

Шалімова А. С., д-р мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології

Просоленко К. О., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1

Молодан В. І., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Активність системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту при гіпертонічній хворобі залежно від наявності та відсутності коморбідності з цукровим діабетом 2 типу та A1166C поліморфізму гена AGTR1

Резюме. Наявність значної кількості пацієнтів з коморбідністю гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу, а також вагомий внесок спадковості у виникнення і перебіг захворювань, вивчення ролі ЦД 2 типу і генетичного поліморфізму маркерів артеріальної гіпертензії у розвитку судинного ремоделювання і ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ГХ потребує подальших досліджень. Мета роботи полягала в оцінюванні впливу наявності і відсутності ЦД 2 типу та поліморфізму гена рецептора ангіотензину-II 1 типу (AGTR1) на активність системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту в пацієнтів з ГХ.

У пацієнтів з ГХ встановлена асоціація наявності ЦД 2 типу з більш вираженим дисбалансом системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту і судинного ремоделювання. У пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу встановлена асоціація С/С і А/С генотипів гена AGTR1 з більш вираженим пригніченням системи антиоксидантного захисту і зниженням ступеня ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) порівняно з А/А генотипом. У пацієнтів з ГХ за відсутності ЦД 2 типу поліморфізм гена AGTR1 не асоціювався з різницею показників системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту і ступенем ЕЗВД.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, генетичний поліморфізм AGTR1, окислювальний стрес, антиоксидантний захист.

За сучасними уявленнями, гіпертонічну хворобу (ГХ) розглядають як мультифакторне захворювання, провідне місце в патогенезі якого належить активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При цьому найзначущими серед предикторів ГХ, які визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювання, є саме спадкові фактори ризику [1, 2]. Крім того, у низці досліджень [3, 4] встановлено, що поліморфізм ряду генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення ГХ, ніж на її розвиток. За даними науковців, причиною схильності до ГХ можуть бути мутаційні алелі гена рецептора ангіотензину-II (AT-II), який є одним з найпотужніших вазоконстрикторів, що визначає його роль у патогенезі ГХ [5]. При цьому саме рецептори AT-II 1 типу, які розташовані на ендотелії судин, опосередковують основні серцево-судинні ефекти ангіотензину, зокрема індукцію інсуліноподібного фактора росту та ендотеліну-1. Через AGTR1 опосередковується індукція росту клітин [6]. У низці робіт встановлено, що поліморфізм AGTR1 може призводити до змін у регуляції судинного тонуусу і проліферації елементів судинної стінки [7, 8].

Гіпертонічну хворобу діагностують у 50–80 % хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [9–11]. У 50–70 % хворих з ЦД 2 типу порушення вуглеводного обміну розвивається на тлі вже існуючої ГХ [12–14]. Наявність ЦД 2 типу потенціює розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, а також їх ускладнень [15, 16].

Нині активацію вільнорадикальних окислювальних процесів і розвиток окислювального стресу вважають одними з найважливіших патогенетичних механізмів ССЗ [17, 18]. Підвищена продукція вільних радикалів сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) з порушенням співвідношення впливу вазоактивних речовин та факторів з перевагою вазоконстрикторних ефектів. Активність вільнорадикальних окислювальних процесів оцінюють за вмістом у сироватці крові продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і шиффових основ [19, 20]. Ефективність антиоксидантного захисту оцінюють за змінами активності супероксиддисмутази (СОД), яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню, глутатіонпероксидази, яка редує ліпідні гідропероксида за рахунок окиснення глутатіону, глутатіонредуктази, яка відновлює глутатіон шляхом окиснення нікотинамідаденідинуклеотидфосфат-Н, та одного з основних антиоксидантних ферментів – каталази, яка деструє перекиси в ліпідні гідропероксида [20].

Зважаючи на значну кількість пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу, а також вагомий внесок спадковості в розвиток захворювань, подальших досліджень потребує вивчення ролі ЦД 2 типу і генетичного поліморфізму в розвитку судинного ремоделювання і ЕД у пацієнтів з ГХ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження – оцінювання впливу наявності і відсутності ЦД 2 типу та поліморфізму гена AGTR1 на активність системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту в пацієнтів з ГХ.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2-го ступеня в поєднанні з ЦД 2 типу, середньої тяжкості, субкомпенсованим віком від 45 до 60 років (основна група) і 90 пацієнтів з ГХ II стадії, 2-го ступеня без ЦД 2 типу (група порівняння).

Стан прооксидантної системи оцінювали за рівнями молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів – ДК і МДА, а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту – за активністю СОД і каталази під час проведення спектрофотометрії на спектрофотометрі Hitachi U-1900 (Японія). Для вивчення функціонального стану ендотелію всім хворим визначали ступінь ендотелію-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою Celermajer D. S. у модифікації Іваної О. В. У нормі максимальна вазодилатація артерії має перевищувати 10 % від початкового діаметра.

До спеціальних методів, які застосовували, слід віднести молекулярно-генетичні. У роботі оцінювали генетичний поліморфізм A1166C гена AGTR1. Матеріалом для дослідження були зразки венозної крові з літкової вени, які після забору розміщували в пробірках з консервантом ЕДТА. Геному

ДНК виділяли методом фенол-хлороформної екстракції з подальшою ампліфікацією у 25 мкл реакційної суміші під час проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Спочатку відбувалася денатурація ДНК при 94 °С протягом п'яти хвилин, а потім протягом шести хвилин проводили синтез другого ланцюга при 72 °С. Використовували такі праймери гена AGTR1: прямий (5'-TTCCCCAAAAGCCAAATCCAC-3') і зворотний (5'-CAGGCTAGGGAGATTGCATTTCTGTACAG-3'). На наступному етапі продукти ампліфікації розщеплювалися рестриктазою BstDEI. Продукти гідролізу після ампліфікації розділяли в поліакриламідному й агарозному гелях та візуалізували під ультрафіолетом. Були ідентифіковані такі варіанти генотипів за поліморфізмом A1166C гена AGTR1: A/A, A/C і C/C.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Дані були представлені у загальноприйнятому вигляді ($M \pm m$), де M – середнє арифметичне, а m – помилка середнього арифметичного. Результати вважали статистично значущими при вірогідності помилки менше 5 % ($p < 0,05$). За потреби порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах, а також при аналізі впливу декількох відомих факторів-умов на мінливість якої-небудь змінної використовували дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що пацієнти з ГХ і супутнім ЦД 2 типу за наявності A/C і C/C генотипів AGTR1 мали достовірно ($p < 0,01$) нижчі рівні показників системи антиоксидантного захисту – СОД і каталази та достовірно ($p < 0,001$) нижчий ступінь ЕЗВД (таблиця 1). При цьому не було встановлено достовірних різниць значень показників системи окислювального стресу (МДА і ДК) залежно від генотипу AGTR1. Слід зазначити, що між гомозиготним генотипом C/C і гетерозиготним генотипом A/C гена AGTR1 не було встановлено достовірних різниць показників.

Залежність показників антиоксидантної системи і ступеня ЕЗВД від наявності того чи іншого генотипу AGTR1 підтверджувалася даними дисперсійного аналізу (для зазначених показників були характерні великі значення коефіцієнтів Фішера при високодостовірних різницях між групами). При цьому найбільша залежність значень показника від генотипу AGTR1 була встановлена для ЕЗВД ($F = 11,506$, $p < 0,001$).

Зважаючи на той факт, що генотипи C/C і A/C достовірно відрізнялися від генотипу A/A більшою вираженістю порушень системи зазначених показників та не мали достовірних різниць між собою, на подальшому етапі дослідження пацієнтів з генотипами A/C і C/C було об'єднано в одну групу – з A/C + C/C генотипом (таблиця 2).

Як представлено у таблиці 2, генетичний поліморфізм AGTR1 впливав на активність системи антиоксидантного захисту і ступінь ЕЗВД, що підтверджувала достовірною різниця показників ($p < 0,05$ для каталази, $p < 0,01$ для СОД і $p < 0,001$ для ЕЗВД) між пацієнтами з A/A і об'єднаним A/C + C/C генотипом.

Наступний етап роботи полягав у встановленні впливу поліморфізму AGTR1 на досліджувані показники в пацієнтів з ГХ без ЦД 2 типу. У таблиці 3 представлені показники системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту і ступінь ЕЗВД при трьох варіантах генотипів AGTR1 пацієнтів групи порівняння.

Таблиця 1
Порівняльна оцінка показників пацієнтів основної групи залежно від поліморфізму AGTR1

Показники	Основна група, n = 320		
	Генотип		
	A/A, n = 123	A/C, n = 182	C/C, n = 15
ЕЗВД, %	6,657 ± 0,077	6,211 ± 0,065*	6,187 ± 0,242**
ДК, нмоль/мл	38,098 ± 0,161	38,396 ± 0,121	39,173 ± 0,416
МДА, нмоль/мл	38,865 ± 0,107	38,957 ± 0,084	38,947 ± 0,327
СОД, Од./мг Нв хв	41,640 ± 0,101	40,984 ± 0,059*	39,067 ± 0,226**
Каталаза, Од./мг Нв хв	0,112 ± 0,001	0,110 ± 0,001*	0,108 ± 0,001**

Примітка. * Статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С в основній групі пацієнтів.

** Статистично значущі відмінності між генотипами А/А і С/С в основній групі пацієнтів.

Таблиця 2
Порівняльна оцінка показників пацієнтів основної групи при А/А і А/С + С/С генотипах AGTR1

Показники	Основна група, n = 320	
	Генотип	
	A/A, n = 123	A/C + C/C, n = 197
ЕЗВД, %	6,657 ± 0,077	6,180 ± 0,062*
ДК, нмоль/мл	38,098 ± 0,161	38,379 ± 0,116
МДА, нмоль/мл	38,865 ± 0,107	38,956 ± 0,081
СОД, Од./мг Нв хв	41,640 ± 0,101	40,990 ± 0,057*
Каталаза, Од./мг Нв хв	0,112 ± 0,001	0,110 ± 0,001*

Примітка. * Статистично значущі відмінності між генотипами А/А і А/С + С/С в основній групі пацієнтів.

Таблиця 3
Порівняльна оцінка показників пацієнтів групи порівняння залежно від поліморфізму AGTR1

Показники	Група порівняння, n = 90		
	Генотип		
	A/A, n = 38	A/C, n = 49	C/C, n = 3
ЕЗВД, %	8,643 ± 0,184	8,929 ± 0,153	9,213 ± 0,630
ДК, нмоль/мл	25,097 ± 0,342	25,182 ± 0,289	25,867 ± 1,126
МДА, нмоль/мл	33,994 ± 0,141	34,018 ± 0,143	33,600 ± 0,839
СОД, Од./мг Нв хв	46,558 ± 0,451	46,586 ± 0,375	45,700 ± 1,563
Каталаза, Од./мг Нв хв	0,124 ± 0,001	0,123 ± 0,001	0,123 ± 0,002

Як представлено в таблиці 3, у пацієнтів групи порівняння генетичний поліморфізм AGTR1 не впливав на рівень досліджуваних показників. Ураховуючи незначну кількість пацієнтів з С/С генотипом гена AGTR1 та відсутність достовірних різниць між А/С і С/С генотипом, на подальшому етапі дослідження пацієнтів з генотипами А/С і С/С було об'єднано в групу з А/С + С/С генотипом (таблиця 4). При цьому порівняння значень показників пацієнтів з А/А і А/С + С/С генотипами також не виявила достовірних різниць.

Таблиця 4
Порівняльна оцінка показників пацієнтів групи порівняння при А/А і А/С + С/С генотипах AGTR1

Показники	Група порівняння, n = 90	
	Генотип	
	А/А, n = 38	А/С + С/С, n = 52
ЕЗВД, %	8,643 ± 0,184	8,499 ± 0,191
ДК, нмоль/мл	25,097 ± 0,342	25,221 ± 0,279
МДА, нмоль/мл	33,994 ± 0,141	34,111 ± 0,177
СОД, Од./мг Нв хв	46,558 ± 0,451	46,535 ± 0,362
Каталаза, Од./мг Нв хв	0,124 ± 0,001	0,123 ± 0,001

На наступному етапі дослідження оцінювали, як відрізняються показники пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу від аналогічних показників хворих з ГХ без ЦД 2 типу з урахуванням поліморфізму AGTR1. Для цього показники хворих з ГХ і супутнім ЦД 2 типу при А/А генотипі порівнювали з аналогічним генотипом хворих з ГХ без ЦД 2 типу, а показники пацієнтів з ГХ і ЦД 2 типу при А/С + С/С генотипі – з А/С + С/С генотипом хворих з ГХ без ЦД 2 типу (таблиця 5).

Таблиця 5
Порівняльна оцінка гемодинамічних і метаболічних показників хворих з ГХ і ЦД 2 типу з хворими з ГХ без ЦД 2 типу залежно від поліморфізму AGTR1

Показники	Основна група, n = 320		Група порівняння, n = 90	
	Генотип		Генотип	
	А/А, n = 123	А/С + С/С, n = 197	А/А, n = 38	А/С + С/С, n = 52
ЕЗВД, %	6,657 ± 0,077	6,180 ± 0,062	8,643 ± 0,184*	8,499 ± 0,191**
ДК, нмоль/мл	38,098 ± 0,161	38,379 ± 0,116	25,097 ± 0,342*	25,221 ± 0,279**
МДА, нмоль/мл	38,865 ± 0,107	38,956 ± 0,081	33,994 ± 0,141*	34,111 ± 0,177**
СОД, Од./мг Нв хв	41,640 ± 0,101	40,990 ± 0,057	46,558 ± 0,451*	46,535 ± 0,362**
Каталаза, Од./мг Нв хв	0,112 ± 0,001	0,110 ± 0,001	0,124 ± 0,001*	0,123 ± 0,001**

Примітка. * Статистично значущі відмінності між генотипом А/А в основній групі пацієнтів і генотипом А/А у групі порівняння. ** Статистично значущі відмінності між генотипом А/С + С/С в основній групі пацієнтів і генотипом А/С + С/С у групі порівняння.

Як представлено в таблиці 5, для пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу характерна достовірно більш виражена активація системи окислювального стресу у разі пригнічення системи антиоксидантного захисту і зниження ступеня ЕЗВД порівняно з хворими з ГХ без ЦД 2 типу у разі обох варіантів генотипів AGTR1. Тобто в пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу більш виражене судинне ремоделювання порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД 2 типу, тому у них більшою мірою проявляється чутливість до АТ-II, про що свідчить різниця показників залежно від генотипу AGTR1.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в пацієнтів з ГХ на активність системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту впливала наявність і відсутність ЦД 2 типу та поліморфізм гена AGTR1.

ВИСНОВКИ

1. У пациентов с ГХ наявність ЦД 2 типу асоціювалася з більш вираженим дисбалансом системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту і судинного ремоделювання.

2. У пацієнтів з коморбідністю ГХ і ЦД 2 типу встановлена асоціація С/С і А/С генотипів гена AGTR1 з більш вираженим пригніченням системи окислювального стресу і зниженням ступеня ЕЗВД порівняно з А/А генотипом.

3. У пацієнтів з ГХ за відсутності ЦД 2 типу поліморфізм гена AGTR1 не асоціювався з різницею показників системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту і ступенем ЕЗВД.

Shalimova A. S., MD–PhD, Associate Professor, Assistant Professor of Clinical Pharmacology Department

Prosolenko K. O., PhD, Assistant Professor of Internal Medicine Department no. 1

Molodan V. I., PhD, Associate Professor, Assistant Professor of Internal Medicine Department no. 1
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Activity system of oxidative stress – antioxidative protection in essential hypertension depending on the presence and absence of comorbidity with type 2 diabetes and A1166C polymorphism of AGTR1 gene

Summary. The presence of a significant number of patients with comorbidity of essential hypertension (EH) and type 2 diabetes (DM2) and the significant contribution of heredity in the development and course of disease, the investigation the role of DM2 and genetic polymorphism of arterial hypertension markers in the development of vascular remodeling and endothelial dysfunction in patients with EH requires further research. The aim of the study was to assess the impact of the presence and absence of DM2 and gene polymorphism of angiotensin II receptor type 1 gene (AGTR1) on the activity oxidative stress – antioxidant protection system in patients with EH. In patients with EH association the presence of DM2 with a severe imbalance of the oxidative stress – antioxidant protection system and vascular remodeling was established. In patients with EH and concomitant DM2 C/C and A/C genotypes of AGTR1 gene were associated with more pronounced inhibition of antioxidant protection system and reducing endothelium-dependent vasodilation (EDVD) as compared to A/A genotype. In patients with EH in the absence of DM2 AGTR1 gene polymorphism was not associated with the difference indicators of system of oxidative stress – antioxidative protection and degree EDVD.

Keywords: essential hypertension, type 2 diabetes, gene polymorphisms AGTR1, oxidative stress, antioxidant protection.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Шляхто Е. В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 3. – С. 107–113.
2. Яблучанский Н. И. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии : обзор / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 117–121.
3. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics / I. S. Hoffmann, R. Tavares-Mordwinkin, A. M. Castejon, [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – No. 3. – P. 233–240.
4. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism / D. Czarnecka, K. Kawecka-Jaszcz, K. Stolarz, [et al.] // Kardiol. Pol. – 2004. – Vol. 61. – No. 7. – P. 1–10.

5. Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth / X. Wang, H. Zhu, Y. Dong, [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 9. – No. 3. – P. 393–440.
6. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / C. Berry, M. J. Brosnan, J. Fennell, [et al.] // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* – 2001. – Vol. 10 (2). – P. 247–255.
7. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В. М. Жебель, О. Л. Старжинська, Ю. О. Гефтер [та ін.] // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – № 1. – С. 24–29.
8. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension / A. Kalina, F. Alwazir, P. Volf, [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 17–27.
9. Артериальная гипертензия и ее связь с наследственной отягощенностью в мужской популяции Новосибирска (программа ВОЗ MONICA) / Ю. П. Никитин, М. И. Воевода, В. Н. Максимов [и др.] // *Кардиология.* – 2005. – № 8. – С. 44–45.
10. Дедов И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 344 с.
11. Митченко Е. И. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания (по материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (ESC) совместно с Европейской Ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) / Е. И. Митченко // *Укр. мед. часопис.* – 2007. – № 2 (58). – С. 45–50.
12. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Галяви, О. Ю. Михопарова, О. Б. Ошечкова, Э. Б. Фролова // *Вестн. современ. клинич. медицины.* – 2014. – Т. 7, прил. 1. – С. 78–81.
13. Бушуева О. Ю. Исследование ассоциации полиморфизма A1166C гена AGTR1 с риском развития мозгового инсульта в популяции русских жителей центральной России / О. Ю. Бушуева, Т. А. Стецкая, Е. К. Вялых [и др.] // *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований.* – 2014. – № 2 (2). – С. 176–184.
14. Arguedas J. A. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus / J. A. Arguedas, V. Leiva, J. M. Wright // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 10. – 47 p. Doi:10.1002/14651858.CD008277.pub2.
15. Colwell J. A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J. A. Colwell // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306 (2). – P. 215.
16. Данилова Л. И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции / Л. И. Данилова // *Лечебное дело.* – 2009. – № 2 (6). – С. 29–40.
17. Лукьянов М. М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов // *Сердце.* – 2010. – Т. 9, № 3 (53). – С. 156–160.
18. Lyons T. J. Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers / T. J. Lyons, A. Basu // *Translational Research.* – 2012. – Vol. 159. – No. 4. – P. 303–312.
19. Ayala A. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal [Electronic resource] / A. Ayala, M. F. Muñoz, S. Argüelles // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. – Mode to access: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>.
20. Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA – Comparison of two primary antibodies / D. Weber, L. Milkovic, S. J. Bennett, [et al.] // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 226–233.

REFERENCES

1. Shlyakht E. V., Konradi A. O. (2002) Rol geneticheskikh faktorov v remodelirovanii serdечно-sosudistoy sistemy pri gipertonicheskoy bolezni [The role of genetic factors in a remodeling of the cardiovascular system in hypertension]. *Arterialnaya gipertenziya*, vol. 3, pp. 107–113. (in Russ.)
2. Yabluchanskii N. I., Dacenko E. G., Kraiz I. G. (2004) Nasledstvennie faktori riska arterialnoi gipertenzii : obzor [Hereditary factors of hypertension risk: a review]. *Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal*, vol. 1, pp. 117–121. (in Russ.)
3. Hoffmann I. S., Tavares-Mordwinkin R., Castejon A. M., Alfieri A. B., Cubeddu L. X. (2005) Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J. Hum.*

Hypertens., vol. 19, no. 3, pp. 233–240.

4. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Olszanecka A., Kieć-Wilk B., Dembińska-Kieć A. (2004) Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Kardiol. Pol.*, vol. 61, no. 7, pp. 1–10.
5. Wang X., Zhu H., Dong Y., Snieder H. (2006) Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth. *Twin Res. Hum. Genet.*, vol. 9, no. 3, pp. 393–440.
6. Berry C., Brosnan M. J., Fennell J., Hamilton C. A., Dominiczak A. F. (2001) Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 10, no. 2, pp. 247–255.
7. Zhebel V. M., Starzhynska O. L., Hefter Yu. O., Blanar O. L., Palii I. K., Shevchuk O. K. (2009) Генотип рецептора до ангиотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функції міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості [Genotype receptor to angiotensin II type 1 as a factor of influence on the structure and function of infarction in hypertensive patients with different severity]. *Arterialnaya gipertenziya*, vol. 1, pp. 24–29. (in Ukr.)
8. Kalina A., Alwazir F., Volf P., [et al.] (2007) Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension. *J. Hypertension*, vol. 25, no. 2, pp. 17–27.
9. Gafarov V. V., Nikitin Yu. P., Malyutina S. K., Voevoda M. I., Maksimov V. N., Lisichenko O. V. (2005) Arterialnaya gipertenziya i ee svyaz s nasledstvennoy otyagoschennostyu v mujskoi populacii Novosibirsk (programma VOZ MONISA) [Arterial hypertension and its relation to family history in the male population of Novosibirsk (VOZ MONISA program)]. *Kardiologiya*, vol. 8, pp. 44–45. (in Russ.)
10. Dedov I. I., Shestakova M. V. (2006) *Saharnii diabet i arterialnaya gipertenziya* [Diabetes mellitus and hypertension]. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 344 p. (in Russ.)
11. Mitchenko E. I. (2007) Novii vzglyad na patologiyu, proizrastayuschuyu na obschei pochve: diabet i serdechno-sosudistie zabolevaniya (po materialam rukovodstva po diagnostike i lecheniyu saharnogo diabeta, preddiabeta i serdechno-sosudistih zabolevanii, razrabotannogo Evropeiskim kardiologicheskim obschestvom (ESC) sovместno s Evropeiskoi Associaciei po izucheniyu saharnogo diabeta (EASD) [A new look at the pathology on common ground: diabetes and cardiovascular disease (based on the guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease, developed by the European Society of Cardiology (ESC) with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)]. *Ukrainskiy medychnyi chasopys*, vol. 2, pp. 45–50. (in Russ.)
12. Galyavi R. A., Mihoparova O. Yu., Oschepkova O. B., Frolova E. B. (2014) Arterialnaya gipertenziya i saharnii diabet [Hypertension and diabetes]. *Vestn. sovremen. klinich. medicini*, vol. 7, suppl. 1, pp. 78–81. (in Russ.)
13. Bushueva O. Yu., Steckaya T. A., Vyaliy E. K., Ivanov V. P., Polonikov A. V. (2014) Issledovanie associacii polimorfizma A1166C gena AGTR1 s riskom razvitiya mozgovogo insulta v populacii russkikh jitelei centralnoi Rossii [Research of association of polymorphism A1166C AGTR1 gene with the risk of stroke in the population of Russian residents of central Russia]. *Jurnal klinicheskikh i eksperimentalnih medicinskih issledovanii*, vol. 2, no. 2, pp. 176–184. (in Russ.)
14. Arguedas J. A., Leiva V., Wright J. M. (2013) Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 10, 47 p. Doi:10.1002/14651858.CD008277.pub2.
15. Colwell J. A. (2011) Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *JAMA*, vol. 306, no. 2, p. 215.
16. Danilova L. I. (2009) Fenomen insulinorezistentnosti v klinicheskoi praktike: mehanizmi formirovaniya i vozmozhnosti korrekcii [The phenomenon of insulin resistance in clinical practice: formation mechanisms and possible correction]. *Lechebnoe delo*, vol. 2, no. 6, pp. 29–40. (in Russ.)
17. Lukyanov M. M., Boicov S. A. (2010) Jestkost arterialnoi stenki kak faktor serdechno-sosudistogo riska [The stiffness of the arterial wall as a factor of cardiovascular risk]. *Serdce*, vol. 3, no. 53, pp. 156–160. (in Russ.)
18. Lyons T. J., Basu A. (2012) Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. *Translational Research*, vol. 159, no. 4, pp. 303–312.
19. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. (2014) Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>.
20. Weber D., Milkovic L., Bennett S. J., Griffiths H. R., Zarkovic N., Grune T. (2013) Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA – Comparison of two primary antibodies. *Redox Biol*, vol. 1, no. 1, pp. 226–233.

Статья поступила в редакцию 28.11.2016 г.