

УДК 616.13-004.6:575.174.015.3:616.12-008.331.1(470.345)

ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE И AT2R1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Н.П. Сергутова¹, Л.Н. Гончарова¹, А.Ю. Постнов²,

¹ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет», г. Саранск.

²ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс им. А.Л. Мясникова», г. Москва

Сергутова Наталья Петровна – e-mail: sergutovanp@mail.ru

Цель. Изучить показатели жесткости сосудистой стенки в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) у больных артериальной гипертонией (АГ) Республики Мордовия (РМ). Материалы и методы. Обследованы 162 больных АГ русской и мордовской (эрзя, мокша) национальностей без клинических проявлений атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также 92 нормотоника, не имеющих родственников первой линии с повышенным уровнем артериального давления (АД). Проведено физикальное обследование, лабораторные (включая молекулярно-генетические) и инструментальные методы исследования с регистрацией скорости пульсовой волны в аорте (СПВА или PWao) и индекса аугментации (ИА или Aix) с использованием артериографа TensioClinic (TensioMed, Венгрия). Результаты. При изучении показателей сосудистой жесткости в зависимости от полиморфизма генов РААС (ACE и AT2R1) у больных АГ Республики Мордовия были выявлены ассоциации неблагоприятного генотипа DD гена ACE со СПВА и ИА у мужчин с АГ национальности мордва-эрзя и русской национальности, а у женщин национальности мордва – мокша и русские ассоциация прослеживается только с патологическими значениями ИА. При анализе показателей ригидности сосудов с полиморфизмом гена AT2R1 получены ассоциации генотипа CC данного гена с патологическими значениями ИА у больных АГ женского пола русской и мордва-эрзя национальностей.

Ключевые слова: жесткость сосудов, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны, больные АГ, гены РААС.

The purpose is to explore the stiffness of the vascular walls in relation to genetic polymorphism of the renin-angiotensin system (RAAS) in patients with arterial hypertension (AH) with the residence in the Republic of Mordovia (RM). As for materials and methods the study included 162 Russian and Mordvin (Erzya, Moksha) patients without clinical manifestations of atherosclerosis and coronary heart disease, and 92 normotensive patients with no first line relatives with elevated blood pressure (BP). We conducted a physical examination, laboratory (including molecular genetics) and instrumental methods of examination with the registration of aortic pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI or AIX) using arteriography (TensioClinic, TensioMed, Hungary). The results of the impact of RAAS genetic polymorphism (ACE and AT2R1) on vessel stiffness indicators for AH patients in Mordovia revealed associations of negative DD genotype of ACE gene with SPVA and IA agency for AH Mordovian-Erzya and Russian male patients. For Mordovian-Moksha and Russian female patients the association can be traced only with pathological values of IA. When analyzing the performance rigidity of vessels with AT2R1 genetic polymorphism we obtained the associations of CC genotype of this gene with IA pathological values for AH Mordovian-Erzya and Russian female patients.

Key words: vessel stiffness, augmentation index, pulse wave velocity, hypertension patients, RAAS genes.

Введение

Одним из ведущих механизмов формирования и развития осложнений при артериальной гипертензии (АГ) считается повышенная жесткость стенки крупных артерий [1–3]. Данная концепция подтверждается рядом крупномасштабных исследований, в которых снижение эластичности сосудистого дерева признается маркером повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и является предиктором развития кардиоваскулярных осложнений у лиц с уже имеющимися заболеваниями [1, 4, 5]. Механизм непрерывного развития ССЗ от факторов риска до развития хронической сердечной недостаточности подразумевает возможность коррекции поражения органов-мишеней, и в частности крупных сосудов, уже на этапе выявления факторов риска [6]. Одними из главных органов-мишеней, которые поражаются при воздействии факторов риска развития ССЗ, являются артерии и аорта [7, 8]. Аорта – основной сосуд, представляющий интерес при определении региональной артериальной жесткости, по крайней мере, по двум причинам: грудной и брюшной отделы аорты вносят наибольший вклад в артериальную буферную функцию [9, 10], и аортальная скорость распространения пульсовой волны (СПВА или PWaо) является независимым прогностическим фактором клинических исходов в различных популяциях [11, 12]. Увеличение жесткости как аорты, так и миокарда признается сегодня универсальным ответом на воздействие разнообразных повреждающих факторов [13, 14]. Эти изменения влекут за собой ряд неблагоприятных патофизиологических и клинических последствий. Главными последствиями повышения артериальной ригидности являются снижение способности сосудистой системы адекватно реагировать на быстро изменяющиеся условия гемодинамики, увеличение постнагрузки на миокард и нарушение коронарного кровотока [15, 16]. Нарушение адаптивности сосудистой системы сопряжено со снижением толерантности к предъявляемым воздействиям. Увеличение постнагрузки на левый желудочек, связанное с ригидностью центральных артерий, приводит к гиперфункции миокарда, его гипертрофии и ухудшению насосной функции [9]. Прямая ударная волна, проходя по ригидному артериальному руслу, поглощается стенками артерий не в должной степени, что приводит к усилению и ускорению отраженной пульсовой волны, идущей к сердцу. В результате повышается пиковое и конечное систолическое давление в восходящей аорте, что сопровождается увеличением постнагрузки на левый желудочек и усилением потребления кислорода миокардом. Одновременно снижается диастолическое артериальное давление, которое определяет распределение кровотока и коронарную перфузию. Ригидность аорты непосредственно снижает субэндокардиальный кровоток и кардиальную трансмуральную перфузию. В свою очередь, повышенное систолическое и пульсовое давление ускоряют повреждение артерий, что формирует порочный круг дальнейшего повышения сосудистой жесткости [12, 15].

В ряде исследований выявлено, что жесткость артериальной стенки четко генетически детерминирована с генотипами генов РААС [17–19]. В частности, в работах А. Venetos и М.Е. Safar показано, что у лиц с АГ наличие аллеля С гена ангиотензина 2 рецептов 1-го типа (AT2R1) ассоциируется с увеличением аортальной жесткости как у женщин, так и у

мужчин, вне зависимости от степени повышения артериального давления (АД). В то же время I.B. Wilkinson подчеркивает, что у лиц с нормальным уровнем АД этот полиморфизм гена не влияет на СПВА.

В связи с вышеизложенным, представляет большой научный и практический интерес изучение нарушений артериальной ригидности при АГ с оценкой роли этнических и генетических факторов в её развитии, в частности, среди коренного населения Республики Мордовия.

Цель исследования: изучить показатели жесткости сосудистой стенки (ЖСС) в зависимости от носительства генотипов генов ACE и AT2R1 с учетом национальной принадлежности и пола у больных АГ Республики Мордовия.

Материалы и методы

В исследование включены 162 человека из 11 районов Республики Мордовия с установленным диагнозом АГ II–III степени и 1–2-й стадии по классификации ВОЗ (2004) и ВНОК (2009). С учетом этнической принадлежности были сформированы 3 группы: в 1-ю группу вошли больные русской национальности (n=50), во 2-ю – принадлежащие этнической группе мокша (n=52), 3-ю группу составили пациенты эрзянской национальности (n=60). За АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. ВОЗ (2004). Критериями исключения из исследования были ассоциированные клинические состояния, нарушения ритма, также симптоматические артериальные гипертензии и тяжелые сопутствующие заболевания: клапанные пороки сердца, болезни печени и почек, сахарный диабет. Контрольную группу составили 92 добровольца с нормальным уровнем АД трех этнических групп (эрзя n=32, мокша n=30 и русские n=30), являющихся коренными жителями Республики Мордовия без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии и не имеющих в родстве первой линии родственников с АГ.

Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов с АГ составил $51,0 \pm 1,41$ года, в группе контроля – $50,5 \pm 1,3$ года. В основной и группе контроля соотношение мужчин и женщин было 1:3. Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭХО-КГ) и неинвазивную ангиографию. Для анализа пульсовых волн использовался супрасистолический метод регистрации сфигмограмм на аппарате «Артериограф» TensioClinic (с лицензионным программным обеспечением «TensioMed», Венгрия). Фиксировали колебания плечевой артерии и аорты высокочувствительным осциллометрическим пьезорезистивным датчиком с частотой сигнала 200 Гц. Соответствующие сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн. Оценивали форму пульсовой кривой, её амплитуду, длительность периода изгнания левого желудочка, пульсового АД (ПД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Принцип измерения эластичности аорты основывается на том факте, что при сокращении сердца первая пульсовая волна (P1-ранний систолический пик) распространяется по аорте со скоростью 30–40 км/ч, затем ударяется и отражается от бифуркации аорты, что приводит к появлению второй волны (P2 – поздний систолический пик). Вторая (отраженная) волна накладывается на первую волну за время, зависящее

от ригидности (жесткости) аорты и амплитуды, отражающей тонус периферических артерий – индекс аугментации (ИА или Aix) (общая артериальная ригидность). Индекс аугментации (Aix) определяется по формуле [20]:

$$Aix (\%) = (P2-P1) / ПД \cdot 100, \text{ где ПД – пульсовое давление.}$$

Скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWao) может быть рассчитана по формуле: $PWao \text{ (м/с)} = S/T$, где S – расстояние от дуги аорты до ее бифуркации, T – время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

Также всем обследованным проводились молекулярно-генетические исследования на базе лаборатории молекулярной генетики Российского кардиологического научно-производственного комплекса им. А.Л. Мясникова с определением полиморфизма генов ACE и AT2R1. Анализ полиморфных маркеров проводили методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестриционных фрагментов с использованием соответствующих праймеров. Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции проводили при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях.

Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом, все больные дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических программ «SPSS 14.0». Для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна-Уитни. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали двухфакторный дисперсионный анализ, ANOVA. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 , а при ожидаемых частотах менее 5 – точного двустороннего теста Фишера. Выявление взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В группе больных АГ анализ качественных и количественных характеристик пульсовых волн показал, что в целом артериальная ригидность была достоверно большей, чем в группе здоровых лиц, которые имели оптимальные значения исследуемых параметров. Так, среднее значение СПВА в основной группе больных АГ $12,95 \pm 0,39$ м/с достоверно превышает по сравнению с контрольной $6,26 \pm 0,2$ м/с ($p = 0,015$). Это характерно и для ИА, который достоверно выше в основной группе ($12,19 \pm 2,71\%$) по сравнению с группой нормотоников – $32,26 \pm 1,13$ м/с ($p = 0,012$). Необходимо отметить, что полученные повышенные показатели СПВА и ИА являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [13] у данной категории больных с АГ.

Также было проведено изучение СПВА и ИА в зависимости от полиморфизма гена ACE у больных АГ с учетом национальной принадлежности и пола по данным неинвазивной артериографии.

Среди больных АГ эрзянской национальности (таблица 1) мужского пола выявлено, что показатели СПВА и ИА достоверно выше при носительстве неблагоприятного генотипа

DD по сравнению с носителями генотипов II и ID гена ACE. Кроме того, при проведении корреляционного анализа у данной группы больных выявлена достоверная корреляция СПВА и ИА с полиморфизмом гена ACE (СПВА: $r = 0,650$; $p = 0,001$; ИА: $r = 0,410$; $p = 0,044$). А среди женщин данной национальности достоверных различий по исследуемым показателям в группах с различным составом по генотипу гена ACE получено не было.

ТАБЛИЦА 1.

Показатели сосудистой жесткости у больных АГ эрзянской национальности мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена ACE

Показатели	Эрзя мужчины			Эрзя женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
PWao (СПВА), м/с	$9,08 \pm 1,09$ $P_{1/2} = 0,049$	$11,79 \pm 0,83$ $P_{2/3} = 0,015$	$15,31 \pm 0,78$	$13,54 \pm 1,10$	$13,28 \pm 0,45$	$14,54 \pm 0,50$
AIX (ИА), %	$-13,82 \pm 6,93$ $P_{1/2} = 0,040$ $P_{1/3} = 0,001$	$1,77 \pm 0,46$ $P_{2/3} = 0,010$	$6,37 \pm 2,50$	$6,95 \pm 5,79$	$13,80 \pm 3,69$	$16,80 \pm 4,54$

При анализе параметров сосудистой жесткости у больных АГ мужского пола национальности мордва-мокша (таблица 2) достоверных различий по показателям неинвазивной артериографии в зависимости от полиморфизма гена ACE получено не было. А у женщин с повышенным уровнем АД данной национальности носителей генотипа DD выявлены самые высокие значения ИА по сравнению с носителями генотипов ID и II, но при проведении корреляционного анализа взаимосвязи данного показателя с полиморфизмом гена ACE не выявлено (ИА: $r = 0,157$; $p = 0,227$).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели сосудистой жесткости у больных АГ национальности мордва-мокша мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена ACE

Показатели	Мокша мужчины			Мокша женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
PWao (СПВА), м/с	$12,42 \pm 1,16$	$13,27 \pm 0,44$	$12,07 \pm 2,52$	$13,35 \pm 0,86$	$12,87 \pm 0,63$	$14,02 \pm 0,45$
AIX (ИА), %	$-0,53 \pm 5,37$	$8,38 \pm 15,56$	$23,76 \pm 15,46$	$15,87 \pm 6,65$	$13,81 \pm 5,32$ $P_{5/6} = 0,049$	$31,19 \pm 3,58$

ТАБЛИЦА 3.

Показатели сосудистой жесткости у больных АГ русской национальности мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена ACE

Показатели	Русские мужчины			Русские женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
PWao (СПВА), м/с	$11,24 \pm 1,24$ $P_{1/3} = 0,029$	$10,79 \pm 1,07$ $P_{2/3} = 0,010$	$15,74 \pm 1,04$	$15,74 \pm 1,04$	$11,76 \pm 0,79$	$13,87 \pm 1,16$
AIX (ИА), %	$13,96 \pm 7,97$ $P_{1/3} = 0,046$	$8,77 \pm 3,16$ $P_{2/3} = 0,010$	$28,93 \pm 3,76$	$7,74 \pm 5,49$	$4,90 \pm 6,67$ $P_{5/6} = 0,048$	$19,68 \pm 3,43$

В группе больных АГ русской национальности (таблица 3) мужчины-носители неблагоприятного генотипа DD гена ACE имели достоверно выше значения СПВА и ИА по сравнению с носителями генотипов II и ID, а женщины с АГ русской национальности с генотипом DD имели достоверно более высокий только ИА. Но корреляционной связи данных

показателей с полиморфизмом гена ACE как у мужчин с АГ русской национальности (СПВА: $r=0,391$; $p=0,068$; ИА: $r=0,322$; $p=0,133$), так у женщин с АГ (ИА: $r=0,260$; $p=0,055$) выявлено не было.

Учитывая, что ген AT2R1 также рассматривается как один из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, то было проведено изучение параметров сосудистой жесткости по данным непрямой артериографии в зависимости от полиморфизма гена AT2R1 у больных АГ с учетом национальной принадлежности и пола.

Среди больных АГ эрзянской национальности (таблица 4) выявлено, что ИА достоверно выше при носительстве неблагоприятного генотипа CC гена AT2R1 у больных АГ женского пола и кроме того получена достоверная корреляция данного показателя с полиморфизмом гена AT2R1 (ИА: $r=0,350$; $p=0,045$).

ТАБЛИЦА 4.
Показатели жесткости сосудов у больных АГ эрзянской национальности мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена AT2R1

Показатели	Эрзя мужчины			Эрзя женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
PWao (СПВА), м/с	11,48±0,98	12,43±0,91	12,67±5,55	13,67±0,32	13,07±0,69	14,81±1,14
AIX (ИА), %	-4,23±4,16	1,92±6,26	0,71±35,41	10,16±3,37 $P_{4/6}=0,032$	11,72±4,29	24,07±5,93

Также при изучении сосудистой жесткости у больных АГ национальности мордва-мокша (таблица 5) в зависимости от полиморфизма гена AT2R1 достоверных различий по показателям артериографии выявлено не было.

ТАБЛИЦА 5.
Показатели жесткости сосудов у больных АГ мордва-мокша мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена AT2R1

Показатели	Мокша мужчины			Мокша женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
PWao (СПВА), м/с	12,44±0,92	10,44±2,38	17,28*	13,28±0,48	13,49±0,73	11,35±4,02
AIX (ИА), %	9,91±7,59	8,52±13,33	-9,58*	15,23±4,61	25,43±5,42	11,95±14,09

Примечание: * - один больной с генотипом CC

ТАБЛИЦА 6.
Показатели жесткости сосудов у больных АГ русской национальности мужского и женского пола в зависимости от полиморфизма гена AT2R1

Показатели	Русские мужчины			Русские женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
PWao (СПВА), м/с	12,36±1,17	11,22±1,14	17,22*	12,73±0,98 $P_{4/6}=0,005$	11,32±0,67 $P_{5/6}=0,001$	17,03±0,55
AIX (ИА), %	14,15±5,18	14,61±4,48	32,09*	5,63±4,29 $P_{4/6}=0,040$	9,75±6,10 $P_{4/6}=0,042$	24,56±5,85

Примечание: * - один больной с генотипом CC

В группе больных АГ русской национальности (таблица 6) у носителей неблагоприятного генотипа CC гена AT2R1 женского пола выявлены достоверно более высокие значения

СПВА и ИА по сравнению с носителями генотипов AA и AC. Также у женщин АГ русской национальности получена корреляционная связь ИА с полиморфизмом гена AT2R1 (ИА: $r=0,316$; $p=0,020$). У русских мужчин с АГ достоверных различий по показателям артериографии в зависимости от полиморфизма гена AT2R1 выявлено не было.

Выводы

Таким образом, при изучении показателей сосудистой жесткости в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, пола и национальной принадлежности у больных АГ Республики Мордовия были выявлены ассоциации неблагоприятного генотипа DD гена ACE со скоростью пульсовой волны и индексом аугментации у мужчин с АГ национальности мордва-эрзя и русской национальности, а у женщин ассоциация индекса аугментации прослеживается только для национальностей мордва-мокша и русские.

В то же время, несмотря на наличие ассоциации выше перечисленных показателей с носительством неблагоприятного генотипа DD гена ACE, корреляционные взаимосвязи выявлены только для больных АГ мужского пола эрзянской национальности.

При анализе показателей ригидности сосудов с полиморфизмом гена AT2R1 выявлены ассоциации генотипа CC данного гена со скоростью пульсовой волны у больных АГ женского пола русской национальности и с патологическими значениями индекса аугментации у больных АГ женского пола русской и эрзянской национальностей, что подтверждается полученными корреляционными взаимосвязями.

Проведенные исследования свидетельствуют о развитии нарушений механических свойств артериального русла у больных АГ разных этнических групп. Но насколько носительство неблагоприятных генотипов генов ACE и AT2R1 предопределяют патологические значения показателей (СПВА и ИА) у больных АГ, проживающих на территории Республики Мордовия, на данный период исследования однозначно утверждать трудно.

С учетом полученных данных и возрастающего интереса к изучению ригидности артерий [21–24], как надежного предиктора кардиоваскулярного риска, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений у больных АГ в зависимости не только от полиморфизма генов RAAS, но и национальной принадлежности, пола и ряда других факторов. Тестирование генов-кандидатов предрасположенности к АГ и избыточному увеличению жесткости сосудов открывает в перспективе реальные возможности для ранней профилактики нарушений артериальной ригидности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лямина Н.П., Шевченко А.В., Сенчихин В.Н. Физические тренировки в коррекции артериального давления и метаболических нарушений у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией I степени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5 (3). С. 68–74.
2. Asmar R., Rudnichi A. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations Hypertension. 2001. V. 14. P. 91–97.
3. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., et al. Blood pressure and stroke an overview of published reviews. Stroke. 2004. Vol. 35. P. 1024–1030.
4. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина, 1974. 311 с.
5. Gary E.M. Pulse wave form analysis and arterial wall properties Hypertension. 2003. № 7. P. 41–110.

6. Шальнова А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 4-11.
7. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study Hypertension. 2004. Vol. 43 (6). P. 1239-1245.
8. Бойцов А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 35-40.
9. London G.M., Blacher J., Pannier B. et al. Arterial wave reflections an survival in end-stage renal failure. Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 434-438.
10. London G., Guerin A., Marchais S. Cardiac and arterial interactions end stage renal disease. Kidney Int. 1996. Vol. 50. P. 600-608.
11. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. Arterial stiffness and functic in end-stage renal disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004. Vol. 11. P. 202-209.
12. Kass D.A. Ventricular Arterial tiffening. Integrating the Pathophysiology. Fifth Internationali Workshop on Structure and Function of Large Arteries. Hypertension. 2005. № 46. P. 185-192.
13. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006. № 5 (2). С. 65-69.
14. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A., Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. № 5 (25). P. 932-943.
15. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arteri al stiffness: methodological issues and clinical applications. EurHeart J. 2006. Vol. 27. P. 2588-2605.
16. Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Изменение жесткости артерий и её клиническое значение. Кардиология. 2005. № 1. С. 63-71.
17. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of ar terial stiffness. Hypertension. 2005. Vol. 45. P. 1050-1055.
18. Benetos A., Safar M.E. Genetic aspects of arterial stiffness and pulse pressure in clinical hypertension. In: Safar ME, O'Rourke MF, editors. Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension. Oxford: Elsevier. 2006. P. 267-278.
19. Mitchell G.F., DeStefano A.L., Larson M.G. et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005. Vol. 112. P. 194-199.
20. Wilkinson I.B., MacCallum D.F., Rooijmans G.D. et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. Q S Med. 2000. Vol. 93. P. 441-448.
21. Benetos A., Gautier S., Ricard S. et al. Influence of angiotensinconverting enyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. Circulation. 1996. № 94. P. 698-703.
22. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A., Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. № 5 (25). P. 932-943.
23. Covic A., Haydar A.A., Bhamra-Ariza P. et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients J Nephrol. 2005. № 18. P. 388-396.
24. Nigam A., Mitchell G.F., Lamberi J., Tardif J.C. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. Am. J. Cardiol. 2003. № 92. P. 395-399.