

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Аляутдинова Ирина Анисимовна

**ИЗУЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ
КАЛЬЦИЯ У СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 - Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Орлова Наталья Васильевна

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Патогенез формирования артериальной гипертонии у солечувствительных больных.....	13
1.1.1. Изучение факторов, обуславливающих солечувствительную артериальную гипертонию.....	13
1.1.2. Патогенетические аспекты развития солечувствительной артериальной гипертонии.....	16
1.1.3. Особенности солечувствительной артериальной гипертонии	18
1.2. Генетические аспекты артериальной гипертонии.....	20
1.2.1. Изучение генетических маркеров артериальной гипертонии.....	20
1.2.2. Генетическая обусловленность солечувствительной артериальной гипертонии.....	28
1.2.3. Генетическая обусловленность эффективности гипотензивной терапии	31
1.3. Гипотензивная терапия у солечувствительных больных.....	35
1.3.1. Изучение эффективности гипотензивной терапии у солечувствительных больных.....	35
1.3.2. Гипотензивные эффекты антагонистов кальция	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Материалы исследования.....	42
2.2. Клиническая характеристика больных.....	43
2.3. Дизайн исследования	44
2.4. Методы исследования.....	46
2.4.1. Общеклиническое обследование.....	47
2.4.2. Определение уровня потребления соли	47
2.4.3. Определение порога вкусовой чувствительности.....	47
2.4.4. Определение солечувствительности	48

2.4.5. Функциональные методы исследования.....	48
2.4.6. Генетическое исследование.....	52
2.4.7. Статистическая обработка результатов.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Изучение особенностей питания, ожирения и артериальной гипертонии в г. Москве по данным анкетирования.....	56
3.2. Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных артериальной гипертонией.....	58
3.3. Гендерные особенности солечувствительности и задержки жидкости у пациентов на диете с различным содержанием соли	61
3.4. Изучение суточной вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью.....	68
3.5. Изучение эффективности амлодипина у пациентов с различной солечувствительностью.....	71
3.6. Изучение ассоциации генетических полиморфизмов с солечувствительной артериальной гипертонией	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	108
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия является самым частым проявлением сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) как во всём мире, так и в Российской популяции [18, 100]. Это наглядно демонстрируют многочисленные исследования, в том числе эпидемиологическое исследование ЭССЕ РФ - 2012 (Эпидемиология Сердечно - Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), в котором анализируется распространённость самой АГ и факторов риска ССЗ, к которым относятся низкая физическая активность, ожирение, нарушение липидного обмена, избыточное употребление поваренной соли, курение, чрезмерное употребление алкоголя [11, 42, 62].

Значимым фактором риска развития АГ является избыточное потребление поваренной соли (ИППС) [17]. Данные эпидемиологических исследований показывают связь избыточного потребления поваренной соли и повышенного риска смерти от ССЗ, даже при относительно невысоких показателях АД [49, 71, 175]. Снижение потребления соли у больных АГ приводит к снижению САД на 4 - 5 мм рт. ст. Потребление поваренной соли часто превышает необходимое для жизнедеятельности количество и составляет 10 - 15 г/сут., при этом недостаточно потребляется пища, богатая содержанием калия (фрукты, овощи) [6, 11, 23, 42]. На «солевые» пристрастия могут оказывать влияние территориальные и национальные особенности, а также употребление продуктов быстрого приготовления, содержащих большое количество поваренной соли, в связи с чем, порог солевой чувствительности может меняться на более высокий [29, 55]. Однако ИППС не у всех пациентов приводит к повышению артериального давления. Пациентов с артериальной гипертензией отвечающих на избыточное потребление хлорида натрия повышением артериального давления определяют как солечувствительных [201, 202].

При «солечувствительной гипертензии» («salt - sensitive hypertension») средние значения артериального давления колеблются на 5% и более в меньшую или большую сторону в ответ на разное количество потребляемой соли.

Считается, что на развитие солечувствительности могут оказывать влияние такие факторы, как снижение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, низкий уровень предсердного натрий - уретического пептида и калликреина, снижение концентрации эндотелина и оксида азота, синтеза вазодилаторных простагландинов в почках и уменьшение продукции допамина при дефекте внутрипочечной допаминергической системы. На солечувствительность могут влиять и другие факторы: активация симпатической нервной системы и стимуляция адренергических рецепторов, нарушение внутриклеточного ионного транспорта, инсулинорезистентность. Так же, в развитии солечувствительности важную роль играют наследственная предрасположенность, раса, пол и возраст. В связи с этим изучается взаимосвязь полиморфизмов генов с развитием солечувствительной АГ. Однако на сегодняшний день данные исследований по генетической предрасположенности имеют противоречивый характер [44, 139, 157, 201, 202]. Это связано с небольшими выборками в исследованиях, а так же различиями по расовой принадлежности и возрастной категории пациентов. Несмотря на многочисленные исследования механизмов солечувствительной гипертензии и выявленную взаимосвязь с половой принадлежностью пациентов, механизмы гендерных различий солечувствительности остаются до конца не изученными.

Направление современной медицины ориентировано в сторону персонафицированной терапии. В связи с этим, учитывая особенности механизмов развития солечувствительной гипертензии, целесообразно изучение эффективности различных групп гипотензивных препаратов. Имеющиеся данные исследований подтверждают эффективность

диуретиков. Данные об эффективности антагонистов кальциевых каналов, бета - блокаторов и ингибиторов АПФ у солечувствительных пациентов по результатам различных исследований противоречивы. Антагонисты кальция (АК) являются группой с мощным гипотензивным эффектом, как в моно, так и в комбинированной терапии [23, 155, 204, 205]. В соответствие с этим, целесообразно изучение эффективности данного класса препаратов у пациентов с солечувствительной гипертензией с учетом гендерных и наследственных особенностей.

Степень разработанности темы

Данные клинических исследований, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом, свидетельствуют о негативной роли избыточного потребления соли в развитии артериальной гипертензии. Выделяют солечувствительных пациентов, отвечающих гипертензивными реакциями на прием хлорида натрия. Проводятся исследования по изучению особенностей течения артериальной гипертензии у солечувствительных больных. Изучение эффективности гипотензивной терапии у солечувствительных больных артериальной гипертензией не включало исследование антагониста кальция амлодипина. Результаты генетической обусловленности солечувствительной гипертензии являются недостаточно изученными и противоречивыми.

Цель исследования

Изучить особенности артериальной гипертензии и оценить эффективность амлодипина у солечувствительных больных.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность употребления пищевой соли, ожирения и степень повышения артериального давления у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы.

2. Изучить порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и солечувствительность среди больных артериальной гипертонией.
3. Изучить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений
4. Изучить гендерные особенности развития солечувствительной артериальной гипертонии.
5. Изучить влияние терапии амлодипином на показатели офисного артериального давления, суточного мониторирования артериального давления, биоимпедансметрии у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.
6. Изучить генетический статус солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна

1. Впервые изучена частота употребления солесодержащих продуктов среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы и выявлена высокая распространенность употребления солесодержащих продуктов, низкая информированность пациентов о повышенном содержании соли в продуктах и ее негативной роли в развитии артериальной гипертонии.
2. Впервые изучена и определена распространенность высокого порога вкусовой чувствительности среди пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений, которая составила 43%.
3. Впервые изучены особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений с

различной солечувствительностью и выявлены более выраженные изменения суточной вариабельности артериального давления и скоростных показателей артериального давления у солечувствительных пациентов.

4. Впервые изучены гендерные различия в развитии артериальной гипертонии у солечувствительных пациентов и выявлена более выраженная задержка жидкости на солевой нагрузке и более высокая суточная вариабельность артериального давления у женщин, у мужчин - преобладание изменений скоростных показателей артериального давления.

5. Впервые оценена монотерапия антагонистом кальция амлодипином у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений и выявлена эффективность амлодипина у солечувствительных пациентов.

6. Впервые изучены полиморфизмы генов *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR1 (A1166C)*, *AGTR2 (G1675A)*, *ADD1 (G1378T)*, *CYP11B2 (C344T)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)*, *NOS3 (G894T)* у солечувствительных больных и определены гены, ассоциированные с развитием артериальной гипертонии у пациентов с различной солечувствительностью и эффективностью терапии амлодипином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлено высокое распространение употребления полуфабрикатов, фастфуда и других продуктов, содержащих избыточное количество соли, среди пациентов с артериальной гипертонией. Выявлена низкая информированность пациентов о наличии избыточного содержания соли в этих продуктах. Полученные данные обосновывают необходимость расширения информированности населения о вреде соли и о солесодержащих продуктах с целью профилактики артериальной гипертонии. Проведенное обследование пациентов выявило высокий процент солечувствительных больных АГ и особенности течения заболевания. Проведенное исследование выявило эффективность

монотерапии амлодипином у солечувствительных больных АГ с низким риском ССО, что позволяет повысить эффективность лечения этих пациентов. Выявленные полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием солечувствительной артериальной гипертензии, позволяют персонифицировать профилактические мероприятия и лечение пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Сформулированы цель и задачи исследования. Разработан дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964), который отражен в протоколе и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. У 1422 человек, обратившихся в поликлинику, проведено изучение особенностей питания. Полученные данные систематизированы и статистически обработаны. Объектом исследования являлись пациенты артериальной гипертензией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений. Определен уровень потребления соли при помощи опросника «Charlton: Salt Screener», определен порог вкусовой чувствительности - методом R.J. Henkin, определена солечувствительность - по методу Weinberger M.H. Использованы общеклинические, лабораторные и функциональные методы исследования (ЭКГ, СМАД, ЭХО КГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, определение скорости распространения пульсовой волны, определение центрального артериального давления. Проводилось определение полиморфизмов генов: *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR1 (A1166C)*, *AGTR2 (G1675A)*, *ADD1 (G1378T)*, *CYP11B2 (C344T)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)*, *NOS3 (G894T)*. Результаты исследования были статистически обработаны, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Положения, выдвигаемые на защиту

1. Среди пациентов с артериальной гипертонией в г. Москве широко распространено употребление соленых продуктов, полуфабрикатов, фастфуда. Выявлена низкая информированность пациентов о повышенном содержании соли в этих продуктах.
2. Среди пациентов с АГ с низким риском ССО 43 % имеют высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.
3. Артериальная гипертония солечувствительных пациентов характеризуется высокой суточной вариабельностью АД, нарушением циркадного ритма.
4. Солечувствительная гипертония имеет гендерные особенности: у женщин преобладает низкий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. У солечувствительных женщин на солевой нагрузке определяется более выраженная задержка жидкости, выше суточная вариабельность систолического и диастолического АД. У солечувствительных мужчин преобладает недостаточное ночное снижение систолического и диастолического АД, более высокая скорость и величина утреннего подъема АД.
5. Антагонист кальция амлодипин эффективен в монотерапии у солечувствительных пациентов АГ с низким риском ССО.
6. Артериальная гипертония, феномен солечувствительности и эффективность амлодипина генетически детерминированы по генам *AGT* (*T704C*), *AGT*(*C521T*), *AGTR2* (*G1675A*), *GNB3*(*C825T*), *NOS3* (*T786C*), *NOS3* (*G894T*).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертационных работ.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в обследовании, лечении пациентов и проведении школ здоровья в ГП № 66 г. Москвы и в учебно - педагогическом процессе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 219 ссылок на 67 отечественных и 152 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 25 рисунками.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется достаточностью изучаемой выборки, соблюдением дизайна, объёмом проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использованием положений доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, однофакторного анализа. Проверка первичной документации подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической терапии лечебного факультета и кафедры

факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 26 июня 2018 года (протокол заседания №17).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены: «VII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2014 г.: от науки к практике», конференции молодых врачей - исследователей "Профилактика и лечение сердечно - сосудистых заболеваний" 2015 – 2018 гг., Научно - практическая конференция с международным участием «Профилактика 2015», Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии. Москва 2016 – 2018 гг., «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016 г.».

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно были определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература, проведен набор и обследование пациентов в соответствии с задачами исследования. Автором лично определялся уровень потребления соли при помощи опросника «Charlton: Salt Screener», порог вкусовой чувствительности методом R.J. Henkin, солечувствительность по методу Weinberger M.H., проводилось суточное мониторирование артериального давления, электрокардиографическое исследование, исследование скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального артериального давления, биоимпедансметрия. Весь материал, представленный в диссертации, был обобщен, проанализирован, статистически обработан и описан автором. Лично автором были подготовлены научные публикации по теме работы, написаны и оформлены материалы диссертационного исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенез формирования солечувствительной артериальной гипертонии

1.1.1. Изучение факторов, обуславливающих солечувствительную артериальную гипертонию

Болезни системы кровообращения, как в Российской Федерации, так и во всем мире остаются самыми частыми причинами смертности населения. Одним из значимых факторов сердечно - сосудистых заболеваний является артериальная гипертония [10, 16, 62].

АГ мультифакторная патология, в основе которой лежат факторы риска (ФР): ожирение (ОЖ), гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем и избыточное потребление поваренной соли (ИППС), а так же генетическая предрасположенность [1, 11, 18].

ИППС играет значимую роль в патогенетических механизмах развития АГ. Около 20% людей с нормальным АД обладают высокой чувствительностью к соли; среди пациентов с АГ – этот показатель составляет более 50% [17, 49]. Употребление солёной пищи, особенно в сочетании с другими факторами, приводит к снижению чувствительности вкусовых рецепторов и, соответственно, к повышению порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), что, в свою очередь требует дополнительного досаливания для улучшения вкуса пищи. В связи с этим выявляются люди с разным порогом вкусовой чувствительности (высоким, средним и низким) к поваренной соли. В российских исследованиях высокий ПВЧПС у больных АГ выявлен у 52% больных АГ, среди здоровых лиц — в 22% случаев [26, 29, 44, 49, 203].

Чрезмерное поступление соли в организм запускает целый каскад химических реакций в сосудистом русле, в результате которого повышается АД [23, 75, 106]. Однако известно, что не у всех пациентов с

ИППС развивается АГ. В проведенных экспериментах в ответ на солевую нагрузку повышение АД наблюдалось лишь у 30—56% больных АГ, остальные не отвечали повышением АД на солевую нагрузку [79, 188, 193]. Понятие «солечувствительная гипертензия» - является феноменом, механизмы которого до сих пор остаются до конца не изученными. С формированием солечувствительности связывают наследственный фактор, расу, пол и возраст. Солечувствительная АГ чаще встречается среди негроидной расы. Исследования выявили среди афроамериканцев с АГ 73% солечувствительных, среди европеоидной расы с АГ - 56% [203, 204].

Данные эпидемиологических исследований показывают связь избыточного потребления поваренной соли с повышенным риском смертности от ССЗ, даже при относительно невысоких показателях АД [152]. Исследование Intersalt с участием 10 079 человек в 52 центрах 32 стран выявило, что каждые дополнительные 0,6 г натрия приводят к увеличению САД на 0,9 мм рт.ст., в то время как снижение потребления натрия до уровня менее 6 г снижает смертность от ССЗ на 16%, риск острого нарушения мозгового кровообращения - на 23% [127]. Результаты исследования DASH с участием 412 добровольцев выявило, что соблюдение низкосолевой диеты в течение месяца сопровождалось снижением диастолического и систолического АД [103]. Исследование TONE с участием 975 больных АГ пожилого возраста так же выявило более высокую эффективность гипотензивных препаратов на фоне низкосолевой и низкокалорийной диеты [211].

Влияние пола изучено меньше. Почти все эпидемиологические исследования показывают, что потребление соли у мужчин больше, чем у женщин. Этот факт объясняют большим потреблением пищи, что суммарно увеличивает количество потребляемой соли [44, 59].

Проведенный метаанализ GenSalt показал, что у женщин отмечают значительный коэффициент регрессии АД на экскрецию соли по сравнению с таковым у мужчин [139]. В исследованиях, включавших лиц с

нормальным АД, с использованием модели умеренного снижения потребления соли показано, что женщины более чувствительны к соли, чем мужчины [112, 157].

У пожилых пациентов отмечается повышенное потребление соли. В то же время натрийуретическая активность у пожилых людей снижается, следствием чего, является задержка натрия в организме, приводящая к росту активности РААС и повышению АД. Исследования подтверждают влияние возраста на солечувствительность [141, 172, 186, 188, 201, 202]. Исследование Intersalt выявило, что взаимосвязь между повышением АД и потреблением натрия, увеличивается с возрастом и более выражена в популяциях с ИППС. Повышенная солечувствительность пожилых определяет, в первую очередь, повышение САД [127, 170].

В постменопаузе у женщин наблюдается склонность к развитию АГ, при повышенном потреблении натрия отмечается задержка жидкости с формированием отечности лица и рук, возникают гипертензивные кризы водно - солевого типа. Все это свидетельствует о развитии солечувствительности в постменопаузальном периоде. Эти процессы обусловлены изменением гормонального статуса и снижением уровня эстрогенов. Эстрогены, активно участвуют в регуляции АД, блокируют кальциевые каналы, воздействуют на специфические рецепторы сосудистой стенки, оказывают вазодилатирующий эффект. Снижение эстрогенов приводит к задержке натрия, нарушению баланса между оксидом азота и ангиотензином II, нарушению центральной гемодинамики и повышению сосудистого тонуса, и, как следствие, развитию АГ [121]. Прогестерон обладает анти альдостероновым эффектом, снижает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, обладает так же вазодилатирующим эффектом. Возрастное снижение уровня тестостерона так же способствует развитию АГ [53, 67].

1.1.2. Патогенетические аспекты развития солечувствительной артериальной гипертонии

Основной функцией натрия является регуляция объема внеклеточной жидкости, регуляция осмотического давления, участие в проведении возбуждения в нервных и мышечных клетках, формирование щелочного резерва крови и транспорт ионов водорода. Количество натрия в организме зависит как от уровня потребления, так и от регулирующих систем: ренин - ангиотензин - альдостероновой системы, антидиуретического и предсердного натрийуретического гормонов. При нормальном функционировании систем, выведение натрия соответствует его поступлению, при увеличении потребления натрия, увеличивается его экскреция. В 1987 г. физиологом А. Guyton с коллегами было проведено ряд исследований, которые показали, что у больных АГ для выведения натрия и воды в таком же объеме, как и у здоровых людей необходимо большее давление, которое носит компенсаторный характер для поддержания нормального водно - электролитного баланса в организме [112]. Таким образом, для адекватного выведения натрия из организма, особенно при ИППС, необходимо более высокое АД. Это явление носит название «давление - натрийурез» и работает только при неповреждённых почках. Солечувствительная АГ может быть связана с нарушением баланса этого механизма [95, 106].

У больных солезависимой АГ происходит нарушение водно - электролитного баланса и наблюдается более высокий объём циркулирующей крови из - за неадекватной реабсорбции ионов натрия в канальцах почек, что стимулирует секрецию определённых пептидов (вазопрессин, окситоцин и др.) в гипоталамусе, а также мозгового натрийуретического пептида влияющих на натрийурез, ингибируя активность Na^+/K^+ - АТФазы [82, 104]. Это ведёт к увеличению выделения из организма воды и ионов натрия почками, задерживая при

этом их в артериях и артериолах. Так дигиталисоподобное действие пептидов способствует увеличению ионов кальция внутри клетки, повышая тем самым тонус гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что увеличивает сосудистое сопротивление, ведущее к эндотелиальной дисфункции [79, 83, 158].

ИППС активизирует и запускает сложный механизм, который ведёт к необратимым последствиям. Начинает усиливаться кровоток, что способствует возрастанию стресс нагрузки на эндотелий, происходит активация симпатической нервной системы и стимуляция адренергических рецепторов [79, 83, 102, 108, 111, 138, 158]. Считается, что на развитие солечувствительности могут оказывать влияние такие факторы, как снижение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, низкий уровень предсердного натрий - уретического пептида и калликреина, снижение концентрации эндотелина и оксида азота, уменьшение продукции допамина при дефекте внутрипочечной допаминергической системы и синтеза вазодилататорных простагландинов в почках. Кроме этого могут влиять и другие факторы: активация симпатической нервной системы и стимуляция адренергических рецепторов, инсулинорезистентность или нарушение внутриклеточного ионного транспорта [7, 105, 106, 124].

По исследованиям некоторых авторов повышенное потребление натрия ингибирует выработку предсердного натрийуретического пептида, который является физиологическим антагонистом РААС и антидиуретического гормона [102]. Он оказывает прямое влияние на надпочечники, снижая выработку альдостерона, который усиливает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, что ведёт к увеличению ОЦК в сосудах. Подавление предсердного натрийуретического фактора ведёт к снижению скорости клубочковой фильтрации. Нарушается стимуляция кининовой системы почек, обладающей вазодилатирующим эффектом [7, 138]. Кальций начинает

выходить из клеточных депо и активировать протеинкиназу С. Далее запускается механизм активации белков клеточного стресса и апоптоза (протеинкиназы p38 и p42/p44 экстрацеллюлярной сигнальной протеинкиназы). Происходит фосфорилирование факторов транскрипции ATF2, Elk1 (фактора транскрипции онкогенов) и AP1 (активирующего протеина). Повышается концентрация трансформирующего фактора роста β , активируются его рецепторы и внутриклеточные сигнальные молекулы Smad2 и Smad4, трансдуцирующие внеклеточные сигналы в ядро, где происходит транскрипция гена, усиливающего гипертрофию сосудистой стенки [13, 202, 203]. Так же ряд авторов полагают, что солечувствительность и, как следствие ИППС, является результатом нарушения функций эндотелия, вырабатывающего недостаточное количество эндогенного оксида азота, который является вазодилататором и влияет на натрийурез, в норме усиливающий его [79, 108, 158]. Есть данные, что высокосолева диета ведёт к снижению выработки оксида азота из-за врождённой неспособности регулировать этот процесс у солечувствительных больных АГ [108]. Главная роль эндотелия сосудов заключается в поддержании гомеостаза, он регулирует вазодилатирующую и вазоконстрикторную системы, синтез и ингибирование факторов пролиферации и фибринолиза, агрегацию тромбоцитов и выработку про- и противовоспалительных факторов [12]. Эндотелиальная дисфункция - это дисбаланс между этими системами, механизм которого до конца не известен [36, 109, 198]. По мнению некоторых авторов основными причинами нарушения баланса, являются факторы риска ССЗ, одним из которых является повышенное потребление поваренной соли [6, 21].

1.1.3. Особенности течения солечувствительной артериальной гипертонии

У солечувствительных пациентов, отвечающих повышением АД на 5 % и более на солевую нагрузку, в сравнении с солерезистентными, у

которых практически отсутствуют изменения АД на соль, определяется более высоким уровнем АД, а так же тенденция к развитию резистентной гипертонии. Увеличение АД солечувствительных пациентов АГ связывают с недостаточной вазодилатацией почечных сосудов и снижением активности РААС под действием натрия, и как следствие, снижение активности ренина плазмы [102]. У больных с солечувствительной АГ исследователи выявили нарушение вариабельности АД - склонность к нарушению циркадного ритма. Среди пациентов преобладают (51 %) "non - dipper", в то время как среди солерезистентных отсутствие ночного снижения АД отмечено только у 37% гипертоников. Изменение диеты в сторону снижения потребления натрия переводит солечувствительных гипертоников из "non - dipper" в "dipper" [4, 52]. У солечувствительных больных АГ чаще, чем у солерезистентных, нарушается диастолическая функция сердца, развивается гипертрофия левого желудочка, возрастает риск ОНМК (на 32% при сопутствующем ожирении), а так же риск смертности в 1,7 раз [61, 142, 204]. Увеличение потребления соли, независимо от повышенного АД, влияет на регуляцию гемодинамики: увеличивает жесткость артерий, увеличивает содержание жидкости во внеклеточном пространстве, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление, влияет на ремоделирование сосудов [161]. У солезависимых гипертоников так же отмечается снижение эндотелиальной активности: снижение эндотелина - 1, E - селектина и другие признаки эндотелиальной дисфункции [59, 108]. Однако не все исследования выявляют взаимосвязь между солечувствительностью и подъемом АД. В то же время при отсутствии ассоциации солечувствительности с АД в исследовании у мужчин выявлена взаимосвязь высокого ПВЧПС с толщиной комплекса интима - медиа общей сонной артерии, а так же с развитием ГЛЖ [59]. Больные с высоким ПВЧПС чаще имели отягощенную наследственность и гиперхолестеринемию [16].

В ряде исследований выявили ассоциацию солечувствительной АГ с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия приводит к активации РААС, усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах и задержке натрия в организме. У таких пациентов ИППС, в свою очередь, приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину [9, 110, 154]. У солечувствительных больных АГ с избыточной массой тела отмечался больший гипотензивный эффект от низкосолевой диеты, чем у больных с нормальным ИМТ. При этом у лиц с ОЖ чаще наблюдается солезависимая АГ [67].

1.2. Генетические аспекты артериальной гипертонии

1.2.1. Изучение генетических маркеров артериальной гипертонии

Наследственная предрасположенность является одним из факторов риска развития артериальной гипертонии. В современной медицине уделяется большое значение молекулярно - генетическим исследованиям в изучении патогенеза гипертонии. В настоящее время выявлена генетическая предрасположенность не только к развитию АГ, но и связанных с ней осложнений [37].

В научной литературе выделены более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с различной регуляцией АД [126]. Поскольку ведущая роль в регуляции АД отводится РААС, наиболее изучены гены этой системы: ген *ACE*, ген *AGT*, ген *AGTR1*, ген *AGTR2* и другие [1]. Участие системы РААС реализуется за счет вазоконстрикции, задержки натрия и воды, а так же воздействию на эндотелий сосудов. Ген *AGT* кодирует аминокислотную последовательность ангиотензиногена при превращении его в ангиотензиноген - 1. Под воздействием ангиотензин - превращающего фермента, аминокислотная последовательность которого определяется геном *ACE*, образуется ангиотензин - 2. Ангиотензин - 2 регулирует АД и водно - солевой обмен,

воздействуя на ангиотензиновые рецепторы 1 и 2 типа клеток. В свою очередь ангиотензиновые рецепторы кодируются соответствующими генами: геном *AGTR1* и геном *AGTR2* [58]. В настоящее время выявлены прогностически неблагоприятные генотипы генов РААС, ассоциированные с развитием АГ и ее осложнениями [43, 51, 53, 91, 93].

Генотип *DD* гена *ACE* в европейской популяции встречается у 25 - 30%. Он ассоциируется с ремоделированием сосудов, эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза. При генотипе *DD* наблюдается двукратное повышение АПФ, а так же уровня АД [129, 147, 156]. Выявлено, что генотип *DD* повышает риск развития АГ, ИБС, преэклампсии, инсульта, диабетической нефропатии, инфаркта миокарда [69]. В Фремингемском исследовании (3145 человек) было выявлено, что у мужчин с *D* аллелем чаще развивается гипертония с высоким диастолическим АД. У пациентов с *D* аллелем выявлено так же повышение пульсового АД. Данные о взаимосвязи носительства генотипов гена *ACE* с развитием гипертонии неоднозначно. Есть работы, не выявившие связи гена *ACE* с развитием АГ [172]. В отечественном исследовании русских пациентов г. Москве не было выявлено полиморфизмов гена *ACE*, ассоциированных с ССЗ [45]. Так же получены противоречивые данные о влиянии генотипов *ACE* на толщину интима - медиа: в исследовании ELSA (320 человек) у больных с аллелем *D* выявлены достоверно большие показатели толщины интима - медиа сонных артерий, в других исследованиях такой закономерности не было выявлено [77, 88, 89].

В европейской популяции аллель *C* гена *AGT* (*T704C*) встречается у 40% и ассоциирован с ранним развитием АГ, ИБС, инфарктом миокарда, а также гестозом и эклампсией во время беременности. В первую очередь это связывают с носительством генотипа *CC*, при котором меняются свойства ангиотензиноген, что приводит к повышению уровня *AGT* и ангиотензина II в плазме [65, 100, 113, 178]. При носительстве аллеля *C*, отмечено развитие АГ на 10 лет раньше, чем при других генотипах.

Отмечают более высокую ассоциацию аллеля *C* с развитием АГ у женщин [163]. Также исследователями была выявлена ассоциации генотипов *235TT* гена *AGT* с развитием АГ у мужчин.

Ряд исследователей при изучении роли мутации гена *AGT (T704C)* в развитии АГ, выявили отсутствие ассоциации с ССЗ и ожирением. Было выдвинуто предположение, что в развитии АГ преимущество имеют не генетические факторы или не только генетические, а факторы: ожирение, возраст, сопутствующая патология, которые в свою очередь могут влиять на экспрессию генов [30].

В исследовании, включающем три расы, у европеоидной и монголоидной рас была определена ассоциация гена *AGT* генотипа *T704C* с повышением в крови концентрации АПФ и повышением риска АГ. Для негроидной расы данная взаимосвязь не определялась. Среди представителей трех рас не выявлена ассоциация генотипа *T704C* с развитием ИБС и острым инфарктом миокарда [179, 180, 211]. Результаты другого эксперимента, проведенного в Белоруссии, определили, что генотип *T704C* ассоциирован не только с развитием АГ, но и риском ее осложнений: гипертензивной ангиопатией сетчатки и гипертоническими кризами [53].

В настоящее время частота встречаемости гена *AGT (C521T)* в европейской популяции составляет 10 - 15 %, и нет единого мнения об однозначной ассоциации полиморфизма с развитием АГ [165, 189]. Проведенный метаанализ в 2014 году в европейской и азиатской популяциях не выявил взаимосвязи полиморфизма *C521T* с развитием гипертонии [213]. Аналогичные данные были получены и российскими исследователями [37].

У русских жителей центрального Черноземья была выявлена взаимосвязь генотипов с уровнями АД и показателями СМАД, имеющие гендерные различия: у мужчин выявлена ассоциация с полиморфными

генотипами генов *AGT* (*T174M*), *AGT* (*M235T*), *AGTR1* (*A1166C*), *GNB3* (*C825T*) и *NOS3* (*T786C*), у женщин с *AGTR1* (*C1166A*) и *ACE* (*ID*) [65].

С риском развития осложнений АГ ассоциированы генотипы генов *GNB3* (*G272S*) и *NOS3* (*T786C*) – с энцефалопатиями, генотипы *AGT* (*T174M*), *AGTR1* (*A1166C*) – с нарушениями ритма сердца, генотипы *ADD1* (*G460W*), *GNB3* (*G272S*), *AGT* (*M235T*) – с ОНМК, генотипы *NOS3* (*E298D*) – с ИБС, *ADD1* (*G460W*) – с ожирением [65].

Данные других генетических исследований по изучению ассоциации полиморфизмов генов *AGT* с ССЗ так же достаточно противоречивы. В то время как одни исследования выявляют взаимосвязь ССЗ с геном *AGT*, в других исследованиях генетическая обусловленность по генотипам *AGT* развития ССЗ не подтверждается. Подтверждение взаимосвязи полиморфизмов гена *AGT* с развитием АГ, уровнем повышения АД, неблагоприятным прогнозом АГ было выявлено в японской популяции – вариант *174T* [116, 118], в Новой Зеландии – аллель *T235* ассоциирован с ИБС [134], в Китае – маркер *T174M* ассоциирован с ИБС и инфарктом миокарда [198, 216], у французов – связь аллеля *T235* с развитием АГ [128]. В то же время отрицательный результат получен при обследовании жителей Англии – отсутствие связи генотипов *M235T* и *T174M* гена *AGT* с АГ [90], у жителей Японии – отсутствие ассоциации полиморфизма *235T* с ИБС [151], у негроидной расы в Америке – вариант *M235T* не ассоциирован с АГ [173].

Обращает на себя внимание тот факт, что различие результатов выявлено в исследованиях, проводимых в разных странах и континентах, следствием чего, возможно, является неоднородность частоты носительства различных генотипов в разных популяциях. Так выявлено, что аллель *T* полиморфизма *T174M* гена *AGT* среди европейской расы встречается реже, чем в африканских и азиатских расах. В популяции африканцев варианта *Thr235* встречается в 2 раза чаще (92% против 41% у европейцев). Было выдвинуто предположение, что поскольку вариант

Thr235 способствует задержке Na^+ , то преобладание данного генотипа сформировалось в период ограниченной доступности соли [144].

У жителей Ростова - на - Дону, выявлена высокая распространенность аллеля *174M* гена *AGT*, а так же обнаружена ассоциация вариантов *T174M* и *M235T* гена *AGT* с ССЗ [47].

Изучение ассоциации гена *AGT* с remodelированием миокарда левого желудочка при АГ так же выявляет неоднозначные результаты: если Karjalainen J., Kujala U.M., et al. подтверждают взаимосвязь полиморфизма *M235T* с ГЛЖ, то Pontremoli R. et al., не выявляют ассоциацию *M235T* и *T174M* с гипертрофией ЛЖ [133, 163, 165].

В России так же было проведено изучение ассоциации полиморфизмов гена *AGT* и гена *AGTR1* с АГ. Была выявлена ассоциация с развитием АГ генотипа *235TT* гена *AGT* и генотипа *1166AC* гена *AGTR1*. У женщин с развитием АГ и показателями СМАД ассоциирован генотип *1166AC* гена *AGTR1* [65].

Ген *AGTR1 1166 A > C* генотип *C* встречается у 27 % европейцев. Рецепторы 1-го типа, кодируемые геном *AGTR1*, регулируют воздействие ангиотензина II на ССС. При замене аденина (*A*) на цитозин (*C*) изменяется экспрессия гена *AGTR1* [137, 184]. Патогенетические механизмы клинических проявлений при варианте *C* гена *AGTR1* обусловлены возрастанием активности и плотности рецепторов типа I ангиотензина – II [68, 150]. Это приводит к усилению выработки альдостерона, повышению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, увеличению уровня эндотелина - 1, вазопрессина и вазоконстрикции [70, 120, 195]. Нарушение регуляции АД при генотипе *CC* происходит на фоне снижения выработки ренина, увеличения периферической норадреналинергической активности и активации центрального звена симпатической нервной системы, замедления почечного кровотока. У пациентов развивается гипертрофия ЛЖ и сосудистые изменения за счет пролиферации гладкомышечных клеток

сосудистой стенки [76, 159]. Выявлена ассоциация генотипа *CC* с высокой вероятностью ($OR > 7$) с развитием АГ [78, 200]. При полиморфизмах гена *AGTR1* выявлено повышение риска развития гипертонии и эклампсии у беременных, развитие депрессий [123, 174].

В работе отечественных ученых так же подтверждена взаимосвязь развития АГ с полиморфизмом гена *AGTR1* [65]. Однако, данные за ассоциацию полиморфизмов гена *AGTR1* с риском развития осложнений АГ противоречивы. Повышенный риск сосудистых осложнений (острого инфаркта миокарда, тромбозов) выявляют как отечественные, так и зарубежные исследователи и связывают их развитие с генотипом *CC* [197]. В то же время данные других исследователей не выявляют взаимосвязи полиморфизма *A1166C* с риском развития ОНМК [80, 122, 218]. Противоречие в результатах может быть объяснено локализацией генетического полиморфизма *A1166C* в некодирующей части гена [33].

Ген *AGTR2* кодирует рецептор типа II ангиотензина - II, влияя на синтез альдостерона, вазодилатацию, продукцию оксида азота. Ангиотензин - 2, воздействуя на рецептор второго типа - *ATGR2*, реализует положительные эффекты: улучшение микроциркуляции миокарда, ингибирование пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, замедление гипертрофии миокарда [84, 85]. В то время, как аллель *G* обладает кардиопротективным эффектом в отношении сердечно - сосудистой патологии, аллель *A* полиморфизма *1675 G>A* ассоциирован с артериальной гипертонией, с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин [86].

Ген альдостерон - синтазы *CYP11B2 C344T* регулирует систему гомеостаза через выработку альдостерона и определяет предрасположенность к развитию АГ и ИБС. Ангиотензин - 2, являясь регулятором синтеза альдостерона, воздействует на повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, тем самым влияя на

электролитный и водный обмен, способствует задержке жидкости во внеклеточном пространстве, регулирует сосудистый объем. Альдостерон повышает чувствительность к сосудосуживающим биологически активным веществам, тем самым обуславливая вазоконстрикцию. Полиморфизм *344C>T* в промоторной зоне повышает продукцию внутрисердечного альдостерона, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз в сердечно - сосудистой системе [160]. Генотип *TT* связан с развитием АГ у людей с избыточной массой тела, так же выявлены возрастные особенности развития АГ. Носители аллельного варианта *T* имеют больший риск развития ИБС и инфаркта миокарда [87]. Так же было проведено исследование, выявившее участие гена *CYP11B2* в развитии низкорениновой гипертонии [63].

Изучение ассоциации полиморфизма других генов сигнального каскада арилгидрокарбонового рецептора *AHR R554K*, *ARNT C189G*, *AHRR P185A* совместно с ферментами биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1 I462V*, *CYP1A 154C>A*, *CYP1B1 V432L* и *NQO1 P187S* с риском развития ГБ выявило предрасположенность не только к АГ, но и к ее осложнениям – развитию ГЛЖ и ОНМК[13].

Ген *ADD1 (G1378T)* регулирует синтез белка альфа - аддуктин, который задействован в транспорте ионов натрия в клетках почечных канальцев. При измененном синтезе аддуктина вследствие замены аминокислот *460Gly* на *460Trp* происходит повышение активности натрий - калиевого насоса и нарушение реабсорбции натрия в тубулярном аппарате почек. Аллель *T* гена *ADD1 (G1378T)* определяет предрасположенность пациентов к АГ [94]. В исследовании при сравнении 205 больных АГ и 207 здоровых в контрольной группе предрасположенности к АГ по вариантам гена *ADD1* не было выявлено. Однако, при наличии факторов риска, таких как курение, употребление малого количества овощей и фруктов у пациентов с генотипом *460GW* гена *ADD1* риск АГ резко повышался (OR 2,71) [48].

Ген *GNB3* кодирует G - белок, который участвует в передаче внутрь клеток сигналов, контролирующих вазоспазм и пролиферацию клеток. G - протеин - участвует в сигнальной передаче нейромедиаторов и вазоактивных веществ. В результате мутации происходит замена цитозина на тимин в позиции 825 (*C825T*), что приводит к синтезу функционально более активного варианта G - протеина, усилению передачи сигналов и более выраженному ответу на действие гормонов и других биологически активных веществ. С носительством аллеля *T* гена *GNB3* (*C825T*) связывают инсулинорезистентность, нарушению липидного обмена, АГ, развитие ГЛЖ, ожирение, депрессию. Выявлено развитие АГ в молодом возрасте у носителей аллеля *T* [148, 182, 199, 219]. Среди пациентов европейцев и азиатов аллель *T* полиморфизма *C825T* гена *GNB3* распространен реже, чем среди афроамериканцев. В то же время полиморфизм *C825T* гена *GNB3* среди европейцев ассоциирован с АГ, однако, данные об ассоциации данного гена с АГ среди восточно - азиатских популяций неоднозначны. В японской популяции 2 исследования на 1500 и на 1900 человек не выявили взаимосвязи полиморфизма *C825T* с развитием АГ, в то же время в других исследованиях в Японии (180 и 806 человек) была выявлена взаимосвязь развития АГ с аллелем *T* [22]. В исследованиях, проведенных в России, выявлен высокий риск развития АГ у носителей 825T – аллеля [15]. Генотип *TT* в исследовании, проведенном в Сибирском регионе, был ассоциирован с АГ в молодом возрасте (OR 3,5), а носительство аллеля *C* имело протективный эффект [31]. Выявлена ассоциация полиморфизма *C825T* гена *GNB3* с развитием АГ, формированием неблагоприятного суточного профиля, тяжести течения АГ и развитием осложнений - ГЛЖ, развитием ранней диастолической дисфункции левого желудочка. У русских жителей г. Москвы выявлена ассоциация аллеля *C* полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с развитием ССЗ, аллель *T* обладал протективным эффектом [31, 45].

Ген *NOS3* (эндотелиальная синтаза азота) регулирует NO - синтазу 3 - го типа, участвует в синтезе оксида азота эндотелием и влияет на тонус сосудов и тромбообразование, повышает риск развития АГ, ИБС, инфаркта миокарда [38, 66]. Мутации гена приводят к снижению синтеза NO и, как следствие, снижению вазодилатации, развитию эндотелиальной дисфункции [97, 99, 176]. Пациенты, гомозиготные по аллелю *T786C*, имеют более высокий риск развития резистентной гипертонии (OR 2,09 при 95%) [93]. При совокупности факторов, негативно влияющих на функцию эндотелия, таких, как курение, развитие патологических процессов усугубляется. При исследовании у 511 мужчин полиморфизма гена *NOS3* выявлены неблагоприятные комбинации генотипов по развитию АГ: *298Het/242Wt*; *298Mut/242Het*; *298Mut/242Wt* и *298Wt/242Het* [38].

АГ является многофакторным заболеванием, поэтому генетическая предрасположенность с большей вероятностью может быть реализована при наличии воздействия дополнительных факторов риска (курение, ОЖ, повышение употребления соли и др.). Сложная регуляция АД и мультифакторный патогенез развития АГ, за которые ответственны различные гены, предполагает, что прогностическая значимость генетического анализа может быть повышена при учете совокупного влияния полиморфизмов различных генов [37, 40, 185].

1.2.2. Генетическая обусловленность солечувствительной артериальной гипертонии

Результаты многочисленных исследований свидетельствует о том, что возможна генетическая обусловленность солезависимой АГ (TONE, Фремингемское исследование и др.). Однако на сегодняшний день, есть исследования, зачастую проведенные в одних и тех же регионах, которые данную связь опровергают. Испанские исследователи при изучении солезависимой АГ у 71 пациента, выявили связь полиморфизма *ID* гена

ACE с развитием солечувствительной гипертензии. У пациентов, носителей варианта *II* отмечалось более высокое повышение АД в ответ на солевую нагрузку в сравнении с вариантом *DD* [165]. В то же время другое исследование в Испании, включавшее 102 пациента, не выявило обусловленность солечувствительной гипертензии по гену *ACE* [162]. Противоречивые результаты были получены в исследованиях, проведенных в Японии. Если в одном исследовании с участием 104 пациентов, ассоциации с полиморфизмом *ID* гена *ACE* не было выявлено. В другом же исследовании, с участием 66 пациентов, была выявлена взаимосвязь повышения АД в ответ на солевую нагрузку у носителей полиморфизма *II*. Полиморфизм *DD* определял развитие АГ в молодом возрасте и раннее развитие гипертрофии левого желудочка [162]. Американские исследователи получили результат, согласно которому солечувствительность определялась другим генотипом гена *ACE* - *DD*. В исследовании участвовали 35 пациентов пожилого возраста, у 70% носителей варианта *DD* отмечался подъем АД в ответ на солевую нагрузку. Взаимосвязь солечувствительной гипертензии с генотипом *DD*, подтвердили так же голландские ученые. В ответ на повышенное потребление натрия у носителей данного генотипа отмечалось повышение АД и уровня альдостерона [156].

Изучение других генов так же выявило ряд генотипов, по которым повышается риск солечувствительной АГ. Развитие солечувствительной АГ выявлено у носителей аллеля *A* полиморфизма гена *1675 G>A* [140].

Исследователи выявили повышенный риск ($OR=2.21$) развития солечувствительной артериальной гипертензии у людей при варианте *TT* гена *CYP11B2* [107]. В исследовании *in vivo* на мышах было выявлено, что носители аллеля *T CYP11B2* имели более высокое АД, чем мыши с аллелем *C*. При высокосолевой диете повышение АД было более выражено. Так же выявлена ассоциация аллеля *T* гена *ADD1 G1378T* с развитием солечувствительной АГ [94].

У пациентов артериальной гипертонией выявлена ассоциация заболевания с аллелью *C* гена *GNB3 C825T*. Так же у пациентов с генотипом *CC* выявлена ассоциация повышения АД с солечувствительностью [43].

Среди изучаемых полиморфизмов генов в последнее время большое количество исследований посвящено гену *hANP* кодирующему предсердный натрийуретический пептид. Роль гена *hANP* в регуляции выведения натрия и воды, а так же концентрации предсердного натрийуретического пептида, позволяет определить его в гены - кандидаты по развитию солечувствительной АГ. У солерезистентных больных АГ отмечается более высокий рост концентрации предсердного натрийуретического пептида при переводе с низкосолевой на высокосолевую диету по сравнению с солечувствительными пациентами. При изучении эффектов различных схем терапии, была выявлена эффективность АК у пациентов с аллелем *T*, тогда как при аллеле *C* выраженным гипотензивный эффект достигался на фоне диуретиков [146].

Анализ проведенных исследований в различных странах по взаимосвязи полиморфизмов генов с развитием солечувствительной АГ выявил многочисленные противоречия. Диссонанс касается не только несоответствия данных по обусловленности или ее отсутствия по одному и тому же генотипу изучаемого гена, но так же в ряде исследований выявлена генетическая зависимость солечувствительной гипертонии по разным аллелям одного и того же гена [61]. Такие результаты можно объяснить малочисленной выборкой пациентов, участвующих в исследовании. Включение в исследование пациентов различной возрастной категории, особенно пожилых больных. Известно, что с возрастом солечувствительность увеличивается. Результаты исследований, проведенных на разных континентах, так же могут быть объяснимы особенностями уровня использования соли в национальных кухнях (в Южной Азии высокое потребление соли), а так же различиями в частоте

встречаемости генотипов у лиц различных популяций (у жителей Южной Азии носительство генотипа *DD* встречается реже, чем у европейцев). Также методики определения солечувствительности не во всех исследованиях были идентичны. В связи с этим, представляется целесообразным провести генетический анализ солечувствительной АГ в г. Москве у пациентов европейской расы с исключением лиц пожилого возраста.

1.2.3. Генетическая обусловленность эффективности гипотензивной терапии

Генетическая ассоциированность АГ может оказывать влияние на эффективность и переносимость гипотензивной терапии, что должно учитываться при персонализированном выборе лечения. Наиболее изученные к настоящему времени гипотензивные эффекты препаратов при различных полиморфизмах генов: ген *G - protein signaling - 2* - гипотензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов кальция; ген *ADRB1* - β - блокаторов; ген каналов L - типа $\alpha - 1C$ -subunit - антагонисты кальция дигидропиридиновой группы; ген *ADRB1* и ген *G - protein $\beta(3)$ - subunit* - ингибиторы АПФ, β - блокаторы, тиазидные диуретики) - геном *ADRB1* [73, 131, 132, 171, 188, 192].

При проведении исследований были выявлены ассоциации полиморфизмов генов с эффективностью гипотензивной терапии, а также с частотой побочных эффектов при лечении в первую очередь β – адреноблокаторами и ингибиторами АПФ [39, 56, 193, 183]. Проведенное исследование среди пациентов татарской национальности с различным носительством генотипов генов *ACE*, *ABCA1*, *CASP9*, *EAAT2*, *GluR2* и *HIF-1A* по эффективности нифедипина, метопролола и эналаприла позволило выявить генотипы ассоциированные с положительными эффектами: генотип *RK* гена, связанного с мембраной АТФ - зависимого транспортера холестерина *ABCA1*, *AC* гена, индуцируемого гипоксией фактора *HIF-1A*,

генотип *II* гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, *ТС* гена субъединицы *GluR2* ионотропного рецептора глутамата (*AMPA2*), а в группе больных с отсутствием снижения АД - большая частота генотипов *ID* гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* и *AG* гена каспазы 9 *CASP9*, генотип *GG* гена транспортера глутамата *EAAT2*, *СС* гена, индуцируемого гипоксией фактора *HIF-1A* и *ID* гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* [60].

Исследования подтверждают выраженное снижение АД при лечении эналаприлом у пациентов, гомозиготных по *I* аллелю, в сравнении с аллелем *D* гена *ACE*. На фоне терапии ингибиторами АПФ эналаприлом выявлена связь генотипов гена *ACE* и регрессии ГЛЖ [177, 194].

Однако однозначного мнения исследователей на генетические предпосылки эффектов ИАПФ по генотипу гена *ACE* в настоящее время нет. В рамках исследования ALLHAT было проведено крупнейшее фармако - генетическое подисследование GenHat. Оценивалась эффективность терапии хлорталидоном, амлодипином, лизиноприлом или доксазозином. У 37939 участников были определены *ID* генотипы гена *ACE*. Исследование проводилось в течение 4 - 8 лет. Исследование не выявило ассоциации аллеля *D* с развитием заболеваний сердца, а так же с эффективностью гипотензивной терапии. Отмечен наихудший эффект лизиноприла в популяции *D* в сравнении с другими препаратами [74, 149].

Идентичный результат получен в исследовании PROGRESS. В исследовании участвовали 6105 пациентов, у 5688 определялся генотип *ID* гена *ACE*. Исследователи пришли к выводу, что носительство полиморфизмов *ACE* не влияет на эффективность периндоприла и других гипотензивных препаратов, а так же не ассоциировано с гипертонией и ее осложнениями (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, смертность) [115, 167].

Изменения в генах ангиотензиновых рецепторов *AGTR1* (*A1166C*) и *AGTR2* (*G1675A*) влияют на повышение активности ренин -

ангиотензиновой системы, что позволяет с успехом использовать в терапии таких пациентов группы препаратов ингибирующих РААС. При этом выявлено снижение протективных эффектов статинов на сосудистую стенку при генотипе *CC* [135].

Цитохром *P4502C9* является одним из активных ферментов, участвующих во многих процессах организма, в т.ч. в метаболизме лекарственных препаратов. Так же является катализатором биотрансформации блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Изучение влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на эффективность терапии блокатором ангиотензиновых рецепторов у пожилых пациентов выявило, что у гетерозиготных носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* лозартан малоэффективен [64].

О преимуществах гипотензивной терапии в группах с различными аллельными вариантами гена *CYP11B2* однозначного мнения на сегодняшний день нет. Одни исследователи предполагают хороший эффект от блокаторов альдостерона в терапии у носителей аллеля *T* *CYP11B2* [8]. В то же время другие исследователи приходят к выводу, что у пациентов с носительством аллеля *T* отмечался слабый диуретический ответ на фоне фуросемида и спиронолактона [215]. Исследователями изучаются не только гипотензивные эффекты препаратов, но так же фармакогенетические аспекты. Так изучение фармакогенетики торасемида выявило обусловленность процессов метаболизма геном *CYP2C9* [34]. Полиморфизмы генов семейства цитохрома P450 так же влияют на индивидуальную чувствительность к другим гипотензивным препаратам. Выявлена зависимость эффекта лозартана от носительства аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. С изоферментами подсемейства цитохрома P450 (CYP) так же связан метаболизм амлодипина в печени, что может влиять на различие в его эффективности [145].

При изучении эффектов гипотензивной терапии было выявлено значительное снижение АД у пациенты с аллелем *T* гена *ADD1 G1378T* на

фоне гидрохлортиазидных диуретиков [168].

Неоднозначность полученных результатов по эффективности гипотензивных препаратов может быть обусловлена различиями в расовой принадлежности пациентов АГ и распространенности генотипов в популяции [101]. Исследований генетической зависимости эффективности гипотензивной терапии при солечувствительной гипертензии в настоящее время не так много. Полученные результаты, несмотря на крупномасштабность, не однозначны. Было проведено 2 независимых исследования *in vivo* по изучению 2470 и 1560 генов соответственно у мышей на фоне изменения солевой диеты с определением изменения АД. Выявленные гены, изменявшие свою транскрипцию (7 и 14 в каждом исследовании соответственно), не относились к генам, участвующим в регуляции гомеостаза [130].

В многоцентровых клинических исследованиях при оценке генетических маркеров, так же не учитывалась разнородность групп по различным параметрам. Получение противоречивых результатов исследований по ассоциации генотипов с эффективностью лекарственных препаратов позволяют предположить, что помимо известных генов, участвующих в регуляции АД, есть гены - кандидаты, функции которых в настоящее время до конца не исследованы [153].

Полный список генов, транскрипция которых изменяется под действием солевой диеты включает около 3000, из них только 75 - 150 входят в число генов - кандидатов регуляции АД. Как правило, в это число не попадают мутированные гены, которые могут определять наследственную солечувствительность.

Наиболее изученными остаются гены, определяющие регуляторные функции, большое количество генов, связанных с кодированием промежуточных исполнительных механизмов, остается без соответствующего внимания. В ответе на солевую диету изменяется экспрессия генов металлопротеиназ и сериновых протеаз. Выявлено

изменение их экспрессии при терапии диуретиками [56].

1.3. Гипотензивная терапия у солечувствительных больных

1.3.1. Изучение эффективности гипотензивной терапии у солечувствительных больных

Эффективность применения различных групп гипотензивных препаратов у больных солечувствительной АГ на сегодняшний день остается не до конца изученной. Имеют место противоречивые данные полученных в ходе исследований результатов. Это может быть связано с несколькими причинами, во - первых далеко не у всех пациентов АГ определяется солечувствительность, а во - вторых при назначении терапии не учитывается его эффективность с учетом солечувствительности пациента. В результате исследований у солечувствительных больных АГ была установлена низкая эффективность ИАПФ, в то же время, они показали свою эффективность в группе солерезистентных пациентов [169, 170]. Это объясняется высоким уровнем ренина в плазме крови солерезистентных больных, а, следовательно, и высоким уровнем ангиотензина - II. Поскольку действие ИАПФ связано с блокированием АПФ, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, то снижение последнего сопровождается высоким гипотензивным эффектом у солерезистентных больных. У солечувствительных больных, наоборот, выявляется низкая активность ренина плазмы, что связывают с подавлением ее активности натрием. Поэтому эффект от действия ИАПФ, направленного на подавление превращения ангиотензин I в ангиотензин II у таких пациентов мало выражен [152, 155].

Данные других исследований показали зависимость эффекта ИАПФ у солечувствительных больных от уровня потребления соли: на фоне ИППС отмечалось повышение эффективности ИАПФ, а на фоне низкосолевой диеты - снижение эффективности ИАПФ. Предполагают,

что такая парадоксальная реакция может быть объяснена изменением активности ренина [152].

Исследование изучения эффективности бета - блокаторов у больных с солезависимой АГ, подтвердило развитие эндотелиальной дисфункции у больных АГ, причем более выраженное у больных с повышенной солечувствительностью. На фоне ИППС наблюдалось снижение продукции оксида азота (NO) и увеличение эндотелина. Терапия небивололом у солечувствительных пациентов АГ приводила к снижению АД, увеличению уровня NO и улучшению функции эндотелия [57].

Исследования выявили высокий гипотензивный эффект диуретиков в терапии солечувствительной гипертонии [3, 10]. У пациентов с солерезистентной АГ, как и с ИАПФ, наблюдается противоположный эффект диуретической терапии. Применение диуретиков у солерезистентных больных не только не сопровождается значимым гипотензивным эффектом, но и часто приводит к феномену «ускользания АД», что объясняется чрезмерной активацией РААС на фоне высокой активности ренина. Ученые соглашаются с предыдущими исследователями о целесообразности назначения ИАПФ у солерезистентных больных [155]. Изучение применения торасемида у больных АГ с НК выявило улучшение ЦАД, ИА и снижение СПВ. В исследовании выявлены нарушения центральной гемодинамики у больных с солечувствительной АГ [3].

Механизм формирования солечувствительной АГ связывают со сниженной способностью почек к экскреции натрия, что на фоне ИППС приводит к высокому объему циркулирующей крови, повышению выработки мозгового натрийуретического пептида, накоплению кальция в цитоплазме и повышению сосудистого тонуса [193].

Повышенная выработка гипертензивного парациитовидного фактора способствует накоплению внутриклеточного кальция. АК препятствуют патологически высокому (например, при АГ) трансмембранному току

ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов [23, 82, 169]. На фоне этих механизмов антагонисты кальция проявляют хороший гипотензивный эффект у солечувствительных пациентов [152, 155, 205]. В отличие от ИАПФ и диуретиков, гипотензивный эффект которых разнонаправлен у солечувствительных и солерезистентных пациентов, эффект АК проявляется в обеих группах пациентов и не зависит от солевой нагрузки [152].

В сравнительном исследовании выявлена эффективность АК фелодипина, зависящая от солечувствительности пациентов [28]. В исследовании по эффективности гипотензивной терапии солечувствительной АГ изучались 4 препарата различных групп: 46 человек получали ИАПФ (лизиноприл), 22 больных - бета - блокатор (карведилол), 24 пациента - АК (фелодипин), 18 человек - тиазидоподобный диуретик (индапамид ретард). Исследование показало эффективность фелодипина в группе солечувствительных больных. Отмечалось снижение САД и ДАД, 79% больных достигли целевых значений АД на монотерапии фелодипином. ИАПФ были более эффективны в группе солерезистентных пациентов. Эффект бета - блокаторов и индапамида не зависел от солечувствительности [4]. Аналогичное исследование провели ученые по изучению эффективности различных групп гипотензивных препаратов лизинотона, карведилола, фелодипа и энапа HL 20 с включенными в исследование 172 пациентами. Препараты показали различную эффективность у пациентов в зависимости от солечувствительности. Полученные результаты не совсем совпадали с предыдущим исследованием. У солечувствительных пациентов эффективны были фелодип и энап HL 20, в группе солерезистентных - лизинотон, эффективность карведилола не зависела от солечувствительности. Таким образом, была подтверждена эффективность АК у солечувствительных пациентов, в то время как ИАПФ, в отличие от предыдущего исследования, показали эффективность у

солечувствительных больных. На фоне терапии фелодипом отмечалось нормализация АД и улучшение качества жизни [21].

Участие ионов кальция в регуляции АД у солечувствительных гипертоников косвенно подтверждается в двух исследованиях с применением диет с повышенным содержанием кальция. Употребление повышенного количества кальция с продуктами сопровождалось снижением систолического АД более 4 мм рт. ст. [193]. В то же время, у солерезистентных пациентов наблюдалась обратная реакция, выявлено повышение АД на фоне высокого употребления кальция с продуктами питания [206].

Одним из методов снижения АД у больных АГ является уменьшение потребления соли. Низкосолевая диета у больных с АГ обычно приводит к снижению АД. Однако последние исследования показывают, что только 50 - 60 % больных с АГ являются солечувствительными. Выявление солечувствительности имеет большое значение для прогноза эффективности влияния ограничения соли на снижение АД.

1.3.2. Гипотензивные эффекты антагонистов кальция

Рекомендации Европейского общества кардиологов/ Европейского общества по изучению гипертонии (ESH/ESC) 2013г. рекомендуют 5 групп гипотензивных препаратов: диуретики, β - адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [54, 100].

Антагонисты кальция относятся к наиболее часто используемым классам кардиоваскулярных средств. Они используются для лечения АГ более 30 лет. Их клиническая эффективность доказана практически у всех категорий больных АГ, как в комбинированной, так и в монотерапии. Они эффективно снижают АД и доказано обладают профилактическим эффектом, предупреждая риск развития ССО. АК дигидропиридинового

ряда известны своей метаболической нейтральностью, антиишемическими и органопротективными свойствами (кардиопротективным и нефропротективным), и рассматриваются как один из самых эффективных классов антигипертензивных средств в профилактике инсультов при АГ, независимо от степени снижения артериального давления [2, 72, 92, 214, 219]. Многоцентровое исследование SYST-EUR в Европе по лечению изолированной систолической гипертензии у пожилых показало, что АК нитрендипин в базовой терапии существенно снижал АД и риск цереброваскулярных катастроф [189, 208]. В исследовании FACET при сравнении влияния фозиноприла, амлодипина и их комбинации на частоту ССО у больных с сахарным диабетом II типа, наименьшее число ССО (3,7 %) наблюдали в группе пациентов, находившихся на комбинированной терапии АК дигидропиридинового ряда и ИАПФ [81, 192]. Согласно последним рекомендациям наиболее эффективной является комбинированная терапия АГ. По данным таких исследований, как ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ONTARGET АК входят в состав наиболее эффективных комбинаций гипотензивных препаратов: ингибиторы ангиотензиновых рецепторов (ИАПФ) + АК, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) + АК [136, 206].

В 2004 году, опубликованные результаты одного из самых крупных в Европе исследований ASCOT (19 341 больной с АГ), во время которого сравнивались 2 вида комбинированной терапии: бета - блокатор + диуретик и дигидропиридиновый АК (амлодипин) + ИАПФ по их возможности предупреждать сердечнососудистые осложнения, такие как инфаркты и инсульты. В группе терапии, основанной на амлодипине, частота инсульта была ниже на 23 %, общая частота сердечнососудистых событий и вмешательств - на 16 %, а общая смертность - на 11 %. В группе терапии, основанной на атенололе, частота возникновения новых случаев СД была достоверно выше на 30 % [206]. Комбинированная терапия ИАПФ и дигидропиридиновым АК была более эффективна в

профилактике ССО, чем комбинация бета - адреноблокатора и диуретика в исследовании ASCOT – BPLA [50].

Лечение антагонистами кальция предупреждает развитие сосудистой деменции [189]. Эффективность бета - блокаторов у солечувствительных пациентов была подтверждена в исследовании по изучению рефрактерной АГ, в котором была выявлена высокая составляющая пациентов с солечувствительной АГ среди резистентной гипертонии [19].

АК в экспериментах и клинических исследованиях показали улучшение эндотелийзависимой вазодилатации за счет увеличения NO (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) [24]. Установлено, что вазодилатация на фоне АК и уменьшение кальция в цитозоле обусловлены не только снижением трансмембранного поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, но и NO цГМФ опосредованным механизмом в эндотелиальных клетках. В исследованиях установлено, что основным механизмом увеличения NO является антиоксидантное действие АК, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO [27, 98].

Одним из наиболее важных дополнительных свойств АК является антиатеросклеротическое действие. Оно обосновано теоретически, описано в ходе экспериментальных наблюдений и в последние годы получило первые подтверждения в ряде клинических исследований. По данным исследований, VHAS (верапамил) и PREVENT (амлодипин) АК замедлили развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ и ИБС соответственно по результатам ультразвукового контроля. Интерес представляют результаты исследования ELSA, где оценивается влияние лацидипина на пораженные стенки сонных артерий у больных АГ с выраженным антиатеросклеротическим эффектом и антиишемический эффект у больных АГ дилтиазема в исследовании NORDIL [114, 165, 134, 219].

Нефропротективный эффект АК осуществляется за счет устранения вазоконстрикции почечных сосудов, повышения почечного кровотока, увеличения скорости клубочковой фильтрации и подавления пролиферации мезангиальных клеток.

В исследовании PREVENT продемонстрировано влияние амлодипина на атеросклероз сонных артерий по данным ультразвукового исследования [207]. Оказалось, что амлодипин достоверно снижает прогрессирование атеросклероза ($p < 0,001$) у больных с исходным атеросклеротическим поражением сонных артерий более 70 %. Возможно, антиатерогенное действие АК связано с их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, со снижением депонирования эфиров холестерина в сосудистой стенке, в результате чего снижается риск основных ССО на 31 % [164].

Таким образом, анализ проведенных исследований и литературных данных показывает неоднозначные выводы об эффективности гипотензивных препаратов при лечении солечувствительной гипертензии. Исследования выявили эффективность АК фелодипина, в то же время наиболее широко используемый препарат АК амлодипин в исследованиях у солечувствительных больных изучался только в комбинированной терапии. В связи с полученными результатами анализа литературных данных представляется целесообразным изучить эффективность амлодипина у больных с солезависимой АГ в монотерапии, а так же провести оценку влияния амлодипина на показатели центральной гемодинамики, задержку жидкости, показатели вариабельности АД и оценить генетическую обусловленность эффективности антагонистов кальция у больных с солечувствительной АГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В поликлиниках г. Москвы: поликлинических отделениях ГКБ №13; ДКЦ №1 с филиалами; поликлиника №134 с филиалами; поликлиника №11; поликлиника №22 с филиалами - проведено анкетирование с последующим анализом данных среди пациентов у 1422 человек, средний возраст которых составил 57 лет (30 - 65 лет). Учитывались ИМТ, АД (степень АГ), особенности питания - употребление фастфуда и полуфабрикатов, отношение людей к фастфуду - считают ли они эти продукты с высоким содержанием соли; частота употребления «соленых» продуктов, досаливание пищи.

На базе городской клинической больницы №13 г. Москвы и городской поликлиники № 66, филиал №2 г. Москвы с 2013 по 2017 гг. было выявлено 780 пациентов в возрасте 25 - 50 лет с впервые выявленной и не леченной артериальной гипертонией 1 степени, низким риском ССО, из которых обследовано 412 пациентов. В диссертационное исследование были включены 126 пациентов: 96 пациентов (53 мужчин и 43 женщины) и 30 здоровых человек (группа контроля). Длительность АГ не превышала 3-х лет. Диагноз АГ был установлен согласно рекомендациям МЗ РФ 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». 316 пациентов были выведены из исследования в связи с выявлением у них критериев исключения, низкой приверженности к терапии, непереносимости АК или парадоксальной реакцией на низкосолевою диету (ухудшением гемодинамики).

Критерии включения: возраст 25-50 лет, АГ с низким риском ССО, отсутствие гипотензивной терапии последние 3 месяца перед исследованием, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: менопауза, беременность, период лактации, сахарный диабет I и II типа, ИБС, недостаточность кровообращения, хронические заболевания почек и печени, инсульты в анамнезе, вторичная артериальная гипертензия, табакокурение, злоупотребление алкоголем, ожирение, противопоказания или непереносимость АК.

2.2. Клиническая характеристика больных

Пациенты были разделены на 2 группы по результатам оценки порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС): 1 группа - солечувствительные и 2 группа - солерезистентные. Группы были сопоставимы по возрасту, основным клиническим характеристикам и длительности течения АГ (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатели \ Группы	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=44)	Здоровые (n=30)	$p < 0,05$
Возраст, лет	36 (25 - 50)	36 (25 - 50)	38 (34 - 50)	N/S
Пол мужчины/женщины	26/26	27/17	18/12	
Офисные САД, мм рт. ст./ДАД, мм рт.ст.	147 (143 - 152)/ 92(86-96) *	144 (142 - 150)/ 90 (85-98) *	118 (114-122)/ 75 (71 - 79)	$p < 0,05$
Длительность АГ, лет	1,5 (0,6 - 2,8)	1,4 (0,8 - 2,3)	-	N/S
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,4 - 27,7)	26,8 (23,2 - 27,5)	25,8 (23 - 27,5)	N/S
Обхват талии, см	95 (76,0 - 98,0)	92 (73,0 - 89,0)	88 (75,0 - 90)	N/S
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (3,8 - 5,0)	4,3 (3,5 - 4,8)	4,4 (3,5 - 5,2)	N/S
ОХС, ммоль/л	5,14 (4,58-5,2)	5,10(4,29-5,43)	4,8(4,29-5,4)	N/S
ТГ, ммоль/л	1,32 (0,75-2,90)	1,27 (0,97-1,57)	1,22 (0,87-2,5)	N/S
ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,18 - 1,6)	1,32(1,14 - 1,61)	1,4 (1,1 - 1,6)	N/S

Продолжение таблицы

ЛПНП, ммоль/л	3,01 (2,4 - 3,96)	3,05 (2,4 - 3,81)	2,85 (1,4 - 3,8)	N/S
ЛПОНП, ммоль/л	0,53 (0,48-1,12)	0,52 (0,5-1,07)	0,56 (0,5-0,97)	N/S
Общий белок, г/л	81 (72 - 85)	80 (69 - 85)	76 (65 – 92)	N/S
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,3 - 7,1)	5,4 (4,2 - 6,8)	5,5 (4,3 - 6,5)	N/S
Креатинин, мкмоль/л	80 (66 - 99)	77 (64 - 98)	75 (64 - 96)	N/S
Калий+, ммоль/л	3,9 (3,7 - 4,6)	4,2 (3,7-4,8)	4,3 (3,8-4,7)	N/S
Натрий+, ммоль/л	142 (137-147)	140 (137-145)	140 (138-144)	N/S
КДР, мм	48,0 (47,0-49,0)	47,0 (43,5-49,5)	46 (44-48)	N/S
КСР, мм	33,0 (32,0-35,0)	33,0 (28,5-33,5)	32 (29-34)	N/S
ФВ ЛЖ, %	62,5(61,0-65,01)	63,0(59,5-65,5)	63,2(59-64)	N/S
Масса миокарда ЛЖ, г	187(170,3 - 207)	180,9(164-195,7)	182(165-198)	N/S

* Различия достоверны с группой контроля ($p < 0,05$). Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

2.3. Дизайн исследования

На визите «0» со всеми пациентами была проведена беседа о здоровом образе жизни, включающем: принципы здорового питания, отказ от вредных привычек (табакокурение и употребление алкоголя), увеличение физической активности. Были даны рекомендации по снижению потребления соли (не более 5-6 г/сут.). Назначены лабораторные и инструментальные исследования (ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ ОБП и почек, УЗДГ БЦА, ЭХОКГ (при необходимости)).

На визите «1» (после получения данных лабораторных и инструментальных исследований) всем пациентам проводилась биоимпедансметрия. Назначена высокосолевая диета (10-12 г/сут.) на пять дней с последующей оценкой суточного профиля АД.

На визите «2» (5 - й день высокосолевой диеты) проводился суточный монитор АД (СМАД) и контроль экскреции суточного натрия мочи. Назначена низкосолевая диета (3 - 5 г/сут. натрия) на пять дней.

На визите «3» (5 - й день низкосолевой диеты) проводилось исследование суточного профиля АД и контроль суточного натрия в моче. По результатам этих исследований пациенты были разделены на две группы: солечувствительные (со снижением цифр АД на 10 и более мм рт. ст.) и солерезистентные (цифры АД менялись незначительно). Всем пациентам рекомендовано продолжение соблюдения низкосолевой диеты и ведение дневника самоконтроля АД (СКАД) на 14 дней.

На визите «4» по результатам дневников СКАД выявлено, что 6 солечувствительных пациентов достигли целевых значений АД на низкосолевой диете без назначения медикаментозной терапии. Остальным был назначен амлодипин в минимальной дозировке 2,5 мг на 14 дней с продолжением контроля АД.

На визите «5» - 24 (46%) солечувствительных пациента достигли целевых значений АД на 2,5 мг амлодипина. Из них 14 (27%) человек сохраняли приверженность к низкосолевой диете, а 10 (19%) - нарушали диету 3 и более раз в неделю, что приравнивалось к несоблюдению диеты. 22 пациентам (42 %) потребовалась коррекция дозы до 5 мг/сут независимо от соблюдения диеты. Среди солерезистентных пациентов только 8 человек (18%) достигли целевых значений АД на 2,5 мг амлодипина, 36 пациентам (82%) потребовалось увеличение дозировки до 5 мг/сут.

На визите «6» проводился контроль эффективности терапии с помощью оценки суточного профиля АД и биоимпедансметрия, забор крови для генетического исследования (Рисунок 1).

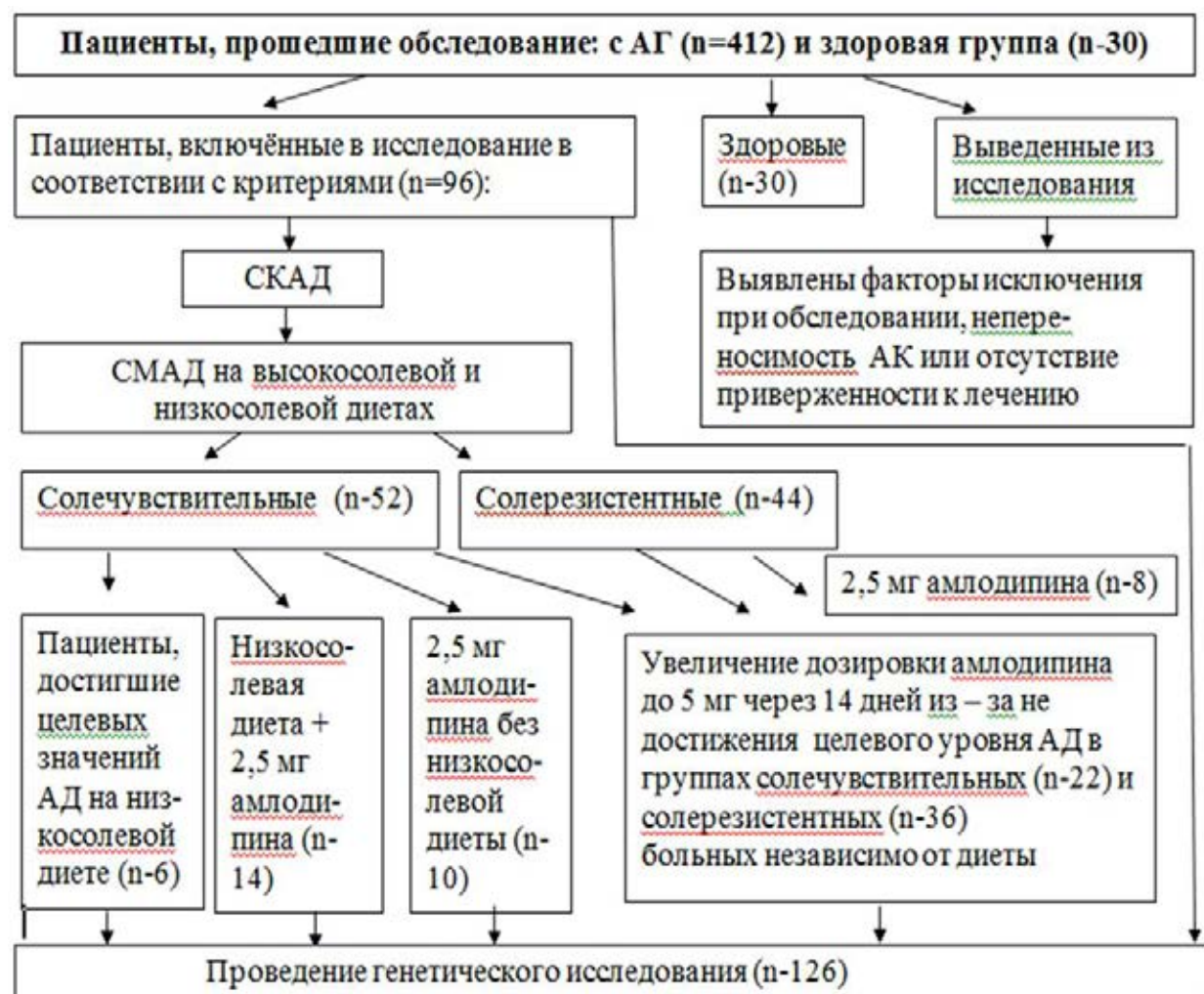


Рисунок 1. Схемы терапии у различных групп пациентов

2.4. Методы исследования

2.4.1. Общеклиническое обследование

Выполнялись клинические обследования: сбор анамнеза и жалоб, объективное обследование (контроль АД, ЧСС, рост, масса тела, обхват талии, ИМТ), ЭКГ, лабораторные методы исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности, калий, натрий), биохимический показатели мочи (натрий, креатинин суточные).

2.4.2. Определение уровня потребления соли

Опросник «Charlton: Salt Screener» предназначен для быстрого определения уровня потребляемой соли (больше или меньше 6 г в сутки), включает вопросы о частоте и количестве досаливаний пищи и потреблении фастфуда. Разработан в 1980-х гг. на базе данных SAMRC о продовольственной программе по изучению питания и позволяет классифицировать людей в соответствии с потребностями в пищевом натрии. Является многоэтническим, включает гипертоников, мужчин и женщин, с возрастными критериями 20-65 лет (97,114). Оценка потребляемых за последнюю неделю продуктов проводилась по баллам. Более 6 грамм соли в сутки считалось при наборе 17 и более баллов [91]. Расчет количества потребляемой соли производился по формуле:

$$Mr\ NaCl = 58\text{ мг} = 23\text{ мг Na} + 35\text{ мг Cl}; 100\text{ ммоль натрия (Na)} = 2300\text{ мг Na}$$

$$= 5.8\text{ г соли (NaCl)}; Mr - \text{молекулярная масса вещества}$$

2.4.3. Определение порога вкусовой чувствительности модифицированным методом R.J. Henkin

После полоскания полости рта дистиллированной водой, пациенту в произвольной последовательности 3 раза на переднюю треть языка наносились растворы 0,2% NaCl и дистиллированной воды. Если пациент не наблюдал различий между растворами или выделял по вкусу воду, порог его вкусовой чувствительности к поваренной соли расценивался, как высокий (ВПВЧПС). Пациент, отличающий 0,2% раствор NaCl - считался с нормальным (или средним) порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли (НПВЧП), определение низкого порога вкусовой чувствительности к поваренной соли не проводилось [119].

2.4.4. Определение солечувствительности по методу Weinberger M.H.

После включения пациента в исследование дважды проводились измерения суточного профиля АД. Для этого пациентам предлагалось 5 дней употреблять продукты с высоким содержанием соли (206 ммоль /л ~ 12 г/сут.), после чего проводилось СМАД. Затем в течение следующих 5 дней они находились на низкосолевой диете (62 ммоль/л ~ 3-5 г). На 5 - й день этой диеты также проводилось СМАД. Для контроля соблюдения диеты и объективной оценки пациентам назначался сбор суточной мочи. По количеству натрия в моче, делалось заключение о количестве потребляемой соли. При снижении среднего АД на 10-20 мм рт. ст. пациент считался солечувствительным [201].

2.4.5. Функциональные методы исследования

Суточное мониторирование артериального давления проводили с использованием прибора МДП – РС - 01 («ДМС Передовые технологии», Россия). Мониторирование проводилось по общепринятой методике с интервалом 30 минут днем и 30 минут ночью. Общее число измерений за один сеанс исследования составляло от 44 до 48. При измерении СМАД оценивались среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД), вариабельность среднесуточного систолического и диастолического АД, степень ночного снижения АД, скорость и величина утреннего подъема САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД), частота пульса (ЧП). Степень ночного снижения АД оценивалась по суточному индексу (СИ). В качестве "критических" величин принято дневное АД 140/90 и ночное - 120/80 мм. рт. ст. К утренним часам относились первые 2-3 часа после пробуждения, когда анализировались скорость и прирост АД по сравнению с ночными,

максимальные величины АД, наличие «пика» - величины АД выше «дневных» значений [25].

Биоимпедансметрия - анализатор оценки баланса водных секторов организма «АВС- 01 Медасс»"с базовой программой оценки состава тела АВС01 - 03612. Предназначен для интегральной оценки состава тела в рамках трехкомпонентной модели (жировая масса, тощая масса, общая жидкость организма). Прибор служит для обнаружения нарушений гидратации тканей, водно-солевого обмена и липидного обмена на основе измерений импеданса всего тела, в основу которого входит активное и реактивное сопротивление. Субстрат активного сопротивления биологического объекта – это внутри - и внеклеточные жидкости, которые обладают ионным механизмом проводимости. Клеточные мембраны являются субстратом реактивного сопротивления или диэлектрическим компонентом импеданса. С помощью этих показателей рассчитывалась характеристика состава тела: жировая, скелетно - мышечная, тощая и клеточная масса, а также распределение и объём воды в организме. Наличие электролитов в воде способствует высокой удельной проводимости, что позволяет рассчитать её общее количество в организме за счёт величины активного сопротивления [Николаев Д.В. 2009].

Эхокардиография. Системную и внутрисердечную гемодинамику исследовали методами одномерной и двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) и импульсной эходоплерографии на аппарате VIVIDS5 датчиком 3S - RS частотой 3,6 МГц, в положении больного лежа на левом боку и на спине в М-модальном и 2D, DD -, CW -, Color -, PW - режимах в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик. О сократительной функции левого желудочка судили по следующим показателям: ФВ - фракция выброса, %; ФУ - фракция укорочения, показывающая степень систолического укорочения передне - заднего размера левого желудочка, %. Изучались показатели трансмитрального и

транстрикуспидального потоков: максимальная скорость быстрого раннего диастолического наполнения (Е) и максимальная скорость (А) наполнения левого (правого) желудочка во время систолы левого (правого) предсердия (см/с), их отношение (Е/А), DT_e – время замедления раннего диастолического наполнения желудочка (мс), IVRT- время изоволюметрического сокращения желудочка - время от щелчка закрытия митрального или трикуспидального клапанов до щелчка открытия аортального или легочного клапанов (мс). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту испытуемого в 2 - ой степени и выражали в $г/м^2$. В норме составляет $76 \pm 18 г/м^2$ у женщин и $96 \pm 19 г/м^2$ у мужчин. Оценивали наличие или отсутствие диастолической дисфункции желудочков. Показатели нормальной диастолической функции ЛЖ: Е/А 1,3 - 2,5; DT , мс 159 - 199; IVRT, мс 65 – 87.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) изучали аппаратом Toshiba Aplio 500 - ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов головы и шеи, с исследованием кровотока в режиме доплера. Стандартная ультразвуковая методика позволяет визуализировать анатомические особенности сосудов и прилегающих тканей в черно - белом изображении. Во время исследования проводились функциональные пробы: задержка дыхания, глубокий вдох или форсированный выдох.

Исследование скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) проводилось аппаратом «Тонокард», который разработан компанией «АМДТ», Россия. В работе прибора использовались высокочувствительные датчики тонов Короткова, которые располагались в проекции плечевой артерии и артерии предплечья. Точно измеренное расстояние между датчиками (L) вводится в компьютер. Пульсовая волна проходила это расстояние за время (Δt), которое определялось автоматически. Измерение СРПВ проводилось в положении сидя, натошак.

В протокол вносились данные средних 4 - 6 значений и стандартных отклонений СРПВ по результатам исследований. Измерение АД производилось трехкратно на другой руке через 2 - 3 мин после проведения исследования (Таблица 2).

Таблица 2. Клиническая интерпретация показателя СРПВ

Возраст	снижена	Норма	повышена	Резко повышена
25 - 40	<7,1	7,1 - 8,8	8,9 - 11,5	>11,5
41 - 50	<7,4	7,4 - 9,2	9,3 - 12	>12
Клиническая интерпретация	Низкое АД	Эластичность артерий в норме	Функциональное нарушение эндотелия артерий	Органическое поражение эндотелия артерий

Центральное артериальное давление (ЦАД). В артериальном русле наблюдаются сложные гемодинамические явления, приводящие к появлению так называемых «отраженных» пульсовых волн преимущественно от резистивных сосудов, и их суммации с основной (прямой) пульсовой волной, возникающей при выбросе крови из сердца. Суммация прямой и отраженных волн в фазу систолы приводит к формированию феномена «аугментации» (усиления) САД. Сумма прямой и отраженных волн отличается на разных сосудах, в результате АД (в первую очередь САД) отличается в различных магистральных сосудах и не совпадает с измеренным на плече. Поэтому большое прогностическое значение имеет АД в восходящей или центральной части аорты или «ЦАД». Существуют специальные методики (например, апланационная тонометрия лучевой или сонной артерии), которые позволяют исходя из количественной сфигмограммы и АД, измеренного на плече, рассчитывать ЦАД. Исследования показали, что это расчетное ЦАД в аорте может оказаться ценным при оценке эффективности проводимой терапии и позволит выявить дополнительную группу пациентов с

«псевдогипертонией», у которых имеет место нормальное ЦАД, но повышенное АД на плече из-за аномально высокой суммы прямой и отраженной волн давления в верхних конечностях. Применяли прибор диагностический для анализа показателей гемодинамики SphygmoCor Rx с принадлежностями», АтКор Медикал Пти. Лтд, Австралия.

Лодыжечно - плечевой индекс систолического давления (ЛПИ) – это параметр, который позволяет оценить адекватность артериального кровотока в нижних конечностях. Он отражает отношение систолического артериального давления (САД) между нижними и верхними конечностями, являясь маркёром риска ССО. В норме САД верхних конечностей всегда ниже, чем САД нижних, а ЛПИ больше единицы. Снижение САД в области лодыжек ниже САД области плеча свидетельствует о сужении просвета сосуда, к чему в 98% случаев приводит атеросклероз. Измерение проводилось классическим механическим тонометром Little Doctor LD - 70NR с игольчатым воздушным клапаном. Во время определения ЛПИ пациенту измерялось АД в проксимальном отделе плеча левой руки и в дистальном отделе обеих лодыжек, накладывая манжету на 5 см выше щиколотки лодыжки. Верхние и нижние конечности во время исследования находились на уровне сердца. Расчёт величины лодыжечно - плечевого индекса: $ЛПИ = САД \text{ на лодыжке} / САД \text{ на плече}$. Показатель, равный 0,99 - 1,29 соответствует норме. Значимые нарушения баланса АД на конечностях рассматриваются, как биологический маркер атеротромботических поражений ССС. [16,17].

2.4.6. Генетическое исследование

Геномная ДНК выделялась из лимфоцитов цельной периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Проба – ГС - Генетика (КардиоГенетика Гипертония) РУ2010/08414 (производство компании ООО «НПО ДНК - Технология») для определения

полиморфизмы генов *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR1 (A1166C)*, *AGTR2 (G1675A)*, *ADD1 (G1378T)*, *CYP11B2 (C344T)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)*, *NOS3 (G894T)*. Генотипирование генов методом ПЦР проводили в "Клинике новых медицинских технологий АрхиМед" в лаборатории генетики и ПЦР - диагностики на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени (приборы серии ДТ производства ООО «НПО ДНК-Технология»): ДТлайт и ДТ - 96.

Принцип метода детекции полиморфных вариантов: амплификация искомой последовательности ДНК; гибридизация ампликонов с олигонуклеотидами (пробами), мечеными флуорофорами; образование комплементарных и частично комплементарных дуплексов; плавление (денатурация) дуплексов; детекция флуоресценции с последующим построением и анализом кривых плавления.

Для определения нуклеотидной последовательности, образовавшейся в процессе амплификации, используют метод примыкающих проб (kissing probes или резонансный перенос энергии). В его основе лежит использование двух типов олигонуклеотидов (проб), гибридизующихся на матрицу при низкой температуре в непосредственной близости друг от друга. Один из олигонуклеотидов метят флуоресцентным донором, другой – акцептором (гасителем). Идентификация нуклеотидной последовательности образца осуществляется в процессе плавления дуплексов (результат гибридизации фрагментов ДНК и олигонуклеотидных зондов), что происходит при последовательном увеличении температуры реакционной смеси. Применяются специфические флуорофоры, снижающие риск детектирования неспецифических продуктов амплификации.

Использование Taq - полимеразы, блокированной специфическими антителами, на этапе амплификации искомого участка ДНК с праймерами, общими для обоих вариантов последовательности даёт возможность: реализации «горячего старта» без применения парафина; предотвращение

неспецифического отжига праймеров; повышение чувствительности комплектов реагентов. Для повышения надежности типирования использовалась модификация метода примыкающих проб: сиквенс - специфичные типизирующие олигонуклеотиды; одновременная гибридизация с двумя альтернативными типизирующими зондами, меченными различными флуорофорами, что позволило определять оба варианта искомой последовательности в одной пробирке.

Автоматическое генотипирование и интерпретация результатов в режиме реального времени проводилось с использованием специализированного программного обеспечения ООО «НПО ДНК-Технология».

2.4.7. Статистическая обработка результатов

Электронная база данных исследуемых пациентов составлена в формате Microsoft Excel 2003. Результаты исследования обработаны с использованием комплексной системы анализа данных (пакета прикладных программ для научно - технических расчётов) STATISTICA 10.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро - Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде М (медиана) , 25% процентиль – 75% процентиль. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна – Уитни. Для оценки достоверности внутри группы использовались критерии Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [51]. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах с наличием и отсутствием заболевания нами использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Критерий χ^2 позволял оценить статистическую достоверность различий между двумя группами по частотам аллелей или генотипов. Использовалась матрица частот аллелей и генотипов размером $2 \times N$ для

удобства при расчете значений уровня значимости. Нулевой гипотезой считалось предположение об отсутствии различий между группами, альтернативной – об их наличии. Под отсутствием различий понималось происхождение двух исследуемых выборок из одной популяции [143]. Корректность проведения теста χ^2 определялось двумя условиями: ожидаемые частоты менее 5 должны встречались не более чем в 20 % полей таблицы; суммы по строкам и столбцам всегда были больше нуля. Метод Монте - Карло позволял отказаться от требования к ожидаемым частотам и от каких-либо допущений о характере распределения выборки [181]. Рассчитанные по методу Монте - Карло значения уровней значимости для критерия χ^2 несущественно отличались от таковых, рассчитанных по методу точного критерия Фишера, что позволяло избежать необходимости использовать попарное сложение генотипов, поправку Бонферрони для числа аллелей больше двух и малораспространенные модификации точного критерия Фишера для таблиц размерностью 2x3 и более. В исследованиях «случай - контроль» относительный риск развития заболевания оценивался с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR), которое вычисляли с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio ([http://www.hutchon.net / ConfidOR. htm](http://www.hutchon.net/ConfidOR.htm)). В программу вводили значения A, B, C, D, где A – число лиц с наличием и B – с отсутствием данного аллеля (генотипа) среди больных пациентов, C и D – число лиц, соответственно, с наличием и отсутствием данного аллеля (генотипа) среди здоровых лиц. OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR > 1 как положительную ассоциацию ("фактор предрасположенности"), OR < 1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием ("фактор устойчивости"). Доверительный интервал (CI, confidence interval) - интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находится ожидаемое значение рассматриваемого некоего параметра; в данном случае - это значение OR [20, 41, 51].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изучение особенностей питания, распространенности ожирения и артериальной гипертензии в г. Москве по данным анкетирования

При анализе данных анкетирования среди населения, обратившегося за помощью в поликлиники г. Москвы, из 1422 человек, средний возраст которых составил 57 лет было выявлено, что у 360 человек (25,3%) - нормальный ИМТ, 593 человек (41,7%) имеют избыточную массу тела, а 469 человек (33%) – ОЖ различной степени (Рисунок 3).

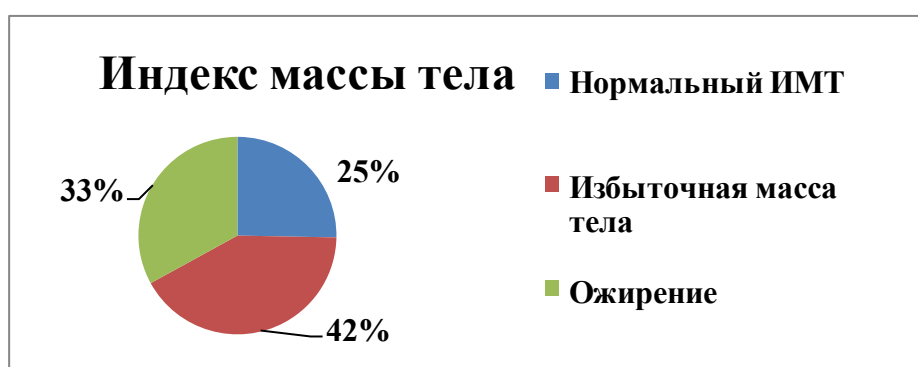


Рисунок 3. Распространенность лишнего веса

Результаты измерения АД у пациентов, обратившихся в поликлинику, за медицинской помощью выявило: давление ниже 140/90 мм рт. ст. определялось у 52 человек (3,7%), артериальная гипертензия 1 степени - у 110 человек (7,7%), артериальная гипертензия 2 степени – 350 пациентов (24,6%), артериальная гипертензия 3 степени - 910 человек (64%) (Рис. 4).

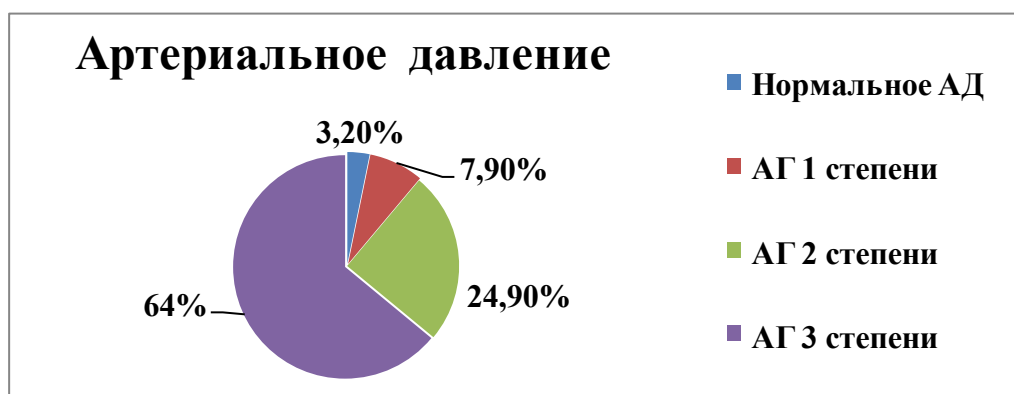


Рисунок 4. Распространенность артериальной гипертензии

Изучение частоты употребления фастфуда и полуфабрикатов, информированности о содержании в данных продуктах большого количества соли среди пациентов, обратившихся за помощью в поликлинику выявило, что почти никто не ассоциирует эти продукты с высоким содержанием поваренной соли. 262 человека (18,4%) отрицательно относились к этим продуктам и не использовали их в качестве приёма пищи и перекусов, 874 человека (61,5%) редко к использовали такие продукты, 232 человека (16,3%) часто использовали в повседневной жизни полуфабрикаты и перекусывали фастфудом и 54 человека (3,8%) делали это ежедневно (Рисунок 5).



Рисунок 5. Распространенность употребления продуктов быстрого приготовления среди пациентов

Опрос о вкусовых пристрастиях выявил, что 109 человек (7,7%) - не любят солёные продукты и не употребляют их, 1019 (71,7%) человек едят продукты с высоким солевым компонентом в праздники или редко в будничные дни, 255 человек (17,9%) довольно часто используют в своем рационе продукты с высоким солевым компонентом и 39 человек (2,7%) не представляют свою жизнь без ежедневного употребления различных солёностей (солёная рыба, различные маринады, солёные сухарики, чипсы и т.д.) (Рисунок 6).



Рисунок 6. Распространенность употребления продуктов с высоким солевым компонентом

Изучение распространенности привычки досаливания пищи выявило: постоянную привычку досаливать продукты домашнего приготовления имеют 91 человек (6,4%), 216 человек (15,1%) делают это часто, но не всю еду, 847 человек иногда досаливают еду, но у них всегда на столе стоит солонка и только 268 человек (18,9%) не солят приготовленную пищу (Рисунок 7).



Рисунок 7. Распространенность привычки досаливать готовую пищу

3.2. Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли

При скрининговом обследовании 412 пациентов с АГ 1 степени, низким риском ССО в возрасте 25-50 лет определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по методике R.J. Henkin

было выявлено: 132 человека (32%) имели высокий ПВЧПС (ВПВЧПС) и 280 человек (68%) средний или низкий (нормальный) ПВЧПС (НПВЧПС). В исследование включены 96 пациентов, соответствующие критериям включения и исключения. Группа с высоким ПВЧПС (ВПВЧПС) больных составила 41 (42,7%) человек, группа с нормальным ПВЧПС (НПВЧПС) составила 55 (57,3%) пациентов (Рисунок 8).

В общей выборке процент нормального ПВЧПС выше по сравнению с исследуемой группой. Возможно, это связано с тем, что в ней преобладает женский пол по сравнению с мужским (62% и 38% соответственно), который до периода менопаузы, без хронических заболеваний и вредных привычек чаще имеет нормальный ПВЧПС (Рисунок 8).

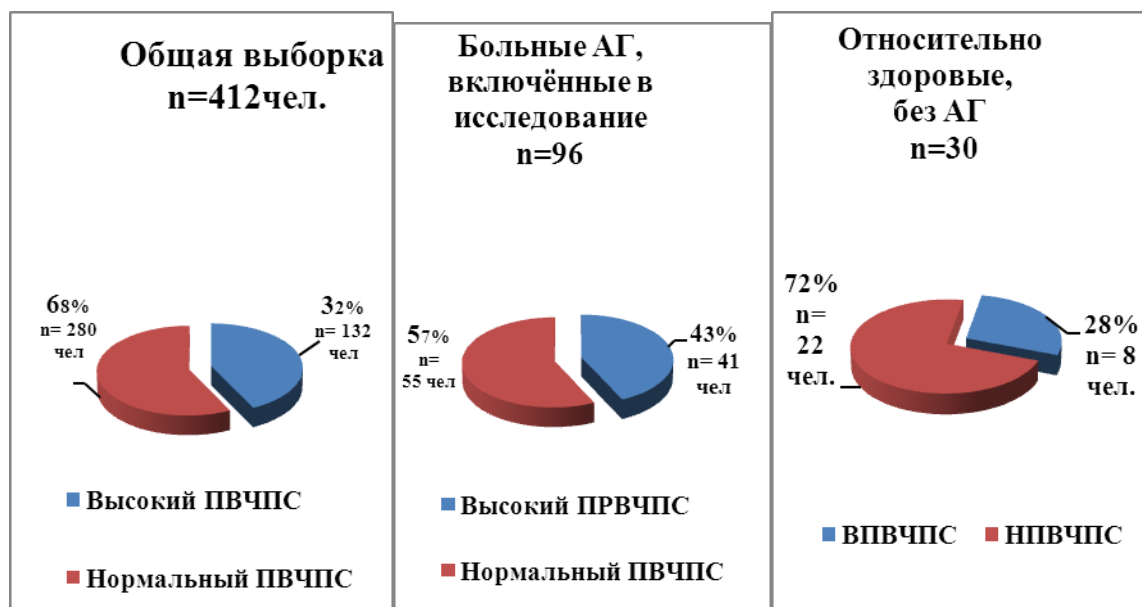


Рисунок 8. Распределение ПВЧПС

Таким образом группа солечувствительных пациентов не только выраженно реагирует подъемом АД на употребление соли, но имеет тенденцию к ее большему потреблению за счет ВПВЧПС.

Анализ распространенности ПВЧПС среди мужчин с АГ выявил, что в группе солерезистентных мужчин достоверно чаще встречался НПВЧПС, в то время как в группе солечувствительных преобладали пациенты с ВПВЧПС (Рисунок 9).

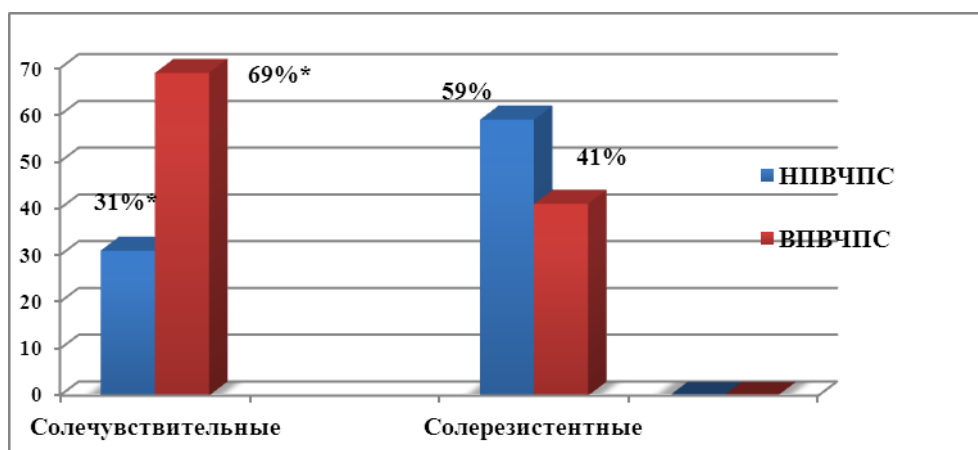


Рисунок 9. Показатели ПВЧПС у мужчин в группах (* $P < 0,05$)

Анализируя соотношение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли среди женщин с АГ было установлено, что нормальный ПВЧПС преобладает независимо от солечувствительности в обеих группах (Рисунок 10).

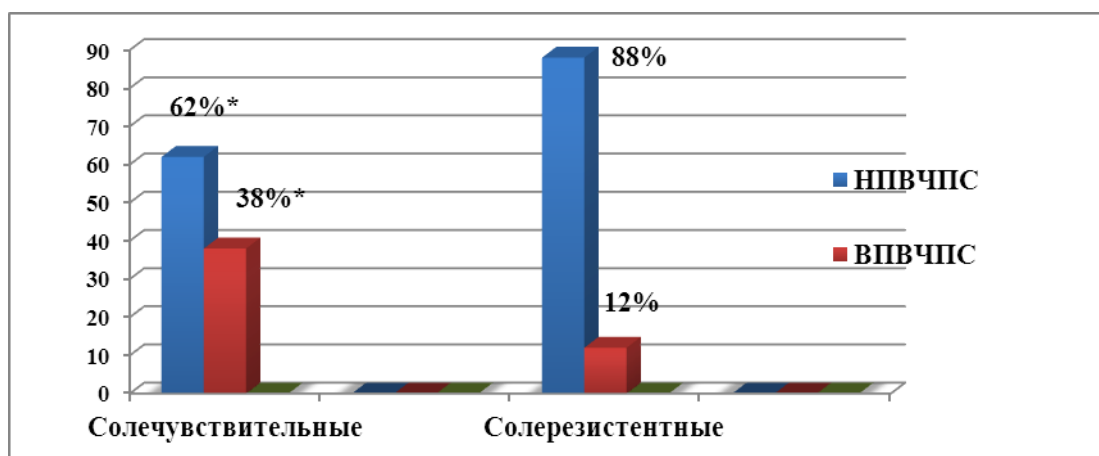


Рисунок 10. Показатели ПВЧПС у женщин в группах (* $P < 0,05$)

Однако если в группе солечувствительных женщин соотношение НПВЧПС и ВПВЧПС составляло 1,6, то в группе солерезистентных это соотношение возросло до 7,3. Таким образом, доля ВПВЧПС среди солечувствительных пациенток значительно выше, чем среди солерезистентных, что повышает риск гипертензивных реакций в группе солечувствительных женщин с АГ.

Анализ данных по возрасту, длительности АГ, исходным данным офисного АД (САД и ДАД), ИМТ, биохимическим показателям крови, скорости распространения пульсовой волны, ЦАД и ЭХО КГ

исследованию не выявил достоверных различий между группами солечувствительных и солерезистентных больных. Однако следует отметить, что при сравнении ИМТ среди мужчин и женщин разных групп выявилось, что в группе солечувствительных мужчин 62% (n=16) имели избыточную массу тела: ИМТ 27,52 (26,14 - 28,8) кг/м², в то время как в группе солерезистентных только 43% (n=12): ИМТ 27,2 (26,08 – 27,72). Среди женщин достоверных различий выявлено не было. Несмотря на то, что средние значения натрия в сыворотке крови в группе солечувствительных несколько более высокие, чем в группе солерезистентных, различия не были достоверно значимыми.

3.3. Гендерные особенности солечувствительности и задержки жидкости у пациентов на диете с различным содержанием соли

В группе солечувствительных пациентов гендерных различий выявлено не было: мужчин - 50% , женщин - 50% (Рис. 2). В группе солерезистентных было достоверно больше мужчин - 61%, чем женщин - 39% (в исследование не включались женщины в менопаузе) (Рисунок 11).

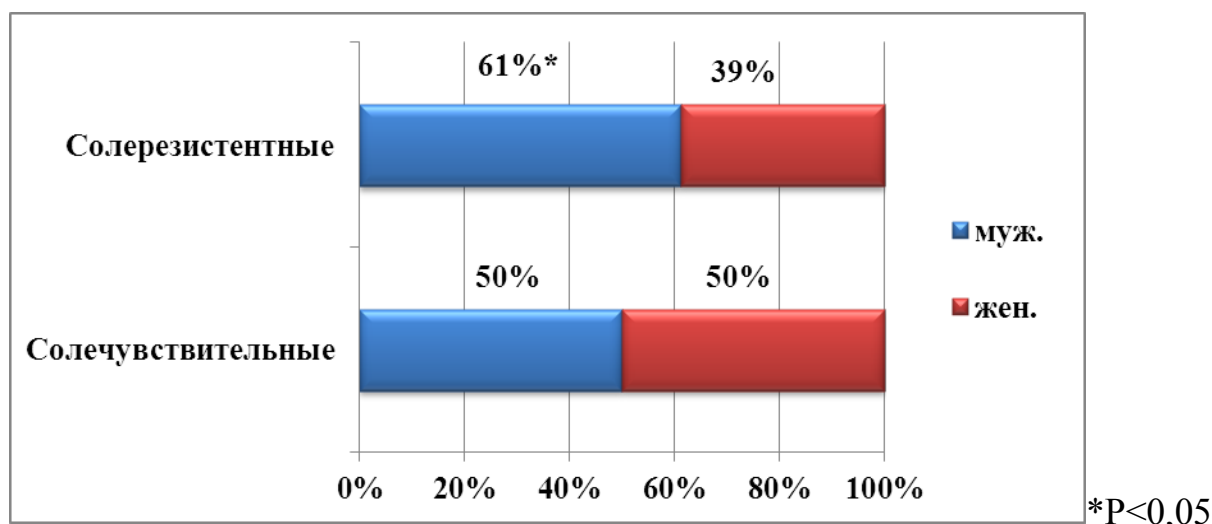


Рисунок 11. Чувствительность к соли мужчин и женщин с АГ

При анализе биоимпедансметрии в группе солечувствительных больных на солевой нагрузке выявлены достоверно более выраженная

задержка жидкости у женщин 39,5 (36,2 - 43,3) кг по сравнению с мужчинами 35,2 (33,2 - 38,3) кг ($P<0,04$). Выявлен более высокий ИМТ у солечувствительных мужчин 26,5 (24,8-28,7) кг/м² по сравнению с солечувствительными женщинами 25,0 (22,4-27,2) кг/м² (Таблица 3).

Таблица 3. Гендерные различия показателей офисного АД, биоимпеданса, ИМТ у солечувствительных больных на солевой нагрузке

Показатель	Мужчины (n=26)	Женщины (n=26)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	166 (148-176)	163 (143-172)	N/S
ДАД, мм рт. ст.	96 (86-108)	92 (86-98)	N/S
Биоимпеданс, кг	35,2 (33,2-38,3)	39,5(36,2-43,3)	P<0,04
ИМТ, кг/м ²	26,5(24,8-28,7)	25,0(22,4-27,2)	P<0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При назначении низкосолевой диеты в группе солечувствительных больных выявлено достоверное снижение АД (САД и ДАД), как у женщин, так и у мужчин, однако показатели САД у женщин были достоверно более низкими 138 (132-143) мм рт. ст. по сравнению с мужчинами 147 (138-156) мм рт. ст. ($P<0,05$). ИМТ сохранялся более высоким в группе мужчин 26,2 (23,4-28,7) кг/м² по сравнению с женщинами 24,6(22,0-27,2) кг/м². Остальные параметры достоверно не различались (Таблица 4).

Таблица 4. Гендерные различия показателей офисного АД, биоимпеданса, ИМТ у солечувствительных на диете с ограничением соли

Показатель	Мужчины (n=26)	Женщины (n=26)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	147 (138-156)	138 (132-143)	P<0,05
ДАД, мм рт. ст.	78 (72-85)	78 (74-80)	N/S
Биоимпеданс, кг	33,8 (33,4-37,0)	33,9 (31,82-37,3)	N/S
ИМТ, кг/м ²	26,2(23,4-28,7)	24,6(22,0-27,2)	P<0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S- различия не достоверны.

В группе солерезистентных больных на солевой нагрузке достоверных различий по показателям выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5. Гендерные различия показателей офисного АД, биоимпеданса, ИМТ у солерезистентных больных на солевой нагрузке

Показатель	Мужчины (n=27)	Женщины (n=17)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	152 (142-160)	154 (140-160)	N/S
ДАД, мм рт. ст.	87 (84,0-92,0)	88 (84,0-95)	N/S
Биоимпеданс, кг	33,4 (31,55-35,05)	34,4 (32,6-38,1)	N/S
ИМТ, кг/м ²	26,02 (24,5-26,52)	25,0 (23,5-26,6)	P<0,06

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При анализе данных по САД, ДАД, биоимпедансу и ИМТ в группе солерезистентных больных на диете с ограничением соли также не было достоверных различий (Таблица 6).

Таблица 6. Гендерные различия показателей офисного АД, биоимпеданса, ИМТ у солерезистентных больных на диете с ограничением соли

Показатель	Мужчины (n=27)	Женщины (n=17)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	146 (132-158)	148 (140-152)	N/S
ДАД, мм рт. ст.	84 (82,0-88,0)	83 (78-85)	N/S
Биоимпеданс, кг	33,1 (32,86-35,00)	33,84 (32,80-35,34)	N/S
ИМТ, кг/м ²	25,9 (24,5-26,52)	24,9 (23,5-26,52)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При сравнении мужчин солечувствительной и солерезистентной групп на солевой нагрузке по показателям АД, биоимпедансметрии и ИМТ выявлены достоверные различия по АД, как САД, так и ДАД и биоимпедансу (анализу жидких сред организма), которые были выше в группе солечувствительных пациентов (Таблица 7).

Таблица 7. Показатели офисного АД, биомпеданса, ИМТ у мужчин с различной солечувствительностью на солевой нагрузке

Показатель	Солечувствительные (n=26)	Солерезистентные (n=27)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	166 (148-176)	152 (142-160)	P<0,05
ДАД, мм рт. ст.	96 (86-108)	87 (84,0-92,0)	P<0,05
Биоимпеданс, кг	35,2 (33,2-38,3)	33,4 (31,55-35,05)	P<0,05
ИМТ, кг/м ²	26,5(24,8-28,7)	26,02 (24,5-26,52)	P<0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль).

При сравнении этих же показателей на низкосолевой диете достоверно различались только показатели ДАД с более низкими показателями в группе солечувствительных (Таблица 8).

Таблица 8. Показатели офисного АД, биомпеданса, ИМТ у мужчин с различной солечувствительностью на диете с ограничением соли

Показатель	Солечувствительные (n=26)	Солерезистентные (n=27)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	147 (128-156)	146 (132-158)	N/S
ДАД, мм рт. ст.	78 (72-85)	84 (82,0-88,0)	P<0,05
Биоимпеданс, кг	34,8 (34,4-37,0)	34,1 (32,86-35,00)	N/S
ИМТ, кг/м ²	26,2(25,4-28,7)	25,9 (24,5-26,52)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

Учитывая влияние количества потребляемой соли на возможные изменения изучаемых показателей внутри группы, был проведён сравнительный анализ, который выявил достоверно значимые различия в группе солечувствительных мужчин (Рисунок 12).

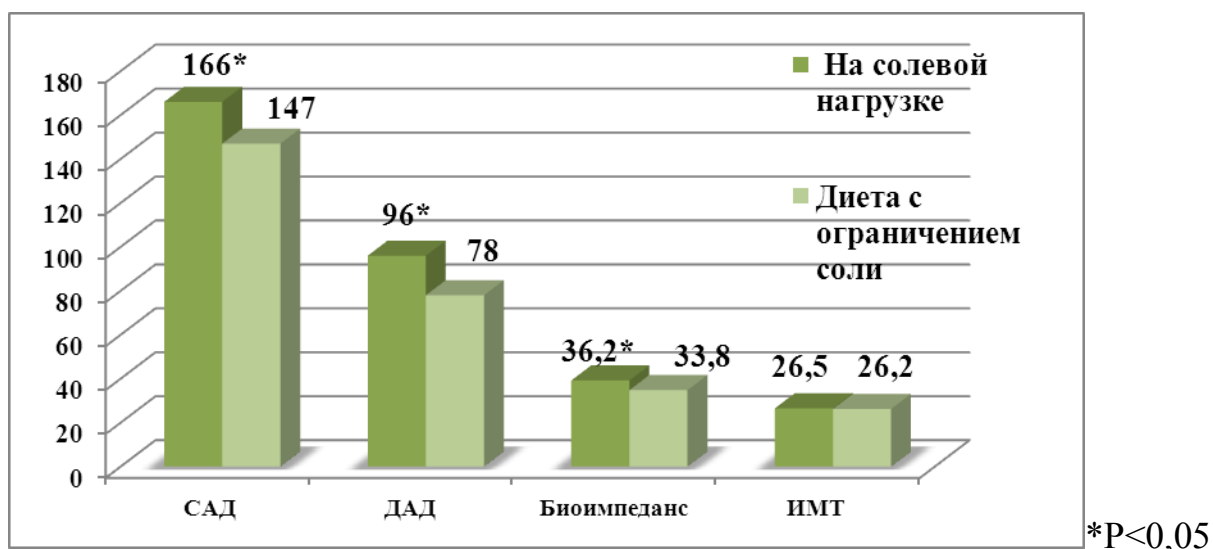


Рисунок 12. Показатели офисного АД, биоимпедансметрии и ИМТ на солевой нагрузке и диете с ограничением поваренной соли в группе солечувствительных мужчин

В группе солерезистентных мужчин достоверно значимых различий по показателям АД, анализа жидких сред организма (биоимпедансметра) и ИМТ выявлено не было (Рисунок 13).

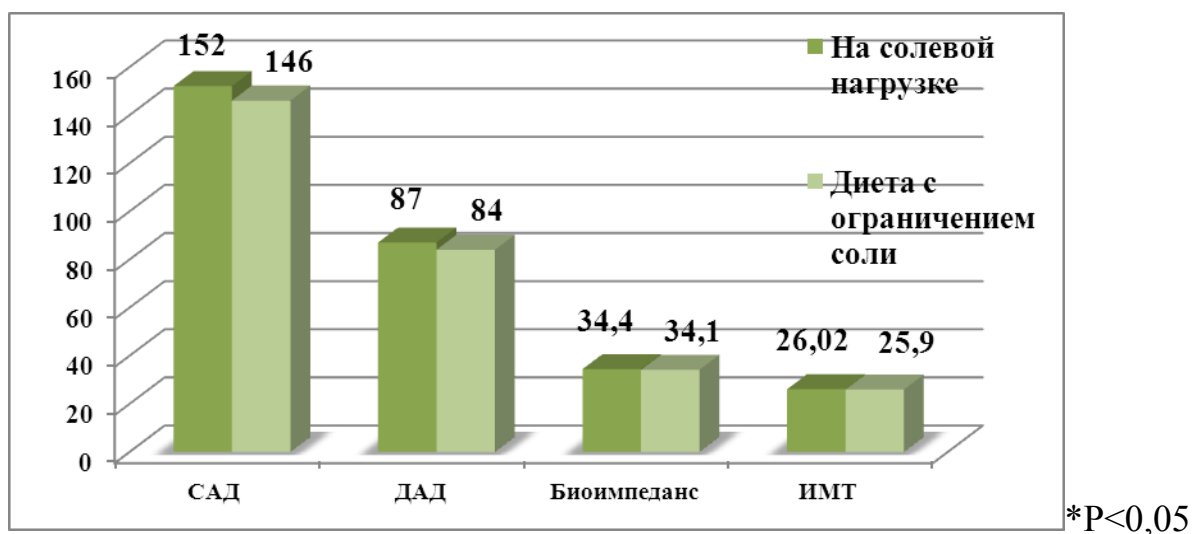


Рисунок 13. Показатели офисного АД, биоимпедансметрии и ИМТ на солевой нагрузке и диете с ограничением поваренной соли в группе солерезистентных мужчин

В группе солечувствительных женщин на диете с избыточным потреблением поваренной соли были выявлены достоверно более высокие показатели САД и задержки жидкости по сравнению с группой солерезистентных (Таблица 9).

Таблица 9. Показатели офисного АД, биомпеданса, ИМТ у женщин с различной солечувствительностью на солевой нагрузке

Показатель	Солечувствительные (n=26)	Солерезистентные (n=17)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	163 (143-172)	154 (140-160)	P<0,05
ДАД, мм рт. ст.	92 (86-98)	88 (84,0-95)	N/S
Биоимпеданс, кг	39,5(36,2-43,3)	34,4 (32,6-38,1)	P<0,05
ИМТ, кг/м ²	25,0(22,4-27,2)	25,1 (23,5-26,6)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При снижении потребления натрия до 3 - 5 г / сутки у женщин с различной солечувствительностью достоверные различия сохранились по показателям САД с достоверно более выраженной положительной динамикой в группе солечувствительных пациентов (Табл. 10).

Таблица 10. Показатели офисного АД, биоимпеданса, ИМТ у женщин с различной солечувствительностью на диете с ограничением соли

Показатель	Солечувствительные (n=26)	Солерезистентные (n=17)	P<0,05
САД, мм рт. ст.	138 (132-143)	148 (140-152)	P<0,05
ДАД, мм рт. ст.	78 (74-80)	83 (78-85)	N/S
Биоимпеданс, кг	33,9 (31,82-37,3)	33,84 (32,80-35,34)	N/S
ИМТ, кг/м ²	24,6(22,0-27,2)	24,9 (23,5-26,52)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При анализе данных у солечувствительных женщин прослеживается достоверно выраженная положительная динамика по показателям при изменении диеты с высокосолевого на низкосолевого (Рисунок 14).

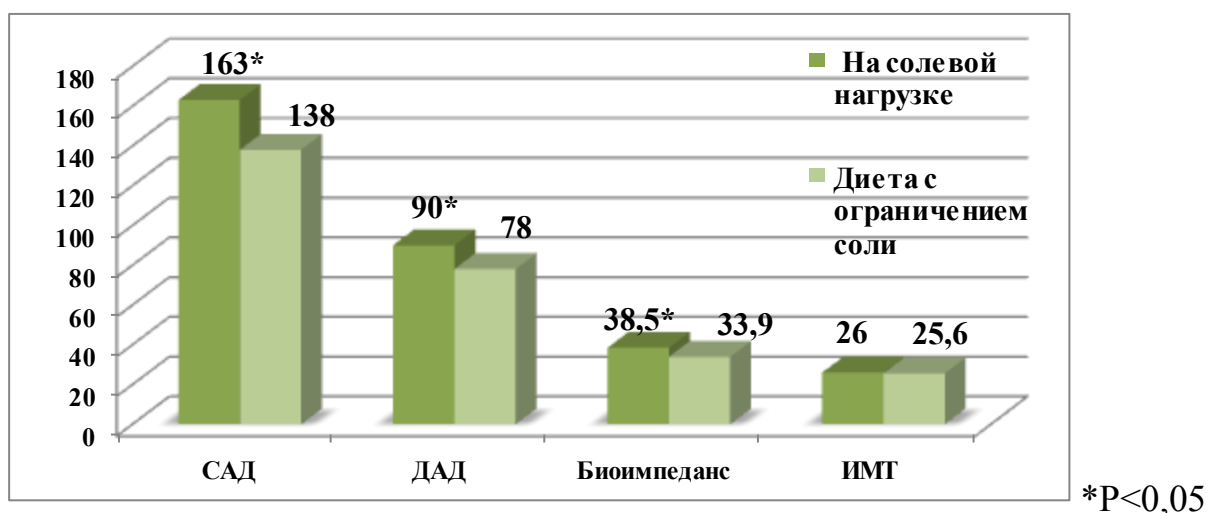


Рисунок 14. Показатели офисного АД, биоимпедансметрии и ИМТ в группе солечувствительных женщин на солевой нагрузке и диете с ограничением поваренной соли

На диаграмме прослеживаются достоверное снижение САД ($p = 0,008$), ДАД ($p = 0,04$) и показателей биоимпеданса ($p = 0,02$) при ограничении потребления поваренной соли в сравнении с солевой нагрузкой в группе солечувствительных женщин.

В группе солерезистентных женщин достоверных различий по показателям при изменении солевой диеты нет (Рисунок 15).

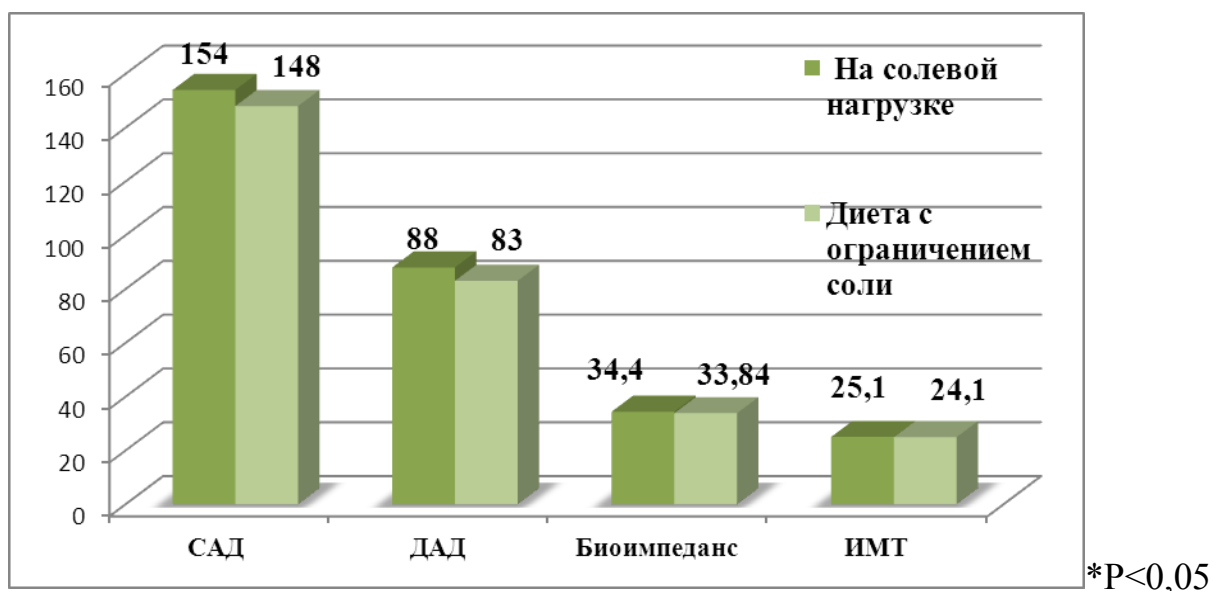


Рисунок 15. Показатели офисного АД, биоимпедансметрии и ИМТ в группе солерезистентных женщин при изменении потребления соли

3.4. Изучение суточной variability АД у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью

При сравнении результатов СМАД в группах с различной солечувствительностью выявлены достоверно более выраженные изменения среди солечувствительных пациентов: недостаточное снижение ночного АД по СИ ДАД, высокая величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД, более высокая variability САД дн. и ДАД дн., а также более высокие показатели среднего пульсового АД в группе солечувствительных (Таблица 11).

Таблица 11 . Показатели СМАД в группах больных

Показатели \ Группы	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=44)	Достоверн (p<0,05)
СИ САД, %	13,7 (6,2-22,1)	13,5 (7,6-15,6)	P=0,64
СИ ДАД, %	9,3 (7-13,3)	12 (8-13)	P=0,008
ВУП САД, мм рт.ст.	55 (36,1-58)	36,8 (30-44)	P=0,005
ВУП ДАД, мм рт.ст.	37 (34,1-41)	25,5 (22-28)	P=0,005
СУП САД, мм рт.ст.	25 (22,4-35,2)	19 (17-32)	P=0,04
СУП ДАД, мм рт.ст.	17 (14,3-20,1)	13 (10,2-16)	P< 0,05
Ср. ПАД, мм рт.ст.	55 (48-57)	47 (43-52)	P=0,05
Вариабельность САД дн., мм рт.ст.	18 (16-23)	13 (12-16)	P= 0,005
Вариабельность ДАД дн., мм рт.ст.	15 (14,5-17)	9,5 (8-13)	P = 0,005
ЧСС, мин.	72 (68-78)	69 (65-72)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	50%- nondippers	45%- nondippers	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При анализе гендерных различий в группе с одинаковой солечувствительностью выявлено, что в группе солечувствительных мужчин преобладает недостаточное снижение ночного ДАД (СИ ДАД), достоверно более высокие значения скорости и величины утреннего подъема САД и ДАД, а также в 1,6 раз чаще встречались Nondippers по сравнению с солечувствительными женщинами. Более высокие показатели вариабельности САД и ДАД, среднего пульсового АД (Ср. ПАД) регистрировались у солечувствительных женщин (Таблица 12).

Таблица 12. Показатели СМАД у солечувствительных пациентов

Группы Показатели	Солечувствительные		Достоверность ($p < 0,05$)
	Мужчины (n=26)	Женщины (n=26)	
СИ САД, %	10,3 (5,7-16)	13,7 (6,2-23,1)	$p < 0,05$
СИ ДАД, %	9,1 (6,8-13,4)	11,4 (7,7-14,5)	$p < 0,05$
ВУП САД мм рт.ст.	56,8 (50-58)	42,2 (36,1-48,3)	$p < 0,05$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	40,3 (36,4-41,0)	35 (34,2-37,1)	$p < 0,05$
СУП САД, мм рт.ст.	28,8 (26,4-35,2)	22,5 (21,4-25,8)	$p < 0,05$
СУП ДАД, мм рт.ст.	18,7 (16-20,0)	15,2 (13-18,2)	$p < 0,05$
Ср. ПАД, мм рт. ст.	49,5 (48-54)	55,5 (48-57,2)	N/S
Вариабельность САД дн., мм рт.ст.	16,5 (16-18)	21,4 (16-23,2)	$p < 0,05$
Вариабельность ДАД дн., мм рт.ст.	14,0 (13,3-15)	16,4 (15,4-17,1)	$p < 0,05$
ЧСС, мин.	73 (62-78)	72 (62-78)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	Nondippers – 61,5 Overdippers – 0 Nitpikers – 0% Dippers – 38,5	Nondippers – 38,4 Overdippers – 15,4 Nitpikers – 0 Dippers – 46,2	$p < 0,05$ $p < 0,0005$ - $p < 0,05$

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При анализе дневников пациентов во время исследования СМАД среди солечувствительных женщин выявлены более частые изменения АД

при перемене эмоционального фона, что может говорить о влиянии вегетативной нервной системы на вариабельность АД в этой группе.

В солерезистентной группе достоверные отличия выявлены только по трём показателям: величине утреннего подъёма САД и ДАД и скорости утреннего подъёма САД, которые выше, как и в группе солечувствительных, у мужчин. У солерезистентных женщин чаще регистрировался более неблагоприятный профиль дневной вариабельности САД и ДАД, а также влияние эмоционального фона на изменение АД (Таблица 13).

Таблица 13. Показатели СМАД в группе солерезистентных больных

Показатели \ Группы	Солерезистентные		Достоверность (p<0,05)
	Мужчины (n=27)	Женщины (n=17)	
СИ САД, %	10,8 (7,6-13,6)	12,1(8,4-15,8)	N/S
СИ ДАД, %	11,3 (7,8-12,2)	11,8 (8,0-13,3)	N/S
ВУП САД, мм рт. ст.	41,5 (35,2-43)	32,1 (30-36,2)	p<0,05
ВУП ДАД, мм рт. ст.	27,8 (22,5-28,4)	22,2 (22-25,6)	p<0,05
СУП САД, мм рт.ст.	24,6 (18,6-31,5)	16,7 (15,6-19,1)	p<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст.	14,7 (12,0-16,2)	10,8 (10,0-15,4)	N/S
Ср. ПАД, мм рт.ст.	46 (43-50)	48 (43-50)	N/S
Вариабельность САД дн., мм рт.ст.	12,0 (11-15,1)	15,8 (13,4-16,2)	p<0,05
Вариабельность ДАД дн., мм рт.ст.	8,8 (8,2-10,3)	12,6(11,8-14,0)	p<0,05
ЧСС, мин.	69 (62-72)	70 (65-73)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	Nondippers -48% Overdippers - 0% Nitpikers - 0% Dippers - 52%	Nondippers -41,2% Overdippers - 0% Nitpikers - 0% Dippers - 58,8%	p<0,05 - - p<0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

3.5. Изучение эффективности амлодипина у пациентов с различной солечувствительностью

Целевые значения АД у солечувствительных и солерезистентных больных были достигнуты на разных схемах терапии. В группе солечувствительных больных более высокая эффективность выявлена для бессолевой диеты и низкодозового лечения амлодипином (Таблица 14).

Таблица 14. Эффект различных видов лечения больных АГ с различной солечувствительностью, достигших целевого АД

Лечение	Солечувствительные (n=52)	Солерезистентные (n=44)
Диета, %	11,5 %	0 %
Диета + амлодипин 2,5 мг, %	27%	0 %
Амлодипин 2,5 мг, %	19 %	18 %
Амлодипин 5 мг, %	42 %	82 %

На фоне лечения амлодипином за время исследования (3 месяца) было выявлено достоверное улучшение практически всех показателей СМАД: СИ ДАД, ВУП САД и ДАД, СУП САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД, среднего ПАД в обеих группах, однако в группе солечувствительных пациентов положительная динамика была достоверно более значимая. Не было выявлено достоверного влияния амлодипина на ЧСС. Степень снижения ночного АД «Nondippers» изменилась на благоприятный характер «Dippers» за время исследования у всех пациентов в обеих группах. Однако скорость утреннего подъёма, как САД, так и ДАД не достигла референсных значений, что возможно требует более длительного наблюдения, т.к. достоверно выраженная положительная динамика прослеживается в обеих группах (Таблица 15).

Таблица 15. Динамика показателей СМАД на фоне лечения амлодипином в группах солечувствительных и солерезистентных больных АГ

Группы Показатели	Группа 1 (n = 52)		P< 0,05	Группа 2 (n = 44)		P< 0,05
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
СИ САД, %	13,7 (6,2-22,1)	17 (15,9-18,2)	p< 0,05	13,5 (7,6-15,6)	16 (15,5-17)	N/S
СИ ДАД, %	9,3 (7-13,3)	15 (13-15,6)	p< 0,05	12 (8-13)	14(12,3- 15,2)	N/S
ВУП САД, мм рт. ст.	55 (36,1-58)	32 (24-34)	p<0, 005	36,8 (30-44)	30 (25-32)	N/S
ВУП ДАД, мм рт. ст.	37 (34,1-41)	18 (16-21)	p<0, 008	25,5 (22-28)	19 (17-22)	N/S
СУП САД, мм рт. ст.	25 (22,4-35,2)	12,4 (11-13)	p<0, 008	19 (17-32)	11(10,6- 12,4)	p< 0,05
СУП ДАД, мм рт. ст.	17 (14,3- 20,1)*	8,7 (7,3-11,0)	p< 0,05	13 (10-16)	9,1 (8,3-9,6)	p< 0,05
Ср. ПАД, мм рт. ст.	55 (48-57)	45 (40-54)	N/S	47 (43-52)	42 (36-52)	N/S
Вар.САД дн., мм рт. ст.	18 (16-23)	12,3 (10-13,1)	p< 0,05	13 (12-16)	10,1 (9-11,5)	p< 0,05
Вар. ДАД дн., мм рт. ст.	15 (14,5-17)	10,2 (9,6-11,3)	p< 0,05	9,5 (8-13)	9,0 (8,7-9,5)	N/S
ЧСС, мин.	72 (68-78)	69 (63-76)	N/S	69 (65-72)	66 (60-72)	N/S
ССНД, %	50% - nondippers	98,1% - dippers	p< 0,05	45% non- dippers	100% - dippers	p< 0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

На фоне лечения амлодипином, показатели АД по СМАД достоверно улучшились, как в женской группе, так и в мужской группе солечувствительных больных по всем показателям (Таблица 16).

Таблица 16. Динамика показателей СМАД у солечувствительных мужчин и женщин больных АГ

Показатели	Солечувствительные мужчины (n = 26)		p< 0,05	Солечувствительные женщины (n = 26)		p< 0,05
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
СИ САД, %	10,3 (5,7-16)	16,2 (15,9-17)	p< 0,05	13,7 (6,2-23,1)	17 (15,3-20,2)	p< 0,05
СИ ДАД, %	9,1 (6,8-13,4)	13,4 (13-15,0)	p< 0,05	11,4 (7-12,5)	15 (13,4-15,6)	p< 0,05
ВУП САД, мм рт. ст.	56,8 (50-58)	32 (27-34)	p<0,005	42,2 (36,1-48,3)	26 (24-30)	p< 0,05
ВУП ДАД, мм рт. ст.	40,3 (36,4-41,0)	19 (17-21)	p<0,008	35 (34,2-37,1)	18 (16-20)	p< 0,05
СУП САД, мм рт. ст.	28,8 (26,4-35,2)	13,4 (11,6-14)	p<0,008	22,5 (21,4-25,8)	10,8 (10,1-12)	p< 0,01
СУП ДАД, мм рт. ст.	18,7 (16-20,0)	9,0 (8,5-11,1)	p< 0,05	15,2 (13-18,2)	7,2 (6,9-9,1)	p< 0,05
Ср. ПАД, мм рт. ст.	49,5 (48-54)	45(40-52)	N/S	56(48-57)	46(42-54)	p< 0,05
Вариабельность САД дн., мм рт. ст.	16,5 (16-18)	10,8 (10-12,2)	p< 0,05	21,4 (16-23,2)	12,6 (10-13,1)	p< 0,05
Вариабельность ДАД дн., мм рт. ст.	14,0 (13,3-15)	10,0 (9,6-10,3)	p< 0,05	16,4 (15,4-17,1)	11,2 (9,8-11,3)	p< 0,05
ЧСС, мин.	73 (62-78)	72(65-76)	N/S	72 (62-78)	69 (63-74)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	Nondippers – 61, 5% Overdippers – 0% Dippers – 38,5%	Nondippers – 0% Overdippers – 0% Dippers – 100%	p< 0,05 - p< 0,05	Nondippers – 38,4% Overdippers – 15,4% Dippers – 46,2 %	Nondippers – 0% Overdippers – 3,8 % Dippers – 96,2%	p< 0,05 p< 0,05 p< 0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

На фоне лечения амлодипином в группе солерезистентных пациентов достоверно более значимо улучшились показатели АД в группе мужчин по величине и скорости утреннего подъёма САД и ДАД, а в группе женщин - по вариабельности АД. В обеих группах суточный профиль АД изменился на благоприятный «Dippers» у 98,1 % (n = 51) пациентов (Таблица 17).

Таблица 17. Динамика показателей СМАД у солерезистентных мужчин и женщин больных АГ

Группы Показатели	Солерезистентные мужчины (n = 27)		p<0, 05	Солерезистентные женщины (n = 17)		p<0, 05
	До леч.	После леч.		До леч.	После леч.	
СИ САД, %	10,8 (7,6-13,6)	15,7(15,5-16,7)	p<0,05	12,1(8,4-15,8)	16,2(15,81-17)	p<0,05
СИ ДАД, %	11,3 (7,8-12,2)	13,7(11,8-15,0)	p<0,05	11,8(8,0-13,3)	14,2(13,3-15,2)	p<0,05
ВУП САД, мм рт. ст.	41,5 (35,2-43)	32 (26-32)	p<0,005	32,1 (30-36,2)	28,2 (24,8-30)	P=0,06
ВУП ДАД, мм рт. ст.	27,8(22,5-28,4)	19,1 (18-22)	p<0,008	22,2 (22-25,6)	18,9 (17-20)	N/S
СУП САД, мм рт. ст.	24,6(18,6-31,5)	13(11,6-12,4)	p<0,008	16,7(15,6-19,1)	10,9(10,6-11,7)	p<0,05
СУП ДАД, мм рт. ст.	14,7(12,0-16,2)	9,3 (8,4-9,6)	p<0,05	10,8(10,0-15,4)	9,1 (8,0-9,2)	N/S
Ср. ПАД, мм рт. ст.	46 (43-50)	44(36-50)	N/S	48 (43-50)	42(38-52)	N/S
Вар. САД дн., мм рт. ст.	12,0 (11-15,1)	9,8 (9,0-10,5)	N/S	15,8(13,4-16,2)	10,1 (9,3-11,5)	p<0,05
Вар. ДАД дн., мм рт. ст.	8,8 (8,2-10,3)	8,0 (7,8-9,5)	N/S	12,6(11,8-13,0)	9,0 (8,7-9,8)	p<0,05
ЧСС, мин.	69(62-72)	66(60-72)	N/S	70 (65-73)	66(60-72)	N/S

Продолжение таблицы

ССНД, %	Nondippers - 48% Dippers – 52%	Nondippers - 0% Dippers – 100%	p<0,05 p<0,05	Nondippers - 41,2% Dippers – 58,8%	Nondippers - 0% Dippers – 100%	p<0,05 p<0,05
---------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	------------------

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

При обследовании пациентов изменений жесткости сосудистой стенки, работы сердечных клапанов, снижения фракции выброса, наличия гипертрофии сердечной мышцы или дилатации камер сердца выявлено не было. Группы достоверно не различались (Таблица 18).

Таблица 18. Результаты ЭХОКГ и оценка артериальной жесткости у больных с различной солечувствительностью до лечения

Группы Показатели	Солечувствительные (n=52)	Солерезистентные (n=44)	p<0,05
КДР, мм	48,0 (47,0-49,0)	47,0 (43,5-49,5)	N/S
КСР, мм	33,0 (32,0-35,0)	33,0 (28,5-33,5)	N/S
ФВ ЛЖ, %	63,5 (58,0-67,01)	64,0 (59,5-65,5)	N/S
Масса миокарда, г	183,2 (170,3-210,0)	172,95 (164-195,65)	N/S
Ц САД, мм рт. ст	126 (120,3-137,5)	124 (116,5-133,1)	N/S
Ц ДАД, мм рт. ст.	78 (71-83)	75 (70-80)	N/S
Ц ПД, мм рт.ст.	41 (28-49)	39 (26-43)	N/S
Индекс прироста Δ ЧСС75, %	21(12-24)	19 (8-20)	N/S
СРПВ, м/с	8,1 (7,6-8,5)	7,8 (7,4-8,2)	N/S
ЛПИ	1,01 (0,99-1,08)	1,03 (1,0-1,09)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

На фоне лечения амлодипином, а также соблюдения диеты и увеличения физической нагрузки в обеих группах улучшились показатели общего холестерина и ЛПНП: у солечувствительных с 5,14 (4,58- 5,2) до

4,85(4,4- 5,0) и с 3,01 (2,4- 3,96) до 2,8 (2,2- 3,54), соответственно, и у солерезистентных с 5,10 (4,29- 5,43) до 5,0 (4,2- 5,2) и с 3,05 (2,4- 3,81) до 2,9 (2,32- 3,52), соответственно. При этом в группе солечувствительных этот показатель был несколько выше, что может быть обусловлено как действием препарата, так и более высокой приверженностью к диете.

По результатам ЛПИ у пациентов до лечения и через три месяца на фоне лечения амлодипином выявлено улучшение значений данного показателя: в группе солечувствительных с 1,01 (0,99 - 1,08) до 1,12 (1,01 - 1,19), в группе солерезистентных с 1,03 (1,0-1,09) до 1,09 (1,0-1,13) соответственно. Причём в группе солечувствительных изменения достоверно более выраженные ($p < 0,05$). Что говорит о положительном влиянии даже за короткий срок у пациентов на стадии начальных изменений эндотелиальной функции сосудистого русла.

Также на фоне соблюдения диеты, изменения образа жизни и лечения амлодипином улучшились показатели биоимпедансметрии в обеих группах. В солечувствительной группе снижение жидкости в организме на фоне лечения АК и большей приверженности низкосолевой диете достоверно более значимое (Рисунок 16).

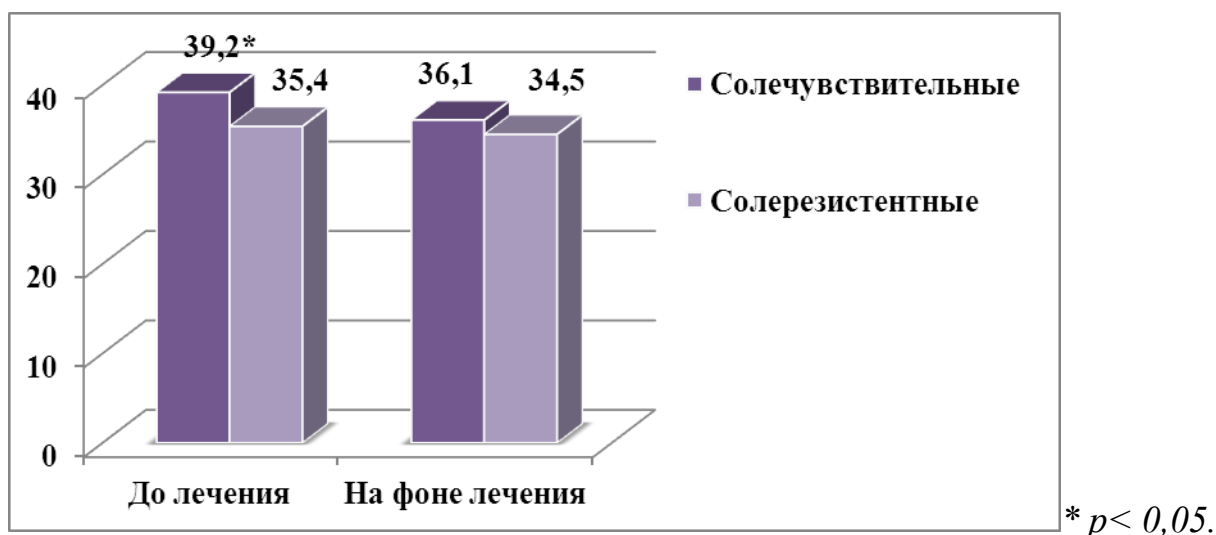


Рисунок 16. Динамика показателей биоимпеданса у больных с различной солечувствительностью на фоне лечения

3.6. Изучение ассоциации генетических полиморфизмов с солечувствительной артериальной гипертонией

При изучении полиморфного маркера *G1378T* гена *ADD-1a* было выявлено, что генотип *GG* преобладает в группе контроля, в то время как генотип *TT* среди здоровых не был выявлен. В группах солечувствительных и солерезистентных гипертоников имелись носители неблагоприятного генотипа *TT* (2% и 5% соответственно). В солечувствительной группе достоверно меньше носителей благоприятного генотипа *GG* по сравнению с группой солерезистентных и группой контроля (61%, 75%, 80%, соответственно, $p < 0,05$), в то же время носительство генотипа *GT* в группе солечувствительных больных почти в два раза превышает таковых в группе солерезистентных и контрольной (37%, 20%, 20%, соответственно, $p < 0,05$), что, возможно, может оказывать влияние генотипа *GT* на солечувствительный характер АГ (Рисунок 17).

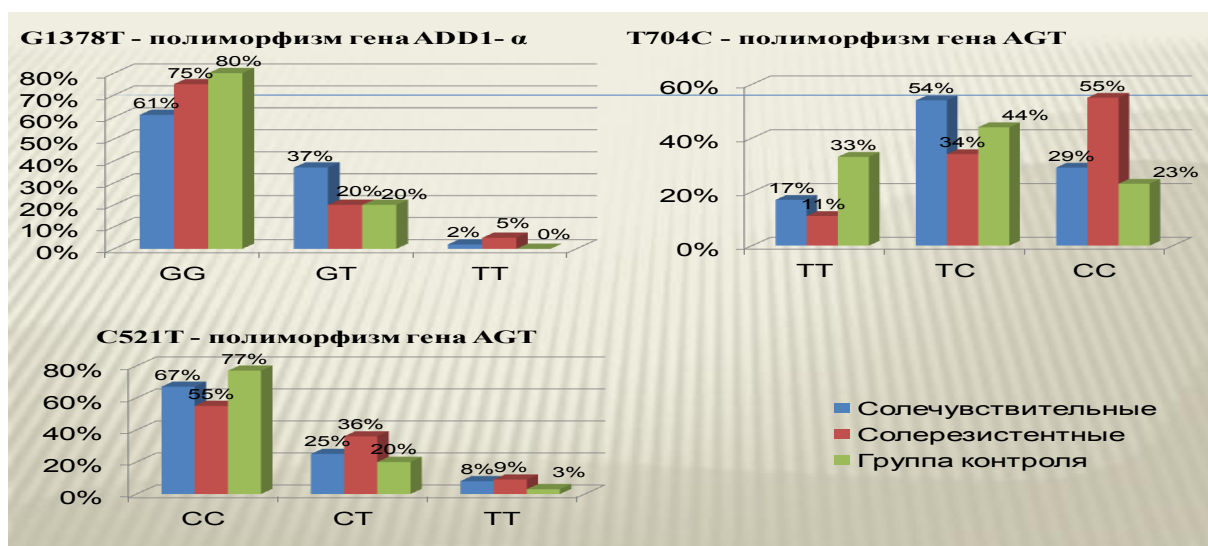


Рисунок 17. Распределение генотипов полиморфных генов G 1378T ADD1 - α, T704C и C521T - AGT в исследуемых группах

Анализ распределения генотипов *T704C* - полиморфизма гена *AGT* выявил преобладание генотипа *TC* у солечувствительных, в то время как у

солерезистентных преобладал генотип *CC*, в контрольной группе – генотип *TT* (Рисунок 17).

Распределение *C521T* - полиморфизма гена *AGT* показало преобладание генотипа *CC* во всех группах, однако в здоровой популяции этот показатель был достоверно выше. Генотипы *CT* и *TT* достоверно чаще встречаются у гипертоников, особенно в группе солерезистентных больных, что может говорить о неблагоприятном влиянии аллеля *T* на развитие гипертензии, в т.ч. солечувствительной (Рисунок 17).

Генотип *AA* при изучении *A1166C* - полиморфизма гена *AGTR1* доминирует во всех группах наблюдения, однако генотип *CC* в группе контроля отсутствует, а в группах гипертоников выявляется, преобладая в группе солечувствительных. Генотип *AC* присутствует у 1/3 пациентов всех групп (Рисунок 18).

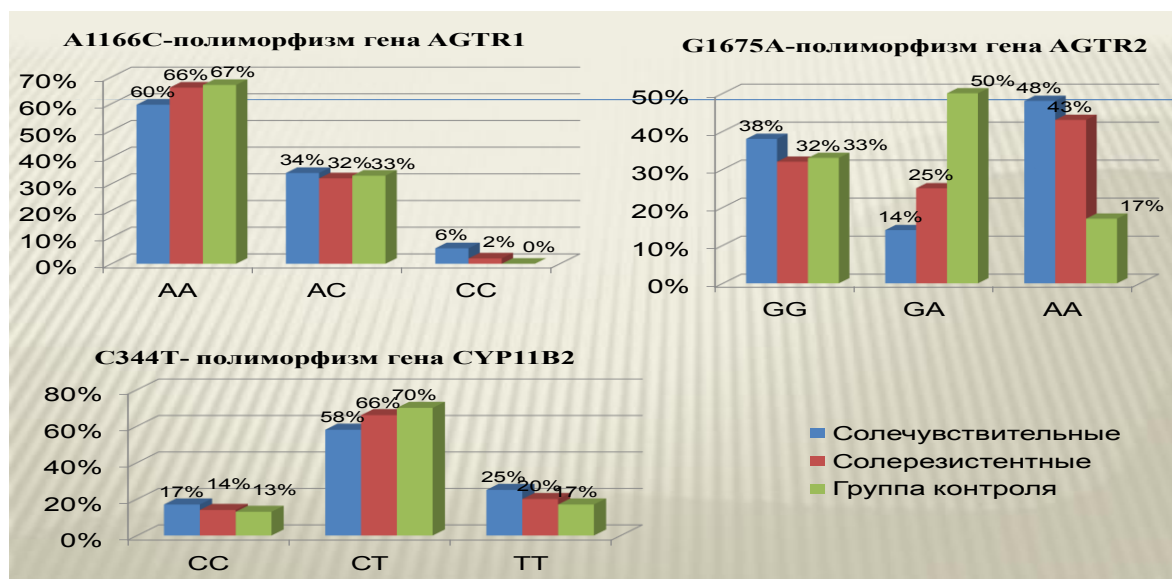


Рисунок 18. Распределение генотипов полиморфных генов A1166C AGTR1, G1675A AGTR2, C344T CYP11B2 в исследуемых группах

Анализ полиморфизма гена *AGT2R G1675A* выявил, что кардиопротективными свойствами возможно обладает генотип *GA*, который выявлен у 50% здоровых людей, в то время, как *GG* только у 33%. Генотип *AA* выявлен почти у половины гипертоников обеих групп, что может свидетельствовать о его влиянии на развитие АГ (Рисунок 18).

Анализ полиморфизма гена *C344T - CYP11B2* не выявил достоверного преобладания генотипов в какой – либо группе, что может говорить об отсутствии его влияния на развитие АГ или о возможном влиянии при ассоциации с другими генами (Рисунок 18).

Анализ *C825T* - полиморфизма гена *GNB3* выявил преобладание генотипа *CC* (50%) в группе контроля, что может говорить о кардиопротективном влиянии генотипа *CC*. В то время, как в солечувствительной и солерезистентной группах преобладает генотип *CT* (48% и 46% соответственно) В группе солерезистентных гипертоников в 2 раза чаще встречаются носители генотипа *TT* (34%) по сравнению с группой солечувствительных больных (15%) и группой контроля (17%). Носительство аллеля *T* и генотипов *CT* и *TT*, может говорить о влиянии их на развитие АГ (Рисунок 19).

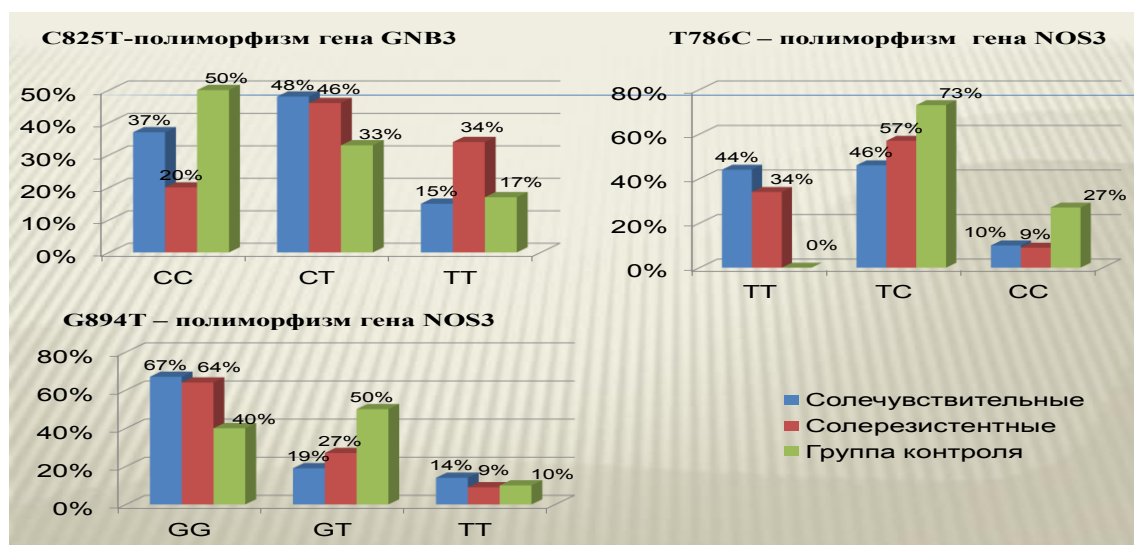


Рисунок 19. Распределение генотипов полиморфных генов *C825T - GNB3*, *T786C* и *G894T - NOS3* в исследуемых группах

При изучении *T786C* - полиморфизма гена *NOS3* выявлено протективное влияние генотипов *TC* и *CC*, которые преобладают в контрольной группе, в то время, как генотип *TT* не обнаружен. В то же время генотип *TT* встречается более чем у 1/3 гипертоников с различной солечувствительностью (Рисунок 19).

Анализ *G894T* - полиморфизма гена *NOS3* выявил преобладание в контрольной группе генотипа *GT* (50%), в то время как среди пациентов с АГ наибольшее число пациентов (>60%) - носители генотипа *GG*, который может отвечать за развитие АГ у данных пациентов (Рисунок 19).

При анализе частот встречаемости аллелей, ассоциированных с развитием АГ, была выявлена связь между носительством аллелей и АГ. Так носительство доминантных аллелей гена *AGT C521T* и *AGTR2 G1675A* снижает риск развития АГ, в то время как носительство доминантного аллеля *NOS3 T786C* наоборот достоверно повышает этот риск (Таблица 19).

Таблица 19. Распределение частот встречаемости доминантных аллелей изучаемых генов у больных АГ

ADD1 G1378T	AGT T704C	AGT C521T	AGTR 1 A1166 C	AGTR2 G1675A	CYP11 B2 C344T	GNB3 C825T	NOS3 T786C	NOS3 G894T
<i>OR</i> <i>0,516</i> <i>(95%</i> <i>ДИ,</i> <i>0,206 -</i> <i>1,297)</i>	<i>OR</i> <i>0,967</i> <i>(95%</i> <i>ДИ,</i> <i>0,540 -</i> <i>1,731)</i>	OR 0,363 (95% ДИ, 0,147 - 0,899)	OR 0,760 (95% ДИ, 0,354 - 1,630)	OR 0,437 (95% ДИ, 0,239 - 0,798)	OR 0,924 (95% ДИ, 0,517 - 1,650)	OR 0,555 (95% ДИ, 0,302 - 1,018)	OR 2,799 (95% ДИ, 1,542 - 5,077)	OR 1,811 (95% ДИ, 0,966 - 3,395)

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов *T704C* гена *AGT* в группе солерезистентной АГ и контрольной группы были обнаружены статистически значимые различия. Нами установлено, что наличие аллеля *T* и генотипов *TT* и *TC* уменьшало риск развития солерезистентной АГ (OR = 0,32 и 0,26, 0,68 соответственно), т.е. относительный риск значимо ниже для данных пациентов; а наличие

аллеля *C*, генотипа *CC* наоборот увеличивает риск развития солерезистентной АГ (OR = 3,08 и 3,94, соответственно). Выявлено преобладание аллеля *C* и генотипа *CC* в группе солерезистентных больных АГ; а в контрольной группе распределение аллелей *T* и *C*, генотипов *TT*, *TC* и *CC* практически равномерно с незначительным преобладанием аллеля *T* и генотипов *TT* и *TC* (Таблица 20).

Таблица 20. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGT T704C*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солерезистентные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 44	n= 30				
Аллель T	25/ 0.284	33/0.550	10.59	0.001	0.32	0.16 – 0.65
Аллель C	63/ 0.716	27/0.450			3.08	1.55 – 6.13
Генотип TT	5/ 0.114	10/0.333	8.78	0.003	0.26	0.08 – 0.85
Генотип TC	15/ 0.341	13/0.433			0.68	0.26 – 1.76
Генотип CC	24/ 0.545	7/0.233			3.94	1.40 – 11.08

Не смотря на то, что при анализе частот встречаемости аллелей и генотипов солечувствительной гипертонии и контрольной группы не были обнаружены статистически значимые различия, при распределении генотипов было преобладание генотипов *TC* и *CC*, как и в группе солерезистентных гипертоников. Это может говорить об общем влиянии данного гена на развитие АГ (Таблица 21).

Таблица 21. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGT T704C*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	<i>OR</i>	
	Солечувствительные	Группа контроля			Значение	95% <i>CI</i>
	n= 52	n= 30				
Аллель Т	44/ 0.423	33/0.550	2.46	0.12	0.60	0.32 –1.14
Аллель С	60/ 0.577	27/0.450			1.67	0.88 –3.16
Генотип ТТ	9/ 0.173	10/0.333	2.35	0.13	0.42	0.15 –1.19
Генотип ТС	26/ 0.500	13/0.433			1.31	0.53 –3.23
Генотип СС	17/ 0.327	7/0.233			1.60	0.57 –4.45

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов *C521T* гена *AGT* в группе солерезистентной АГ и контрольной группы были обнаружены статистически значимые различия. Нами установлено, что наличие аллеля *С* и генотипов *СС* уменьшало риск развития АГ ($OR = 0,30$ и $0,24$, соответственно), т.е. относительный риск был значимо снижен для данных пациентов; а наличие аллеля *Т* и генотипа *СТ* наоборот увеличивает риск развития солерезистентной АГ ($OR = 3,38$, $3,71$ соответственно). Выявлено преобладание аллеля *С* и генотипа *СС* в обеих группах. Однако, в группе солерезистентных больных эссенциальной гипертонией выявлено превышение менее благоприятных генотипов *СТ* и *ТТ* в 4 раза по сравнению с группой контроля (Таблица 22).

Таблица 22. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGT C521T*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солерезистентные	Группа контроля			значение	95% CI
	n= 44	n= 30				
Аллель С	64/0.727	54/ 0.900	6.59	0.01	0.30	0.11 – 0.78
Аллель Т	24/0.273	6 /0.100			3.38	1.29 – 8.86
Генотип СС	24/ 0.545	25/ 0.833	6.61	0.02	0.24	0.08 – 0.74
Генотип СТ	16/ 0.364	4/ 0.133			3.71	1.10 –12.57
Генотип ТТ	4/ 0.091	1/ 0.033			2.90	0.31 –27.32

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C521T* гена *AGT* в группе солечувствительных гипертоников не было выявлено статистически значимых различий. Учитывая сходное распределение аллелей и генотипов с солерезистентной группой, можно предположить, что данный ген оказывает влияние на развитие АГ у всех пациентов (Таблица 23).

Таблица 23. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGT C521T*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солечувствительные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 52	n= 30				
АллельС	83/ 0.798	54/ 0.900	2.87	0.09	0.44	0.17 – 1.16
АллельТ	21/ 0.202	6 /0.100			2.28	0.86 – 6.01
Генотип СС	35/ 0.673	25/ 0.833	2.51	0.29	0.41	0.13 – 1.26
Генотип СТ	13/ 0.250	4/ 0.133			2.17	0.64 – 7.38
Генотип ТТ	4/ 0.077	1/ 0.033			2.42	0.26 –22.68

При изучении распределения частот встречаемости аллелей и генотипов *G1675A* гена *AGTR2* в группах солечувствительной,

солерезистентной гипертонии и в группе контроля, нами установлено, что наличие аллеля *G* и генотипов *GG* и *GA* уменьшает риск развития АГ, как солечувствительной, так и солерезистентной ($OR = 0,44$, $p = 0,01$; $OR = 0,94$; $0,16$, $p = 0,0002$ и $OR = 0,43$; $p = 0,01$; $OR = 0,70$; $0,33$, $p = 0,006$, соответственно). Наличие аллеля *A* и генотипа *AA* увеличивает риск развития гипертонии, как у солечувствительной, так и солерезистентной групп ($OR = 2,25$; $8,33$ и $OR = 2,33$; $6,8$, соответственно) (Таблицы 24, 25).

Таблица 24. Частота встречаемости гена *AGTR2 G1675A*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости P	OR	
	Солечувствительные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 52	n= 30				
Аллель G	47/ 0.452	39/0.650	5.99	0.01	0.44	0.23 – 0.86
Аллель A	57/ 0.548	21/0.350			2.25	1.17 – 4.34
Генотип GG	20/ 0.385	12/0.400	17.56	0.0002	0.94	0.37 – 2.35
Генотип GA	7/ 0.135	15/0.500			0.16	0.05 – 0.45
Генотип AA	25/ 0.481	3/0.100			8.33	2.25 – 30.92

Таблица 25. Частота встречаемости гена *AGTR2 G1675A*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солерезистентные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 44	n= 30				
АллельG	39/ 0.443	39/0.650	6.12	0.01	0.43	0.22 – 0.84
АллельA	49/ 0.557	21/0.350			2.33	1.19 – 4.59
Генотип GG	14/ 0.318	12/0.400	10.12	0.006	0.70	0.27 – 1.84
Генотип GA	11/ 0.250	15/0.500			0.33	0.12 – 0.90
Генотип AA	19/ 0.432	3/0.100			6.84	1.80 – 25.96

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей *C825T* полиморфизма гена *GNB3* выявило достоверно значимое влияние гена на

развитие АГ, у людей, не отвечающих изменением АД на солевую нагрузку. Так аллель *C* и генотип *CC* снижает риск развития АГ ($OR = 0,38$ и $0,26$, соответственно), а аллель *T* увеличивает риск развития АГ ($OR = 2,63$) (Таблица 26).

Таблица 26. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *GNB3 C825T*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости P	OR	
	Солерезистентные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 44	n= 30				
Аллель <i>C</i>	38/0.432	40/0.667	7.89	0.005	0.38	0.19 – 0.75
Аллель <i>T</i>	50/0.568	20/0.333			2.63	1.33 – 5.21
Генотип <i>CC</i>	9/0.205	15/0.500	7.45	0.02	0.26	0.09 – 0.72
Генотип <i>CT</i>	20/0.455	10/0.333			1.67	0.64 – 4.37
Генотип <i>TT</i>	15/0.341	5/0.167			2.59	0.82 – 8.13

В группе солечувствительных достоверных различий не выявлено. Распределение аллелей и генотипов было сходным с группой контроля с преобладанием аллеля *T* и генотипа *CT*, что может говорить о влиянии других факторов на развитие АГ в этой группе (Таблица 27).

Таблица 27. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *GNB3 C825T*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солечувствительные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 52	n= 30				
Аллель <i>C</i>	63/0.606	40/0.667	0.60	0.44	0.77	0.39 – 1.49
Аллель <i>T</i>	41/0.394	20/0.333			1.30	0.67 – 2.53
Генотип <i>CC</i>	19/0.365	15/0.500	1.82	0.4	0.58	0.23 – 1.43
Генотип <i>CT</i>	25/0.481	10/0.333			1.85	0.73 – 4.71
Генотип <i>TT</i>	8/0.154	5/0.167			0.91	0.27 – 3.08

При анализе распределения частот встречаемости генотипов и аллелей *T786C* полиморфизма гена *NOS3* у солечувствительных и

солерезистентных групп с группой контроля было выявлено, что аллель *T* и генотип *TT* увеличивают риск развития АГ в обеих группах не зависимо от солечувствительности (OR = 3,09; 23,00 и 2,50; 15,00, при $p = 0,0007$ и $0,0004$, соответственно). При этом аллель *C* и генотипы *TC* и *CC* наоборот снижают риск развития АГ в обеих группах (OR = 0,32; 0,31; 0,35 и 0,40; 0,48; 0,33, соответственно) (Таблицы 28, 29).

Таблица 28. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3 T786C*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солечувствительные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 52	n= 30				
Аллель <i>T</i>	70/ 0.673	24/0.400	11.60	0.0007	3.09	1.60 – 5.97
Аллель <i>C</i>	34/ 0.327	36/0.600			0.32	0.17 – 0.63
Генотип <i>TT</i>	23/ 0.442	1/0.033	15.82	0.0004	23.00	2.91 - 181.77
Генотип <i>TC</i>	24/ 0.462	22/0.733			0.31	0.12 – 0.83
Генотип <i>CC</i>	5/ 0.096	7/0.233			0.35	0.10 – 1.22

Таблица 29. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3 T786C*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	Солерезистентные	Группа контроля			Значение	95% CI
	n= 44	n= 30				
Аллель <i>T</i>	55/ 0.625	24/0.400	7.26	0.007	2.50	1.28 – 4.90
Аллель <i>C</i>	33/ 0.375	36/0.600			0.40	0.20 – 0.78
Генотип <i>TT</i>	15/ 0.341	1/0.033	11.00	0.004	15.00	1.86 – 121.1
Генотип <i>TC</i>	25/ 0.568	22/0.733			0.48	0.18 – 1.31
Генотип <i>CC</i>	4/ 0.091	7/0.233			0.33	0.09 – 1.24

При анализе распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3 G894T* было выявлено влияние на развитие АГ в

солечувствительной группе. Анализ показал, что протективными свойствами обладает смешанный генотип *GT* ($OR = 0,24$, $p = 0,01$). Генотип *GG* увеличивает риск развития солечувствительной АГ ($OR = 3,09$, $p = 0,01$). (Таблица 30).

Таблица 30. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3 G894T*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	<i>OR</i>	
	Солечувствительные	Группа контроля			знач. ение	95% CI
	n= 52	n= 30				
Аллель G	80/ 0.769	39/0.650	2.72	0.1	1.79	0.89 – 3.61
Аллель T	24/ 0.231	21/0.350			0.56	0.28 – 1.12
Генотип GG	35// 0.673	12/0.400	8.57	0.01	3.09	1.22 – 7.85
Генотип GT	10/ 0.192	15/0.500			0.24	0.09 – 0.64
Генотип TT	7/ 0.135	3/0.100			1.40	0.33 – 5.87

Изучая показатели СМАД было выявлено, что в группе солечувствительных пациентов с генотипом *CC* полиморфизма гена *AGT C521T* достоверно более низкие показатели ВУП САД и ДАД, СУП САД в отличие от носителей смешанного и рецессивного генотипов (Рисунок 20).

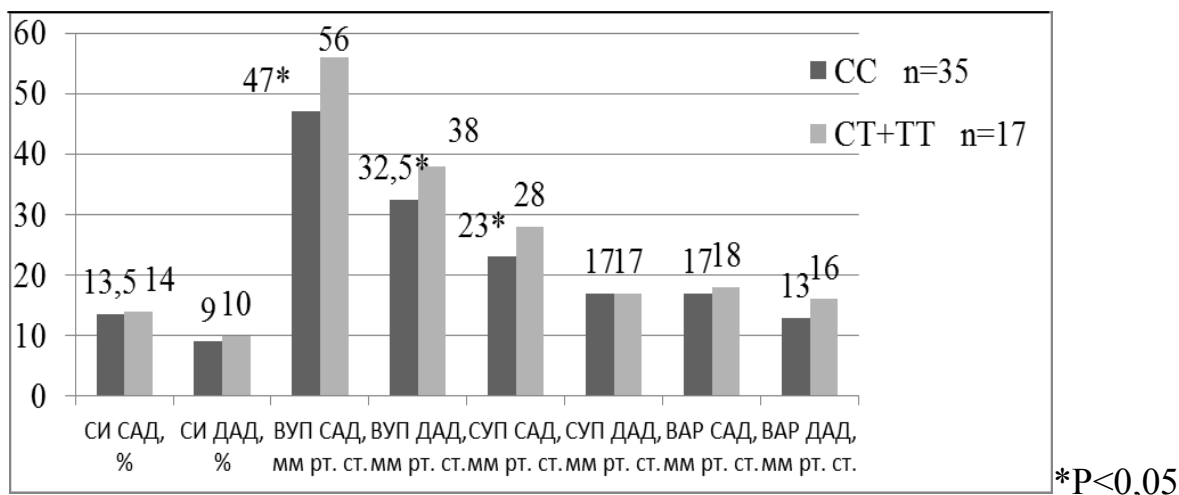


Рисунок 20. Взаимосвязь между наличием полиморфизма гена *AGT C521T* и показателями СМАД у солечувствительных больных АГ

Показатели СМАД у солерезистентной группы выявили достоверно более низкие показатели только по ВУП САД у носителей генотипа *CC* по сравнению с носителями генотипов *CT* и *TT* (Рисунок 21).

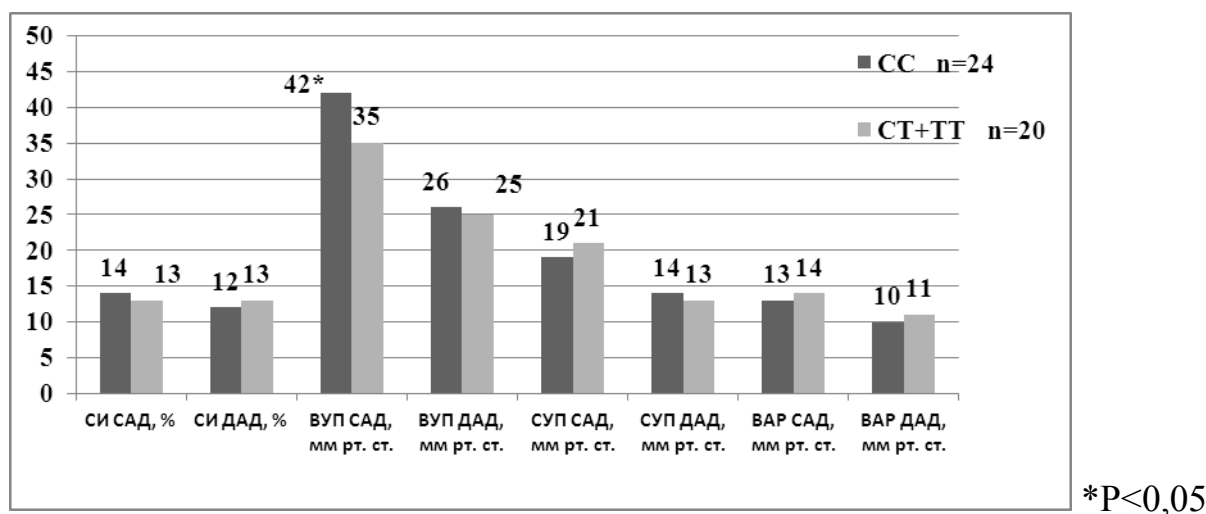


Рисунок 21. Взаимосвязь между наличием полиморфизма гена *AGT* *C521T* и показателями СМАД у солерезистентных больных АГ

В группе солечувствительной АГ менее благоприятные показатели у носителей генотипов *CT* и *TT* гена *AGT* в отличие от носителей генотипа *CC*, в то время, как в солерезистентной группе показатели выше у пациентов с генотипом *CC* по сравнению с таковыми у носителей *CT* и *TT*.

При изучении показателей СМАД по генотипам *G1675A* гена *AGTR2* в группах солечувствительной и солерезистентной АГ достоверных различий выявлено не было. Однако в группе солечувствительных носители неблагоприятного генотипа *AA* имеют более высокие показатели СИ САД и СИ ДАД, ВУП САД и вариабельность ДАД. В группе солерезистентных гипертоников пациенты с генотипами *GG* и *GA* имеют более благоприятные показатели СИ ДАД, ВУП САД, СУП САД и вариабельность ДАД.

При анализе СМАД по гену *NOS3 T786C* было выявлено, что генотипы *TC* и *CC* у солечувствительных и солерезистентных больных АГ имели более низкие показатели СИ САД, ВУП САД. В солечувствительной группе эти данные имели достоверный характер (Рисунок 22).

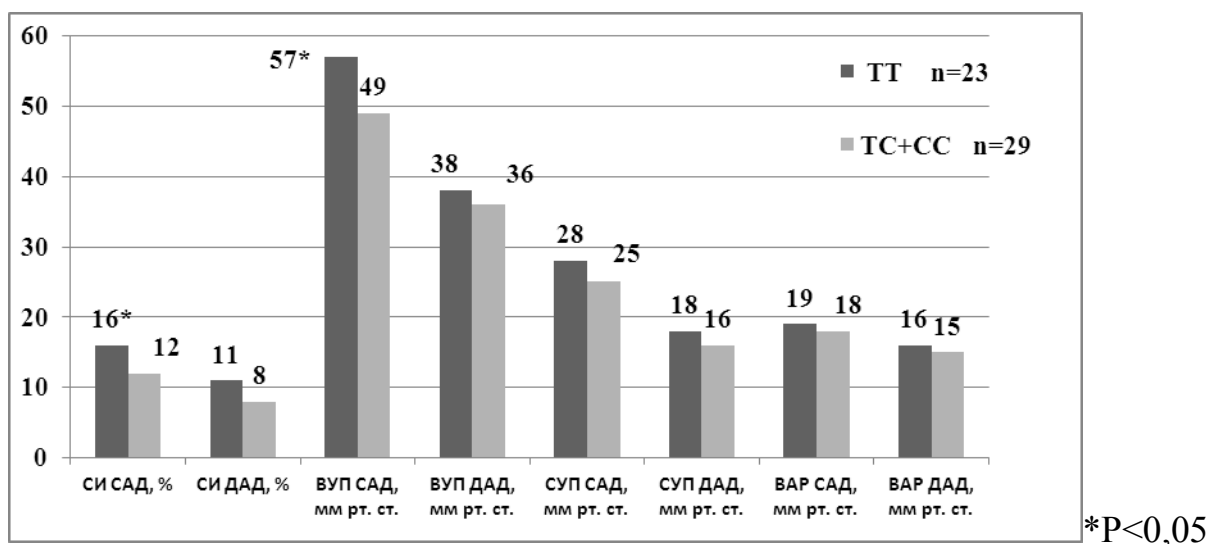
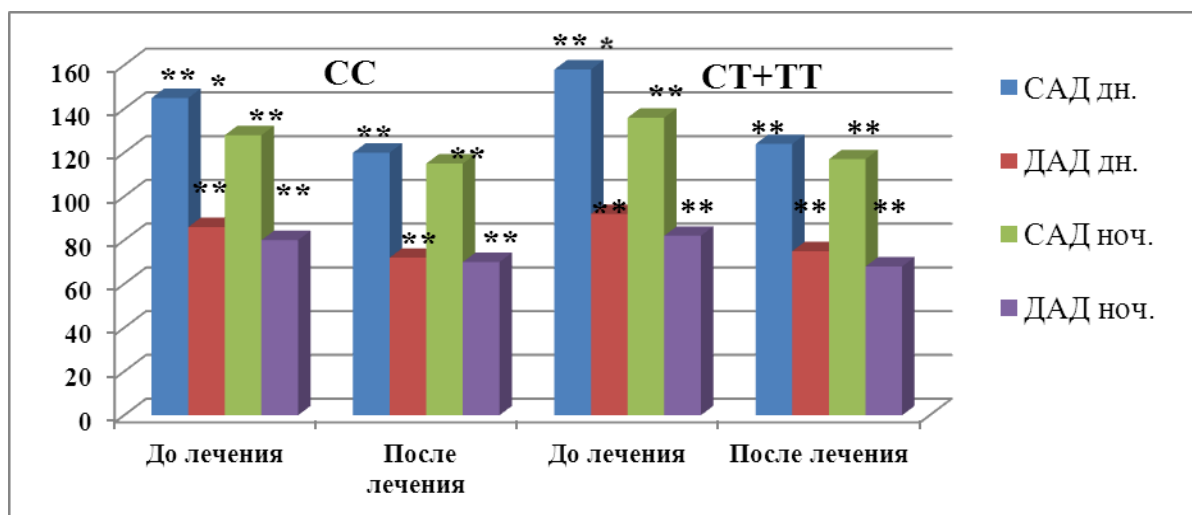


Рисунок 22. Взаимосвязь генотипов *T786C* гена *NOS3* с показателями СМАД у солечувствительных больных АГ

При анализе показателей СМАД при генотипе *C521T* гена *AGT* на фоне лечения было выявлено, что в группе с генотипами *CT+TT* более высокие показатели дневного и ночного САД и ДАД по сравнению с генотипом *CC*. Однако на фоне лечения показатели АД достоверно снизились в обеих группах, независимо от носительства генотипа (Рисунок 23).

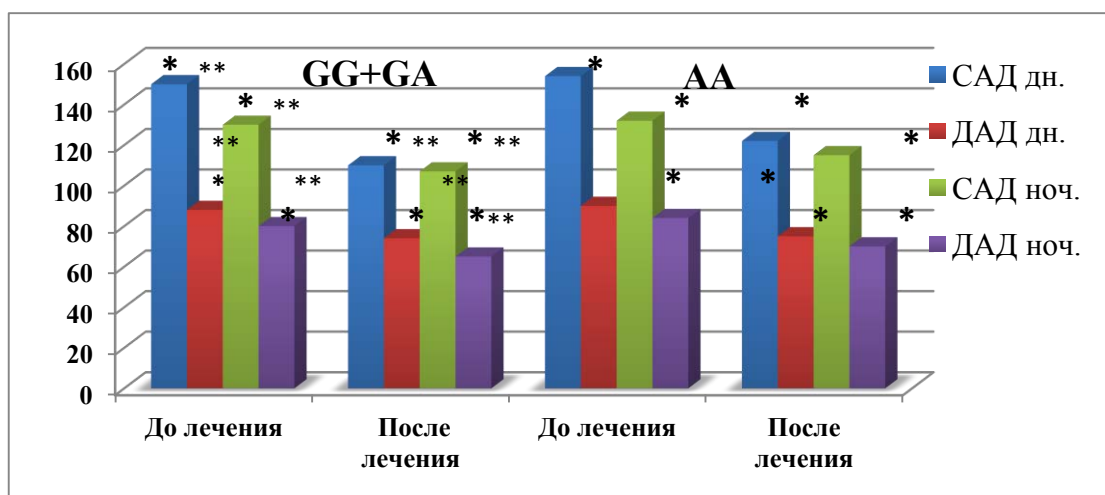


*p<0,05 достоверное различие между CC и CT+TT до и после лечения

**p<0,05 достоверное различие на фоне лечения внутри группы

Рисунок 23. Динамика показателей САД и ДАД дневных и ночных часов у носителей генотипов *C521T* гена *AGT* на фоне терапии амлодипином

При оценке показателей СМАД между носителями генотипов *GG* + *GA* и *AA* гена *AGTR2* на фоне лечения достоверных различий показателей АД не выявлено, однако показатели АД среди носителей генотипов *GG* + *GA* на фоне лечения имели достоверно более выраженную положительную динамику (Рисунок 24).



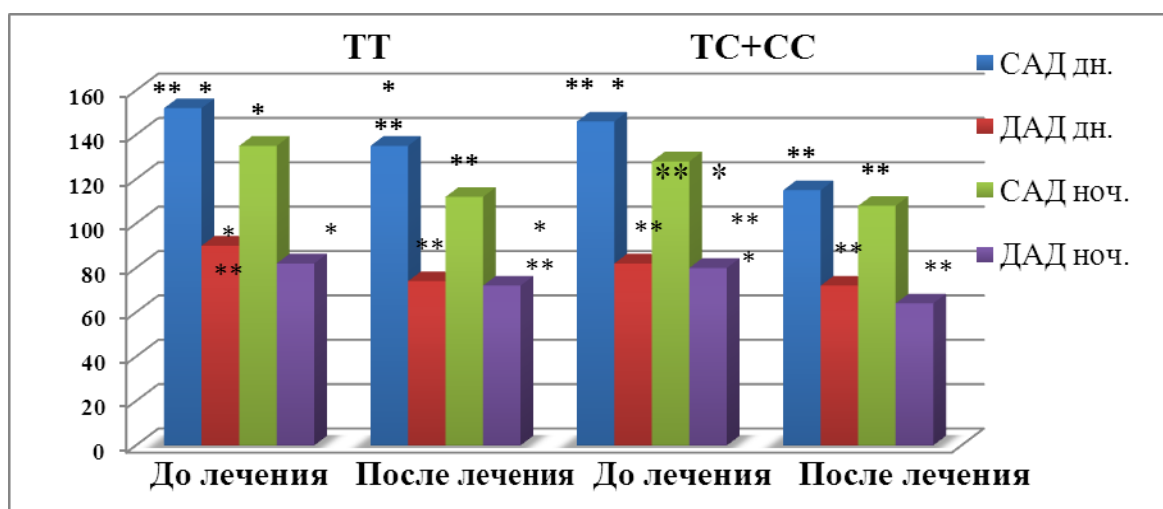
* $p < 0,05$ достоверное различие на фоне лечения между *GG* + *GA* и *AA*

** $p < 0,05$ достоверное различие на фоне лечения в группе *GG* + *GA*

Рисунок 24. Динамика показателей САД и ДАД дневных и ночных часов у носителей разных генотипов *G1675A* гена *AGTR2* на фоне терапии

Анализ генотипов изучаемых генов и эффективности различных схем лечения для достижения целевых значений АД выявил достоверно значимую взаимосвязь генотипа *GG* гена *AGTR 2* с эффективностью низкосолевой диеты (OR 10,0 (1,03-97,5) и комбинации низкосолевой диеты с терапией амлодипином 2,5 мг (OR 7,33 (1,66 – 32,38) у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском ССО. При анализе других полиморфизмов изучаемых генов достоверно значимых значений получено не было.

При анализе показателей СМАД генотип *T786C* гена *NOS3* на фоне лечения амлодипином было выявлено, что носители доминантного генотипа *TT* имеют менее благоприятные показатели САД и ДАД дневных и ночных часов, однако достоверных различий не выявлено (Рис. 25).



* $p < 0,05$ достоверное различие между группами

** $p < 0,05$ достоверное различие на фоне лечения

Рисунок 25. Динамика показателей САД и ДАД дневных и ночных часов у носителей генотипов *T786C* гена *NOS3* на фоне терапии

На фоне лечения обе группы достигли целевых уровней АД, САД дн. и ДАД ноч. В группе с генотипами *ТС+СС* на фоне лечения снижение АД достоверно значимо по сравнению с носителями генотипа *ТТ*.

Клинический пример

Больная Н., 31 года, предъявляет жалобы на приступы головной боли в течение последнего года. АД ранее не контролировала, гипотензивной терапии не принимала. Хронических заболеваний, операций не было, не курит, любит солёные продукты. Наследственность: АГ по материнской линии. При осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 164 см, масса тела 65 кг. ИМТ = 24,16 кг/м². Обхват талии 75 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД 150/90 мм рт. ст. ЧСС 74 в минуту. Отеков нет. Живот мягкий, безболезненный. Заполнено информированное согласие на участие в исследовании. При оценке уровня потребления соли по

опроснику – 52 балла (ИППС). Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли нормальный.

При обследовании в общем клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. Биохимический анализ крови: АСТ 15; АЛТ 17; креатинин 88; глюкоза 4,2; ОХ 4,5; ЛПНП 2,9; ТГ 1,6; ЛПВП 1,3; калий 4,3; натрий 145. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 72 в минуту, горизонтальное положение электрической оси.

По УЗИ органов брюшной полости, почек, сосудов почек, УЗДГ брахиоцефальных артерий, ЭХОКГ отклонений выявлено не было. ЛПИ - 1,02. СРПВ - 8,2. Центральное САД/ДАД - 132/78 мм рт. ст. ИП 18 %.

На 5 дней была назначена высокосолевая диета (10 - 12 грамм в сутки) с последующей оценкой показателей СМАД: ср. САД дн./ ДАД дн. 138/84 мм рт.ст. САД ноч./ДАД ноч. 124/72 мм рт. ст., ПАД 54 мм рт. ст., СИ САД 15%; СИ ДАД 12%; ВУП САД / ДАД 32/ 16 мм рт.ст., СУП САД/ ДАД 24/ 14 мм рт ст.; вариабельность САД / ДАД 22/15 мм рт. ст.; ЧСС 70 в минуту; ССНД «dippers». Натрий и креатинин в утренней порции суточной мочи соответствовали 190 ммоль/сутки (11 грамм) и 9,6 ммоль/ сутки. Биоимпедансметрия: 38,4 кг. Затем на 5 назначалась низкосолевая диета (3 - 5 грамм в сутки) с последующей оценкой показателей СМАД: САД дн./ ДАД дн. 124/75 мм рт.ст. САД ноч./ДАД ноч. 110/70 мм рт. ст. ПАД 49 мм рт. ст. СИ САД 17%; СИ ДАД 14%; ВУП САД / ДАД 38/15 мм рт.ст., СУП САД/ ДАД 22/12 мм рт ст.; вариабельность САД / ДАД 20/14 мм рт. ст.; ЧСС 68 в минуту; ССНД «dippers». Натрий и креатинин в утренней порции суточной мочи соответствовали 60 ммоль/сутки (3,5 грамм) и 9,2 ммоль/ сутки. Биоимпедансметрия: 34,2 кг. Изменения показателей АД на изменении диеты говорят о солечувствительном характере гипертонии.

Через 14 дней на фоне низко солевой диеты по результатам дневника самоконтроля было выявлено не стабильное снижение АД в течение суток. В связи с этим была назначена терапия амлодипином 2,5 мг с сохранением диеты на 14 дней. За 14 дней достигнуты целевые уровни АД, продолжена

терапия амлодипином 2,5 мг. При плановом осмотре через 3 месяца – жалоб не предъявляет, АД 120/70 мм рт.ст.

Показатели центральной гемодинамики, липидного профиля и СМАД улучшились на фоне низкосолевой диеты и амлодипина. ЛПИ 1,08. СРПВ 8,0. ОХ 4,4; ЛПНП 2,7. СМАД: САД дн./ДАД дн. 122/72 мм рт.ст. САД ноч./ДАД ноч. 105/68 мм рт. ст. ПАД 50 мм рт. ст. СИ САД 17,5%; СИ ДАД 16%; ВУП САД/ ДАД 26/ 15 мм рт. ст. СУП САД / ДАД 18/10 мм рт ст.; вариабельность САД / ДАД 16/12 мм рт. ст.; ЧСС 68 в минуту; ССНД «dippers». Биоимпедансметрия: 32,3 кг.

При генетическом исследовании у пациентки было выявлено носительство генотипа *TT* гена *NOS (T786C)* - ассоциированного с развитием АГ; генотипа *GG* гена *NOS (G894T)* - неблагоприятного для развития солечувствительной АГ и носительство генотипа *GG* гена *AGTR2 (G1675A)*, ассоциированного с эффективностью амлодипина. Данный клинический случай подтверждает генетическую предрасположенность АГ и гипотензивную эффективность низкосолевой диеты и амлодипина у солечувствительной пациентки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди факторов риска ССЗ выделяют АГ и ОЖ. ФР ассоциируют с риском развития ССЗ, а так же с осложнениями и повышением смертности. С избыточным потреблением соли связывают повышенный риск АГ. Данные проведенного нами анкетирования обратившихся в поликлинику пациентов свидетельствуют о высоком распространении у них факторов риска ССЗ: артериальной гипертонии, ожирения и избыточного потребления соли. В России ожирением страдает примерно 25% населения, а избыточный вес встречается у 30% населения. Данные нашего исследования при анкетировании пациентов, средний возраст которых составил 57 лет, выявили у 33% - ожирение, у 41,7% - избыточную массу тела. Более высокие цифры распространения ОЖ по данным анкетирования связаны с тем, что среди тестируемых преобладали пациенты АГ. В то же время преобладание среди тестируемых пациентов 2 и 3 степени АГ (88%) может быть объяснено наличием среди них ФР – ОЖ и избыточного потребления соли. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь ИППС и подъемом АД. Среди пациентов, по данным исследований, с некорректируемыми ФР выявляется так же снижение приверженности к лечению, что в свою очередь влияет на достижение целевого АД. Исследование, проведенное в Великобритании, изучило потребление соли и жидкости среди детей и подростков по анкетам 1688 участников в возрасте 4-18 лет. С повышенным потреблением соли прослежена прямая взаимосвязь повышенного потребления жидкости и сладостей. С избыточным потреблением соли связывают повышение смертности от ССЗ [71]. По данным многочисленных исследований (INTERSALT, INTERLIPID, INTERMAP, ТОНР II, ТОНР I) риск развития и рост смертности от ССЗ в возрасте до 70 лет, связан с повышенным потреблением соли, даже при относительно невысоких уровнях артериального давления. Среди 30-ти крупнейших

стран самая высокая смертность от избыточного потребления соли на миллион взрослых людей: на Украине – 2109, в России – 1803, Египте – 836. Многие страны проводят программы по профилактике ожирения и снижения риска развития ССЗ.

В Финляндии проводится пропаганда снижения потребления соли с 1970 г. За 30 лет потребление соли снизилось на 40%, параллельно отмечено снижение смертности от ОНМК и ОИМ на 70%.

Данные проведенного нами анкетирования выявили высокое потребление фастфуда. 20% опрошенных употребляли фастфуд часто, при этом отмечена низкая информированность населения о высоком содержании пищевого натрия в фастфуде и полуфабрикатах. Более 20 % анкетированных ответили, что часто употребляют продукты с высоким солевым компонентом. Такой же процент тестируемых составили пациенты, которые часто применяли досаливание готовых продуктов. Полученные нами данные сопоставимы с данными других исследований. Среднее потребление соли в сутки: жители Москвы - 12 грамм, жители Твери - 12,2 грамм. Только 9,3% обследованных употребляли менее 6 грамм. Самая высокая распространенность избыточного потребления соли выявлена среди жителей Волгоградской области (60,3%), а самая низкая — в Воронежской области (44,8%) [11]. Отмечают географические регионы с избыточным количеством соли в составе традиционной национальной кухни и параллельное повышение АГ среди населения [95]. Традиционно высокое потребление пищевого натрия присутствует у населения Кавказа [29]. По данным Кембриджского университета и Гарвардской медицинской школы при изучении потребления соли в 187 странах за 1990 - 2010 гг. высокое потребление соли выявлено в Восточной и Центральной Азии, Восточной и Центральной Европе, на Ближнем Востоке. Здоровые жители РФ потребляют соли 10,8 г/сут., а больные АГ - более 15,0 г/сут.

На потребление соли влияют разные факторы. Лица с высшим образованием потребляют соли меньше (45,1%), чем лица без высшего

образования. Избыточное количество пищевого натрия чаще употребляют и в большем количестве жители села, чем городские жители (54,9 и 48,9%), с возрастом потребление соли так же увеличивается. Имеются гендерные особенности потребления соли [11, 62]. Программа ЭССЕ РФ выявила, что избыточное количество соли потребляют чаще мужчины, чем женщины (54,2 и 47,1%). Исследование INTERMAP (International Study of Micro- and Macro- Nutrients and Blood Pressure), которое проводилось в течение 3-х лет в 4-х странах (Япония, Китай, США, Великобритания) выявило более высокое потребление соли среди мужчин в сравнении с женщинами во всех странах. Данный факт связали с большим объемом потребляемой пищи мужчинами в сравнении с женщинами. Среди популяции, обследованных в диспансерном кабинете, частота высокого ПВЧПС встречалась у 32%. Данные нашего исследования выявили распространенность высокого ПВЧПС среди пациентов АГ у 42,7%, нормального ПВЧПС – 57,3%. Среди здоровых нами выявлен высокий ПВЧПС у 28%. Данные результаты отличаются от данных других авторов, которые выявили, что среди больных АГ высокий ПВЧПС встречается у 52%, среди здоровых лиц высокий ПВЧПС встречается реже в 2 раза - у 22,5%. (4, 5). Возможно, это связано с тем, что в исследовании преобладает женский пол по сравнению с мужским (62% и 38% соответственно), который до периода менопаузы, без хронических заболеваний и вредных привычек чаще имеет нормальный ПВЧПС.

Выявленная нами при биоимпедансметрии задержка жидкости у солечувствительных женщин с АГ до менопаузы позволяет определить данный механизм как один из формирующих артериальную гипертензию у женщин. Можно прогнозировать высокую эффективность диеты с низким содержанием соли и ограничением жидкости в лечении артериальной гипертензии у женщин детородного периода с высоким порогом ВЧПС.

Учитывая большую неоднородность солечувствительности среди мужчин и низкую приверженность к соблюдению рекомендаций

мужчинами по диетотерапии, по - видимому, целесообразно более широко применять тест на определение ПВЧПС с последующим формированием групп с потенциально высокой эффективностью низкосолевой диеты.

Около 20% людей с нормальным АД обладают высокой чувствительностью к соли, среди пациентов с АГ этот показатель составляет более 50%. Высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли является одним из факторов, предрасполагающих к избыточному потреблению соли. Выявленный нами ВПВЧПС среди солечувствительных пациентов значимо повышает риск артериальной гипертонии, связанный с избыточным потреблением пищевого натрия.

В проведенном нами исследовании так же оценивались гендерные отличия влияния вкусовой чувствительности к поваренной соли на суточные колебания артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией.

В нашем исследовании солечувствительность была более высокая среди женщин. Среди солерезистентных пациентов в нашем исследовании преобладали мужчины. С возрастом распространенность солечувствительности возрастает. Если до 40 лет среди женщин солечувствительность составляет 15,4%, то после 50 лет - 31,2% и более. Среди мужчин отмечается менее выраженная динамика – средние уровни солечувствительности в течении жизни взрослых мужчин составляет 9,7% - 10,4%.

Анализ среди солечувствительных мужчин выявил преобладание пациентов с ВПВЧПС. Таким образом, группа солечувствительных пациентов не только выражено реагирует подъемом АД на употребление соли, но имеет тенденцию к ее большему потреблению за счет ВПВЧПС, что повышает риск развития АГ. На солевую нагрузку солечувствительные мужчины в сравнении с солерезистентными отвечали подъемом САД, ДАД, увеличением ИМТ и задержкой жидкости в организме. Ограничение соли сопровождалось нормализацией ДАД.

Результаты проведенного нами исследования выявили более высокое распространение среди женщин НПВЧС. В то же время, ответ на солевую нагрузку у солечувствительных женщин выражался в подъеме САД и задержке жидкости. Ответ на солевую нагрузку у солечувствительных женщин выражался в достоверно значимой задержкой жидкости в сравнении с солечувствительными мужчинами. В отличие от мужчин, ограничение соли у солечувствительных женщин сопровождалось нормализацией САД и ДАД.

Большинство авторов приходят к выводу об ассоциированности солечувствительности с женским полом [117]. Особенно выражена солечувствительность при снижении эстрогенов в менопаузе. Это объясняют регулирующей ролью эстрогенов во взаимодействии оксида азота и ангиотензина II [121]. Полученные нами данные совпадают с данными других исследователей: у женщин отмечают более выраженное снижение АД на снижение потребления соли по сравнению с таковым у мужчин [43]. В исследованиях, включавших лиц с нормальным АД, с использованием модели умеренного снижения потребления соли показано, что женщины более чувствительны к соли, чем мужчины [43, 53].

Анализ СМАД у пациентов с АГ с различной солечувствительностью выявил нарушения циркадного ритма и скоростных показателей СМАД более выраженную у солечувствительных пациентов. Нарушение циркадного ритма, по данным других исследователей, является характерным для солечувствительной гипертензии, особенно, если имеет место избыточное потребление соли. В то же время выявлены гендерные особенности - у мужчин чаще наблюдалось недостаточное снижение ночного САД и ДАД, более высокие скоростные показатели АД. Более выраженная вариабельность АД отмечена у солечувствительных женщин. При анализе дневников пациентов при исследовании СМАД в женской группе выявлены наиболее частые изменения АД при перемене

эмоционального фона, что может говорить о большем влиянии вегетативной нервной системы на вариабельность АД в этой группе.

Показатели анализа жидких сред организма не превышали референтных значений ни в одной из групп. Однако в группе солечувствительных этот показатель был достоверно выше, чем у солерезистентных и составил 39,2, а у солерезистентных – 36,4, выявленные различия были статистически достоверными ($P < 0,05$). Полученные данные показателей анализа жидких сред организма на биоимпедансе у больных артериальной гипертонией с низким риском ССО выявили прямую зависимость более высоких цифр АД у солечувствительных пациентов с задержкой жидкости по сравнению с солерезистентными пациентами. По итогам сравнения офисного давления с показателями АД на высокосолевогой нагрузке и после бессолевой диеты, изменения как систолического, так и диастолического АД в группе солечувствительных достоверно более выражены, чем в группе солерезистентных.

Одним из регуляторов содержания натрия и воды в организме является альдостерон. Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и хлора в почечных канальцах, вызывая задержку в организме натрия и жидкости, снижает выведения натрия с потом, увеличивает всасывание натрия и воды в просвете кишечника. Таким образом, альдостерон через механизмы регуляции электролитов и поддержания объёма жидкости участвует в развитии гипертонии. Кроме того, повышение альдостерона способствует развитию гипертрофии левого желудочка [8, 33]. Повышение концентрации альдостерона часто сочетается с высокой активностью ренина плазмы. Парадокс повышения АД у солечувствительных пациентов заключается в том, что при наличии задержки натрия и воды в организме фиксируется низкий уровень альдостерона и плазменного ренина. У солечувствительных пациентов при повышении потребления соли не происходит адекватного повышения натрийуреза, что

вынужденно ведет к росту АД для повышения почечной перфузии. С изменением механизмов регуляции выведения натрия из организма у солечувствительных пациентов так же связан дефицит натрийуретического пептида, приводящий к снижению выработки альдостерона, снижению скорости клубочковой фильтрации, задержке реабсорбции натрия с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови. Многие авторы приходят к выводу, что в механизмах формирования АГ у солечувствительных пациентов значимая роль принадлежит патологии регуляторных механизмов ренин - ангиотензин - альдостероновой системой.

На фоне диетотерапии с ограничением соли менее 5 мг/сут в течение 2 недель 6 пациентов из группы солечувствительных достигли целевых уровней АД (4 мужчин и 2 женщины). 20 солечувствительных пациентов оказались не привержены диете, остальные пациенты из группы солечувствительных и солерезистентные целевых уровней АД на фоне диетотерапии целевых значений АД не достигли. Полученные результаты свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности диеты с ограничением соли у солечувствительных пациентов. Однако, не смотря на эффективность низкосолевой диеты, этот метод сопряжен с низкой комплаентностью пациентов, что приводит к необходимости перехода на медикаментозную терапию. Эффективность диетотерапии с ограничением пищевой соли и, соответственно, снижение питьевой нагрузки у пациентов с солечувствительной АГ объясняет и подтверждает механизм формирования солечувствительной артериальной гипертонии, в котором принимают участие ренин - альдостероновая система. Важно определять солечувствительность у пациентов, так как на ранних стадиях АГ можно добиться целевых уровней АД без медикаментозной терапии или с добавлением (при низкой комплаентности) малых доз препаратов.

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность монотерапии амлодипином (Норваск, Pfizer) у пациентов

АГ 1 степени, низкого риска ССО. У солечувствительных пациентов соблюдение низкосолевой диеты позволило достигнуть целевого АД без гипотензивной терапии или с применением минимальных доз амлодипина 2,5 мг/сут. У солерезистентных гипертоников эффекта диетотерапии выявлено не было. Более выраженный гипотензивный эффект амлодипина определялся в группе солечувствительных пациентов, как по показателям офисного АД, так и по результатам СМАД.

Суточное мониторирование АД является очень важным и объективным методом обследования пациентов с АГ, позволяющий определять значения САД и ДАД (среднесуточные, дневные, ночные), оценить влияние соли и терапии на суточный профиль АД.

Эффективность гипотензивной терапии была оценена при проведении СМАД через 3 месяца лечения (Таблица 3). На фоне лечения амлодипином показатели суточного монитора АД улучшились в обеих группах и достоверных различий через три месяца лечения между ними не наблюдалось. В обеих группах среднесуточные систолические и диастолические показатели АД, величина и скорость утреннего подъёма АД, пульсовое АД, частота пульса, вариабельность АД, степень снижения ночного АД так же не имели достоверных различий. Однако, если сравнивать результаты, полученные после терапии амлодипином с результатами до лечения, то мы увидим достоверно более высокую эффективность амлодипина у солечувствительных пациентов, особенно по таким показателям, как величина и скорость утреннего подъёма АД, вариабельность АД и СИ САД и ДАД. В группе солечувствительных больных 50 % до начала терапии не достигали достаточного снижения АД в ночные часы (nondippers), в то время, как в группе солерезистентных этот показатель составлял 45%. На фоне терапии амлодипином в течение трёх месяцев пациенты обеих групп изменили суточный профиль на более благоприятный - «dippers», однако в группе солечувствительных влияние

на этот показатель было эффективнее. Достоверного снижения частоты пульса не достигла ни одна группа пациентов.

Проведенный нами анализ литературных источников выявил наличие исследований с применением дигидропиридиновых антагонистов кальция, в котором применялись фелодипин и лерканидипин с хорошей эффективностью у солезависимых форм АГ [5]. Эффективность одного из наиболее широко применяемого антагониста кальция - амлодипина у больных в зависимости от различной солечувствительности не исследовалась. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что применение антагониста кальция амлодипина в качестве гипотензивной монотерапии эффективно у пациентов АГ 1 степени с низким риском ССО.

У солечувствительных пациентов АГ амлодипин показал более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с группой солерезистентных пациентов, что позволяет рекомендовать применение амлодипина в качестве монотерапии у солечувствительных гипертоников.

В ряде работ [55, 103] отмечено не только повышение ПВЧПС при эссенциальной АГ, но и его генетическая детерминированность в семьях больных АГ.

Нами были изучены полиморфизмы генов *AGT T704C*, *AGT C521T*, *AGTR1 A 1166C*, *AGTR2 G 1675A*, *ADD1 G1378T*, *CYP11B2 C344T*, *GNB3 C825T*, *NOS3 T786C*, *NOS3 G894T*. Было выявлено, что аллель *T* и генотип *TT* гена *AGT T704C* снижают риск солерезистентной гипертензии (OR = 0,32 и 0,68), а аллель *C* и генотип *CC* гена *AGT T704C* увеличивают риск (OR = 3,08 и 3,94, соответственно).

Фактором риска гипертензии считают генотип *TT* в позиции +704 гена ангиотензиногена (*AGT T704C* missense mutation). Во многих, хотя и не во всех, исследованиях показана ассоциация генотипа *TT* с артериальной гипертензией [Ratkinen T., 2000]. В японской популяции вариант *T235* ассоциирован с эссенциальной гипертензией и служит маркером для

солечувствительной формы гипертонии [Hata A., 1994]. Lifton R.P. отмечает, что вариант *T235* наиболее часто встречается среди африканских американцев с высоким превалированием гипертензии [Lifton R.P., 1993]. Данный автор считает, что аллель *T235* является родоначальной формой для африканцев и в ранний период существования при нехватки соли имел преимущество за счет увеличения соли и удержания воды в организме. Однако при определении частоты и ассоциации аллеля ангиотензиногена *M235T* с гипертонией у жителей Калабар и Уйо, юг Нигерии взаимосвязи с гипертонией выявлено не было [Kooffren M.E., 2012]. В нашем исследовании ассоциации данного генотипа с солечувствительной гипертонией выявлено не было. Возможно, это обусловлено особенностями выборки в европейской популяции [116, 144, 210, 214].

Изучение генотипов полиморфного маркера *AGT C521T* в нашем исследовании выявило, что наличие аллеля *C* и генотипа *CC* уменьшало риск развития солерезистентной гипертонии ($OR = 0,30$ и $0,24$, соответственно), а наличие аллеля *T* и генотипа *CT* - увеличивало риск солерезистентной АГ ($OR = 3,38$, $3,71$ соответственно). Это еще один полиморфизм гена *AGT*, ассоциированный с риском гипертонии – (полиморфизм *T174M*) - когда вместо треонина в пептидной цепи в позиции 174 стоит метионин. При замене цитозина на тимин в 521 позиции вследствие точечной мутации, аллель *M* является протективным, что подтверждается некоторыми исследованиями, в результате которых выявлено, что у носителей генотипа *TT* гена *AGT* достоверно значимо определялось более высокое диастолическое давление [Jeunemaitre X., 1997]. Данный феномен объяснялся повышением в крови уровня ангиотензина I у носителей аллеля *T* гена *AGT* [Pan W.H., 2000; Ratkinen T., 2000]. Взаимосвязи с повышением систолического АД выявлено не было.

Нами установлено также, что наличие аллеля *G* и генотипов *GG* и *GA* полиморфизма гена *AGTR2 G1675A* уменьшало риск развития гипертонии, как солечувствительной, так и солерезистентной ($OR = 0,44$, p

= 0,01; OR = 0,94; 0,16, $p = 0,0002$ и OR = 0,43; $p = 0,01$; OR = 0,70; 0,33, $p = 0,006$, соответственно). В то время, как наличие аллеля *A* и генотипа *AA* увеличивало риск развития гипертонии, как у солечувствительной, так и солерезистентной групп (OR = 2,25; 8,33 и OR = 2,33; 6,8, соответственно). Полученные нами данные совпадают с результатами исследования АГ вне зависимости от солечувствительности пациентов. С аллелью *A* полиморфизма *G1675A* считают ассоциированной артериальную гипертонию, а так же риск развития гипертрофии левого желудочка при АГ. При этом аллель *G* обладает кардиопротективным эффектом в отношении ССЗ. При наличии варианта *A* отмечается повышенная чувствительность *AGTR2* к ангиотензину II. Вариант *A* сочетается с повышением риска ИБС, осложнений беременности и АГ. В течение последних 5 лет исследования показали, что *AGTR2* - рецептор ответствен за вазодилатацию [125] и натрийурез, тем самым противодействуя вазоконстрикторному и антинатрийуретическому эффектам ANG II, опосредованному через *AGTR1* –рецептор [200, 212]. *AGTR2* - рецептор стимулирует вазодилатацию и натрийурезы с помощью аутокринного каскада, включая брадикинин, оксид азота и циклический GMP (гуанозинмонофосфат). Было обнаружено, что рецептор *AGTR2* участвует в продукции NO, вазодилатации, контролирует простагландины, которые играют роль в регуляции кровяного давления. По - видимому, рецептор АГ 2 типа играет противорегуляторную защитную роль в регуляции кровяного давления и экскреции натрия, которая противодействует *AGTR1* рецептору [84, 85]. Таким образом, можно предположить, что кодируя различные звенья патогенеза АГ, ген *AGTR2* оказывает влияние, в том числе, и на развитие солечувствительной гипертонии, а так же при генетически обусловленной гипертонии по гену *AGTR2* наличие факторов риска таких, как избыточное потребление соли, способствуют развитию АГ и ее осложнений. Генетический анализ выявил, что аллель *C* и генотип *CC* снижает риск развития солерезистентной АГ

(OR = 0,38 и 0,26, соответственно). У солечувствительных больных АГ с генотипом GG гена AGTR2 была выявлена высокая эффективность достижения целевого уровня АД на фоне диеты с ограничением соли и малых доз амлодипина - 2,5 мг. Эффективность амлодипина у носителей аллеля G гена AGTR2 подтверждалась динамикой показателей СМАД. Данные результаты позволяют персонифицировать терапию амлодипином.

Выявлена ассоциация аллеля T гена *GNB3* C825T с риском развития солерезистентной АГ (OR = 2,63). Исследователи связывают с C - аллелью (CC и CT - генотипы) гена *GNB3* низкую вкусовую чувствительность к поваренной соли у больных эссенциальной гипертонией. Возможно, это частично объясняет снижение риска развития АГ за счет снижения потребления соли. В исследовании, проведенном в Сибирском регионе с гипертонией в молодом возрасте (OR = 3,5), был ассоциирован генотип TT, а носительство аллеля C имело протективный эффект. С носительством аллеля T гена *GNB3* C825T связывают АГ, развитие гипертрофии левого желудочка, ожирение, инсулинорезистентность, нарушению липидного обмена [214]. Однако, ряд других исследователей выявили, что в формировании солечувствительности принимает участие C - аллель C825T полиморфизма гена *GNB3*. У русских жителей г. Москвы была выявлена ассоциация с CC3 аллеля C полиморфного маркера C825T гена *GNB3*, в то время, как аллель T обладал протективным эффектом [65]. Выявленные противоречия подтверждают факт особенности генетической ассоциации мультифакторных заболеваний, в том числе CC3, в зависимости от региона и расовой принадлежности.

Наше исследование выявило, что аллель T и генотип TT гена *NOS3* T786C увеличивают риск развития АГ в обеих группах не зависимо от солечувствительности (OR = 3,09; 23,00 и 2,50; 15,00, при p = 0,0007 и 0,0004, соответственно). При этом аллель C и генотипы TC и CC наоборот ассоциированы с низким риском развития АГ в обеих группах (OR = 0,32; 0,31; 0,35 и 0,40; 0,48; 0,33, соответственно). Изучение генотипов гена

NOS3 выявило достоверно более высокие цифры систолического АД и задержку жидкости у пациентов с генотипами *TT* в сравнении с носителями генотипов *GG*. Также нами была выявлена ассоциация с солечувствительной гипертонией генотипа *GG* гена *NOS3 (G894T)* (OR 3,09). Ген эндотелиальной NO - синтазы *NOS3* отвечает за кодирование фермента – синтазы окиси азота, а вырабатываемый им оксид азота относится к одному из самых важных медиаторов, участвующих в различных патофизиологических процессах. Мутации гена встречается в европеоидных популяциях с частотой до 30-40 % и является маркером кардиоваскулярных осложнений. Значение гена *eNOS* в развитии АГ подтверждается и тем, что у мышей с разрушенными генами *eNOS* отмечают более высокий уровень АД, чем у контрольных [58]. Генотипы *GT* и *TT* ассоциированы со снижением активности NO - синтазы и предрасполагают к развитию сердечно - сосудистых заболеваний и их осложнений. Снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и способствует росту периферического сосудистого сопротивления, что в условиях избыточного потребления натрия, задержки жидкости и увеличении объема циркулирующей крови приводит к формированию артериальной гипертонии. Механизм участия генотипа *TT* гена *eNOS* в развитии АГ обусловлен так же развитием эндотелиальной дисфункции, что ведет к активации сосудосуживающих медиаторов (эндотелин и тромбоксан), которые превалируют над сосудорасширяющими (простациклин, оксид азота). Таким образом, на основании проведенного нами изучения генетического статуса среди москвичей европеоидной расы с АГ, не зависимо от солечувствительности, выявило повышение АД на фоне задержки жидкости у пациентов с генотипом *TT* гена *NOS3*. Полученные результаты проведенного нами генетического анализа позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонифицированной профилактики артериальной гипертонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертония является наиболее значимым фактором риска сердечно - сосудистых заболеваний, связанных с ними осложнений и смертности. Одной из причин, влияющих на повышение артериального давления, является употребление избыточного количества пищевой соли. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют, что среди пациентов артериальной гипертонией в сравнении с общей популяцией более высокий процент пациентов с ВПВЧПС, что, по - видимому, является одной из причин высокого распространения употребления пищевой соли пациентами с артериальной гипертонией. В то же время, данные проведенного анкетирования свидетельствуют о недостаточной информированности населения о продуктах, содержащих повышенное количество пищевой соли, что требует более активной популяризации здорового питания. В развитии формирования артериальной гипертонии у солечувствительных пациентов задействованы многие механизмы. Нами было выявлено, что повышенное употребление пищевой соли у солечувствительных больных сопровождается более выраженным негативным влиянием на показатели СМАД и задержку жидкости в организме по данным проведенной биоимпедансметрии. Изучение артериальной гипертонии у мужчин и женщин с различной солечувствительностью выявило гендерные особенности гипертензивных реакций в ответ на повышенное употребление соли по показателям СМАД. Нами впервые было проведено изучение эффективности применения антагониста кальция амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией низкого риска сердечно-сосудистых осложнений с различной солечувствительностью. Результаты исследования выявили эффективность монотерапии амлодипином у солечувствительных пациентов, что наряду с полученными результатами генетического анализа и выявленными гендерными особенностями солечувствительности позволяет персонализировать профилактику и лечение артериальной гипертонии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования выявили особенности течения артериальной гипертонии у солечувствительных больных. Изучение широкого спектра генетических полиморфизмов выявило генетическую детерминированность развития артериальной гипертонии у больных различной солечувствительностью. Антагонист кальция амлодипин в исследовании проявил высокую гипотензивную эффективность в монотерапии у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Целесообразно изучение прогностической эффективности терапии амлодипином у солечувствительных больных.

ВЫВОДЫ

1. Обследование пациентов с артериальной гипертонией, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы выявило, что 20% регулярно употребляют соленые продукты, фастфуд, полуфабрикаты и досаливают пищу, 33% имеют ожирение, 41,7% - избыточную массу тела, 88% артериальную гипертензию 2 - 3 степени. Выявлена низкая информированность населения о содержании соли в продуктах.
2. Среди пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли имеют 43%, что выше, чем в общей популяции. Высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли преобладает у солечувствительных мужчин.
3. У солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с солерезистентными пациентами выявлены более высокая суточная вариабельность артериального давления, недостаточное снижение артериального давления в ночные часы, более высокие скорость и величина утреннего подъёма артериального давления.

4. Среди солечувствительных женщин преобладает низкий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. При анализе биоимпедансметрии у солечувствительных женщин на солевой нагрузке была достоверно более выраженная задержка жидкости. У солечувствительных мужчин преобладает недостаточное ночное снижение систолического и диастолического артериального давления, более высокие скорость и величина утреннего подъёма АД, у солечувствительных женщин в сравнении с мужчинами выше вариабельность систолического и диастолического артериального давления.
5. Монотерапия антагонистом кальция амлодипином в течение 3 - х месяцев у пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений показали более выраженный гипотензивный эффект у солечувствительных пациентов в сравнении с солерезистентными пациентами. На низкосолевой диете 12% солечувствительных пациентов достигли целевых значений АД без гипотензивной терапии.
6. В формировании солечувствительной артериальной гипертонии принимает участие ген *NOS3* (*G894T*) генотип *GG* (OR 3,09); в формировании солерезистентной гипертонии - гены: *AGT* (*T704C*) аллель *C* и генотип *CC* (OR = 3,08 и 3,94), ген *AGT* (*C521T*) аллель *T* и генотип *CT* (OR = 3,38, 3,71), ген *GNB3* (*C825T*) аллель *T* (OR = 2,63). Аллель *T* гена *NOS3* (*T786C*) ассоциирован с артериальной гипертонией независимо от солечувствительности (OR = 2,799). Генотип *GG* гена *AGTR2* ассоциирован с антигипертензивной эффективностью низкосолевой диеты (OR 10,0) и терапии амлодипином (OR 7,33) у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о высокой распространенности употребления соленых продуктов, фастфуда, полуфабрикатов, ожирения и избыточной массы тела, низкая информированность о содержании соли в продуктах пациентов с артериальной гипертонией обуславливают необходимость повышения роли пропаганды здорового образа жизни, в т.ч. снижения потребления соли.
2. Патогенетические особенности развития и течения артериальной гипертонии у больных с различной солечувствительностью указывают на целесообразность ее определения у пациентов. Определение солечувствительности является простой методикой и может быть рекомендована к применению в амбулаторной практике с целью выявления солечувствительных пациентов для профилактики и персонализированного лечения артериальной гипертонии.
3. Полученные данные об эффективности амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертонии позволяют рекомендовать его для применения в монотерапии у солечувствительных пациентов артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.
4. Выявленная ассоциация полиморфизмов генов *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR2 (G1675A)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)* с особенностями солечувствительности пациентов и эффективностью лечения амлодипином может быть использована для персонализированного подхода к лечению и профилактике артериальной гипертонии.

Список сокращений и условных обозначений

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АК - антагонисты кальция

АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина

АЛТ - аланин - аминотрансфераза

АСТ - аспартат - аминотрансфераза

АТ II - ангиотензин II

АТФ - аденозинтрифосфат

БКК - блокаторы кальциевых каналов

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

Вар. САД / ДАД – вариабельность систолического / диастолического АД

ВУП АД - величина утреннего подъёма артериального давления

ГБ - гипертоническая болезнь

ИА - индекс аугментации

ИАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ИППС - избыточное потребление поваренной соли

ИСАГ - изолированная систолическая артериальная гипертония

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ЛПИ - лодыжечно - плечевой индекс

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ПАД - пульсовое артериальное давление

ПВЧПС - порог вкусовой чувствительности к поваренной соли

РААС - ренин - ангиотензин - альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

САС - симпато - адреналовая система
СИ - суточный индекс
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
СПВ - скорость пульсовой волны
Ср. АД - среднее артериальное давление
ССЗ - сердечно - сосудистые заболевания
ССНД - степень снижения ночного давления
ССО - сердечно - сосудистые осложнения
ССС - сердечно - сосудистая система
СУП АД - скорость утреннего подъёма артериального давления
ТГ - триглицериды
УЗДГ БЦА - ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий
УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФВ - фракция выброса
ФР - фактор риска
ХС - холестерин
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЦАД - центральное артериальное давление
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография
ЭХОКГ - эхокардиография
ADD1- α - альфа - аддуктин
AGT - ангиотензиноген
AGTR1 - рецептор 1 - го типа для ангиотензина II
AGTR2 - рецептор 2 - го типа для ангиотензина II
CYP11B2 - цитохром 11b2 - альдостерон синтаза
GNB3 - бета 3 субъединица G белка - гуанинсвязывающий белок
NOS3 - синтаза окиси азота
OR - отношение шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов, В.А. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно - генетических исследований/ В.А. Алмазов [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2000. - Т. 6. - № 21. - С. 7-15.
2. Андреев, Н.А. Антагонисты кальция в клинической практике / Н.А. Андреев, В.С. Моисеев // М.: Фармединфо. – 1995. - 161 с.
3. Арутюнов, Г.П. Влияние диуретиков с различным периодом полувыведения на изменение натрийуреза и показатели центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2014. - № 2. - С. 107 - 113.
4. Бабкин, А.П. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии / А.П. Бабкин [и др.] // Международный медицинский журнал. - 2010. - № 3 - С. 49 – 52.
5. Бабкин, А.П. Сравнительная эффективность антигипертензивной терапии у больных с различной солечувствительностью артериальной гипертензии / А.П. Бабкин [и др.] // Кардиология. - 2010. - №10. - С.35 - 38.
6. Бабкин, А.П. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией / А.П. Бабкин [и др.] // Кардиология. - 2010. - № 9. - С. 57 - 62.
7. Баллюзек, М.Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно - сосудистой патологии/ Баллюзек М.Ф. // Клиническая медицина. - 2005. - № 11. - С. 7 - 12.
8. Баранова, Е.И. Блокада альдостерона новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии /Е.И. Баранова [и др.]// Артериальная гипертензия. - 2008 . - № 3. - С. 21 - 28.
9. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. (Руководство для врачей) / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин //

М., Универсум Паблишинг. - 1997.- С. 150 - 152.

10. Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии// Consilium medicum. - 2004.- Т. 6. - № 5.- С. 315 - 319.

11. Бойцов, С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25 – 64 лет: распространённость, осведомлённость, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. / С.А. Бойцов [и др.] //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т.13. - № 4. - С. 4 - 14.

12. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно – сосудистых заболеваний // Международный Медицинский Журнал. – 2001. - № 3.- С. 202 - 208.

13. Булгакова, И.В. Вовлеченность полиморфизма генов сигнального каскада арилгидрокарбонового рецептора и биотрансформации ксенобиотиков в развитие гипертонической болезни и ее осложнений: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014 г. – 24 с.

14. Васильев, А.В. Биофизические основы и протокол обследования методом одночастотного биоимпедансного анализа состава тела: материалы 8 научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно - сосудистой системы» под ред. И. Г. Бобринской / А.В. Васильев [и др.] // Москва, 2006. — 480 с.

15. Велитченко, Е.В. Артериальная гипертензия и ремоделирование сердечно - сосудистой системы в зависимости от полиморфизма гена бета 3 субъединицы G – протеина: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005 г. – 24 с.

16. Волков, В.С. Особенности артериальной гипертензии у больных постинфарктным кардиосклерозом, потребляющих повышенное количество поваренной соли / В.С. Волков, С.А. Нилова // Кардиология. - 2007. - № 3. - С.67 - 72.

17. Волков, В.С. Клинико - функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество

поваренной соли / В.С. Волков [и др.] // Кардиология. - 2004. - № 1. - С. 7 - 30.

18. Всемирная организация здравоохранения. Проект комплексной глобальной системы мониторинга, включая показатели и комплекс добровольных глобальных целей по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Женева (*Швейцария*) 2012. - 9 с.

19. Гаркуша, Е.С. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша, А.В. Фендрикова // Системные гипертензии. - 2015. - 12 (4). - С. 30 - 37.

20. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие для студентов медицинских вузов // Москва: Мед. информ. агентство (МИА). - 2007. - 475 с.

21. Гладких, В.В. Сравнительная эффективность ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией в зависимости от солечувствительности / В.В.Гладких, Г.И.Гулая, А.П.Бабкин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2007. - Т. 6. - № 2. - С. 386 - 388.

22. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 344 с.

23. Демешко, О.Н. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией/ О.Н.Демешко, С.К.Чурина // Артериальная гипертензия. - 2003.- Т. 9 (2).- С. 22 – 25.

24. Задонченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задонченко [и др.] // РМЖ. - 2002. - №1. - С.11 - 15.

25. Кательницкая, Л.И. Неинвазивные методы скрининговой диагностики хронических неинфекционных заболеваний: учебное пособие для врачей / Л.И. Кательницкая, С.Е. Глова, Л.А. Хаишева // Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава. - 2008. - 51 с.
26. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 10. - С.6.
27. Качалков, Д.В. Случай восстановления нормальной реакции коронарной артерии на внутрикоронарное введение ацетилхолина при соблюдении больным в течение 10 мес. "рыбной" диеты / Д.В. Качалков, М.В. Пыж, С.А. Давыдов // Кардиология. - 1994. - № 1. - С. 83 - 87.
28. Коломиец, В.В. Эффективность антигипертензивной терапии фелодипином у больных эссенциальной гипертензией с различной чувствительностью артериального давления к солевой нагрузке / В. В. Коломиец, К.А. Бобрышев, С.В. Мищенко // Український кардіологічний журнал. - 2005 - № 1 - С. 44 - 48.
29. Константинов, Е.Н. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании / Е.Н. Константинов, А.А. Некрасова, И.А. Гундаров // Бюл. ВКНЦ СССР. - 1983. - №1. - С. 3.
30. Котловский, М.Ю. Исследование взаимосвязи мутации м235т гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью / М.Ю. Котловский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. - С.197.
31. Кох, Н.В. Артериальная гипертензия: молекулярно - генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох , А.А Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2015. - № 2. – С. 4 - 8.
32. Кобалава, Ж.Д. Новые европейские рекомендации по артериальной

гипертонии: долгожданные ответы и новые вопросы // Артериальная гипертензия. - 2014 - № 20(1). - С. 19 - 26.

33. Левицкий, С.Н. Роль полиморфизма генов ренин - ангиотензиновой системы в формировании сердечно - сосудистой патологии / С.Н. Левицкий, О.А. Первухина// Вестник САФУ. Сер.: «Медико - биологические науки». - 2016. - № 4. - С. 30 - 39.

34. Леонова, М.В. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики / М.В. Леонова, Э.Э. Алимова, Ю.Н. Еремина // Consilium Medicum. 2016. - 18 (12). С. 44–48.

35. Лукьянова, Е.А., Медицинская статистика // Учеб. пособие. 2. изд. М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2003. - 245 с.

36. Лямина, Н.П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н.П. Лямина [и др.] // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 1. - С. 218.

37. Лямина, Н.П. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертонии / Н.П. Лямина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 19.

38. Макаревич, П.И. Комбинации аллелей генов *pos3* и *сува* и риск развития эссенциальной артериальной гипертонии у мужчин кардиоваскулярная терапия и профилактика / П.И. Макаревич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. - №3. - С. 4 - 9.

39. Манушкина, Л.О. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты/ Л.О. Манушкина [и др.] // Кардиология. - 2005. - № 45. - С. 58 - 65.

40. Маркель, А.Л. Генетика артериальной гипертонии// Вестник российской академии наук. - 2008. - Т. 78. - № 3. - С. 235 - 246.

41. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине. В 2 т. Том 1 : учеб. пособие для СПО / В.А. Медик, М.С. Токмачев. — 2-е изд. // М. : Издательство Юрайт, 2018. - 471 с.

42. Муромцева, Г.А. Распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012 – 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ – РФ / Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - № 6 - С. 4 - 11.
43. Нагай, А.В. Распространенность С825Т полиморфизма гена GNB3 у лиц узбекской национальности, страдающих эссенциальной гипертензией / А.В. Нагай, М.Р. Елисеева, Г.Д. Абдуллаева // Кардиология Узбекистана. - 2010. - С. 89 - 90.
44. Нагай, А.В. С825Т полиморфизм гена GNB3 и солечувствительность у больных эссенциальной гипертензией / А.В. Нагай, Г.А. Хамидуллаева, Г.Ж. Абдуллаева // Кардиология Узбекистана. - 2011. - № 1. - С. 36 - 38.
45. Никитин, А.Г. Изучение ассоциации полиморфного маркера *G7831A* гена *ACE* с ишемической болезнью сердца в московской популяции / А.Г. Никитин [и др.] // Молекулярная биология. - 2003. - 37(1). - С. 54 - 56.
46. Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская // М.: Наука, 2009 г. - 392 стр.
47. Пахомя, Н.С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н.С. Пахомя, О.М. [и др.] // Земский врач. – 2014. - № 3. - 4 - С.21 - 24.
48. Полоников, А.В. Полиморфизм Gly460Trp гена α - аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно - средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции / А.В. Полоников [и др.] // Кардиология. - 2011. - № 10. - С.33 - 39.
49. Поселюгина, О.Б. О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни/ О.Б. Поселюгина, В.С. Волков// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 2. - С. 35 - 39.
50. Потешкина, Н.Г. Артериальная гипертензия: проблема потребления соли и вопросы выбора диуретика // Consilium medicum. - 2013. - №10. - С. 29 - 33.

51. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica // М.: Издательство «Медиа Сфера». 2006. - 305 с.
52. Соколова, М.А. Эффективность и переносимость индапамида ретард у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от солечувствительности / М.А. Соколова, Ж.Д. Кобалава, Ж.Г. Тигай // Клиническая фармакология и терапия. - 2006. - № 2. - С.59 - 60.
53. Сорокина, В. Н. Ассоциации полиморфизма m235t гена agt с артериальной гипертензией у мужчин / В.Н. Сорокина [и др.]// Военная медицина. - 2016. - № 2 - С.56 - 59.
54. Суслина, З.А. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / З.А. Суслина [и др.] // М., 2006. - 200 с.
55. Терентьев, В.П. Популяционно - генетическое исследование порога вкусовой чувствительности к поваренной соли / В.П. Терентьев [и др.] // Рос кардиол журн. - 1999. - № 6. - С. 30 - 32.
56. Тимофеева, А.В. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией / А.В. Тимофеева [и др.] // Кардиологический вестник. - 2007. - № 2. - С.5 - 12.
57. Угрехелидзе, Д. Роль эндотельных факторов в развитии солечувствительной гипертензии и возможности ее лечения Небивололом: Автореф. . . . канд. мед. наук. - М. 2006 г. - 24 с.
58. Федосеева, Л.А. Экспрессия ключевых генов ренин - ангиотензиновой системы у гипертензивных крыс Нисаг. Автореф. ... канд. мед. наук. - М. 2006 г. - 24 с.
59. Хамидулаева, Г.А. Особенности вкусовой солечувствительности у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией / Г.А. Хамидулаева, А.В. Нагай, Г.Ж. Абдуллаева // Профилактическая медицина 2014. - № 3. - С. 50 - 54.

60. Хасанов, Н.Р. Распределение частот полиморфных маркеров некоторых кандидатных генов у больных гипертонической болезнью с различным ответом на антигипертензивную терапию// Практическая медицина. - 2011. - № 1 - С. 108 - 112.
61. Целуйко, В.И. Особенности суточного профиля артериального давления у солечувствительных пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, А.Б. Львова //Артериальная гипертензия. - 2008. –№ 1 - С. 4 - 8.
62. Чазова, И.Е. от имени участников исследования ЭССЕ. Распространенность факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 10. - С. 4 - 12.
63. Чихладзе, Н.М. Анализ вклада генов CYP11B2, REN и AGT в генетическую предрасположенность к артериальной гипертензии, протекающей с гиперальдостеронизмом/ Н.М Чихладзе [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 1. - С. 37 - 42.
64. Шевченко, О.В. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, О.В. Решетько, А.Р. Киселев // Бюллетень медицинских Интернет - конференций. - 2012. - №8. - С. 598 - 600.
65. Шестаков, А.М. Исследование роли полиморфных вариантов G272S и C825T гена GNB3 в развитии гипертонической болезни в Центральном Черноземье / А.М. Шестаков, М.А. Солодилова, А.В. Полоников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т.7 - №6. Приложение 1. - С. 416 - 417.
66. Яковлева, О.И. Полиморфизм гена эндотелиальной NO - синтазы и структурно - функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка/ О.И. Яковлева [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2005. - № 3. - С. 195 - 200.

67. Ярыгин, В.Н. Введение в клиническую гериатрию / В.Н. Ярыгин, А.С. Мелентьев //Руководство по геронтологии и гериатрии: В 4 т. // М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2010. - №2. - С. 42 - 64.
68. Abdi, R. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension // Transplantation. - 2001. - Vol. 72(4). - P.726 - 729.
69. Agerholm - Larsen, B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta - analyses of small and large studies in whites / B. Agerholm - Larsen, B.G. Nordestgaard, A. Tybjaerg - Hansen // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2000. - Vol. 20(2). - P.484-492.
70. Amant, C. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction// Coll Cardiol. - 1997. - Vol. 29 (3). - P.486-90.
71. Andreas , P. Kalogeropoulos. «Salt Intake Not Associated with Mortality or Risk of Cardiovascular Disease, Heart Failurein Older Adults» // JAMA Internal Medicine. - 2015. - <https://www.mdmag.com>.
72. Angeli, F. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension — a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects // Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol.17 (9). – P.817-822.
73. Arnett, D.K. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment / D.K. Arnett, S.A. Claas, S.P. Glasser // Vascul Pharmacol. - 2006. - Vol. 44(2). - P. 107-118.
74. Arnett, D.K. Pharmacogenetic Association of the Angiotensin - Converting Enzyme Insertion / Deletion Polymorphism on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Relation to Antihypertensive Treatment: The Genetics of Hypertension - Associated Treatment (GenHAT) Study/ D.K. Arnett, B.R. Davis, C.E. Ford // Bla Circulation. - 2005. - Vol.111. - P.3374-3383.
75. Andersen, K. Aldosterone synthase inhibition in hypertension. // Curr Hypertens Rep. - 2013. - Vol. 15(5). - P.484-488.

76. Baudin, B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension // *Exp Physiol.* - 2005. - Vol. 90(3). - P.277-282.
77. Bonithon – kopp, C. Plasma angiotensin -converting enzyme activity and carotid wall thickness / C. Bonithon - kopp, P. Ducimetiere, P.J.Touboul // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P.952-954.
78. Bonnardeaux, A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension.* - 1994. - Vol.24 (1). - P.63-69.
79. Bragulat, E. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension / E. Bragulat, A. Sierra, M. Antonio // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 37. - P.444.
80. Bushueva, O.Yu. Issledovanie assotsiatsii polimorfizma A1166C gena AGTR1 s riskom razvitiya mozgovogo insul'ta v populyatsii russkikh zhiteley Tsentral'noy Rossii [An Association Study of A1166C Polymorphism of the AGTR1 Gene with Cerebral Stroke in Russian Population of Central Russia / O.Yu. Bushueva, T.A. Stetskaya [et.al.]// *Zhurnal klinicheskikh i eksperimental'nykh meditsinskikh issledovaniy.* - 2014. - Vol.2 (2). - P.176-184.
81. Califf , R.M. Hypertension and Diabetes and the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FASET) / R.M.Califf, C.B. Granger // *Diabetes Care.* - 1998. - Vol. 21(4). – P.655-665.
82. Campese, V.M. Saltsensitivity in hypertension: implication for the kidney/ V.M. Campese, F.Karulan // *J.A m.Soc.Nephrol.*- 1991. - Vol.2. - P.53-61.
83. Campese, V.M. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension / V.M. Campese, M.S. Romoff, J. Levitan // *Kidney Int.* - 1982. - Vol.21. - P.371-378.
84. Carey, R. M. Newly recognized components of the rennin - angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation / R.M. Carey, H.M. Siragy // *Endocrinol.* - 2003. - Vol. 24. - P.261-271.

85. Carey, R. M. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function / R. M. Carey, Z. Wang // Hypertension. – 2000. – Vol.25. - P.155-163.
86. Carstens, N. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure / N. Carstens, L. van der Merwe, M. Revera // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. - 2011. - Vol.12 (3). - P.274-280.
87. Casiglia, E. C - 344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study // Hypertens. - 2005. - Vol. 23(11). - P.1991-1996.
88. Castellano, M. Angiotensin II type 1 receptor gene A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure / M. Castellano, M.L. Muiesan, M. Beschi // Hypertension. - 1996. - Vol. 28. - P. 1076-1080.
89. Castellano, M. Angiotensin - converting enzyme gene I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population / M. Castellano, M.- L. Muiesan, D. Rizzoni // The Vobarno Study. Circulation. - 1995. - Vol.91. - P.2721-2724.
90. Caulfield, M. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield , P. Lavender, M. Farrall // II New Eng. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P.1629-1633.
91. Charlton, K.E. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake / K.E. Charlton, K. Steyn, N.S. Levitt // Public Health Nutrition. - 2008. - Vol.11(01). - P. 88-94.
92. Conlin, P.R. Use of calcium channel blockers in hypertension / P.R. Conlin, O.H. Williams // Advances in Internal Medicine. — St. Louis, MO: Mosby - Year Bonk Inc. - 1998. - Vol.43. - P.533-662.
93. Cruz – Gonzalez, I. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study/ I. Cruz - Gonzalez, E.

- Corral, M. Sánchez – Ledesma // BMC Cardiovasc Disord. - 2009. - Vol. 9. - P. 35.
94. Cusi, D. Polymorphisms of alpha - adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi, C. Barlassina, T. Azzani // Lancet. — 1997. - Vol.349. (9062). - P. 1353-1357.
95. Dahl, L.K. Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats / L.K. Dahl, M. Heine // Circ Res. - 1975. - Vol. 36. - P. 692-696.
96. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen // Lancet.- 2002. - Vol.359. - P.995-1003.
97. Dellamea, B.S. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta – analysis / B.S. Dellamea, L.C.F. Pinto, C.B. Leitão // BMC Medical Genetics. - 2014. - Vol. 15(1). - P.9.
98. Ding, Y. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil UpRegulate Endothelial NitricOxide Synthase Expression / Y. Ding, N.D. Vaziri // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2000. - 292 c.
99. Ekmekçi, A. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease / A. Ekmekçi, K. S. Ozcan, B. Güngör // Acta Cardiologica. - Vol.68 (5). - P. 464-468.
100. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31(7). - P.1281-1357.
101. Ferdinand, K.C. Recommendations for the management of special populations: racial and ethnic populations // J Hypertens. - 2003. - Vol.16. - P. 505-545.

102. Ferri, C. Abnormal atrial natriuretic peptide and renal responses to saline infusion in nonmodulating essential hypertensive patients / C. Ferri, C. Bellini, S. Coassin // *Circulation*. - 1994. - Vol.90. - P.285-2869.
103. Frank, M. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet / M. Frank, M. D. Sacks, P. Laura // *n. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P.3-10.
104. Franco, E. Renin - angiotensin - aldosterone system polymorphisms: a role or a hole in occurrence and long-term prognosis of acute myocardial infarction at young age // *BMC Med Genet.* - 2007. - Vol.8. - P.27.
105. Franco, M. Angiotensin II, interstitial inflammation, and the pathogenesis of salt-sensitive hypertension / M. Franco, F. Martínez, B. Rodríguez - Iturbe // *J Physiol Renal Physiol.* - 2006. - Vol.291. - P.1281-1287.
106. Franco, M. Pathophysiology of salt - sensitive hypertension; a new scope of an old problem / M. Franco, L.G. Sanchez–Lozada // *Blood Purif.* - 2008. - Vol.26. – P. 45.
107. Freitas, S.R. Analysis of rennin – angiotensin - aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. // *Braz J Med Biol Res.* - 2007. - Vol. 40(3). - P.309-16.
108. Fujiwara, N. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion / N. Fujiwara, T. Osanai, T. Kamada // *Hypertension.* - 1999. - Vol.33. - P.1008-1012.
109. Furchgott, R.F. Endothelium - derived relaxing and contracting factors / R.F. Furchgott, P.M. Vanhoutte // *FASEB.* - 1989. - Vol.32 - P.2007-2018.
110. Giner, V. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension / V. Giner, A. Coca // *J. Hum. Hypertens.* - 2001. - Vol. 15 (7). - P.481-485.
111. Grant, F.D. Low - renin hypertension, altered sodium homeostasis, and alfa-adducin polymorphism // *Hypertension.* - 2002. Vol.39. - P.191-196.
112. Guyton, A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. // *Hypertension.* - 1991. - Vol.18. - P.49-53.

113. Hajjar, I. Renin angiotensin system gene polymorphisms and cerebral blood flow regulation: the MOBILIZE Boston study / I. Hajjar, F. Sorond, Y.H. Hsu // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41(4). - P. 635 - 40.
114. Hansson, L. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta - blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study / L. Hansson, T. Hedner, P. Lund - Johansen // *Lancet*. - 2000. - Vol.356. - P.359-365.
115. Harrap, S.B. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition / S.B. Harrap , C. Tzourio , F. Cambien // *Hypertension*. - 2003. - Vol.42. - P.297-303.
116. Hata, A. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan / A. Hata, C. Namikawa, M. J. Sasaki // *Clin. Invest*. - 1994. - Vol. 93. - P. 1285-1287.
117. He, J. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study / J. He, D. Gu et al. // *Hypertension*. - 2009. - Vol.27. - P.48-54.
118. Hegele, R.A. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate / R.A. Hegele, J.H. Brunt, P.W. Connelly // *Circulation*. - 1994. - Vol.90. - P. 2207-2212.
119. Henkin, R. I. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortisol insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum concentration / R. I. Henkin, J. R. Gill, F.C. Bartter // *J. Clin. Invest*. - 1963. - Vol. 42. - P.727-735.
120. Henrion, D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. // *J Vasc Res*. - 1998. - Vol. 35(5). - P.356-362.
121. Hernandez Schulman, I. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / I. Hernandez Schulman, L. Raij // *J Nephrol*. - 2006. - Vol.26. - P.170-180.

122. Hindorff, L.A. Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphisms in the Cardiovascular Health Study: Relation to Blood Pressure, Ethnicity, and Cardiovascular Events/ L.A. Hindorff, S.R. Heckbert, R. Tracy // Hypertension. - 2002. - Vol. 15(12). - P.1050-1056.
123. Hu, Y. The association between A1166>C of angiotensin II type 1 receptor gene and pregnancy induced hypertension / Y. Hu, Y. Bi, G. // Guan Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 2000. - Vol. 35(3). - P.136-138.
124. Huang, B.S. The central role of the brain in salt-sensitive hypertension / B.S. Huang, M.S. Amin, F.H. Leenen // Curr Opin Cardiol. - 2006. - Vol.21. - P.295-304.
125. Inagami, T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview // J. Am. Soc. Nephrol. - 1999. - Vol.10(Suppl 11). - P.52-57.
126. International Consortium for Blood Pressure Genome - Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. // Nature. - 2011. - Vol.478. - P.103-109.
127. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group // Br. Med. J. - 2003. - Vol. 297. - P.319-328.
128. Jeunemaitre, X. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension / X. Jeunemaitre, I. Inoue, Ch. Williams // Am. J. Hum. Genet. - 1997. - Vol. 60. - P.1448-1460.
129. Jin, J.J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J.J. Jin, J. Nakura, Z. Wu // Hypertens. Res. - 2003. - Vol. 26(7). - P. 547-552.
130. Joe, B. Transcriptional profiling with a blood pressure QTL interval - specific oligonucleotide array / B. Joe, N. Letwin // Physiol Genomics . - 2005. - Vol.23. - P.318-326.
131. Johnson, J.A. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: past, present and future // Pharmacogenomics. - 2010. - Vol. 11. - P.487-491.

132. Kamide, K. Genetic polymorphisms of L - type calcium channel $\alpha 1C$ and $\alpha 1D$ subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L - type dihydropyridine calcium - channel blockers / K. Kamide, J. Yang, T. Matayoshi // *Circ.* - 2009. - Vol. 76. - P.732-740.
133. Karjalainen, J. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes / J. Karjalainen, U. Kujala, A.J. Stolt // *Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34(2). - P.494-499.
134. Rosei, E.A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators /E.A. Rosei, C. Dal Palu, G.J. Leonetti // *Hypertens.* - 1997. - Vol. 15. - P.1337-1344.
135. Kiliszek, M. A1166C polymorphism of the angiotensin AT1 receptor (AT1R) gene alters endothelial response to statin treatment // *Clin Chem Lab Med.* - 2007. - Vol. 45(7). - P.839-842.
136. Kjekdsen, S.E. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study/ S.E. Kjekdsen, K.A. Jamerson, G.L. Bakris // *Blood Press.* - 2008. - Vol. 17(1). - P. 7-17.
137. Kobashi, G. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene / G. Kobashi, A. Hata // *Hum. Genet.* - 2004. - Vol. 49. - P.182-186.
138. Koolen, M.I. Clinical, biochemical and haemodynamic correlates of sodium sensitivity in essential hypertension / M.I. Koolen, E. Bussemaker - Verduyn, E. den Boer // *Hypertens.* - 1983. - Vol. 1 (suppl. 2) - P.521-523.
139. Kumanyika, S.K. Feasibility and efficacy of sodium reduction in the trials of hypertension prevention, phase 1 / S.K. Kumanyika, P.R. Herbert, J.A. Cutler // *Hypertension.* - 1993. - Vol. 17. - P.502-512.
140. Kuznetsova, T. Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, renin system genes, and sodium excretion // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110(17). - P.2644-2650.

141. Lakatta, E.G. Age - related alterations in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress // Fed. Proc. - 1980. - Vol. 22. - P.3173-3179.
142. Law, M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. J. Cardiovasc. Risk. - 2000. - Vol.7. - P.5-8.
143. Le, C.T. Introductory biostatistics // Hoboken. - 2003. - N.J.: Wiley - Interscience. Xvi. - 536 p.
144. Lifton, R.P. High prevalence of hypertension-associated angiotensinogen variant T235 in African Americans / R.P. Lifton, D. Warnock, R.T. Acton // Clin. Res. - 1993. - (abstract). - P. 260A.
145. Li, W.W. Hypertension control, predictors for medication adherence and gender differences in older Chinese immigrants / W.W. Li, M. I. Wallhagen, E. S. Froelicher // J Adv Nurs. - 2008. - Vol.61. - P. 326-335.
146. Lynch, A.I. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension / A.I. Lynch, E. Boerwinkle, B.R. Davis // JAMA. - 2008. - Vol. 299(3). - P.296-307.
147. Ma, F. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Ma, Y. Yang, X. Li // PLoS One. - 2013. - Vol. 8(1). - P.54685.
148. Mahmood, M.S. G protein beta 3 subunit gene 825CT dimorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension / M.S. Mahmood[et al.] // Med Sei Monit. - 2004. - Vol. 22(1). - P. 6 - 9.
149. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P.1967-1975.
150. Martin, M.M. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microrna - 155 binding // J Biol Chem. - 2007. - Vol. 282(33). - P.24-29.
151. Martinez, E. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-

Mediterranean population / E. Martinez, A. Puras, J. Escribano // Br J Biomed Sci. - 2002. - Vol. 59(2). - P.95-100.

152. Matthew, R.W. Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives / R.W. Matthew, C.G. Steven // Hypertension. - 1998. - Vol. 3. - P. 1088-1096.

153. Mingyu, L. Renal medullary genes in salt-sensitive hypertension: a chromosomal substitution and cDNA microarray study / L. Mingyu, B. Yuan, E. Rute // Physiol Genomics. - 2002. - Vol. 8. - P.139-149.

154. Nazzaro, P. Insulin resistance in essential hypertension: a psychophysiological approach to the «chicken and egg» question/ P. Nazzaro, R. Triggiani [et al.]// Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2000. - Vol. 10(5). - P.75-86.

155. Neal, B. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressurelowering drugs / B. Neal, S. MacMahon, N. Chapman // Lancet.- 2000. - Vol. 356. - P.1955-1964.

156. Ned, R.M. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity / R.M. Ned, A. Yesupriya, G. Imperatore // Am J Hypertens. — 2012. - Vol. . 25(2). - P. 209-215.

157. Nestel, P.J. Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waist/hip ratio / P.J. Nestel, P.M. Clifton, M. Noakes // J. Hypertension. - 1993. - Vol. 11. - P.1387-1395.

158. Overlack, A. Divergent hemodynamic and hormonal responses to varying salt intake in normotensive subjects / A. Overlack, M. Ruppert, R. Kolloch // Hypertension. - 1993. - Vol. 22. - P.331-338.

159. Osterop, A.P. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy // Hypertension. - 1998. - Vol. 32(5). - P. 825-830.

160. Paillard, F. Genotype - phenotype relationships for the rennin – angiotensin - aldosterone system in a normal population // Hypertension. - 1999. - Vol. 34(3). - P.423-429.
161. Park, S. Association of central hemodynamics with estimated 24 - h urinary sodium in patients with hypertension / S. Park, J. Park, E. Lakatta // J Hypertens.- 2011. - Vol. 29. - P.1502-1509.
162. Pamies – Andreu, E. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit gene polymorphisms in salt-sensitive essential hypertension / E. Pamies - Andreu, R. Ramirez - Lorca, P. Stiefel // J. Hum. Hypertension. – 2003. - Vol. 17(3). - P.187-191.
163. Pilbrow, A.P. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. Hypertension. - 2007. - Vol.49(2). - P.322-327.
164. Pitt, B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R.P. Byington, C.D. Furberg // Circulation. - 2000 Sep 26. - Vol. 102(13). - P.1503 - 1510.
165. Poch, E. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin - angiotensin - aldosterone system gene polymorphisms // Hypertension. – 2001. - Vol. 38(5). - P. 1204 - 1209.
166. Pontremoli, R. Genetic Polymorphism of the Renin - Angiotensin System and Organ Damage in Essential Hypertension / R. Pontremoli, M. Ravera, F. Viazzi // Kidney Int. – 2000. - Vol. 57(2). P. 561 – 569.
167. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril - based blood – pressure - lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. - 2001. - Vol.358. —P. 1033 - 1041.
168. Psaty, B.M. Diuretic therapy, the alpha - adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension /

- B.M. Psaty, N.L. Smith, S.R. Heckbert // JAMA. - 2002. - Vol. 287(13). - P.1680 - 1689.
169. Resnick, L. M. Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25 dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor // J. Hypertens.-1994.- Vol. 12 (suppl. 1).- P. 1- 9.
170. Resnick, L.M. Intracellular ionic consequences of dietary salt loading in essential hypertension // J. Clin. Invest. - 1994.- Vol. 94.- P. 1269-1276.
171. Riddle, E.L. Polymorphisms and Haplotypes of the Regulator of G Protein Signaling - 2 Gene in Normotensives and Hypertensives / E.L. Riddle, B.K. Rana, K.K. Murthy // Hypertension. - 2006. - Vol. 47. - P. 415 - 420.
172. Rosei, E.A. Hypertension, atherosclerosis and LVH in ELSA // Blood Pressure. - 1996. - Vol. 5 (Suppl 4). - P. 44 - 47.
173. Rotimi, C. Polymorphisms of rennin - angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans / C. Rotimi, A. Puras, R. Cooper // Hypertension. - 1996. - Vol.27. - P. 558 - 563.
174. Saab, Y.B. Renin - angiotensin - system gene polymorphisms and depression // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. - 2007. - Vol. 31(5): P. 1113 - 1118.
175. Sacks, F. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet. DASH Sodium Collaborative Research Group / F. Sacks, L. Svetkey, W. Vollmer // New Eng J Med. – 2001. - Vol.344(1). - P. 3 - 10.
176. Salvi, E. Target sequencing, cell experiments, and a population study establish endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene as hypertension susceptibility gene / E. Salvi, T. Kuznetsova // Hypertension. - 2013. - Vol. . 62(5). - P.844-852.
177. Sasaki, M. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M - mode and pulsed

- Doppler echocardiographic studies / M. Sasaki, T. Oki, A. Iuchi // *Hypertens.* – 1996. - Vol.14. - P. 1403 -1408.
178. Sethi, A.A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease // *Hypertens.* - 2003. - Vol.41(6). - P. 1202 - 1211.
179. Sethi, A.A. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *Hypertension.* - 2001. - Vol.37 (3). - P. 875 - 81.
180. Sethi, A.A. Angiotensinogen mutations and risk for ischemic heart disease, myocardial infarction, and ischemic cerebrovascular disease. Six case - control studies from the Copenhagen City Heart Study // *Ann Intern Med.* - 2001. - Vol.134 (10). - P. 941 - 54.
181. Sham, P.C. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci / P.C. Sham, D. Curtis // *Ann Hum Genet.* - 1995. - Vol. (1). - P. 97 - 105.
182. Shcherbak, N.S. The C825T polymorphism in the G-protein beta 3 subunit gene and diabetic complications in IDDM patients / N.S. Shcherbak, E.I. Schwartz // *J Hum Genet.* - 2001. - Vol. 46.4.- P.188 - 191.
183. Schwartz, G.L. Pharmacogenetics of Antihypertensive Drug Responses / G.L. Schwartz, S.T. Turner // *Pharmacogenomics.* - 2004. – Vol.4 (3). – P.151-160.
184. Sethupathy, P. Human microRNA - 155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin // *Am. J. Hum.* - 2007. -Vol. 81. - P.405 - 413.
185. Singh, D. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / D. Singh, A. Jajodia, H. Kaur // *BioMed Research International.* - 2014. - Vol. 2014. - P. 1-10.

186. Stamler, J. Findings of the international cooperative INTERSALT study / J. Stamler, G. Rose, P. Elliot // Hypertension. - 1991. - Vol. 17 (1). - P. 15.
187. Stassen, J.A. Randomized Double - blind Comparison of Placebo and Active Treatment for Older Patients with Isolated Systolic Hypertension / J.A. Stassen, R. Fagard, L. Thijs // Lancet. - 1997. - Vol. 350(1636). – P.757 - 64.
188. Sugimoto, K. Promoter polymorphism of RGS2 gene is associated with change of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment: the azelnidipine and temocapril in hypertensive patients with type 2 diabetes study / K. Sugimoto, T. Katsuya, K. Kamide // Int J Hypertens. - 2010. - Vol.196 - P.307.
189. Tamura, K. Tissue - specific regulation of angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. - 1996. -Vol. 27(6). - P. 1216 -1223.
190. Tatti, P. Outcome result of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial in patient with Hypertension and NIDDM / P. Tatti, M. Pahor, R.P. Byington // Diabetes Care. - 1998. - 21 (4). - P. 597 - 603.
191. Theodore, A. Kotchen Dietary electrolytes and blood pressure. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Nutrition Committee / A. Theodore, A.D. McCarron // Circulation. - 1998. - Vol. 98.- P. 613 - 617
192. Turner, S.T. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient / S.T. Turner, G.L. Schwartz // J Hypertension. - 2001. - Vol.19. - P. 1 - 11.
193. Ueda, S. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme / S. Ueda, H.L. Elliot, J.J. Morton // Hypertension. - 1995. - Vol. 25. - P. 1266 - 1269.
194. Ueda, S. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans / S.

- Ueda, P.A. Meredith, J.J. Morton // *Circulation*. - 1998. – Vol.98 (20). – P. 2148 - 2153.
195. Unger, T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme // *J Hypertens*. - 1999. - Vol. 17. - P. 1775 – 1786.
196. Vanhoutte, P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis*. - 1996. - Vol.39.- P. 229 - 238.
197. van de Wal, R.M.A. Addition of an Angiotensin Receptor Blocker to Full - Dose ACE - Inhibition: Controversial or Common Sense? / R.M.A.van de Wal, D.J. van Veldhuisen, W.H.E. van Gilst // *Heart J*. - 2005. - Vol. 26.(22). - P. 2361 - 2367.
198. Wang, Q.S. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese / Q.S. Wang, Y.G. Li, X.D. Chen // *J Electrocardiol*. – 2009. - Vol. 20. - P.112-129.
199. Wang, X. GNB3 gene C825T and ACE gene I/D polymorphisms in essential hypertension in a Kazakh genetic isolates / X. Wang, S. Wang, K. Lin // *J Hum Hypertens*. - 2004. - Vol.18.(9). - P. 663-668.
200. Wang, W.Y. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension / W.Y. Wang, R.Y. Zee, B.J. Morris // *Clin Gen*. - 1997. – Vol.51(1). - P.31 - 34.
201. Weinberger, M.H. Salt - sensitive of blood pressure in humans // *Hypertension*.- 1996.- Vol. 27.- P. 481 - 490.
202. Weinberder, M.H. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure changes over time / M.H. Weinberder, N.S. Fineberg // *Hypertension*. - 1991. - Vol. 18. - P. 67 - 71.
203. Weinberger, M.H. Salt sensitivity in hypertensive humans / M.H. Weinberder, N.S. Fineberg // *Hypertension*. - 2001.-Vol. 37. - P. 429-432.
204. Weinberger, M.H. The blood pressure effects of calcium supplementation in humans of known sodium responsiveness / M.H. Weinberder, U.L. Wagner, N.S. Fineberg // *Am. J. Hypertens*.-1993.- Vol. 6.- P. 799 —805.

205. Weir, M.R. Salt and blood pressure responses of calcium antagonism in hypertensive patients // *Hypertension*.-1997. - Vol.30. - P. 422 - 427.
206. What's what: a guide to acronyms for cardiovascular trails. - 7th edition. - ASCOT. - P. 45.
207. What's what: a guide to acronyms for cardiovascular trails. - 7th edition. - PREVENT. - P. 446.
208. What's what: a guide to acronyms for cardiovascular trails. - 7th edition. - SYST-Eur. - P. 548.
209. Whelton, P.K. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE) / P.K. Whelton, L.J. Appel // *JAMA*. - 1998. – Vol.279. - P. 839 - 846.
210. Widdop, R.E. Angiotensin AT2 receptors: cardiovascular hope or hype? / R.E. Widdop, E.S. Jones, R.E. Hannan // *Br. J. Pharmacol.* - 2003. - Vol.140. - P. 809 - 824.
211. Winkelmann, B.R. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease // *Am Heart*. - 1999. - Vol.137(1) - P.698 - 705.
212. Wu, S.C. Prospective end randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patient. Heart Vessels dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials / S.C. Wu, S.P. Liu, H.T.Chiang // *Circulation*. — 2004. — Vol.20. — P.109-211.
213. Xiaoyang, L. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta - analysis / L. Xiaoyang, Z. Yang, D. Peng // *Genetics and Molecular Biology*. - 2014. - Vol. 37. - № 3. - P. 473 -479.
214. Yagil, C. Identification of hypertension-related genes through an integrated genomic-transcriptomic approach / C. Yagil, N. Hubner // *Circ Res*. — 2005. — Vol.96. — P. 617 - 625.

215. Yang, Y.Y. Identification of diuretic non-responders with poor long-term clinical outcomes: a 1-year follow-up of 176 nonazotaemic cirrhotic patients with moderate ascites / Y.Y. Yang, H.C. Lin // Clin Sci. - 2011. - Vol.121(11). — P. 509 - 521.
216. Yu – Lin, Ko. See details & download / Ko Yu – Lin, Ko Yu - Shien, Chu - Mei Wang // Human. Genet. - 1997. - Vol. 100. - P. 210 – 21.
217. Zanchetti, A. Evaluating the benefits of an antihypertensive agent using trials based on event and organ damage the Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine (SHELL) trial and European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)// J. Hypertens. - 1995. -Vol.13 (Suppl. 4). - P.535 - 539.
218. Zhang, H. Association Between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / H. Zhang, M. Sun, T. Sun // Cerebrovasc. Dis. - 2011. - Vol. 32. № 5.- P. 341 - 438.
219. Zeltner, R. G - protein beta (3) subunit gene (GNB3) 835T allele is associated with enhanced renal perfusion in early hypertension / R. Zeltner, C. Delles, Schneider M. // Hypertension. - 2001. – Vol.37.- P. 882 – 888.