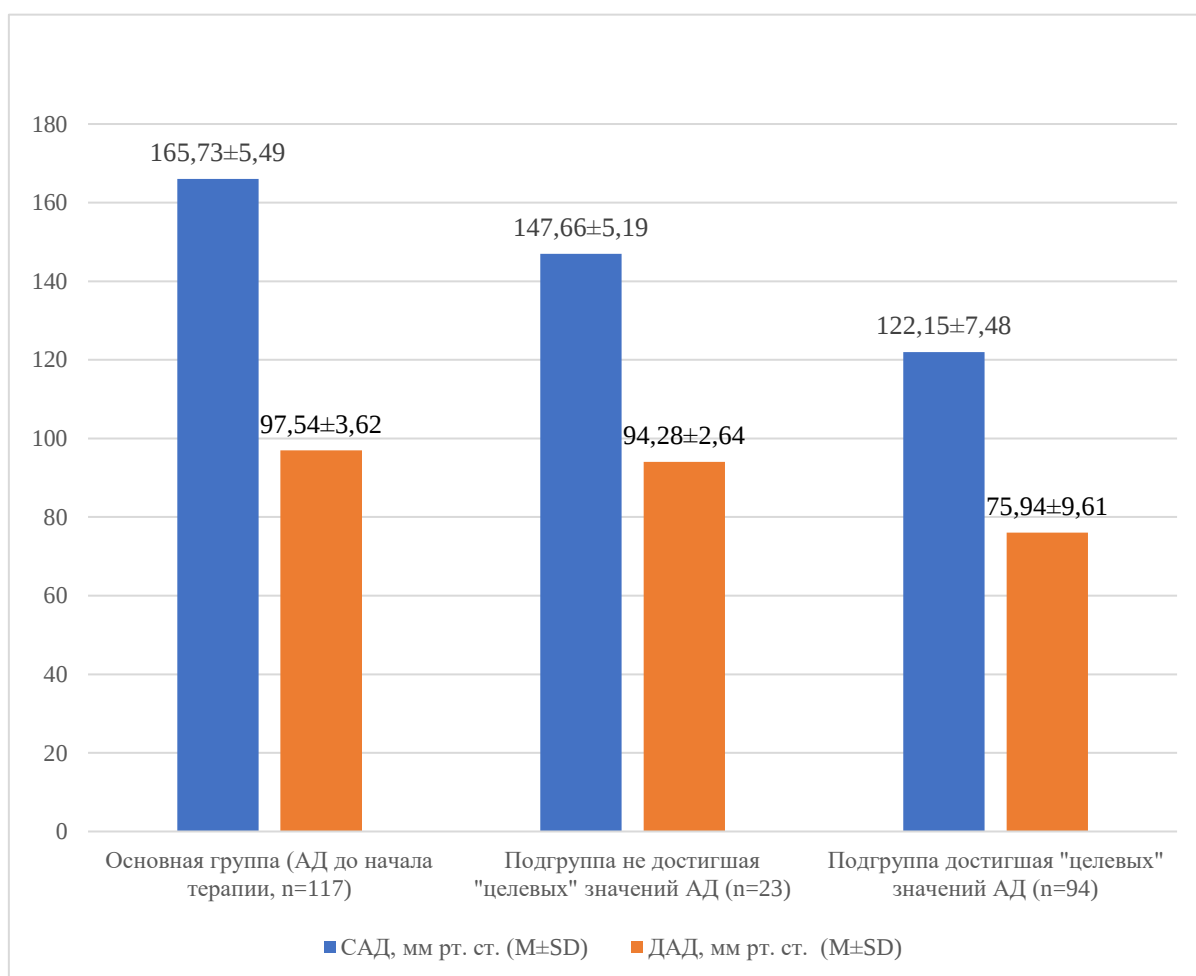


Рисунок 2 – Распределение обследованных пациентов в зависимости от достижения «целевых» значений АД (по данным СМАД)

Как видно из рисунка 2, среднее АД по данным СМАД в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД составило $147,66 \pm 5,19 / 94,28 \pm 2,64$ мм рт. ст. В группе пациентов, у которых АД достигло «целевых» значений, среднее АД составило $122,15 \pm 7,48 / 75,94 \pm 9,61$ мм рт. ст.

На рисунке 3 представлено распределение пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Все пациенты с сопутствующими заболеваниями находились в состоянии клинко-лабораторной ремиссии. Лечение пациентов с патологией углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе) осуществлялся совместно с эндокринологом.

Пациенты данной группы получали стандартную гипогликемическую терапию - метформин (препарат группы бигуанидов) в среднетерапевтических дозировках (1000-2000 мг/сут).

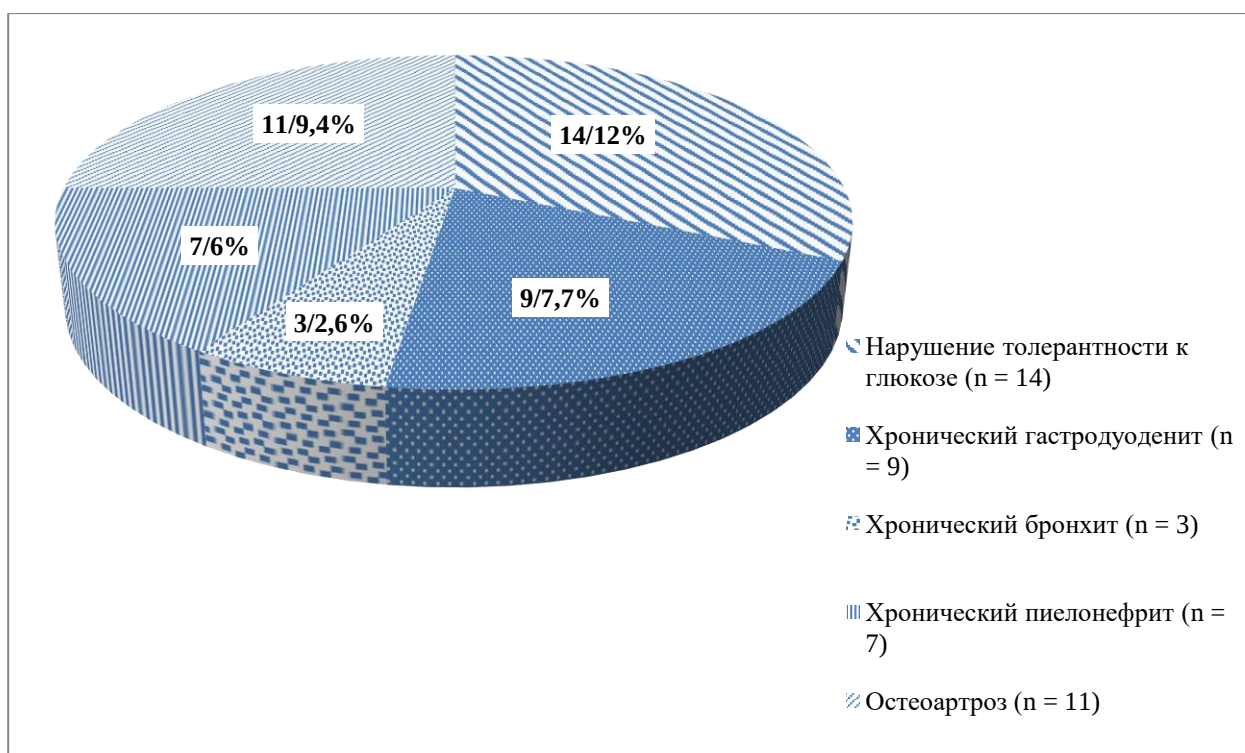


Рисунок 3 – Распределение обследованных пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии

В таблице 1 представлено распределение пациентов основной группы по сопутствующей патологии в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 1 – Распределение пациентов основной группы по сопутствующей патологии в зависимости от достижения «целевых» значений АД

Сопутствующая патология	Достигшие «целевых» значений АД (n = 94)	Не достигшие «целевых» значений АД (n = 23)
Нарушение толерантности к глюкозе, (n/%)	12 (12,7)	2 (8,7)
Хронический гастродуоденит, (n/%)	7 (7,4)	2 (8,7)
Хронический бронхит, (n/%)	2 (2,1)	1 (4,3)
Хронический пиелонефрит, (n/%)	6 (6,4)	1 (4,3)
Остеоартроз, (n/%)	8 (8,5)	3 (13,05)

Как видно из таблицы 1, в группе пациентов молодого возраста, которые достигли «целевых» значений АД было больше случаев патологии углеводного обмена по сравнению с группой пациентов, которые не достигли «целевых» значений АД (НТГ 12 и 2 соответственно).

2.4. Анализ факторов риска у пациентов с АГ

В таблице 2 представлены данные по возрасту, ИМТ, окружности талии (ОТ), курению и семейному анамнезу по ССЗ у пациентов с АГ.

Таблица 2 – Анализ факторов риска (возраст, ИМТ, ОТ, курение и семейный анамнез) у пациентов с АГ

Исследуемые показатели	Пациенты с АГ (n=117)
Возраст, М±SD	34,31±2,95
ИМТ, М±SD	29,97±3,69
Окружность талии, см М±SD	95,38±4,69
Курение (количество/%)	65/54,1
Курение (индекс курильщика, пачко/лет), М±SD	7,07±3,59
Семейный анамнез по АГ, (количество/%)	57/47,5

Как видно из таблицы 2, пациенты основной группы примерно в половине случаев имели отягощенный анамнез по АГ (47,5%). Более половины пациентов с АГ (54,1%) являлись курильщиками.

В таблице 3 представлены данные о патологии углеводного обмена у пациентов с АГ.

Таблица 3 – Патология углеводного обмена у пациентов с АГ

Исследуемые показатели	Пациенты с АГ (n=117)
Глюкоза, ммоль/л M±SD	5,68±0,58
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	14 (11,6)

Как видно из таблицы 3, средние показатели гликемии натощак не выходили за рамки референсных значений. У 14 пациентов исследуемой группы было нарушение толерантности к глюкозе (11,6%).

В таблице 4 представлены данные по лабораторным и инструментальным исследованиям у пациентов с АГ.

Таблица 4 – Анализ лабораторных (липидный спектр, МАУ) и инструментальных (ИММЛЖ, толщина КИМ) методов исследования у пациентов с АГ (M±SD)

Исследуемые показатели	Пациенты с АГ (n=117)
ОХС, ммоль/л M±SD	5,59±1,19
ТГ, ммоль/л M±SD	1,4±0,62
ХС ЛПНП, ммоль/л M±SD	2,49±1,08
ХС ЛПВП, ммоль/л M±SD	1,3±0,39
МАУ, мг/сут M±SD	18,7±3,64
ИММЛЖ, г/м ² M±SD	98,12±7,54
Толщина КИМ, мм M±SD	0,62±0,27

Как видно из таблицы 4, у всех пациентов основной группы отсутствовали признаки поражения органов-мишеней, верифицирована 1 стадия АГ.

Помимо обследований, представленных в таблицах 2-4, пациентам основной группы было проведено дуплексное сканирование почечных сосудов, УЗИ почек и надпочечников, исследование глазного дна. При проведении дуплексного сканирования почечных артерий структурных изменений выявлено не было, что позволило исключить реноваскулярный характер гипертензии. При проведении УЗ-исследования почек и надпочечников объемных образований не выявлено. При исследовании глазного дна кровоизлияний, экссудатов, отека соска зрительного нерва не зарегистрировано.

2.4.1. Анализ факторов риска у пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД

В таблице 5 представлен сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по возрасту, ИМТ, ОТ, курению и семейному анамнезу.

Таблица 5 – Сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по возрасту, ИМТ, ОТ, курению и семейному анамнезу

Группы пациентов	Достигшие «целевых» значений АД (n=94)	Не достигшие «целевых» значений АД (n=23)	p
Возраст, M±SD	34,71±2,87	33,92±3,03	0,455
ИМТ, M±SD	29,42±3,45	30,52±3,94	0,391
Окружность талии, см M±SD	94,22±4,37	96,54±5,02	0,652
Курение (количество/%)	51/54,25	14/60,8	-
Курение (индекс курильщика, пачко/лет), M±SD	5,64±2,65	8,51±4,53	0,341
Семейный анамнез по АГ, (количество/%)	41/43,61	16/69,56	-
Количество нон- дипперов (по данным СМАД, количество/%)	61/64,89	17/73,91	-

Как видно из таблицы 5, при разделении пациентов на достигших и не достигших «целевых» значений АД, группы статистически не различались по

возрасту, ИМТ и ОТ. В группе пациентов не достигших «целевых» значений АД, процент курильщиков был несколько выше по сравнению с группой пациентов, которое достигли «целевых» значений АД (60,8 против 54,25). Помимо этого, при анализе семейной предрасположенности к ССЗ было выявлено, что анамнез по ССЗ больше отягощен в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД (69,56% против 43,61%). Кроме того, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД количество пациентов с недостаточным ночным снижением АД (нон-дипперов) было несколько выше по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД (73,91% против 64,89%).

В таблице 6 представлен сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по наличию патологии углеводного обмена.

Таблица 6 – Сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по наличию патологии углеводного обмена

Группы пациентов	Достигшие «целевых» значений АД (n=94)	Не достигшие «целевых» значений АД (n=23)	p
Глюкоза, ммоль/л M±SD	5,58±0,67	5,78±0,5	0,289
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	12 (12,37)	2 (8,69)	-

Как видно из таблицы 6, различия в концентрациях глюкозы в сравниваемых группах не носили статистически значимый характер. В группе пациентов достигших «целевых» значений АД патология углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе) в процентном соотношении встречалась несколько чаще в сравнении с группой пациентов, не достигших «целевых» значений АД (12,37 против 8,69).

В таблице 7 представлен сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по содержанию ОХС и его фракций в сыворотке крови.

Таблица 7 – Сравнительный анализ подгрупп пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД по содержанию ОХС и его фракций в сыворотке крови ($M \pm SD$)

Группы пациентов	Достигшие «целевых» значений АД (n=94)	Не достигшие «целевых» значений АД (n=23)	p
ОХС, ммоль/л $M \pm SD$	5,47 $\pm$ 1,4	5,72 $\pm$ 0,99	0,632
ТГ, ммоль/л $M \pm SD$	1,38 $\pm$ 0,56	1,42 $\pm$ 0,68	0,476
ХС ЛПНП, ммоль/л $M \pm SD$	2,39 $\pm$ 1,01	2,59 $\pm$ 1,16	0,771
ХС ЛПВП, ммоль/л $M \pm SD$	1,4 $\pm$ 0,42	1,21 $\pm$ 0,37	0,539

Как видно из таблицы 7, статистически значимых различий в концентрациях ОХС, ТГ ХС ЛПНП, ХС ЛПВП между исследуемыми группами выявлено не было.

2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом корреляционного анализа и непараметрическим методом с вычислением критерия X^2 в таблицах сопряженности с использованием программы STATISTICA 6.0. Вычисление критерия X^2 в таблицах сопряженности использовалось при оценке распространенности полиморфизма генов-кандидатов с отдельным выделением группы гомозиготных пациентов. Статистическую значимость определяли с помощью критерия значимости Стьюдента (t). Связь между исследуемыми параметрами оценивали с помощью коэффициентов корреляции (r). Для характеристики точности полученных значений определяли 95% доверительный интервал. Статистически значимыми принимались различия $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка частоты полиморфизма исследуемых генов-кандидатов у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД

Согласно поставленными перед нами задачами мы попытались изучить эффективность фармакотерапии АГ в группе пациентов молодого возраста в варианте монотерапии лозартаном, принимая во внимание индивидуальные особенности полиморфизма исследуемых в работе 9 - генов кандидатов, а также учитывая выраженность воспалительной реакции.

В таблице 8 представлен сравнительный анализ полиморфизма гена ангиотензина II AGT 704 T>C у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 8 – Сравнительный анализ полиморфизма гена ангиотензина II AGT 704 T>C у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген ангиотензина II (AGT 704 T>C)	ТТ+ТС	51	15	1,29	0,255
	СС	15	8		

Примечание: здесь и далее - в разделе вариант полиморфизма: в числителе «дикий тип» + гетерозигота, в знаменателе патологическая гомозигота соответственно. Статистически значимых различий при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

Как видно из таблицы 8, статистически значимых различий при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

В таблице 9 представлен сравнительный анализ полиморфизма гена ангиотензина II AGT 521 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 9 – Сравнительный анализ полиморфизма гена ангиотензина II AGT 521 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген ангиотензина II (AGT 521 C>T)	CC+CT	66	21	5,87	0,015*
	TT	0	2		

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма TT гена ангиотензина II AGT 521 C>T при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 9, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД чаще выявлялся вариант полиморфизма TT в гене AT II AGT 521 C>T по сравнению с группой пациентов, у которых АД достигало «целевых» показателей, различия носили статистически значимый характер ($p=0,015$).

Далее нами проводилось изучение частоты полиморфизма гена рецепторов 1 и 2 типа к AT II у пациентов молодого возраста с артериальной

гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД. В таблице 10 представлен сравнительный анализ полиморфизма гена рецепторов 1 типа AGTR1 1166 A>C к ангиотензину II у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 10 – Сравнительный анализ полиморфизма гена рецептора 1 типа AGTR1 1166 A>C к ангиотензину II у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C)	AA+AC	61	17	5,40	0,020*
	CC	5	6		

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма CC в гене рецептора 1 типа к ангиотензину II при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 10, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД чаще выявлялся вариант полиморфизма CC в гене рецептора 1 типа к ангиотензину II AGTR 1166A>C по сравнению с группой пациентов, у

которых АД достигало «целевых» показателей, различия носили статистически значимый характер ($p=0,020$).

В следующей части исследования проводился сравнительный анализ полиморфизма гена рецептора 2 типа AGTR2 1675 G>A к ангиотензину II у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ полиморфизма гена рецептора 2 типа AGTR2 1675 G>A к ангиотензину II у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген рецептора 2 типа к ангиотензину II (AGTR2 1675 G>A)	GG+GA	36	10	0,84	0,360
	AA	30	13		

Примечание: статистически значимых различий при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

Как видно из таблицы 11, статистически значимых различий в частоте носительства вариантов полиморфизма в гене рецептора 2 типа к ангиотензину II (AGTR2 1675 G>A) при сравнении группы пациентов, не

достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

В таблице 12 представлен сравнительный анализ полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-белка GNB3 825 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 12 – Сравнительный анализ полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-белка GNB3 825 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T)	CC+CT	61	19	1,81	0,178
	TT	5	4		

Примечание: статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-белка между сравниваемыми группами выявлено не было.

Как видно из таблицы 12, статистически значимых различий в частоте полиморфизмов генов бета 3 субъединицы G-белка GNB3 825 C>T между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, не достигшими «целевых» значений АД выявлено не было.

Далее нами проводился сравнительный анализ полиморфизма гена бета аддуктина ADD1 1378 G>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ полиморфизма гена аддуктина ADD1 1378 G>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген аддуктина (ADD1 1378 G>T)	GG+GT	64	20	3,23	0,072
	TT	2	3		

Примечание: статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизма гена аддуктина между сравниваемыми группами выявлено не было.

Как видно из таблицы 13, статистически значимых различий в частоте полиморфизмов гена аддуктина ADD1 1378 G>T между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, не достигшими «целевых» значений АД выявлено не было.

В следующей части исследования был проведен сравнительный анализ полиморфизма гена альдостеронсинтетазы CYP11B2 – 344 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительный анализ полиморфизма гена альдостеронсинтетазы CYP11B2 – 344 C>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T)	СС+СТ	39	12	0,33	0,563
	ТТ	27	11		

Примечание: статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизма гена альдостеронсинтетазы между сравниваемыми группами выявлено не было.

Как видно из таблицы 14, различий в частоте полиморфизмов гена альдостеронсинтетазы CYP11B2 – 344 C>T между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, не достигшими «целевых» значений АД выявлено не было.

В следующей серии исследований был проведен сравнительный анализ полиморфизмов генов NO-синтазы. В таблице 15 представлен сравнительный анализ полиморфизма гена NO-синтазы NOS3 -786 T>C у пациентов молодого возраста с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 15 – Сравнительный анализ полиморфизма гена NO-синтазы NOS3 - 786 T>C у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
NOS3 -786 T>C	ТТ+ТС	40	10	2,03	0,154
	СС	26	13		

Примечание: статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизма в гене NO-синтазы -786 T>C при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

Как видно из таблицы 15, статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизма в гене NO-синтазы -786 T>C при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД выявлено не было.

Далее нами проводился сравнительный анализ полиморфизма гена NO-синтазы NOS3 894 G>T у пациентов молодого возраста с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ полиморфизма гена NO-синтазы NOS3 894 G>T у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
NOS3 894 G>T	GG+GT	65	19	8,11	0,004*
	TT	1	4		

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма TT в гене NO-синтазы 894 G>T при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 16, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД гомозиготный вариант полиморфизма в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) встречаются чаще по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» показателей АД, различия носили статистически значимый характер ($p=0,004$).

Таким образом, при оценке эффективности гипотензивной терапии лозартаном в группе обследованных нами пациентов с АГ, из 9 генов - кандидатов были выявлены патологические гомозиготы в гене ангиотензина II AGT 521 C>T, гене рецептора 1 типа к ангиотензину AGTR1 1166 A>C, а также в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T), которые встречаются статистически чаще в подгруппе пациентов с АГ, не достигших «целевых» значений АД по сравнению с подгруппой пациентов, у которых уровни АД достигли «целевых» значений.

3.2. Оценка интенсивности системной воспалительной реакции у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД

Согласно поставленным задачам, в следующей серии исследований нами оценивалась интенсивность сосудистой воспалительной реакции в зависимости от достижения «целевых» значений АД в группе пациентов молодого возраста с АГ.

В таблице 17 представлены концентрации вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в сыворотке крови пациентов с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 17 – Концентрация вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в сыворотке крови пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД ($X \pm SD$).

Исследуемые параметры	Группы обследованных пациентов		p
	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 94)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	
вчСРБ, мг/мл	3,54±1,34	7,21±1,23	p=0,032*
Эндотелин-1, фкмоль/мл	0,34±0,08	0,36±0,07	p=0,231
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,0±4,1	22,1±4,05	p=0,027**

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в концентрациях вчСРБ в сыворотке крови при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД; ** - выявлены статистически значимые различия в концентрациях ГЦ в сыворотке крови при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 17, концентрации ГЦ и вчСРБ в сыворотке крови пациентов не достигших «целевых» значений АД были выше по сравнению с группой пациентов достигших «целевых» показателей АД, различия носили статистически значимый характер ($p=0,032$ и $p=0,027$ соответственно).

Для того, чтобы иметь более полную информацию о возможной связи проявлений воспалительной реакции с такими показателями, как ИМТ, уровень глюкозы и ХС ЛПНП в сыворотке крови были проведены соответствующие статистические расчеты в группах достигших и не достигших целевых значений АД.

В таблице 18 представлен корреляционный анализ между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД.

Таблица 18 – Корреляционный анализ между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $3,54 \pm 1,34$	$29,42 \pm 3,45$	r -0,148	p=0,147
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,34 \pm 0,08$	$29,42 \pm 3,45$	r 0,144	p=0,157
3. ГЦ, мкмоль/л: $10,0 \pm 4,1$	$29,42 \pm 3,45$	r -0,041	p=0,686

Примечание: корреляционной связи между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 18, статистически значимой корреляционной связи между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 19 представлен корреляционный анализ между уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД.

Таблица 19 – Корреляционный анализ между факторами риска уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	Глюкоза (ммоль/мл), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $3,54 \pm 1,34$	$5,58 \pm 0,67$	r 0,04	p=0,697
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,34 \pm 0,08$	$5,58 \pm 0,67$	r 0,065	p=0,524
3. ГЦ, мкмоль/л: $10,0 \pm 4,1$	$5,58 \pm 0,67$	r -0,033	p=0,745

Примечание: корреляционной связи между факторами риска уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 19, статистически значимой корреляционной связи между уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 20 представлен корреляционный анализ между уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД.

Таблица 20 – Корреляционный анализ между факторами риска уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	ХС ЛПНП (ммоль/мл), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $3,54 \pm 1,34$	$2,89 \pm 1,24$	r -0,113	p=0,267
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,34 \pm 0,08$	$2,89 \pm 1,24$	r 0,027	p=0,789
3. ГЦ, мкмоль/л: $10,0 \pm 4,1$	$2,89 \pm 1,24$	r -0,01	p=0,917

Примечание: корреляционной связи между уровнем ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 20, статистически значимой корреляционной связи между уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 21 представлен корреляционный анализ между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД.

Таблица 21 – Корреляционный анализ между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $7,21 \pm 1,23$	$30,52 \pm 3,94$	r -0,035	p=0,878
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,36 \pm 0,07$	$30,52 \pm 3,94$	r 0,257	p=0,261
3. ГЦ, мкмоль/л: $22,1 \pm 4,05$	$30,52 \pm 3,94$	r 0,037	p=0,873

Примечание: корреляционной связи между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 21, статистически значимой корреляционной связи между ИМТ и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 22 представлен корреляционный анализ между уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД.

Таблица 22 – Корреляционный анализ между факторами риска уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	Глюкоза (ммоль/мл), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $7,21 \pm 1,23$	$5,78 \pm 0,5$	r 0,06	p=0,785
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,36 \pm 0,07$	$5,78 \pm 0,5$	r -0,147	p=0,523
3. ГЦ, мкмоль/л: $22,1 \pm 4,05$	$5,78 \pm 0,5$	r 0,083	p=0,719

Примечание: корреляционной связи между уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 22, статистически значимой корреляционной связи между уровнем глюкозы и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 23 представлен корреляционный анализ между уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД.

Таблица 23 – Корреляционный анализ между факторами риска уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$	ХС ЛПНП (ммоль/мл), $M \pm SD$	r	p
1. вчСРБ, мг/мл: $7,21 \pm 1,23$	$3,09 \pm 1,11$	r -0,163	p=0,479
2. ЭТ-1, фкмоль/мл: $0,36 \pm 0,07$	$3,09 \pm 1,11$	r 0,131	p=0,569
3. ГЦ, мкмоль/л: $22,1 \pm 4,05$	$3,09 \pm 1,11$	r 0,11	p=0,635

Примечание: корреляционной связи между уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Как видно из таблицы 23, статистически значимой корреляционной связи между уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Таким образом, при сравнительном анализе возможной связи выраженности воспалительной реакции с такими клинико-лабораторными показателями, как ИМТ, содержание глюкозы и ХС ЛПНП в сыворотке крови отдельно по группам пациентов достигших и не достигших «целевых» уровней АД позволили доказать, что анализируемые величины не имеют корреляционной зависимости и поэтому не могут оказывать влияние на полученные выше результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, при гипотензивной терапии, целевых значений АД удается достигнуть, примерно, у 50% пациентов, несмотря на наличие значительного арсенала антигипертензивных препаратов, используемых врачами в клинической практике [75, 98].

Предпринимались неоднократные попытки определить роль различных клинических и иных факторов, которые можно было бы использовать для принятия решений о выборе того или иного варианта лечения АГ, однако эти попытки были несистемными и результаты носили противоречивый характер [133,191].

С 1980-х годов изучалась возможная связь между эффективностью гипотензивных препаратов первого ряда для лечения АГ, возрастом и наследственными факторами субъектов. И лишь в последние годы, в связи с расшифровкой генома человека и значительных достижений медицинской генетики, персонифицированный подход в фармакотерапии получил мощный стимул в развитии, что проявилось в формировании нового клинического направления - фармакогенетики, предусматривающего оценку эффективности фармакотерапии с учетом генетических полиморфизмов и особенностей метаболизма у конкретного пациента [33, 99, 105].

В связи с тем, что формирование АГ у лиц молодого возраста зачастую сопряжено с наличием ряда генетических и метаболических изменений, преобладанием ренинных форм АГ, отсутствием поражения органов-мишеней, подбор адекватной фармакотерапии в определенной степени затруднен, что требует поиска дополнительных маркеров персонифицированной оценки эффективности гипотензивной терапии у пациентов данной группы.

Согласно поставленным перед нами задачами мы попытались изучить эффективность фармакотерапии АГ в варианте монотерапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста, с учетом оценки 9 полиморфизмов генов- кандидатов, а также проявлений сосудистой воспалительной реакции.

Для этого пациенты были распределены на две подгруппы, соответственно, на достигшие и не достигшие «целевых» значений АД на фоне лечения лозартаном в среднесуточной дозировке – 50 мг. Достоверных различий по возрасту, индексу массы тела, курению, липидному спектру и уровню глюкозы крови между подгруппами не наблюдалось. Исследуемые гены- кандидаты были выбраны с учетом известной их роли в патогенезе АГ [24, 38, 106, 141, 241]. Выраженность воспалительной реакции оценивали по уровню вЧСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в крови [78, 95, 146].

В результате проведенного исследования было показано, что в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД, достоверно чаще выявлялись варианты полиморфизмов в системе генов РААС: гомозиготный вариант ТТ в гене ангиотензина II (AGT 521 C>T), и вариант полиморфизма СС в гене рецептора 1 типа к ангиотензину I (AGTR 1166A>C) по сравнению с группой пациентов, у которых АД достигало «целевых» показателей.

Кроме того, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялись признаки нарушения метаболизма оксида азота, что подтверждалось высокой частотой выявления гомозиготных мутации в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) ($p=0,004$).

Достоверных различий в частоте полиморфизмов других генов-кандидатов: бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T), аддуктина (ADD1 1378 G>T) и альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T) между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, не достигшими «целевых» значений АД выявлено не было.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в среднесуточной дозировке - 50 мг в группе пациентов молодого возраста сопряжена с наличием полиморфизмов в генах-регуляторах ренин-ангиотензиновой системы и системы выработки основного вазодилататора - NO.

В течение последнего десятилетия достижения фармакогеномики все больше находят практическое применение в бурно развивающейся метаболомике, направлению, предусматривающему глобальный биохимический подход для определения метаболических путей и сетей, связанных с болезнями человека и оценкой лекарственной реакции у конкретного пациента [103, 139]. В 2013 году появились данные о дифференциальной метаболомной реакции на лечение атенололом у белых американцев и афроамериканцев. Когда сигналы метаболомной сигнатуры были объединены с генетическими сигналами, участвующими в соответствующих метаболических путях, стали понятны механизмы дифференциального ответа на гипотензивную терапию [201].

Данный факт может свидетельствовать о том, что эффективность гипотензивной терапии может зависеть от исходно измененного метаболизма ряда биологически активных веществ, участвующих в патогенезе АГ.

Согласно поставленным перед нами задачам, мы попытались оценить возможную связь эффективности гипотензивной терапии лозартаном в режиме монотерапии в группе пациентов молодого возраста с учетом выраженности сосудистой воспалительной реакции.

В результате было показано, что в группе пациентов не достигших «целевых» значений АД, концентрации ГЦ и вчСРБ в сыворотке крови были достоверно выше по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Таким образом, в группе пациентов не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявляется ГГЦ, признаки системного воспаления, о чем свидетельствует повышенный уровень вчСРБ в крови.

Ранее нами и другими исследователями было показано, что ГГЦ патогенетически тесно сопряжена с системной воспалительной реакцией и способствует повышению тонуса кровеносных сосудов и активации системы гемостаза [153, 154].

В последние годы было показано, что первичная профилактика с использованием фолиевой кислоты, как гомоцистеин-корректирующего средства, в группе пациентов с АГ способствует снижению риска ишемического инсульта мозга на 37% [78].

Учитывая эти данные, а также результаты других исследований, нам кажется перспективным внедрение «фолатной» профилактики в группах пациентов с АГ с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В своих дальнейших исследованиях мы планируем оценить эффект «фолатной» профилактики в группах пациентов с АГ.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что существующие на сегодня в науке данные могут быть использованы для достижения более персонализированного подхода к лечению АГ, чем в настоящее время, включая рассмотрение относительно простых факторов, таких как пол, возраст и происхождение. Большие надежды, в этом плане, возлагаются на недавно созданный (2012) Международный консорциум по исследованиям антигипертензивной фармакогеномики (ICAPS) с целью расширения возможностей для обнаружения и репликации генетических сигнатур многих различных фенотипов, связанных с реакцией антигипертензивного лечения.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов молодого возраста с АГ, которые в процессе лечения не достигли «целевых» значений АД, патологические гомозиготы в генах РААС - AGT 521 C>T, AGTR1 1166 A>C встречаются достоверно чаще по сравнению с группой пациентов, у которых уровень АД достиг «целевых» значений.
2. В группе пациентов молодого возраста с АГ, которые в процессе лечения не достигли «целевых» значений АД, патологические гомозиготы в гене NO-синтазы NOS3 894 G>T встречаются достоверно чаще по сравнению с группой пациентов, у которых уровень АД достиг «целевых» значений.
3. При сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, которая в процессе лечения достигла «целевых» значений АД, достоверных различий в частоте носительства патологических гомозигот в генах ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T не выявлено.
4. В группе пациентов не достигших при гипотензивной терапии «целевых» уровней АД были выявлены признаки более выраженного системного воспаления, что подтверждалось соответствующими значениями вчСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам молодого возраста с АГ целесообразно проводить оценку мутаций в следующих генах: ангиотензина II (AGT 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), а также гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) с целью выявления пациентов с высокими рисками неэффективной гипотензивной терапии лозартаном и разработке соответствующих рекомендаций для повышения ее эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган, З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко // Бюллетень СО РАМН. – 2006. - № 2. – С. 132-138.
2. Баркаган, З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2002. - № 1. - С. 65-71.
3. Вострикова, Н.В. Маркёры воспалительной реакции (С - реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии / Н.В. Вострикова, Д.В. Фёдоров, А.Н. Мамаев, и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №4. - С. 33-35.
4. Дронова, Т.А. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией / Т.А. Дронова, Н.В. Юдина, В.Г. Козицкая, и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2012. - №1. - С. 83-89.
5. Костюченко, Г.И. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления / Г.И. Костюченко, Ю.П. Никитин, Д.Д. Арзамасцев, и др. // Атеросклероз. – 2011. - № 2. – С. 49-56.
6. Лутай, М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Украинский кардиологический журнал. - 2007. - №5. - С. 37-47.
7. Лямина, Н.П. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Д.А. Покидышев, и др. // Кардиология. - 2001. - № 9. – С. 17-21.
8. Милевский, И.В. Гипергомоцистеинемия и ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / И.В. Милевский, Н.Н. Крюков //

- Казанский медицинский журнал. Кардиология и ангиология. - 2007. - № 5. - С. 437-440.
9. Милютина, О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 1 (87). - С. 71-73.
 10. Фомин, В.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В. Фомин, Л.В. Козловская // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2003. - № 5(5). - С. 247-250.
 11. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. - № 4. – С. 23-35.
 12. Abdel-Sayed, S. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects / S. Abdel-Sayed, J. Nussberger, J.F. Aubert, et al. // American Journal Hypertension. – 2003. - № 16. – P. 515–521.
 13. Abramson, J.L. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults / J.L. Abramson, W.S. Weintraub, V. Vaccarino // Hypertension. - 2002. - № 39. -P. 197-202.
 14. Ait-Oufella, H. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis / H. Ait-Oufella, S. Taleb, Z. Mallat, et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2011. - № 31. - P. 969-979.
 15. Aldámiz-Echevarría, L. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease / L. Aldámiz-Echevarría, F. Andrade // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. - № 13. – P. 11288-11311.
 16. Amiri, F. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction / F. Amiri, A. Viridis, M.F. Neves, et al. // Circulation. – 2004. - № 110. – P. 2233–2240.
 17. Antonello, M. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts / M. Antonello, D.

- Montemurro, M. Bolognesi, et al. // American Journal of Hypertension. – 2007. - № 20. – P. 1321–1328.
18. Bagos, P.G. The GNB3 C825T polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls / P.G. Bagos, A.L. Elefsinioti, G.K. Nikolopoulos, et al. // Journal of Hypertension. – 2007. - № 25(3). - P. 487-500.
 19. Baszczuk, A. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease / A. Baszczuk, Z. Kopczynski // Postepy Higieny Medycyny Doswiadczalnej. – 2014. - № 68. – P. 579-583.
 20. Baszczuk, A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia / A. Baszczuk, Z. Kopczyński, A. Thielemann // Postepy Higieny Medycyny Doswiadczalnej. – 2014. - № 68. – P. 91–100.
 21. Bautista, L.E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence / L.E. Bautista // Journal of Human Hypertension. – 2003. - № 17. – P. 223–230.
 22. Bautista, L.E. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension / L.E. Bautista, P. Lopez-Jaramillo, L.M. Vera, et al. // Journal of Hypertension. - 2001. - № 19. - P. 857-861.
 23. Bautista, L.E. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men / L.E. Bautista, J.E. Atwood, P.G. O'Malley, et al. // Coronary Artery Disease. – 2004 - № 15. – P. 331–336.
 24. Bhuiyan, A. R. Interaction of G-protein beta3 subunit and nitric oxide synthase gene polymorphisms on carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa heart study / A.R. Bhuiyan, W. Chen, S.R. Srinivasan, et al. // American Journal of Hypertension. – 2008. - № 21(8). – P. 917-921.
 25. Blake, G.J. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events / G.J. Blake, N. Rifai, J.E. Buring, et al. // Circulation. – 2003. - № 108. – P. 2993-2999.

26. Bellamy, M.F. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults / M.F. Bellamy, I.F.W. McDowell, M. W. Ramsey, et al. // *Circulation*. – 1998. - № 9. – P. 1848–1852.
27. Belmin, J. Increased production of tumor necrosis factor and interleukin-6 by arterial wall of aged rats / J. Belmin, C. Bernard, B. Corman, et al. // *American Journal of Physiology*. – 1995. - № 268. – P. 2288–2293.
28. Bhatnagar, V. G-protein-coupled receptor kinase 4 polymorphisms and blood pressure response to metoprolol among African Americans: Sex-specificity and interactions / V. Bhatnagar, D.T. O'Connor, V.H. Brophy, et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2009. - № 22. – P. 332–338.
29. Boers, G.H.J. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease / G.H.J. Boers // *Seminar in Thrombosis and Hemostasis*. – 2000. - № 26. – P. 291–295.
30. Boos, C.J. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? / C.J. Boos, G.Y.H. Lip // *Journal of Human Hypertension*. – 2005. - № 19. – P. 511–513.
31. Boos, C.J. Is hypertension an inflammatory process / C.J. Boos, G.Y.H. // *Current Pharmaceuticals Design*. - 2006. - № 12. - P. 1623-1635.
32. Boyden, L.M. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities / L.M. Boyden, M. Choi, K.A. Choate, et al. // *Nature*. – 2012. - № 482. – P. 98–102.
33. Calhoun, D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the american heart association professional education committee of the council for high blood pressure research / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor // *Hypertension*. – 2008. - № 51. – P. 1403-1419.

34. Cannon, R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / R.O. Cannon // *Clinical Chemistry*. – 1998. - № 44. – P. 1809–1819.
35. Cardillo, C. Improved endothelium-dependent vasodilation after blockade of endothelin receptors in patients with essential hypertension / C. Cardillo, U. Campia, C.M. Kilcoyne, et al. // *Circulation*. – 2002. - № 23. – P. 187-196.
36. Cardillo, C. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension / C. Cardillo, C.M. Kilcoyne, M. Wacławski, et al. // *Hypertension*. – 1999. - № 33. – P. 753-758.
37. Cardillo, C. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients / C. Cardillo, U. Campia, M. Iantorno, et al. // *Hypertension*. – 2004. - № 43. – P. 36-40.
38. Castellano, M. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER project / M. Castellano, N. Glorioso, D. Cusi, et al. // *Journal of Hypertens.* – 2003. - № 21(10). – P. 1853-1860.
39. Chandra, S. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas, et al. // *PLoS One*. – 2014. - № 9(7). - e101502.
40. Chang, Y.P. Multiple genes for essential-hypertension susceptibility on chromosome 1q / Y.P. Chang, X. Liu, J.D. Kim, et al. // *American Journal of Human Genetics*. – 2007. - № 80. – P. 253–264.
41. Charoen, P. Contribution of four polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone-related genes to hypertension in a Thai population / P. Charoen, J. Eu-Ahsunthornwattana, N. Thongmung, et al. // *International Journal of Hypertensions*. – 2019. - 4861081.
42. Cheng, W. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic

- pregnant women / W. Cheng, T. Liu, F. Jiang, et al. // International Journal Molecular Medicine. – 2011. - № 27. – P. 393–399.
43. Chittani, M. TET2 and CSMD1 genes affect SBP response to hydrochlorothiazide in never-treated essential hypertensives / M. Chittani, R. Zaninello, C. Lanzani, et al. // Journal Hypertensions. – 2015. - № 33. – P. 1301–1309.
 44. Cho, H.M.; Upregulation of the Na⁺K⁺-2Cl⁻-cotransporter 1 via histone modification in the aortas of angiotensin II-induced hypertensive rat / H.M. Cho, D.Y. Lee, H.Y. Kim, et al. // Hypertension Research. – 2012. - № 35. – P. 819–824.
 45. Choi, M. K⁺channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension / M. Choi, U.I. Scholl, P. Yue, et al. // Science. – 2011. - № 331. – P. 768–772.
 46. Chou, C.-H. Relationship of genetic polymorphisms of aldosterone synthase gene cytochrome P450 11B2 and mineralocorticoid receptors with coronary artery disease in Taiwan / C.-H. Chou, K.-C. Ueng, S.-F. Yang, et al. // International Journal of Medical Science. – 2016. - № 13(2). – P. 117–123.
 47. Clapp, B.R. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / B.R. Clapp, A.D. Hingorani, R.K. Kharbanda, et al. // Cardiovascular Research. – 2004. - № 64. – P. 172–178.
 48. Clarkson, P. Exercise training enhances endothelial function in young men / P. Clarkson, H.E. Montgomery, M.J. Mulle, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1999. - № 33. – P. 1379–1385.
 49. Cooper-DeHoff, R.M. Hypertension pharmacogenomics: In search of personalized treatment approaches / R.M. Cooper-DeHoff, J.A. Johnson // Nature Reviews Nephrology. – 2016. - № 12. – P. 110–122.
 50. Csiszar, A. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function / A. Csiszar, Z. Ungvari, J.G. Edwards, et al. // Circulation Research. – 2002. - № 90. – P. 1159–1166.

- 51.Csiszar, A. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries / A. Csiszar, Z. Ungvari, A. Koller, et al. // FASEB Journal. – 2003. - № 17. – P. 1183–1185.
- 52.Curro, M. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells / M. Curro, A. Gugliandolo, C. Gangemi, et al. // Neurochemical Research. – 2014. - № 39. – P. 1485–1495.
- 53.Daniil, G. CACNA1H mutations are associated with different forms of primary aldosteronism / G. Daniil, F.L. Fernandes-Rosa, J. Chemin, et al. // EBioMedicine. - 2016. - № 13. – P. 225–236.
- 54.Dave, A.P. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update / A.P. Dave, C.F. Wenceslau, E.H. Akamine, et al. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2011. – № 44 (9). – P. 920 – 932.
- 55.Davey, S.G. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality / S.G. Davey, D.A. Lawlor, R. Harbord, et al. // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. - № 25. – P. 1051-1056.
- 56.Delles, C. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles, J. Erdmann, J. Jacobi, et al. // Journal American College Cardiology. – 2001. - № 37(3). – P. 878-884.
- 57.Dinavahi, P. Plasma homocysteine concentration and blood pressure in young adult African Americans / P. Dinavahi, N. Cossrow, H. Kushner, et al. // American Journal of Hypertension. – 2003. - № 16. – P. 767-770.
58. Duarte, J.D. Association of chromosome 12 locus with antihypertensive response to hydrochlorothiazide may involve differential YEATS4 expression / J.D. Duarte, S.T. Turner, B. Tran, et al. // Pharmacogenomic Journal. – 2013. - № 13. – P. 257–263.

59. Ehret, G.B. Genes for blood pressure: An opportunity to understand hypertension / G.B. Ehret, M.J. Caulfield // *European Heart Journal*. – 2013. - № 34. - P. 951–961.
60. Ehret, G.B. Follow-up of a major linkage peak on chromosome 1 reveals suggestive QTLs associated with essential hypertension: GenNet study / G.B. Ehret, A.A. O'Connor, A. Weder, et al. // *European Journal of Human Genetics*. – 2009. - № 17. – P. 1650–1657.
61. Ehret, G.B. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / G.B. Ehret, P.B. Munroe, K.M. Rice, et al. // *Nature*. – 2011. - № 478. – P. 103–109.
62. Esparza-García, J.C. GLU298ASP and 4G/5G polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young individuals / J.C. Esparza-García, D. Santiago-Germán, M. Guadalupe Valades-Mejía, et al. // *Canadian Journal Neurological Sciences*. – 2015. - № 42(5). – P. 310-316.
63. Esper, R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilariño, et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2006. - № 5. – P. 23-28.
64. Faeh, D. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? / D. Faeh, A. Chiolero, F. Paccaud // *Swiss Medical Weekly*. – 2006. - № 136. – P. 745–756.
65. Feng, S.Q. Associations of plasma homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels with arterial stiffness in Chinese population: a community-based study / S.Q. Feng, P. Ye, L.M. Luo, et al. // *Chinese Medical Journal*. – 2012. - № 125(1). – P. 44-49.
66. Fernandes-Rosa, F.L. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma / F.L. Fernandes-Rosa, T.A. Williams, A. Riester, et al. // *Hypertension*. – 2014. - № 64. – P. 354–361.
67. Fichtlscherer, S. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, G.

- Rosenberger, D.H. Walter, et al. // *Circulation*. – 2000. - № 102. – P. 1000–1006.
68. Fish, J.E. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code / J.E. Fish, C.C. Matouk, A. Rachlis, et al. // *Journal Biology Chemistry*. – 2005. - № 280. – P. 4824–4838.
69. Flynn, J.T. Hypertension in the young: epidemiology, sequelae and therapy / J.T. Flynn // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. - № 24. – P. 370–375.
70. Frau, F. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: The SOPHIA study // F. Frau, R. Zaninello, E. Salvi, et al. // *Pharmacogenomics*. – 2014. - № 15. – P. 1643–1652.
71. Frey, U.H. GNB3 gene 825 TT variant predicts hard coronary events in the population-based Heinz Nixdorf Recall study / U.H. Frey, S. Moebus, S. Möhlenkamp, et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. - № 237(2). – P. 437–442.
72. Friso, S. Epigenetic control of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension / S. Friso, F. Pizzolo, S.-W. Choi, et al. // *Atherosclerosis*. – 2008. - № 199. – P. 323–327.
73. Friso, S. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence / S. Friso, C.A. Carvajal, C.E. Fardella, et al. // *Translations Research*. – 2015. - № 165(1). – P. 154–165.
74. Ganesh, S.K. Loci influencing blood pressure identified using a cardiovascular gene-centric array / S.K. Ganesh, V. Tragante, W. Guo, et al. // *Human Molecular Genetics*. – 2013. - № 22. – P. 1663–1678.
75. Gaspar, L. Obesity and arterial hypertension / L. Gaspar, P. Poliak, M. Makovník, et al. // *Vnitřní Lekarství*. – 2010. - № 56(10). – P. 1074–1077.
76. Gatti, R.R. The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases predisposition to hypertension / R.R. Gatti, P.S. Santos, A.S. Sena, et al. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2013. - № 14 (4). – P. 360–368.

77. Gerli, R. Chemokines, sTNF-Rs and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians / R. Gerli, D. Monti, O. Bistoni, et al. // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2000. - № 121. – P. 37–46.
78. Graham, L.A. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension / L.A. Graham, S. Padmanabhan, N.J. Fraser, et al. // *Hypertension*. – 2014. - № 63. – P. 551–558.
79. vanGuldener, C. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, endothelial dysfunction / C. vanGuldener, C.D. Stehouwer // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2000. – № 26. – P. 281–289.
80. Guo, H. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with unstable angina / H. Guo, J. Chi, Y. Xing, et al. // *Indian Journal Medical Research*. – 2009. - № 129. – P. 279–284.
81. Gupta, V. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension / V. Gupta, S. Sachdeva, A.S. Khan, et al. // *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantations*. - 2011. - № 22. - P. 97-103.
82. Hage, F.G. C-reactive protein and hypertension / F.G. Hage // *Journal of Human Hypertensions*. – 2014. - № 28(7). – P. 410-415.
83. Harrison, D. Role of oxidative stress in atherosclerosis / D. Harrison, K.K. Griendling, U. Landmesser, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2003. - № 91. – P. 7–11.
84. He, P. Correlation between highsensitive C-reactive protein, lipoprotein(a), blood uric acid and severity of coronary artery disease / P. He, X.H. Xie, Y.P. Ding, et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. - 2010. - № 28. - P. 1989-1991.
85. Heidari, M.M. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF- α genes and risk of coronary atherosclerotic lesions in iranian patients / M.M. Heidari, M. Khatami, M. Hadadzadeh, et. al. // *Research of Cardiovascular Medicine*. – 2015. - № 5(1). - e29134.

- 86.Henskens, H.L. The contribution of six polymorphisms to cardiovascular risk in a Dutch high-risk primary care population: the HIPPOCRATES project / H.L. Henskens, W. Spiering, H.E. Stoffers, et al. // Journal of Human Hypertension. – 2009. - № 23. – P. 659–667.
87. Higashi, Y. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi, M. Yoshizumi // Pharmacology & Therapeutics. – 2004. - № 102. – P. 87– 96.
- 88.Hommels, M.J. C-reactive protein, atherosclerosis, and kidney function in hypertensive patients / M.J. Hommels // Journal Human of Hypertension. – 2005. - № 19. – P. 521–526.
- 89.Hu, H. Relationship between eNOS gene polymorphism and cerebral infarction of young and middle-aged Chinese Han population / H. Hu, Y. Huang, L. Jiang, et al. // Bratislavske Lekarske Listy. – 2014. - № 115(11). – P. 708-711.
- 90.Huntzinger, E. Contributions of translational repression and mRNA decay / E. Huntzinger, E. Izaurralde // Nature Reviews Genetics. – 2011. - № 12. – P. 99–110.
- 91.Jalali, M.J. Assessment of endothelial dysfunction in health and disease using various parameters / M.J. Jalali, M.S. Phadke // Indian Journal Clinical Biochemistry. – 2011. - № 26. - P. 407–412.
- 92.Jamwal, S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders / S. Jamwal, S. Sharma //Inflammation Research. – 2018. - № 67(5). – P. 391-405.
- 93.Jenuwein, T. Translating the histone code / T. Jenuwein, C.D. Allis // Science. – 2001. - № 293. – P. 1074–1080.
- 94.Jeong, H. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey / H. Jeong, S.Y. Baek, S.W. Kim, et all // British Medical Journal Open. – 2019. - № 9(8). – P. e029861.

95. Jialal, I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? / I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension*. – 2004. - № 44. – P. 6-11.
96. Jin, J.J. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J.J. Jin, J. Nakura, Z. Wu, et al. // *Hypertension*. – 2003. - № 41. – P. 163–167.
97. Jin, J.J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J.j. Jin, J. Nakura, Z. Wu, et al. // *Hypertens Research*. – 2003. - № 26(7). – P. 547-552.
98. Johnson, R.J. A unifying pathway for essential hypertension / R.S. Johnson, B. Rodriguez-Iturbe, D.H. Kang, et al. // *American Journal of Hypertension*. - 2005. - № 18. - P. 431-440.
99. Johnson, T. Blood pressure loci identified with a gene-centric array / T. Johnson, T.R. Gaunt, S.J. Newhouse, et al. // *American Journal of Human Genetics*. – 2011. - № 89. – P. 688–700.
100. Kanani, P. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans / P. Kanani, C. Sinkey, R. Browning, et al. // *Circulation*. – 1999. - № 100 P. 1161–1168.
101. Kang, M. K. Interplay between polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and metabolic syndrome in determining the risk of ischemic stroke in Koreans / M.K. Kang ,O.J. Kim, Y.J. Jeon, et al. // *Journal of Neurology Science*. – 2014. - № 344(1-2). – P. 55-59.
102. Karaca, M. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension / M. Karaca, E. Coban, S. Ozdem, et al. // *Medical Science Monitor*. – 2014. - № 20. – P. 78-82.
103. Karlsson, J. β 1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to β 1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension / J. Karlsson, L. Lind, P. Hallberg, et al. // *Clinical Cardiology*. – 2004. - № 27. – P. 347–350.

104. Kawashima, S. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis / S. Kawashima, M. Yokoyama // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. - 2004. - № 24. – P. 998-1005.
105. Kayima, J. Association of genetic variation with blood pressure traits among East Africans / J. Kayima, J. Liang, Y. Natanzon, et al. // Clinical Genetics. – 2017. - № 92(5). – P. 487-494.
106. Kikuya, M. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama study /M. Kikuya, K. Sugimoto, T. Katsuya, et al. // Hypertension Research. – 2003. - № 26(2). – P. 141-145.
107. Kim, K.I. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients / K.I. Kim, J.H. Lee, H.J. Chang, et al. // Circulation. - 2008. - № 72. - P. 293-298.
108. Kim, B.J. Associations of plasma homocysteine levels with arterial stiffness in prehypertensive individuals / B.J. Kim, M. Seo, J.K. Huh, et al. // Clinical and Experimental Hypertension. – 2011. - № 33. – P. 411-417.
109. King, D.E. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension / D.E. King, B.M. Egan, A.G. Mainous, et al. // Journal of Clinical Hypertension. - 2004. - № 6. - P. 562-568.
110. Khanna, H.D. Oxidative stress in hypertension: association with antihypertensive treatment / H.D. Khanna, M.K. Sinha, S. Khanna, et al. // Indian Journal Physiological Pharmacology. - 2008. - № 52. – P. 283–287.
111. Kobayasi, R. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice / R. Kobayasi, E.H. Akamine, A.P. Davel, et al. // Journal Hypertension. - 2010. - № 28. – P. 2111- 2119.
112. Krum, H. Effect of endothelin-1 on endothelium vascular responsiveness in man / H. Krum, N. Cranswick, A-M. Pellizzer, et al. // Clinical Science. – 1998. - № 95. – P. 151–156.

113. Krum, H. The effect of an endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension / H. Krum, R.J. Viskoper, Y. Lacourciere, et al. // *New England Journal Medicine*. – 1998. - № 338. – P. 784–791.
114. Lai, W.K. Homocysteine-induced endothelial dysfunction / W.K. Lai, M.Y. Kan // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. - № 67(1). – P. 1-12.
115. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // *Circulation*. – 2003. - № 107. – P. 139–146.
116. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging / E.G. Lakatta // *Circulation*. – 2003. - № 107. – P. 490–497.
117. Lakoski, S.G. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults / S.G. Lakoski, D.M. Herrington, D.M. Siscovick, et al. // *American Medical Association*. – 2006. - № 4. – P. 346-349.
118. Lanzani, C. Role of the adducin family genes in human essential hypertension / C. Lanzani, L. Citterio, M. Jankaricova, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2005. - № 23(3). – P. 543-549.
119. Lee, H.A. Tissue-specific upregulation of angiotensin-converting enzyme 1 in spontaneously hypertensive rats through histone code modifications / H.A. Lee, H.M. Cho, D.Y. Lee, et al. // *Hypertension*. – 2012. - № 59. – P. 621–626.
120. Li, H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells / H. Li, A. Lewis, S. Brodsky, et al. // *Circulation*. – 2002г. - № 105. – P. 1037—1042.

121. Li, L. Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin A-NAD(P)H oxidase pathway in low renin hypertension / L. Li, G.D. Fink, S.W. Watts, et al. // *Circulation*. – 2003. - № 107. – P. 1053–1058.
122. Li, Y. Angiotensin type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention / Y. Li, F. Chen, X. Zhang, et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. - № 8(6). – P. 7350-7357.
123. Lim, U. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey / U. Lim, P.A. Cassano // *American Journal of Epidemiology*. – 2002. - № 156. – P. 1105–1113.
124. Liu, H.H. C-reactive protein predicts the severity of coronary artery disease beyond low-density lipoprotein cholesterol / H.H. Liu, D. Zhao, C.S. Ma, et al. // *Angiology*. - 2012. - № 3. - P. 218-222.
125. Lobato, N.S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / N.S. Lobato, F.P. Filgueira, E.H. Akamine, et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2012. - № 45. – P. 392-400.
126. van der Loo, B. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging / B. van der Loo, R. Labugger, J.N. Skepper, et al. // *Journal of Experimental Medicine*. – 2000. - № 192. – P. 1731–1744.
127. López-Jaramillo, P. The role of environment and epigenetics in hypertension / P. López-Jaramillo, P.A. Camacho, L. Forero-Naranjo // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2013. - № 11. – P. 1455–1457.
128. Loscalzo, J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease / J. Loscalzo, D.E. Handy // *Pulmonary Circulation*. – 2014. - № 4. – P. 169–174.
129. Lytsy, P. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: the prospective investigation of the vasculature in

- Uppsala seniors / P. Lytsy, L. Lind, J. Sundstrom // Journal of Hypertension. – 2013. - № 31. – P. 197-213.
130. Maass, P.G. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly / P.G. Maass, A. Aydin, F.C. Luft, et al. // Nature Genetics. – 2015. - № 47. – P. 647–653.
131. Madamanchi, N.R. Oxidative stress and vascular disease / N.R. Madamanchi, A. Vendrov, M.S. Runge // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. - 2005. - № 25. – P. 29-38.
132. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // Hypertension. – 2005. - № 46. – P. 1118–1122.
133. Mallikethi-Reddy, S. Novel biomarkers with potential for cardiovascular risk reclassification / S. Mallikethi-Reddy, A. Briasoulis, E. Akintoye, et al // Biomarkers. – 2017. - № 22(3-4). – P. 189-199.
134. Mangge, H. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease / H. Mangge, K. Becker, D. Fuchs, et al. // World Journal of Cardiology. – 2014. - № 6. – P. 462–477.
135. Martínez-Rodríguez, N. Association of angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms with the risk of developing hypertension in Mexican individuals / N. Martínez-Rodríguez, C. Posadas-Romero, G. Cardoso, et al. // Journal Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2012. - № 13(1). – P. 133-140.
136. Marques, F.Z. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs / F.Z. Marques, A.E. Campain, M. Tomaszewski, et al. // Hypertension. – 2011. - № 58. – P. 1093–1098.
137. Mattace-Raso, F.U. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso, T.J. van der Cammen, I.M. van der Meer, et al. // Atherosclerosis. – 2004. - № 176. – P. 111–116.

138. McEniery, C.M. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study / C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery, et al. // *Hypertension*. – 2010. - № 56. – P. 36–43.
139. Mialet, P.J. β 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure / P.J. Mialet, D.A. Rathz, N.N. Petrashevskaya, et al. // *Nature Medicine*. – 2003. - № 9. – P. 1300–1305.
140. Millis, R.M. Epigenetics and hypertension / R.M. Millis // *Current Hypertension Reports*. – 2011. - № 13. – P. 21–28.
141. Mondry, A. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Lui, et al. // *BMC Nephrology*. – 2005. - № 6. – P. 1-11.
142. Montecucco, F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli, et al. // *Journal Nephrology*. – 2011. – № 24. – P. 23- 34.
143. Monticone, S. Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling / S. Monticone, T. Else, P. Mulatero, et al. // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. - № 399, - P. 311–320.
144. Mu, S. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension / S. Mu, T. Shimosawa, S. Ogura, et al. // *Nature Medicine*. – 2011. -№ 17. – P. 573–580.
145. Munroe, P.B. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study / P.B. Munroe, C. Wallace, M.Z. Xue, et al. // *Hypertension*. – 2006. - № 48. – P. 105–111.
146. Munzel, T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Post, et al. // *Annals of Medicine*. – 2008. - № 3. – P. 1–17.

147. Nappo, F. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins / F. Nappo, N. De Rosa, R. Marfella, et al. // Journal of the American Medical Associations. - 1999. - № 281. – P. 2113–2118.
148. Niskanen, L. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / L. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssönen, et al. //Hypertension. - 2004. - № 44. - P. 859-865.
149. Niu, W. Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects / W. Niu, Y. Qi // Hypertension Research. – 2010. - № 33(11). – P. 1137-1143.
150. Opocher, G. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas / G. Opocher, F. Schiavi // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. - № 24. – P. 943–956.
151. Padmanabhan, S. Genetic and molecular aspects of hypertension / S. Padmanabhan, M. Caulfield, A.F. Dominiczak // Circulation Research. – 2015. - № 116. – P. 937–959.
152. Pacher, R. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure / R. Pacher, B. Stanek, M. Hulsmann, et al. // Journal American College of Cardiology. – 1996. - № 27. – P. 633–641.
153. Pang, X. Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells / J. Liu, J. Zhao, J. Mao, et al. // Atherosclerosis. – 2014. - № 236. – P. 73–81.
154. Pang, X. Simvastatin inhibits homocysteine-induced CRP generation via interfering with the ROS-p38/ERK1/2 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells / X. Pang, J. Si, S. Xu, et all //Vascular Pharmacology. – 2017. - № 88. – P. 42-47.

155. Papatheodorou, L. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia / L. Papatheodorou, N. Weiss // *Antioxidant and Redox Signaling*. – 2007. - № 9(11). – P. 1941-1958.
156. Parchwani, D.N. Analysis of association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C gene polymorphism with essential hypertension / D.N. Parchwani, D.D. Patel, J. Rawtani, et al. // *Indian Journal Clinical Biochemistry*. – 2018. - № 33(1). – P. 53-60.
157. Park, S.J. Endothelin-1 releases endothelium-derived endoperoxides and thromboxane A2 in porcine coronary arteries with regenerated endothelium / S.J. Park, J.J. Lee, P.M. Vanhoutte // *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. – 1999. - № 10. – P. 872-878.
158. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation*. – 2000. - № 102. – P. 2165–2168.
159. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri, J.S. Cheng, J.T. Willerson, et al. // *Circulation*. – 2001. - № 103. – P. 2531–2534.
160. Patel, R.S. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity / R.S. Patel, I. Al Mheid, A.A. Morris, et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. - № 218. – P. 90–95.
161. Pathare, G. A molecular update on pseudohypoaldosteronism type II / G. Pathare, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels, et al. // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2013. - № 305. – P. 1513–1520.
162. Pauletto, P. Inflammation and hypertension: the search for a link / P. Pauletto, M. Rattazzi // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. - № 21. – P. 850-853.
163. Pei, F. Differential expression and DNA methylation of angiotensin type 1A receptors in vascular tissues during genetic hypertension

- development / F. Pei, X. Wang, R. Yue, et al. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2015. - № 402. – P. 1–8.
164. Pereira, A.C. Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes / A.C. Pereira, G.F. Mota, R.S. Cunha, et al. // *Hypertension*. – 2003. - № 41(1). – P. 25-30.
 165. Perticone, F. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension / F. Perticone, R. Maio, A. Sciacqua, et al. // *Diabetes*. – 2008. - № 57. – P. 167–171.
 166. Petrak, O. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension / O. Petrak, J. Widimsky, T. Zelinka, et al. // *Physiological research*. – 2006. - № 55. - P. 597-602.
 167. Pietri, P. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension / P. Pietri, G. Vyssoulis, C. Vlachopoulos, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2006. - № 24. – P. 2231-2238.
 168. Pinto-Sietsma, S.-J. A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: Fact or fiction? / S.-J. Pinto-Sietsma, M. Paul// *Kidney International*. – 1998. - № 67. - P. 115–121.
 169. Pollock, D.M. Endothelin, angiotensin, and oxidative stress in hypertension / D.M. Pollock // *Hypertension*. – 2005. - № 45. – P. 477-480.
 170. Portrat, S. Deletion hybrid genes, due to unequal crossing over between CYP11B1 (11 β -hydroxylase) and CYP11B2 (aldosterone synthase) cause steroid 11 β -hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia / S. Portrat, P. Mulatero, K.M. Curnow, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. - № 86. – P. 3197–3201.
 171. Quere, I. Effects of homocysteine on acetylcholine- and adenosine-induced vasodilation of pancreatic vascular bed in rats / I. Quere, D. Hillaire-Buys, J. Brunschwig, et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 1997. - № 122. – P. 351–357.

172. Quyyumi, A.A. Endothelial dysfunction and hypertension: cause or effect? / A.A. Quyyumi, R.S. Patel // *Hypertension*. – 2010. - № 55. – P. 1092-1094.
173. Rafestin-Oblin, M.E. The severe form of hypertension caused by the activating S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related / M.E. Rafestin-Oblin, A. Souque, B. Bocchi, et al. // *Endocrinology*. – 2003. - № 144. – P. 528–533.
174. Raftopoulos, L. Epigenetics, the missing link in hypertension / L. Raftopoulos, V. Katsi, T. Makris, et al. // *Life Sciences*. – 2015. - № 129. – P. 22–26.
175. Rajagopalan, S. Role for endothelin-1 in angiotensin II-mediated hypertension / S. Rajagopalan, J. B. Laursen, A. Borthayre, et al. // *Hypertension*. – 1997. - № 30. – P. 29–34.
176. Rau, T. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment / T. Rau, R. Heide, K. Bergmann, et al. // *Pharmacogenetics*. – 2002. - № 12. – P. 465–472.
177. Rautureau, Y. Inducible human endothelin-1 overexpression in endothelium raises blood pressure via endothelin type A receptors / Y. Rautureau, S.C. Coelho, J.C. Fraulob-Aquino, et al. // *Hypertension*. – 2015. - № 66(2). – P. 347-355.
178. Ridker, P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease / P.M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer, et al. // *Circulation*. – 1998. - № 97. – P. 425-428.
179. Rivière, G. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation / G. Rivière, D. Lienhard, T. Andrieu, et al. // *Epigenetics*. – 2011. - № 6. – P. 478–489.
180. Rodrigo, R. Relationship between oxidative stress and essential hypertension / R. Rodrigo, H. Prat, W. Passalacqua, et al. // *Hypertension Research*. – 2007. - № 12. – P. 12-23.

181. Rodrigo, R. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension / R. Rodrigo, W. Passalacqua, J. Araya, et al. // *Journal Cardiovascular Pharmacology*. – 2003. - № 42. – P. 453–461.
182. Roselló-Lletí, E. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension / E. Roselló-Lletí, M. Rivera, L. Martínez-Dolz, et al. // *American Journal of Hypertension*. - 2009. - № 22. - P. 444-450.
183. Rudic, R.D. Nitric oxide in endothelial dysfunction and vascular remodeling: Clinical correlates and experimental links / R.D. Rudic, W.C. Sessa // *American Journal Human Genetics*. – 1999. - № 64. – P. 673–677.
184. Sachidanandam, R. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms / R. Sachidanandam, D. Weissman, S.C. Schmidt, et al. // *Nature*. – 2001. - № 409. – P. 928–933.
185. Sainani, G.S. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension / G.S. Sainani, V.G. Maru // *Journal of The Association of Physicians of India*. – 2004. - № 52. – P. 966-969.
186. Saito, M. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors / M. Saito, T. Ishimitsu, J. Minami, et al. // *Atherosclerosis*. - 2003. - № 16. - P.73-79.
187. Salomaa, V. Genetics of blood pressure / V. Salomaa // *Duodecim*. – 2014. - № 130(11). – P. 1099-1107.
188. Salvi, E. Genome-wide and gene-based meta-analyses identify novel loci influencing blood pressure response to hydrochlorothiazide / E. Salvi, Z. Wang, F. Rizzi, et al. // *Hypertension*. – 2017. - № 69. – P. 51–59.
189. Sander, K. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study / K. Sander, C.S. Horn, C. Briesenick, et al. // *Stroke*. - 2007. - № 3. - P. 2881 – 2886.

190. Savoia, C. Inflammation in hypertension /C. Savoia, E.L. Schiffrin // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2006. - № 15. – P. 152-158.
191. Schiffrin, E.L. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension / E.L. Schiffrin // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2001. - № 38. – P. 3-6.
192. Schiffrin, E.L. Role of endothelin-1 in hypertension / E.L. Schiffrin // Hypertension. – 1999 - № 34. – P. 876-881.
193. Schlaich, M.P. Impaired l-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects / M.P. Schlaich, M.M. Parnell, B.A. Ahlers, et al. // Circulation. – 2004. - № 110. – P. 3680-3686.
194. Schaffer, A. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study / A. Schaffer, M. Verdoia, E. Cassetti, et al. // Thrombosis Reseach. – 2014. - № 134. – P. 288–293.
195. Schnabel, R. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection / R. Schnabel, M.G. Larson, J. Dupuis, et al. // Hypertension. -2008. - № 51. - P.1651-1657.
196. Schneider, M.P. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension / M.P. Schneider, K.F. Hilgers, A.U. Klingbeil, et al. // American Journal Hypertension. - 2000. - № 13. -P. 579-585.
197. Scholl, U.I. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism / U.I. Scholl, G. Goh, G. Stolting, et al. // Nature Genetics. – 2013. № 45. – P. 1050–1054.
198. Sesso, H.D. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women / H.D. Sesso, L. Wang, J. E. Buring, et al. // Hypertension. – 2007. - № 49. – P. 304-310.

199. Sesso, H.D. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, N. Rifai, et al. // Journal American Medical Association. – 2003. - № 290. – P. 2945–2951.
200. Sesso, H.D. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men / H.D. Sesso, M.C. Jiménez, L. Wang, et al // Journal of the American Heart Associations. – 2015. - № 4(9). - e001802.
201. Shahin, M.H. Genome-wide prioritization and transcriptomics reveal novel signatures associated with thiazide diuretics blood pressure response / M.H. Shahin, A.C. Sá, A. Webb, et al //Circulations. Cardiovascular Genetics. – 2017. - № 10(1). - e001404.
202. Sheng, L. Plasma homocysteine levels are independently associated with alterations of large artery stiffness in men but not in women / L. Sheng, C. Wu, Y.Y. Bai, et al // Journal of Geriatric Cardiology. – 2015. - № 12(3). – P. 251-256.
203. Shimbo, D. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis / D. Shimbo, P. Muntner, D. Mann, et al. // Hypertension. – 2010. - № 55. – P. 1210–1216.
204. Shreenivas, S. The role of endothelin-1 in human hypertension / S. Shreenivas, S. Oparil // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2007. - № 37 – P. 157-178.
205. Silva, B.R. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension / B.R. Silva, L. Pernomian, L.M. Bendhack // Frontiers in Physiology. – 2012. - № 23. – P. 23-34.
206. Smolarek, I. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension / I. Smolarek, E. Wyszko, A.M. Barciszewska, et al. // Medical Science Monitor Basic Research. – 2010. - № 16. – P. 149–155.
207. Stanković, A. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and miR-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypoechoic carotid plaques / A. Stanković, A.

- Kolaković, M. Živković, et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. - № 248. - P. 132-139.
208. Stefanadi, E. Inflammatory markers in essential hypertension: potential clinical implications / E. Stefanadi, D. Tousoulis, E.S., et al. // *Current Vascular Pharmacology*. - 2010. - № 4. – P. 65-71.
209. Su, S. Angiotensin II type I receptor gene and myocardial infarction: tagging SNPs and haplotype based association study. The Beijing atherosclerosis study / S. Su, J. Chen, J. Zhao, et al. // *Pharmacogenetics*. – 2004. - №14(10). – P. 673-681.
210. Sundström, J. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study / J. Sundström, L. Sullivan, R.B. D'Agostino, et al. // *Hypertension*. – 2003. - № 6. – P. 1100-1105.
211. Toka, O. Clinical effects of phosphodiesterase 3A mutations in inherited hypertension with brachydactyly / O. Toka, J. Tank, C. Schächterle, et al. // *Hypertension*. – 2015. - № 66. – P. 800–808.
212. Tong, Y. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis / Y. Tong, X. Yin, Z. Wang, et al // *Gene*. – 2013. - № 517(2). – P. 218-223.
213. Torun, D. Increased inflammatory markers are associated with obesity and not with target organ damage in newly diagnosed untreated essential hypertensive patients / D. Torun, R. Ozelsancak, F. Yiğit, et al. // *Clinical and Experimental Hypertension*. - 2012. - № 3. - P.171-175.
214. Torzewski, M. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski, C. Rist, R.F. Mortensen, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2000. - № 20. – P. 2094–2099.

215. Touyz, R.M. Role of endothelin in human hypertension / R.M. Touyz, E.L. Schiffrin // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. - 2003. - № 81. - P. 533-541.
216. Trott, D.W. Inflammation as a mediator of arterial ageing / D.W. Trott, P.J. Fadel // Experimental Physiology. - 2019. - № 104(10). – P. 1455-1471.
217. Tsounis, D. Inflammation markers in essential hypertension / D. Tsounis, G. Bouras, G. Giannopoulos, et al. // Medical Chemistry. – 2014. - № 10(7). – P. 672-681.
218. Turak, O. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension / O. Turak, F. Ozcan, D. Tok, et al. // Journal Clinical of Hypertension. - 2013. - № 1. - P. 7-13.
219. Vallance, P. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance / P. Vallance, N. Chan // Heart. - 2001. - № 85. – P. 342–350.
220. Vaziri, N.D. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension / N.D. Vaziri // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2008. - № 1. – P. 1-10.
221. Veeranna, V. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk / V. Veeranna, S.K. Zalawadiya, A. Niraj, et al. // Journal American College of Cardiology. – 2011. - № 58. – P. 1025–1033.
222. Venugopal, S.K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna, et al. // Circulation. – 2002. - № 106. – P. 1439–1441.
223. Versari, D. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis, et al. // British Journal of Pharmacology. – 2009. - № 157. – P. 527–536.
224. Viridis, A. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension / A. Viridis, L. Ghiadoni, H. Cardinal, et

- al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. - № 4. – P. 45-57.
225. Viridis, A. Effect of hyperhomocystinemia and hypertension on endothelial function in methylenetetrahydrofolate reductase-deficient mice / A. Viridis, M. Iglarz, M.F. Neves, et al. // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2003. - № 23. – P. 1352–1357.
 226. Viridis, A. Endothelial function assessment in complicated hypertension / A. Viridis, L. Ghiadoni, D. Versari, et al. // Current Pharmaceutical Design. - 2008. - № 14. - P. 1761-1770.
 227. Viridis, A. Hyperhomocyst(e)inemia: is a novel risk factor in hypertension? / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Salvetti, et al. // Journal of Nephrology. – 2002. - № 15. – P. 414–421.
 228. Wang, L. Genetic variants in the renin–angiotensin system and blood pressure reactions to the cold pressor test / L.Wang, L. Hou, H. Li, et al. // Journal of Hypertension. – 2010. - № 28 (12). – P. 2422-2428.
 229. Wang, M. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall / M. Wang, J. Zhang, L.Q. Jiang, et al. // Hypertension. – 2007. - № 50. – P. 219–227.
 230. Watson, T. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension / T. Watson, P.K. Goon, G.Y. Lip // Antioxidant and Redox Signaling. – 2008. - № 6. – P. 1079-1088.
 231. Welander, J. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas / J. Welander, P. Söderkvist, O. Gimm // Endocrine-Related Cancer. – 2011. - № 18. – P. 253–276.
 232. Willerson, J.T. Inflammation as a cardiovascular risk factor / J.T. Willerson, P.M. Ridker // Circulation. – 2004. - № 109. – P. 1102-1110.
 233. Williams, R.R. Genetic basis of familial dyslipidemia and hypertension: 15-year results from Utah / R.R. Williams, S.C. Hunt, P.N.

- Hopkins, et al. // American Journal of Hypertension. – 1993. -№ 6. – P. 319–327.
234. Wilson, F.H. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases / F.H. Wilson, S. Disse-Nicodème, K.A. Choate, et al. // Science. - 2001. - № 293. – P. 1107–1112.
235. Wise, I.A. Epigenetic modifications in essential hypertension / I.A. Wise, F.J. Charchar // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. № 17. - P. 451.
236. Woo, K.S. Hyperhomocystinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans / K.S. Woo, P. Chook, Y.I. Lolin, et al. // Circulation. – 1997. - № 96. – P. 2542– 2544.
237. Xie, R. Homocysteine induces procoagulant activity of red blood cells via phosphatidylserine exposure and microparticles generation / R. Xie, D. Jia, C. Gao, et al. // Amino Acids. – 2014. - № 46. – P. 1997–2004.
238. Yang, X. Genome-wide linkage and regional association study of blood pressure response to the cold pressor test in Han Chinese: the genetic epidemiology network of salt sensitivity study / X. Yang, D. Gu, J. He, et all //Circulation. Cardiovascular Genetics. – 2014. - № 7(4). – P. 521-528.
239. Yasmin, C. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals / C. Yasmin, C.M. McEniery, S. Wallace, et al. // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. - 2004. – № 24. - P. - 969-974.
240. Yasunari, K. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein / K. Yasunari, K. Maeda, M. Nakamura, et al. // Hypertension. – 2002. - № 39:7 – P. 777-780.
241. Yin, C. Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis / C. Yin, W. Gu, Y. Gao // Clinical and Experimental Hypertension. – 2017. - № 39(6). – P. 562-569.

242. Yip, H.K. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty / H.K. Yip, C.J. Wu, H.W. Chang, et al. // *Chest*. – 2005. - № 127. – P. 1491–1497.
243. Yoo, Y. H. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke / Y.H. Yoo, S.C. Lee // *Atherosclerosis*. – 2001. - № 2. – P. 425 – 430.
244. Zeltner, R. G-protein beta(3) subunit gene (GNB3) 825T allele is associated with enhanced renal perfusion in early hypertension / R. Zeltner, C. Delles, M. Schneider, et al. // *Hypertension*. – 2001. - № 37(3). P. 882-886.
245. Zhang, M. Association of hypertension with coexistence of abnormal metabolism and inflammation and endothelial dysfunction / M. Zhang, G. Wang, A. Wang, et al. // *Blood Pressure*. -2013. - № 3. – P. 151-157.
246. Zhang, X. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production / X. Zhang, H. Li, H. Jin, et al. // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2000. - № 279. – P. 671–678.
247. Zhang, S. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study / S. Zhang, B. Yong-Yi, L.M. Luo, et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2014. - № 11. – P. 32–38.
248. Zimarino, M. Awake blood pressure variability, inflammatory markers and target organ damage in newly diagnosed hypertension / M. Zimarino, G. Renda, M. Zurro, et al. // *Hypertension Research*. - 2008. - № 12. - P. 2137-2146.
249. Zoccali, C. Urinary and plasma endothelin 1 in essential hypertension and in hypertension secondary to renoparenchymal disease / C. Zoccali, D. Leonardis, S. Parlongo, et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1995. - № 10. – P. 1320-1323.
250. Zotova, T.Y. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (ACE, AGTR1, and AGT) and gene ITGB3 in patients with arterial

hypertension in combination with metabolic syndrome / T.Y. Zotova, A.P. Kubanova, M.M. Azova, et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2016. - № 161(3). – P. 334-338.