© Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка эндотелиальной дисфункции и иммуногенетических механизмов её развития у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. **Материалы и методы:** в исследовании участвовало 42 пациента, имеющих рефрактерную артериальную гипертензию III степени тяжести. Средний возраст больных — $59,4 \pm 1,12$ лет. Функциональный статус эндотелиоцитов оценивался посредством проведения фармакологической пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию. Иммунологический анализ проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА). Генетическое исследование выполнялось на геномной ДНК, взятой из образцов цельной венозной крови. **Результаты:** в 33,3% наблюдений было зафиксировано снижение резистентности эндотелиоцитов к продуктам окислительного стресса. Был выявлен дисбаланс между цитокинами провоспалительного характера (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и противовоспалительными субстратами (интерлейкин-4, интерферон- γ) в пользу первых. У больных с рефрактерной артериальной гипертензией снижение метаболической резистентности эндотелия ассоциировано с наличием полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α . **Выводы:** у 1/3 обследованных пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией была выявлена потеря резистентности эндотелиоцитов к действию цитотоксических продуктов, сопряжённая с гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-6, а также явлением полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α .

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, цитокины, полиморфизм генов

Для цитирования: Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной артериальной гипертензии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

Контактное лицо: Елена Владимировна Ганцгорн; gantsgorn@inbox.ru

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION

A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess endothelial dysfunction and its genetic and immunological mechanisms in patients with refractory arterial hypertension. **Materials and Methods:** at this study 42 patients (30 men (71.4%) and 12 women (28.6%)) with refractory arterial hypertension of III severity were examined. The patient's average age was 59.4 ± 1.12 years. The metabolic stability of the endothelium was assessed by a pharmacological test for endothelium-dependent vasodilation. Immunological analysis was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay. Genetic testing was performed on genomic DNA taken from whole venous blood samples. **Results:** in 33.3% of cases, a loss of metabolic resistance of endothelial cells to oxidative stress products was recorded. An imbalance was revealed between cytokines of a pro-inflammatory nature (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)) and anti-inflammatory substrates (interleukin-4, interferon- γ) in favor of the former. In patients with refractory arterial hypertension, a decrease in metabolic endothelial resistance is associated with the presence of «-174 G/C» polymorphism in the IL-6 gene and «308 G/A» in the TNF- α gene. **Conclusions:** in 1/3 of the examined patients with refractory arterial hypertension, there was a loss of endothelial cell resistance to the action of cytotoxic products, associated with hyperproduction of TNF- α , IL-6, as well as the presence of polymorphism «-174 G/C» in the IL-6 gene and «308 G/A» in the TNF- α gene.

Key words: refractory arterial hypertension, endothelial dysfunction, cytokines, gene polymorphism

For citation: Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Endothelial dysfunction at refractory arterial hypertension. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(2):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

Corresponding author: Elena V. Gantsgorn; gantsgorn@inbox.ru

Введение

Эндоthелиальная дисфункция, сопровождающаяся дисбалансом в функционировании эндотелия в сторону вазоконстрикторов и активации воспалительного процесса и повышением протромботических свойств, играет существенную роль в прогрессировании сосудистых нарушений. В частности, на сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что эндотелиальная дисфункция является неотъемлемой составляющей артериальной гипертензии (АГ), способствуя развитию системных гемодинамических нарушений и формированию формы заболевания, устойчивой к проводимой фармакотерапии [1–3].

Основопологающее значение в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит оксидативному стрессу, который сопровождается дисфункцией фагоцитов, уменьшением активности антиоксидантной системы, разбалансировкой системы цитокинов [4, 5]. Образование свободных радикалов, в частности активных форм кислорода (АФК), происходит в организме постоянно, а свободно-радикальное окисление (СРО) является важнейшим процессом. Это необходимое звено в реакциях иммунного статуса, ключевой механизм при таких биохимических реакциях, как перекисное окисление липидов и окислительное фосфорилирование. Однако в условиях нарушения функционирования системы антиоксидантной защиты и избыточной продукции свободных радикалов СРО превращается в неспецифический патофизиологический механизм. В результате этого под действием токсичных АФК происходит повреждение липидов, белков и других субстратов, что неизбежно ведёт за собой сбой в функционировании на различном уровне (ткань, орган), в том числе развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [6].

На фоне повышенной фагоцитарной активности увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6)), происходит стимуляция экспрессии на эндотелиоцитах адгезивных молекул, металлопротеиназ, запускается воспалительный процесс в интимае сосудов. В последующем ввиду воспаления сосудистой интимы возникает патологическая депрессия секреции эндогенных вазодилатирующих субстанций, таких как оксид азота (NO), простаглицлин на фоне увеличения проницаемости эндотелия и активации системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Совокупность всех перечисленных процессов обуславливает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [7, 8].

Факт наличия эндотелиальной дисфункции как таковой традиционно выявляется у пациентов кардиоваскулярного профиля [9–12], однако в большинстве представленных в медицинской литературе исследований не изучаются иммуногенетические механизмы, ассоциированные с появлением и развитием эндотелиальной дисфункцией, и не оцениваются резервные возможности восстановления функционирования клеток эндотелия.

Несмотря на то, что высокая медико-социальная значимость проблемы эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых катастроф в настоящее время является неоспоримой, многие вопросы в этой области остаются мало изученными в экспериментальной и клинической медицине. Всесторонняя оценка эндотелиальной функции, её механизмов и факторов, влияющих на неё, будет способствовать разработке эффективных, патогенетически оправданных подходов к профилактике, ранней диагностике и борьбе с механизмами, способствующими прогрессированию кардиоваскулярной патологии, в частности, АГ, и реализации её сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — оценка эндотелиальной дисфункции и её иммуногенетических механизмов у больных рефрактерной АГ.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 42 пациента с рефрактерной АГ III степени тяжести (30 мужчин (71,4%), 12 женщин (28,6%)). Средняя продолжительность заболевания АГ — $9,9 \pm 0,63$ лет. Возраст пациентов — от 43 до 72 лет, в среднем — $59,4 \pm 1,12$ лет. Все пациенты получили необходимые сведения об этапах проведения исследования, планируемых манипуляциях и методах обследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведенное исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Для оценки функционального статуса эндотелиоцитов традиционно используется фармакологическая проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВ), основными диагностическими критериями в которой служат диаметр плечевой артерии (ДПА) и скорость кровотока (СКПА) в ней. Именно она и была проведена на первом этапе обследования пациентов. Исследование проводили в режиме двухмерного ультразвукового сканирования с помощью системы ACUSON 128XP/10 (США). В первую очередь у пациентов определяли исходные уровни ДПА и СКПА, а затем выполняли подкожную инъек-

цию 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и фиксировали изменение анализируемых параметров. На следующий день больным выполняли аналогичную инъекцию метахолина и внутривенно вводили 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. После инъекций проводили измерение ДПА и СКПА для оценки ЭЗВ плечевой артерии. Если в ответ на введение аскорбиновой кислоты (то есть благодаря её антиоксидантным свойствам) в условиях уменьшения концентрации АФК и активности СРО наблюдалось увеличение ДПА и амплитуды вазодилатации, то делали вывод о сохранённой эндотелиальной метаболической резистентности. И напротив, если расширения артерии не происходило, это указывало на эндотелиальную дисфункцию и неспособность эндотелиоцитов противодействовать СРО [13].

Для анализа цитокин-ассоциированного повреждения интимы сосудов был проведён иммунологический анализ, включающий определение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (интерферона- γ (ИФ- γ), рецепторного антагониста ИЛ-1 β (РАИЛ-1 β)) цитокинов в крови

[14]. Уровень исследуемых белков определяли с использованием фотометра Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия) и комплекта реактивов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» (Россия) методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу для определения нормального цитокинового статуса составили 32 здоровых донора.

Объектом для генетического анализа служила геномная ДНК из образцов цельной венозной (локтевая вена) крови. Отобранные пробы смешивались со стандартным антикоагулянтом (6% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты), затем подвергались заморозке при температурном режиме -200С и хранились до этапа выделения ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. В ходе генетического анализа определяли 3 полиморфных варианта генов: «-31 Т/С» в гене ИЛ-1 β , «-174 G/С» в гене ИЛ-6 и « 308 G/А» в гене ФНО- α .

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере в пакете программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения не-

Рисунок 1. Исходный уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ (n = 42) и здоровых доноров (n = 32)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок).

Рисунок 2. Исходный уровень противовоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ (n = 42) и здоровых доноров (n = 32)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок).

параметрических показателей использовали U-критерий Манна-Уитни. При анализе качественных показателей применяли таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходно (до введения метахолина) средний ДПА у обследуемых пациентов был равен $3,61 \pm 0,09$ мм. После подкожной инъекции его увеличение было незначительным ($3,71 \pm 0,25$ мм). Начальная линейная СКПА в среднем составляла $33,99 \pm 4,36$ см/с, а после фармакологической пробы — до $50,64 \pm 1,61$ см/с. Амплитуда реактивной гиперемии (АРГ) — $37,91 \pm 0,19\%$.

Результатом проведения второй фармакологической пробы с аскорбиновой кислотой стало увеличение ДПА до $3,82 \pm 0,28$ мм, а СКПА — до $57,07 \pm 1,83$ см/с.

Сравнительный анализ индивидуальных показателей, зафиксированных в ходе выполненной пробы, позволил выявить среди пациентов с рефрактерной АГ, подгруппы с различным функциональным статусом эндотелиоцитов. Первую

подгруппу составили 14 человек (33,3%), у которых введение аскорбиновой кислоты не вызывало увеличения ДПА и СКПА, а вторую — 28 обследуемых (66,7%), у которых введение антиоксиданта сопровождалось противоположными реакциями. При этом у 28 пациентов с выраженной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов амплитуда ЭЗВ составила $8,49 \pm 0,65\%$, а АРГ — $81,45 \pm 3,12\%$, а у 14 больных с отсутствием резистентности эндотелия к СРО данные показатели составили лишь $3,42 \pm 0,87\%$ и $40,52 \pm 3,94\%$, соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных рефрактерной АГ при высокой метаболической устойчивости эндотелия его основная сосудодвигательная функция в условиях стимуляции эндотелиальных холинорецепторов выполнялась более активно.

Что касается результатов иммунологического анализа, то исходный цитокиновый профиль пациентов с рефрактерной АГ представлен на рис. 1–2.

Как видно из представленных на рис. 1–2 данных, у обследуемых пациентов с рефрактерной АГ содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α в 4,15 и 10,7 раза ($p < 0,001$)

Рисунок 3. Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиоцитов

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по U-критерию Манна-Уитни).

соответственно превышало таковое в крови здоровых доноров (контрольная группа), а уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 был снижен на 32,3% ($p < 0,05$) и 81% ($p < 0,001$) соответственно. В отношении цитокинов противовоспалительного спектра активности следует отметить, что уровень РАИЛ-1β и ИФ-γ был увеличен в 2,1 и 16,6 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Важно подчеркнуть, что состояние цитокинового профиля у больных с рефрактерной АГ соотносилось с функциональным состоянием эндотелиоцитов, о чём свидетельствуют данные, проиллюстрированные на рис. 3–4. Таким образом, сравнительный анализ цитокинового профиля пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиальной системы у пациентов с нарушением метаболической устойчивости эндотелия выявил статистически значимо ($p < 0,05$) повышенные уровни провоспалительных цитокинов. При этом содержание противовоспалительных цитокинов в крови в подгруппах больных достоверно не различалось.

Результаты, полученные в ходе выполненного корреляционно-регрессионного анализа, выявили тесную прямую связь между показателем

СКПА на фоне стимуляции холинорецепторов эндотелия и содержанием цитокинов: ФНО-α ($r = 0,76$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,71$, $p < 0,001$), ИФ-γ ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

Наконец, данные проведенного генетического анализа позволили выявить среди пациентов с рефрактерной АГ высокую частоту феномена полиморфизма. Так, его вариант «-31 Т/С» гена ИЛ-1β был обнаружен у 22 (52,4%), «-174 Г/С» гена ИЛ-6 — у 27 (64,3%), а «308 Г/А» гена ФНО-α — у 35 (83,3%) обследуемых нами пациентов. Таким образом, наиболее часто наблюдался полиморфизм «308 Г/А» в гене ФНО-α, что, очевидно, способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

В табл. 1–3 отражены результаты, полученные при оценке сопряжения резистентности эндотелия и полиморфизма в соответствующих генах цитокинов.

Было установлено, что устойчивость эндотелиоцитов к СРО у больных рефрактерной АГ была ассоциирована с феноменом полиморфизма «-174 Г/С» гена ИЛ-6 ($p = 0,009$) (табл. 2) и «308 Г/А» гена ФНО-α ($p = 0,02$) (табл. 3), но не была связана с полиморфным вариантом «-31 Т/С» гена ИЛ-1β ($\chi^2 = 0,44$) (табл. 1).

Рисунок 4. Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиоцитов

Обсуждение

Проведённая на первом этапе исследования сосудистая проба с метахолином, стимулирующим мускариновые холинорецепторы, позволила изучить у пациентов с рефрактерной АГ изменение артериального кровотока как маркера обеспечения сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия. Выявленное незначительное расширение ПА свидетельствовало о наличии у пациентов с рефрактерной АГ эндотелиальной дисфункции. Дальнейшая оценка показателей артериального кровотока выполнялась в пробе с аскорбиновой кислотой — сильного антиоксиданта, способного нейтрализовать ряд АФК [13]. В результате было установлено, что в 1/3 случаев спровоцированного введением аскорбиновой кислоты ЭЗВПА не происходило, что служило доказательством неспособности эндотелиоцитов противостоять СРО даже в условиях снижения его активности. У 2/3 обследованных больных введение антиоксиданта, напротив, сопровождалось повышением ДПА и СКПА, что указывало на имеющуюся метаболическую устойчивость эндотелия и возможность выполнения основной сосудодвигательной функции при сохранении сенситивности рецепторов.

В последующем нами был выполнен анализ цитокин-обусловленного повреждения интимы

сосудов, сопровождающего рефрактерную АГ. Как известно, цитокины, обладая плеiotропностью, представляют собой одни из основных медиаторов, определяющих эндотелиальную функцию. В частности, провоспалительные цитокины рассматриваются как корреляты прогрессирования дисфункции эндотелия [15, 16]. Обнаруженные ассоциативные связи позволили заключить наличие регуляторного воздействия иммунологической составляющей на функциональное состояние эндотелиоцитов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при рефрактерной АГ коррелирует с эндотелиальной дисфункцией: так, у обследуемых больных уровень ИЛ-6 и ФНО-α в 4,15 и 10,7 раза ($p < 0,001$) соответственно превышал контрольные значения здоровых доноров. В отношении провоспалительных цитокинов следует отметить, что содержание РАИЛ-1β и ИФ-γ было увеличено в 2,1 и 16,6 раза ($p < 0,001$) соответственно, однако такое повышение, на наш взгляд, следует рассматривать в качестве компенсаторного механизма по ограничению воспалительной реакции, который активизируется вне зависимости от степени эндотелиальной дисфункции.

Общеизвестно, что «иммунный профиль» предопределяет явление полиморфизма генов цитокинов, и в своём провоспалительном варианте данный феномен обуславливает повышенную

Таблица 1

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «-31 T/C» в гене ИЛ-1 β**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «-31 T/C» в гене ИЛ-1 β , Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	9 (37,5)	5 (27,8)	14
нет	15 (62,5)	13 (72,2)	28
Всего:	24 (100)	18 (100)	42
$\chi^2=0,44$; $p=0,51$			

Таблица 2

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «-174 G/C» в гене ИЛ-6**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «-174 G/C» в гене ИЛ-6, Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	11 (52,4)	3 (14,3)	14
нет	10 (47,6)	18 (85,7)	28
Всего:	21 (100)	21 (100)	42
$\chi^2=6,86$; $p=0,009$			

Таблица 3

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «308 G/A» в гене ФНО- α**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «308 G/A» в гене ФНО- α , Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	10 (47,6)	4 (19,0)	14
нет	11 (52,4)	17 (81,0)	28
Всего:	21 (100)	21 (100)	42
$\chi^2=5,48$; $p=0,02$			

активность иммунной системы. Однако нельзя забывать о том, что АГ является заболеванием многофакторной природы, поэтому в этом случае знания «продукта» гена, его эффекта на функциональные свойства белка оказывается недостаточно, и многое зависит от индивидуальных особенностей и экзогенных условий [16, 17]. По результатам проведённого нами анализа снижение метаболической резистентности эндотелия было ассоциировано с наличием полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α . Таким образом, выполненные генетические исследования позволили выявить у пациентов с рефрактерной АГ высокую встречаемость явления полиморфизма генов, кодирующих «ранние» реакции воспалительного процесса и иммунного ответа. Это, безусловно, в дальнейшем способ-

ствует ограничению функционала эндотелиоцитов и прежде всего их вазодилаторного потенциала и метаболической резистентности.

Выводы

1. У пациентов с рефрактерной АГ в 33,3% случаев выявляется снижение метаболической эндотелиальной резистентности и способности к ЭЗВ.
2. При рефрактерной АГ имеет место значимая разбалансировка между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону первых.
3. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной АГ сопряжена с феноменом полиморфизма «-174 G/C» гена ИЛ-6 и «308 G/A» ген ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ватутин Н.Т., Складная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(4):23-27. eLIBRARY ID: 32464174
2. Чернявская Т., Задионченко В., Данилова Н., Гринева З. Резистентная артериальная гипертензия: дифференцированный подход к терапии. *Врач*. 2014;5:6-12. eLIBRARY ID: 21564784
3. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-68. eLIBRARY ID: 41525695
4. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. *Проблемы клинической медицины*. 2012;1:18-26. eLIBRARY ID: 35567825
5. Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И. Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник КазНМУ*. 2017;1:264-278. eLIBRARY ID: 35016376
6. Тюрников И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Доркина Е.Г., Снигур Г.Л. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(1):14-25. eLIBRARY ID: 20183430
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;13(3):18-41. eLIBRARY ID: 20724602
8. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785
9. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
10. Viera A.J., Hinderliter A.L. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *American Family Physician*. 2009;10:863-869.
11. Власов С.П., Ильченко М.Ю., Казаков Е.Б. *Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия*. Самара: Офорт, 2010.
12. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярной фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):64-68. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
13. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Rocha H.N.M. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2017;30(3):262-273. DOI: 10.5935 / 2359-4802.20170034
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб: Фолиант, 2008.
15. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Функция эндотелия и уровень мозгового натрийуретического пептида у мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах. *Цитокины и воспаление*. 2009;1:34-37.
16. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014;4-1:198-204. eLIBRARY ID: 21309262
17. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Горайнова С.В., Спирыкина Я.Г., Наседкина Т.В., Архипова В.С., Козина А.А. Изучение генетических полиморфизмов у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):6-10. eLIBRARY ID: 35040314

Информация об авторах

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н.; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.

Information about the authors

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.

Получено / Received: 14.05.2021

Принято к печати / Accepted: 01.06.2021