BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22

Обзорная статья / Review article

Артериальная гипертензия: современные достижения метаболомики

С.К. Зырянов[1,2], https://orcid.org/0000-0002-6348-6867, zyryanov_sk@rudn.university
О.И. Бутранова[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-7729-2169, butranova-oi@rudn.ru
М.А. Гришин[1], 1042200212@rudn.university
[1] Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Резюме
Ранняя диагностика и эффективная фармакотерапия артериальной гипертензии являются актуальными задачами, значительный вклад в решение которых может внести метаболомика. Этиология артериальной гипертензии остается неизвестной для большей части пациентов с повышенным артериальным давлением; диагноз для 90% определяется как эссенциальная (первичная) гипертензия. Для данной популяции пациентов характерны нарушения путей метаболизма липидов, глюкозы, биогенных аминов и аминокислот, что находит проявление в виде гиперлипидемии, гипергликемии, снижения чувствительности к инсулину с возможным последующим развитием сахарного диабета второго типа. Изучение метаболомного профиля может дать ключ к определению метаболитов – маркеров гипертензии и способствовать эффективному развитию доклинической диагностики и определению групп риска, равно как и более полному пониманию этиологических и патогенетических механизмов повышения артериального давления. Осуществленные исследования указывают на существование характерных для пациентов с гипертензией метаболомных профилей, отличающих их от субъектов с нормотензией. Наиболее типичными являются случаи изменения содержания ряда аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, карнитинов, фосфатидилхолинов и ацилглицеринов.
Вариабельность ответа на гипотензивную терапию не позволяет достичь эффективного контроля величин артериального давления у значимой части пациентов. Особенности изменения метаболомного профиля на фоне приема препаратов различных фармакологических групп могут быть использованы для идентификации метаболитов – маркеров ответа на применение основных классов гипотензивных средств, а также маркеров развития побочных эффектов лекарственной терапии. Таким образом, индивидуализация фармакотерапевтического подхода на основе данных фармакометаболомики может значительно повысить эффективность и безопасность гипотензивной терапии.
Настоящий обзор направлен на изучение основных групп метаболитов, определенных в опубликованных исследованиях в качестве предикторов развития гипертензии, а также метаболитов – маркеров ответа на гипотензивную терапию.

Ключевые слова: фармакометаболомика, артериальная гипертензия, метаболомный профиль, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А. Артериальная гипертензия: современные достижения метаболомики. *Медицинский совет.* 2021;(14):10–22. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Arterial hypertension: modern advances in metabolomics

Sergey K. Zyryanov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-6348-6867, zyryanov_sk@rudn.university
Olga I. Butranova[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-7729-2169, butranova-oi@rudn.ru
Mikhail A. Grishin[1], 1042200212@rudn.university
[1] Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[2] City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistzovaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract
Early diagnosis and effective pharmacotherapy of arterial hypertension are urgent problems, a significant contribution to the solution of which can be made by metabolomics. The etiology of hypertension remains unknown for the majority of patients with high blood pressure; the diagnosis for 90% is defined as essential (primary) hypertension. This population is characterized by disturbance of the metabolic pathways of lipids, glucose, biogenic amines and amino acids, which may manifest with hyperlipidemia, hyperglycemia, and insulin resistance with the possible subsequent development of type II diabetes mellitus. The study of the metabolomic signature can provide a clue to the identification of biomarkers of hypertension and contribute to the effective development of preclinical diagnosis and identification of risk groups, as well as a more complete understanding of the etiological and pathogenetic mechanisms of increased blood pressure. Published studies indicate the existence of metabolome characteristic of hypertensive patients, distinguishing them from normotensive subjects. The most typical are changes involving amino acids, polyunsaturated fatty acids, carnitines, phosphatidylcholines, and acylglycerols.

© Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А., 2021

The variability of the response to antihypertensive therapy does not allow achieving effective control of blood pressure in a significant proportion of patients. The peculiarities of changes in the metabolome under the use of various pharmacological groups can be used to identify metabolite markers of the response to the main classes of antihypertensive drugs, as well as markers of the development of side effects of drug therapy. Thus, individualization of the pharmacotherapeutic approach based on pharmacometabolomics can significantly increase the efficacy and safety of antihypertensive therapy.
This review aims to study the main groups of metabolites identified in published trials as predictors of the development of hypertension, as well as metabolite markers of response to antihypertensive therapy.

Keywords: pharmacometabolomics, arterial hypertension, metabolomicsignature, beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Grishin M.A. Arterial hypertension: modern advances in metabolomics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):10–22. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Успешная фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является основой снижения рисков развития сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсультов, нарушений ритма сердца, хронических заболеваний почек [1]. Доля эссенциальной, первичной гипертензии достигает среди пациентов 95% [2]. Генетические факторы оказывают доминирующее влияние на формирование моногенных форм гипертензии, в то время как полигенные формы, более распространенные, являются результатом активного взаимодействия факторов внешней среды и генетики [3]. Генотипирование может выявить полный перечень соответствующих данному уровню факторов, в то время как действие окружающей среды и образа жизни зафиксировать значительно сложнее. Ответ на гипотензивную терапию характеризуется достаточно высокой вариабельностью, зависящей во многом и от характеристик собственно организма пациента. В работе 2017 г. I.M. Schrover et al. было показано, что ответ на терапию алискиреном зависел от уровня индекса массы тела и уровня С-реактивного белка, гидрохлоротиазидом – от уровня ренина и частоты сердечных сокращений [4]. Полноценная оценка фенотипа пациента с АГ обладает значительным потенциалом в построении персонализированного подхода к фармакотерапии, но не является доступным методом в современной клинической практике. Возможным способом решения данного вопроса может явиться применение омиксных технологий, в частности метаболомики, науки, изучающей метаболом человека. Данные о человеческом метаболоме в настоящее время включают информацию о 115 518 метаболитах[1], молекулах, являющихся как непосредственными продуктами эндогенных реакций организма, кодируемыми геномом, так и экзогенными, поступающими из внешней среды с пищей, лекарственными препаратами, образующимися в результате жизнедеятельности микробиоты тела человека. Профиль метаболома здорового человека отличается от больного, при этом метаболомные отличия могут быть установлены значительно ранее клинически значимых симптомов, что делает метаболомику уникальным инструментом доклинической диагностики и потенциальной профилактики развития различных заболеваний [5]. Изменение профиля метаболома на фоне фармакотерапии является предметом изучения фармакометаболомики. Целью данной области науки является улучшение знания о механизмах действия лекарственных препаратов и повышение способности прогнозировать индивидуальные вариации ответа на фармакотерапию на основе изучения данных метаболических профилей до лечения и после [6]. Изучение метаболома пациентов с АГ может быть ценным инструментом персонализированной медицины, способным как улучшить исходы лечения пациентов, так и дать более глубокое понимание молекулярных механизмов повышения артериального давления [7]. Настоящий обзор представляет данные исследований метаболитов у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми, а также об изменении профиля метаболитов на фоне приема гипотензивной терапии.

МЕТАБОЛОМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изучение метаболитов, которые могут являться маркерами АГ и отражать патофизиологические процессы, лежащие в основе развития заболевания, может быть выполнено в исследованиях как проспективных, так и ретроспективных. В качестве исходных биологических образцов могут быть использованы слюна, моча, плазма и сыворотка крови. Основные аналитические платформы для определения малых молекул метаболитов включают ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС). Потенциально определяемые метаболиты относятся к широкому спектру соединений, но чаще всего представлены липидами, органическими кислотами, углеводами, аминокислотами, нуклеотидами и стероидами. При идентификации возможного метаболита-биомаркера необходимо понимать, что как количественный, так и качественный состав метаболитов может значимо различаться в зависимости от возраста, пола, пищевых предпочтений и уровня физической активности пациента. Еще одним определяющим фактором является прием лекарственных препаратов. В исследованиях, изучающих метаболический профиль пациентов с гипертензией в сравнении с популяцией с нормальным уровнем артериального давления (АД), идеальным условием является отсутствие как предшествующей, так и текущей гипотензивной терапии.

[1] Available at: https://hmdb.ca/metabolites.

Потенциальные метаболиты – маркеры артериальной гипертензии

В настоящее время доступны данные по достаточно широкому спектру метаболитов, которые могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров АГ. Одной из наиболее изученных групп метаболитов являются аминокислоты. Во многих работах у пациентов с гипертензией продемонстрировано снижение уровня ряда аминокислот, включая незаменимые. По данным L. Zhong et al. [8], пациенты с гипертензией характеризовались значительным снижением уровней таких аминокислот, как валин, аланин, пировиноградная кислота, р-гидроксифенилаланин и метилгистидин ($p < 0,05$), при этом отмечалось значительное повышение содержания ЛПОНП, ЛПНП, молочной кислоты и ацетона ($p < 0,05$). H. Zhao et al. в 2018 г. установили, что изменения в метаболизме аминокислот имеют значение в развитии эссенциальной гипертензии, наибольший эффект был отмечен для нарушения метаболизма триптофана, цистеина, метионина и тирозина [9]. Модель диагностики АГ, основывающаяся на изменениях уровней аминокислот, была предложена Q. Bai et al. в 2018 г. и включала орнитин, глицин, деканоилкарнитин, отношения «орнитин/цитруллин», «фенилаланин/тирозин» и «3-гидроксиизовалерилкарнитин/октаноилкарнитин» [10]. Повышение уровней глицина, цитруллина и L-тирозина у пациентов с АГ было отмечено M. Yang et al., в работе которых тем не менее основными маркерами АГ были определены олеиновая кислота и миоинозитол [11]. Сравнительное изучение трех биологических жидкостей (моча, кровь, интерстициальная жидкость) у пациентов с АГ и нормотензией (когорта онкологических пациентов) позволило определить наборы специфических для каждого образца метаболитов. В интерстициальной жидкости было выявлено девять потенциальных метаболомных биомаркеров гипертензии (креатинин, пролин, пироглутамин, глицин, аланин, 1-метилгистидин, лизильная группа альбумина, треонин, липиды), в плазме – семь (креатинин, манноза, изобутират, глицин, аланин, лактат, ацетат), в моче – также семь (метилмалонат, цитруллин, фенилацетилглицин, фумарат, цитрат, 1-метилникотинамид, трансаконитат) [12]. Корреляция между повышенными уровнями АД и различными метаболитами была продемонстрирована K. Ameta et al. в 2017 г. Регрессионный анализ обнаружил отличную корреляцию в группе изолированного диастолического АД (ДАД): ДАД vs аланин ($R^2 = 0,35$), ДАД против аргинина ($R^2 = 0,56$), ДАД против метионина ($R^2 = 0,64$), ДАД по сравнению с пируватом ($R^2 = 0,78$), ДАД по сравнению с аденином ($R^2 = 0,77$) и ДАД по сравнению с урацилом ($R^2 = 0,73$). В группе пациентов с комбинированным повышенным систолическим (САД) и диастолическим АД (14 пациентов с АГ I стадии и 19 пациентов с АГ II стадии) линейная регрессия обнаружила следующие результаты: САД vs аланин ($R^2 = 0,39$), САД vs аргинин ($R^2 = 0,50$), САД vs метионин ($R^2 = 0,68$), САД vs пируват ($R^2 = 0,77$), САД vs аденин ($R^2 = 0,78$), САД vs урацил ($R^2 = 0,76$); ДАД vs аланин ($R^2 = 0,38$), ДАД vs аргинин ($R^2 = 0,50$), ДАД vs метион ($R^2 = 0,59$), ДАД vs пируват ($R^2 = 0,69$), ДАД vs аденин ($R^2 = 0,73$), ДАД vs урацил ($R^2 = 0,69$) [13].

S. Dietrich в 2016 г. осуществил анализ 127 метаболитов с целью идентификации маркеров риска возникновения АГ. В работу была включена субкогорта исследования EPIC-Potsdam (1 116 участников без гипертензии на момент включения, период наблюдения 9,9 года, группа с развившейся гипертензией – 135 человек). Было выявлено шесть метаболитов, обладающих наибольшей ценностью для прогнозирования развития гипертензии. Более высокие концентрации серина, глицина и ацилалкилфосфатидилхолинов C42:4 и C44:3 были ассоциированы с более высоким прогнозом 10-летней выживаемости без АГ, в то время как уровень диацилфосфатидилхолинов C38:4 и C38:3 – с более низким прогнозом [14].

Связь метаболомного профиля и риска гипертензии оценивалась в работе Y. Hao et al. [15]. Исходная популяция включала 460 человек с оптимальными значениями АД (<120/80 мм рт. ст.). За 5 лет наблюдения АГ развилась у 55 субъектов, в анализ были включены данные 29 пациентов с развитием АГ и 29 с нормотензией (контроль). Среди 241 метаболита, идентифицированного в этом исследовании, значительные отличия между группами были установлены для 26 метаболитов, дальнейшая коррекция с учетом индекса массы тела, курения и употребления алкоголя позволила выделить 16 метаболитов, ассоциированных с риском развития гипертензии. Содержание аминокислот (включая треонин и фенилаланин) имело отрицательную связь с риском развития АГ (отношение шансов (OR) от 0,33 до 0,53). Повышение концентрации ликсозы (продукт ферментации кишечной микрофлоры) имело связь с более высоким риском гипертензии.

Метаболиты – маркеры высоких значений систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) были представлены в работе H. Kulkarni et al., анализировавшей 319 видов липидов у 1 192 участников (в рамках San Antonio Family Heart Study). Была продемонстрирована связь между уровнем диацилглицеринов (DG) в целом и подвидов DG 16:0/22:5 и DG 16:0/22:6 и значением систолического, диастолического и среднего артериального давления. Вероятность возникновения гипертонии измерялась в течение 7 767,42 человеко-лет. Исследование продемонстрировало потенциальную роль нарушения метаболизма диацилглицеринов в генезе АГ, что дает возможность их использования в качестве независимых биомаркеров гипертензии [16].

Возрастные отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Возраст является одним из факторов, оказывающих значительное влияние на биохимические процессы в организме человека. Метаболомный профиль, характерный для АГ, может отличаться в различных возрастных группах. Анализ метаболитов – маркеров АГ у пациентов молодого возраста (мужчины) был осуществлен в работе L. Wang et al. в 2015 г. [17]. В исследование было включено 20 молодых людей с АГ (26,7 ± 8,6 года, САД: 148,75 ± 6,6 мм рт. ст., ДАД: 98,1 ± 6,7 мм рт. ст.) и 20 здоровых добровольцев (27,4 ± 7,3 года, САД: 119,6 ± 9,4 мм рт. ст., ДАД: 72,4 ± 7,0 мм рт. ст.). Результаты обнаружили

нарушения системного метаболизма (путей метаболизма пуринов, окислительного фосфорилирования, метаболизма глицеролипидов и биосинтеза жирных кислот). В работе продемонстрировано снижение у молодых пациентов с АГ содержания изолейцина, треонина, метионина, валина, лизина, триптофана, каприновой кислоты, а также повышение содержания мочевой кислоты, фумарата, аденина, глицерина и пирофосфата.

Поиск маркеров прогрессирования АГ у пожилых пациентов был целью исследования Y.T. Lin et al. (исследуемая когорта, участники PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study), валидационная когорта – участники Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)) [18]. Период наблюдения составил 5 лет, участники исследования PIVUS-70 (70-летние жители Уппсалы, Швеция) проходили обследование в 2001–2004 гг., участники PIVUS-75 (75-летние) – в 2006–2009 гг., PIVUS-80 (80-летние) – в 2011–2014 гг. В период наблюдения между PIVUS-70 и PIVUS-75 498 субъектов имели полные данные об уровнях АД в обоих исследованиях; у 476 из них выявлены исходные метаболомные данные (PIVUS-70). В период наблюдения между PIVUS-75 и PIVUS-80 263 участника прошли цикл измерений АД при обоих исследованиях, из них 259 имели метаболомные данные в PIVUS-75. Валидационная когорта (n = 222) включала данные об участниках исследования ULSAM, в качестве исходных данных использовались сведения четвертого цикла обследований (77-летние, период 1998–2001 гг.), в качестве контрольного наблюдения – данные пятого цикла (возраст участников ≈82 года, период 2003–2005 гг.). В исследуемой когорте среднее исходное значение САД/ДАД составило 144 (±19,7)/76 (±9,7) мм рт. ст.; изменение САД и ДАД за 5 лет наблюдения составило 3,7 (±15,8) и -0,5 (±8,6) мм рт. ст. Метаболиты, ассоциированные с изменением ДАД, включали церамид, триацилглицерин, общие глицеролипиды, олеиновую кислоту и эфир холестерина. Связи метаболитов с изменениями САД или стадией АГ не было выявлено. Идентифицированные в исследуемой когорте метаболиты были изучены в валидационной группе, результаты подтвердили связь диацилглицерина (36:2), моноацилглицерина (18:0) и двух глицеролипидов с изменением ДАД.

Гендерные отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Гендерные отличия в наборе метаболитов – маркеров АГ были обнаружены в работе Y. Goïta et al. в 2020 г. [19]. Для пациентов с гипертензией мужского пола наиболее значимыми метаболитами были 65: тринадцать аминокислот и биогенных аминов (общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, гистидин, метионин, лейцин, триптофан, треонин, спермидин, валин, орнитин, ацетил-орнитин, лизин и c4-OH-Pro), один ацилкарнитин (C4), 39 фосфатидилхолинов, пять лизофосфатидилхолинов и семь сфингомиелинов. Среди них для 12 (гистидин, лейцин, триптофан, метионин, валин, орнитин, лизин, спермидин и три лизофосфатидилхолина) было продемонстрировано снижение в сравнении с нормотензивными участниками исследования; для 53 – повышение. Для женщин маркеры гипертензии включали 75 метаболитов: 20 аминокислот и биогенных аминов (аргинин, общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, ацетил-орнитин, транс- и цис-гидроксипролин стереоизомеры (t4-OH-Pro и c4-OH-Pro), глутамин, метионин, цитруллин, лизин, гистидин, тирозин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан, кинуренин, спермин, таурин и альфа-аминоадипат), три ацилкарнитина (C12:0, C10:1 и C12:1), 44 фосфатидилхолина, два лизофосфатидилхолина и шесть сфингомиелинов. Снижение содержания было установлено для спермина и лизофосфатидилхолина C16:0). Общими чертами метаболомного профиля для обоих полов являлось повышение концентрации симметричного диметиларгинина и общего диметиларгинина [19].

Анализ метаболитов у 3 980 женщин – участниц исследования TwinsUK обнаружил наиболее значимые 15, продемонстрировавших независимую выраженную связь с уровнем артериального давления. Из них гексадекандиоат (дикарбоновая кислота) обнаружил согласованную связь с уровнем АД (САД: β [95% ДИ], 1,31 [0,83–1,78], $p = 6{,}81 \times 10^{-8}$; ДАД: 0,81 [0,5–1,11], $p = 2{,}96 \times 10^{-7}$) и смертностью (отношение рисков [95% ДИ], 1,49 [1,08–2,05]; p = 0,02) [20].

Расовые отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Расовые отличия в маркерах АГ были представлены в результатах работы C.M. Mels et al. [21]. Было выявлено 34 метаболита, отличающих черных пациентов с АГ от белых. Группа черных пациентов характеризовалась более низким уровнем потребления белка с пищей ($p < 0{,}001$), но вместе с тем более высокой концентрацией заменимых аминокислот в моче ($q \leqslant 0{,}05$). В моделях многофакторной регрессии была выявлена обратная корреляция между величинами центрального систолического давления черных пациентов и уровнями 4-гидроксипролина (β = -0,24; p = 0,042), аланина (β = -0,29; p = 0,015), глутамина (β = -0,25; p = 0,028), глицина (β = -0,26; p = 0,027), гистидина (β = -0,30; p = 0,009), серина (β = -0,29; p = 0,012). Аналогичная корреляция была обнаружена у черных пациентов между величиной центрального пульсового давления и содержанием аланина (β = -0,31; p = 0,005) и серина (β = -0,26; p = 0,019). В группе белых пациентов подобные корреляции не были обнаружены.

Y. Zheng et al. в 2013 г. оценивали маркеры возникновения АГ в популяции исходно нормотензивных афроамериканцев (n = 896, период наблюдения 10 лет, группа пациентов с развившейся АГ – 344 человека). Наиболее значимые результаты включили выявление связи между различиями в исходном уровне 4-гидроксигиппурата (продукт жизнедеятельности микробиоты кишечника) и повышением на 17% риска возникновения гипертензии ($p = 2{,}5 \times 10^{-4}$). Также риск развития АГ был связан с профилем половых стероидов (отношение рисков наивысшего квинтиля к самому низкому, 1,72; 95% ДИ: 1,05–2,82; p для тенден-

ции = 0,03); стратифицированный анализ показал, что эта связь была одинаково выражена для обоих полов [22].

Возможный вклад в патогенез гипертензии со стороны нарушения путей метаболизма этанола посредством сдвига глобального соотношения НАДН/НАД+ был продемонстрирован в работе C.A. van Deventer et al., включавшей данные 25 черных мужчин [23].

В *табл. 1* приведены сводные данные исследований, изучавших особенности метаболомного профиля, которые могут лечь в основу ранней диагностики АГ, в т. ч. на бессимптомной стадии.

Таблица 1. Метаболомный профиль пациентов с артериальной гипертензией

Table 1. Metabolomic profile of patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемая жидкость	Потенциальные метаболомные маркеры гипертензии
[8]	Уйгуры: группа с АГ (n = 157), группа контроля – здоровые добровольцы (n = 99)	Плазма	**Снижение:** валин, аланин, пировиноградная кислота, иноза, p-гидроксифенилаланин, метилгистидин **Повышение:** ЛПОНП, ЛПНП, молочная кислота, ацетон
[9]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 75), здоровые добровольцы (n = 75)	Моча	**Снижение:** мелатонин, L-метионин, 3,4-дигидроксифенилгликоль, 5-гидроксииндолуксусная кислота, 2-аминооктановая кислота **Повышение:** кортолон, масляная кислота, о-тирозин, 5-гидроксигексановая кислота, 11-гидроксиандростерон
[10]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 87), здоровые добровольцы (n = 91)	Образцы высушенной крови	**Снижение:** глицин, октаноилкарнитин, деканоилкарнитин, лауроилкарнитин, тетрадеценоилкарнитин, глутарилкарнитин, деценоилкарнитин, 3-гидроксил-тетрадеканоилкарнитин, тетрадекадиеноилкарнитин, сукцинил-метилмалонилкарнитин, отношения глицин/аланин, фенилаланин/тирозин, тетрадеценоилкарнитин/пальмитоилкарнитин **Повышение:** отношения бутилкарнитин/октаноилкарнитин, 3-гидроксиизовалерилкарнитин/октаноилкарнитин, малонилкарнитин/деканоилкарнитин, декадиеноилкарнитин/деканоилкарнитин, орнитин/цитруллин, глутарилкарнитин/октаноилкарнитин, орнитин
[11]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 113), здоровые добровольцы (n = 15)	Плазма	**Повышение:** олеиновая кислота, мио-инозитол, цитруллин, D- (+) – галактоза, глицин, фруктоза, L-тирозин
[12]	Онкологические пациенты с гипертензией (n = 29), с нормотензией (n = 35)	Интерстициальная жидкость	**Снижение:** треонин, пироглутамат, пролин, аланин 1-метилгистидин, лизильная группа альбумина, глицин, липиды (CP2-C = C) **Повышение:** креатинин
		Плазма	**Снижение:** аланин, лактат, ацетат, глицин, орнитин **Повышение:** креатинин, манноза, изобутират
		Моча	**Снижение:** фумарат, цитрат, 1-метилникотинамид, трансаконитат **Повышение:** метилмалонат, цитруллин, фенилацетилглицин
[13]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 64), группа контроля (n = 59)	Сыворотка крови	**Снижение:** метионин, аланин, пируват, урацил, S-аденозил-метионин, аденин **Повышение:** аргинин, гомоцистеин, S-аденозил-гомоцистеин
[14]	Субкогорта исследования EPIC-Potsdam (на момент включения пациенты имели нормальный уровень давления, срок наблюдения 9,9 года, группа с возникновением гипертензии, n = 135; группа отсутствия гипертензии, n = 981), терапии на момент забора крови не получали		**Снижение:** серин, глицин, пролин, треонин, ацилалкилфосфатидилхолины C42:4 и C44:3 **Повышение:** диацилфосфатидилхолины C38:4 и C38:3
[15]	Исходная когорта, пациенты с нормальным уровнем давления, n = 460. Период наблюдения 5 лет. Группа с развившейся гипертензией (n = 29) и группа контроля (n = 29)	Сыворотка крови	**Снижение:** треонин, никотиноил глицин, фенилаланин, S-карбоксиметилцистеин, тирозин, аспарагиновая кислота, глицил-L-пролин, галактоза, метил-бета-D-галактопиранозид, дигидроксиацетон, мелецитоза, щавелевая кислота, тимол, норадреналин, 2-аминофенол, 2-метоксиэстрон, альфа-токоферол, октадеканол, 2-аминоэтантиол **Повышение:** шикимовая кислота, малоновая кислота, метилмалоновая кислота, ликсоза, талоза

Таблица 1 (окончание). Метаболомный профиль пациентов с артериальной гипертензией
Table 1 (ending). Metabolomic profile of patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемая жидкость	Потенциальные метаболомные маркеры гипертензии
[16]	Участники San Antonio Family Heart Study, n = 1 192 (7 140,17 человеко-лет наблюдения)	Плазма	**Маркеры высокого уровня САД:** 6 видов липидов (фосфатидилинозитол 36:2) и 5 диацилглицеринов: DG 16:0/18:0, DG 16:0/20:3, DG 16:0/22:5, DG 16:0/22:6 и DG 18:0/22:4 **Маркеры высокого уровня ДАД:** 8 видов липидов (3 вида моногексозилцерамидов: MHC 22:0, MHC 24:0 и 24:1; фосфатидилхолин PC 34:4; фосфатидилинозит PI 40:6; 3 вида диацилглицерина: DG 16:0/22:5, DG 16:1/18:1 и DG 18: 0/18:1) **Маркеры высокого среднего уровня АД**: 10 видов липидов: MHC 24:0, MHC 24:1, PC 34:4, PI 34:1, PI 36:2, DG 16:0/18:0, DG 16:0/22:5, DG16:0/22:6, DG 16:1/18:1 и DG 18:0/20:4 **Маркеры высоких уровней одновременно САД, ДАД и среднего уровня АД:** DG 16:0/22:5 **Маркеры риска развития артериальной гипертензии (средний период наблюдения ≈6 лет):** фосфатидилэтаноламин 40:6 и диацилглицерины 16:0/22:5 и 16:0/226
[17]	20 пациентов-мужчин с 1-й ст. артериальной гипертензии, не получавших гипотензивной терапии, и 20 здоровых добровольцев	Плазма	**Снижение:** 13 аминокислот, включая изолейцин, треонин, метионин, валин, лизин, триптофан и каприновую кислоту **Повышение:** мочевая кислота, фумарат, аденин, глицерин и пирофосфат
[18]	Исследуемая когорта (n = 504, участники исследований PIVUS-70, PIVUS-75, PIVUS-80), валидационная когорта (n = 222, участники исследования ULSAM)	Плазма	Положительная ассоциация изменений уровня диастолического давления и уровней церамидов (d18:1, C24:0), триацилглицеринов (C16:0, C16:1), общих глицеролипидов и олеиновой кислоты (C18:1) [9] Отрицательная ассоциация – для уровня холестеринэфира C16:0
[19]	Женщины с гипертензией (n = 13), контрольная группа (n = 18)	Плазма крови	**Снижение:** спермин, лизофосфатидилхолин aC16:0 **Повышение:** 20 аминокислот и биогенных аминов (аргинин, общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, ацетил-орнитин, транс- и цис-гидроксипролин (t4-OH-Pro и c4-OH-Pro), глутамин, метионин, цитруллин, лизин, гистидин, тирозин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан, кинуренин, таурин, альфа-аминоадипат), три ацилкарнитина (C12:0, C10:1 и C12:1), 44 фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолин aC28:1, шесть сфингомиелинов
	Мужчины с гипертензией (n = 15), контрольная группа (n = 18)	Плазма крови	**Снижение:** гистидин, лейцин, триптофан, метионин, валин, орнитин, лизин, спермидин, лизофосфатидилхолин (C16:0) **Повышение:** общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, треонин, ацетил-орнитин, ацилкарнитин (C4), 39 фосфатидилхолинов, лизофосфатидилхолины (aC26:1 и aC28:1), 7 сфингомиелинов
[20]	Женщины – участницы исследования TwinsUK, с нормальной функцией почек, не получавшие гипотензивной терапии, n = 3 980	Кровь	**Метаболиты, продемонстрировавшие независимую ассоциацию с САД и ДАД:** фенилацетилглутамин, лактат, октаноилкарнитин, стеароилкарнитин, гексадекандиоат, тетрадекандиоат, 10-гептадеценоат (17:1n7), дигомо-линолеат (20:2n6), нонадеканоат (19:0), пальмитат (16:0), 5-додеценоат (12:1n7), 4-андростен-3β, 17β-диолдисульфат, кортизол, HWESASXX, кофеин **Метаболиты, продемонстрировавшие однофакторную связь со смертностью от всех причин:** гексадекандиоат, дигомолинолеат (20:2n6) и кофеин
[21]	Белые пациенты (n = 80), черные пациенты (n = 80)	Сыворотка крови	**Группа черных пациентов:** повышение содержания ряда аминокислот (аланин, диметилглицин, глицин, гистидин, серин, глутамин, 4-гидроксипролин, метионин) Обратная корреляция между значением центрального САД и уровнями 4-гидроксипролина, аланина, глутамина, глицина, гистидина, серина; центрального пульсового давления и аланина, серина **В группе белых пациентов корреляций не выявлено**
[22]	Исходная популяция черных пациентов с нормотензией (n = 896); период наблюдения 10 лет, число пациентов с развившейся гипертензией – 344	Сыворотка крови	**Предикторы развития артериальной гипертензии**: эпиандростерон сульфат, 5α-андростан-3β,17β-диол-дисульфат, андростерон сульфат и 4-гидроксигиппурат

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА

Адекватное снижение уровня артериального давления является основным фактором выживаемости пациентов. Разница в уровне АД 20/10 мм рт. ст. связана с 50%-ной разницей в сердечно-сосудистом риске [24]. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с АГ включают назначение таких классов лекарственных препаратов, как ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридины, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, бета-блокаторы, калий-сберегающие диуретики, реже альфа1-адреноблокаторы либо центральные агонисты альфа2-адренорецепторов [24]. Вариабельность ответа на гипотензивную терапию может быть связана с множественным полиморфизмом элементов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также возрастом и расовой принадлежностью пациентов [25]. Различная степень эффективности гипотензивных препаратов была продемонстрирована в исследовании M.A. Paz et al. [26], включившем 94 305 пациентов. Комбинации «олмесартан/амлодипин», «олмесартан/гидрохлоротиазид», «фелодипин/метопролол» и «валсартан/гидрохлоротиазид» обладали максимальной эффективностью в снижении среднего САД (>20 мм рт. ст.). Факторами более выраженного снижения САД и ДАД являлись женский пол и индекс массы тела > 25 кг/м^2; афроамериканская этническая принадлежность, наоборот, была фактором менее эффективного снижения АД (меньше медианы).

Снижение эффективности комбинаций гипотензивных средств представляет актуальную проблему, обозначаемую как распространение резистентной гипертензии (РГ) [27]. РГ может быть диагностирована при отсутствии гипотензивного эффекта от применения трех препаратов в максимальных дозах, включая диуретик [28]. Уровень распространенности данной патологии варьирует, по данным различных исследований, от 8,3 до 48,5% [29, 30].

Изучение возможных предикторов эффективного применения гипотензивных препаратов является вопросом, ответ на который может дать фармакомета-боломика.

Данные о метаболомных профилях, сопровождающих применение различных классов гипотензивных препаратов, приведены в исследовании E. Altmaier et al. [31]. Для бета-блокаторов было выявлено 11 метаболомных ассоциаций, для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – четыре, для диуретиков – семь. В случае бета-блокаторов была идентифицирована связь с изменением метаболитов (повышение уровня серотонина, снижение уровня свободных жирных кислот), указывающая на побочные эффекты лекарств. Была выявлена ассоциация между приемом ингибиторов АПФ и содержанием дез-аргинин(9)-брадикинина и аспартилфенилаланина.

В 2017 г. T. Hiltunen et al. изучали метаболомные профили, характеризующие применение амлодипина, бисопролола, гидрохлоротиазида и лозартана. Амлодипин ($p < 0,002$), бисопролол ($p < 2 \times 10^{-5}$) и лозартан ($p < 2 \times 10^{-4}$) последовательно снижали уровни циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинов. Прием бисопролола сопровождался тенденцией к снижению уровней ряда средне- и длинноцепочечных жирных кислот ($p < 0,002$). Гидрохлоротиазид имел ассоциацию с повышением уровня мочевой кислоты в плазме ($p = 5 \times 10^{-4}$) и метаболитов цикла мочевины. Снижение как систолического ($p = 0,06$), так и диастолического ($p = 0,04$) артериального давления после приема амлодипина имело связь со снижением гексадекандиоата в плазме [32].

Согласно данным M. Shahin et al., ответ на монотерапию гидрохлоротиазидом был ассоциирован с тринадцатью метаболитами (изменения ДАД и САД): гликолевой, фумаровой, арахидоновой, каприловой, иминодиуксусной кислотами, тригидроксипиразином, додеканоилом, 2,5-дигидрокси-пиразином, 2-гидроксивалериановой кислотой, дигидроабиетиновой кислотой, фитолом, арабинозой, 2-гидроксибутановой кислотой. Наибольшее значение, по мнению авторов, имело изменение метаболизма арахидоновой кислоты [33].

В исследовании D. Campbell et al. была продемонстрирована связь между уровнем гидроксиглутарата и изменением ДАД на фоне приема гидрохлоротиазида (p-значение Холма = 0,00045). Ответ на прием атенолола имел зависимость от этнической принадлежности и был связан с таким метаболитом, как ванилилманделат (p-значение Holm = 0,047) [34].

Оценка метаболомных профилей у пациентов с наличием хорошего ответа на лизиноприл обнаружила снижение 2-оксоглутарата, индол-3-ацетальдегида и повышение содержания инозина, сфингозина, сфингозин-1-фосфата, 9-оксононановой кислоты, бутановой кислоты, гамма-глутамилпутресцина, N-5-метил-глутамина и гамма-глутамил-гамма-аминобутирата [35].

Отличия метаболомных профилей у пациентов, принимавших иАПФ, в сравнении с пациентами с АГ, не принимавшими препаратов данной группы, были выявлены E. Altmaier et al. в 2016 г. Были определены различия в концентрации пяти дипептидов и трех соотношений ди- и олигопептидов между группами пациентов в исследовании, зависевшие от генотипа. Для дипептидов, аспартилфенилаланина и фенилаланилсерина была продемонстрирована значительная ассоциация с уровнем АД [36].

Анализ ассоциации побочных эффектов атенолола с определенными метаболитами был осуществлен в работе L. Weng [37]. Наличие (по сравнению с отсутствием) арахидоноилкарнитина (C20:4) имело значительную ассоциацию с повышением уровня глюкозы ($p = 0,0002$) и было связано со снижением уровня ЛПВП в плазме ($p = 0,017$) и с меньшим снижением АД ($p = 0,006$ для САД; $p = 0,002$ для ДАД).

Расовые отличия в ответе на прием атенолола продемонстрированы в работе W. Wikoff et al. [38]. У белых пациентов ($n = 150$) лечение атенололом приводило к снижению насыщенных (пальмитиновая), мононенасыщенных (олеиновая, пальмитолеиновая) и полиненасыщенных (арахидоновая, линолевая) свободных жирных кислот, а также к снижению на 33% уровня 3-гидроксибутирата. У афроамериканцев ($n = 122$) подобных изменений выявлено не было.

Ответ на прием атенолола и гидрохлоротиазида у белых и черных участников с неосложненной АГ оценивался в исследовании, включавшем измерение 489 метаболитов [39]. У белых пациентов, получавших гидрохлоротиазид, было выявлено увеличение уровня глюконеогенеза, синтеза плазмалогена и метаболизма триптофана (p < 0,05); наиболее значительные изменения были отмечены для восьми метаболитов: мочевой кислоты, рибоновой кислоты, 1-гексадеканола, кинуренина, глицерин-гулогептозы, дигидроабиетиновой кислоты, бегеновой кислоты и глюкозо-1-фосфата, снижение отмечалось для глицина. У черных пациентов, получавших гидрохлоротиазид, было отмечено значительное повышение четырех метаболитов (q < 0,1): мочевой кислоты, пропан-1-2-3-трикарбоксилата, метаболитов 223 865 и 455 836, снижение было отмечено для фитола, метаболитов 428 330, 200 906, 617 225 и фосфоэтаноламина (q < 0,1). 5-метокситриптамин (исходное измерение) обнаружил отрицательную связь с изменением давления в группе белых пациентов, получавших атенолол (q < 0,2). В группе черных пациентов, получавших атенолол, связь была продемонстрирована для семи метаболитов, измеренных на исходном уровне, из них были идентифицированы три, 2,4-диаминомасляная кислота, арабит и О-ацетилсерин. Арахидоновая кислота и метаболит 223 548 (исходное измерение) имели положительную ассоциацию с изменением уровня давления у белых пациентов, получавших гидрохлоротиазид (q < 0,2). Оценка ответа на терапию обнаружила следующие результаты: в группе белых пациентов ответ на атенолол включал изменения в 4 метаболитах (2 известных: 2-оксоглюконовая кислота и мальтоза) (q < 0,05). В группе черных пациентов ответ на атенолол был связан с изменением шести метаболитов, из них четыре идентифицированных (изотреоновая кислота, глюконовая кислота, 4-гидроксипролин и индол-3-ацетат). Ответ на гидрохлоротиазид у белых пациентов не выявил изменений метаболитов. В группе черных пациентов ответ на гидрохлоротиазид выявил один неустановленный метаболит (437 822) [39].

В работе 2017 г. M. Shahin et al. была проанализирована связь между ответом на прием гидрохлоротиазида и метаболитами липидного ряда (белые участники исследования PEAR, n = 40). Результаты обнаружили значительную ассоциацию с изменением метаболических путей сфинголипидов [40].

Данные о фармакометаболомических исследованиях с участием пациентов, страдающих гипертензией, отображены в *табл. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболомный профиль, отличающий пациентов с АГ, включает различные группы соединений. В большинстве метаболомных исследований присутствие АГ сопровождается изменением содержания ряда аминокислот и биогенных аминов [8–15, 17, 19, 21].

Таблица 2. Данные исследований фармакометаболомики у пациентов с артериальной гипертензией

Table 2. Pharmacometabolomics study findings in patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Результат
[31]	Белые пациенты, n = 403	Бета-блокаторы	Повышение концентраций пироглутамина, гомоцитруллина, салицилата и ацилкарнитинов в сыворотке крови. Снижение серотонина, жирных кислот и 3-гидроксибутирата
	Белые пациенты, n = 282	Ингибиторы АПФ	Повышение уровней HWESASXX и дез-аргинин(9)-брадикинина. Снижение уровней фенилаланилфенилаланина и аспартилфенилаланина
	Белые пациенты, n = 375	Диуретики	Повышение уровней псевдоуридина, С-гликозилтриптофана, глутароилкарнитина [C5-DC] и уратов в сыворотке крови
[32]	313 пациентов с гипертензией (мужчины, Финляндия, возраст 35–60 лет)	Амлодипин – 38 проб	Последовательное снижение уровней циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинов. Снижение артериального давления было связано со снижением цистеинилглицина и гексадекандиоата в плазме
		Бисопролол – 41 проба	Снижение уровней средне- и длинноцепочечных жирных кислот (миристолеата, пальмитолеата, олеата, эйкозеноата и линолеата) и фосфата в плазме. Ответ на терапию был связан со снижение уровня фруктозы
		Гидрохлоротиазид – 39 проб	Незначительное повышение уровня карнитина, пропионилкарнитина и бутирилкарнитина в плазме. Увеличение уровня мочевой кислоты, мочевины и цитруллина. Ответ на терапию не выявил связи с изменением метаболитов
		Лозартан – 42 пробы	Последовательное снижение уровней циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинов. Ответ был связан со снижением олеамида и линолеамида
[33]	Белые участники исследования PEAR, n = 228 Белые участники исследования GERA, n = 196	Гидрохлоротиазид	Ответ на гидрохлоротиазид был ассоциирован с 13 метаболитами: гликолевой, фумаровой, арахидоновой, каприловой, иминодиуксусной кислотами, тригидроксипиразином, додеканоилом, 2,5-дигидроксипиразином, 2-гидроксивалериановой кислотой, дигидроабиетиновой кислотой, фитолом, арабинозой, 2-гидроксибутановой кислотой

Таблица 2 (окончание). Данные исследований фармакометаболомики у пациентов с артериальной гипертензией
Table 2 (ending). Pharmacometabolomics study findings in patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Результат
[34]	Участники исследования PEAR	Атенолол	Ответ на гидрохлоротиазид (ДАД) был связан с 2-гидроксиглутаратом (p-значение Холма = 0,00045)
		Гидрохлоротиазид	Ответ на атенолол был связан с ванилилманделатом (p-значение Холма = 0,047), что было отмечено в группе белых пациентов
[35]	Пациенты с гипертензией, n = 45 (группа хорошего ответа на лизиноприл, n = 19, группа отсутствия ответа, n = 26)	Лизиноприл	В группе с хорошим ответом на лизиноприл: снижение 2-оксоглутарата, индол-3-ацетальдегида и повышение содержания инозина, сфингозина, сфингозин-1-фосфата, 9-оксононановой кислоты, бутановой кислоты, гамма-глутамилпутресцина, N-5-метил-глутамина, гамма-глутамил-гамма-аминобутирата
[36]	Пациенты, принимавшие иАПФ (n = 282) Пациенты, не принимавшие гипотензивных средств (n = 1 079)	Ингибиторы АПФ	Аспартил-фенилаланин – значительная положительная связь с ДАД и САД у лиц, не получавших антигипертензивную терапию. Аналогично фенилаланилсерин имел положительную связь с уровнем АД. Существенные ассоциации с однонуклеотидным полиморфизмом в локусе АПФ выявлены в пробах пациентов, не принимавших иАПФ: отрицательная связь показана для аспартилфенилаланина, X14086 (возможно, треонилглутамата), α-глутамилтирозина, фенилаланилсерина и лейцилаланина, для соотношения метаболитов аспартилфенилаланин/HWESASXX, аспартилфенилаланин/X11805 и аспартилфенилаланин/фенилаланиллейцин
[37]	Белые пациенты с гипертензией, n = 224	Атенолол	Риск побочных эффектов был связан с наличием арахидоноилкарнитина (C20: 4) – повышение уровня глюкозы (p = 0,0002), снижение уровня ЛПВП в плазме (p = 0,017)
[38]	Белые пациенты, n = 150; афроамериканцы, n = 122	Атенолол	Жирные кислоты: насыщенные (пальмитиновая), мононенасыщенные (олеиновая, пальмитолеиновая) и полиненасыщенные (арахидоновая, линолевая) – снижение у белых пациентов после лечения, отсутствие изменений у афроамериканцев (p < 0,0005, q < 0,03). 3-гидроксибутират был значительно снижен у белых (на 33%, p < 0,0001, q < 0,0001), но не у афроамериканцев
[39]	128 белых пациентов и 109 афроамериканцев, получавших атенолол; 123 белых пациента и 83 афроамериканца, получавших гидрохлоротиазид	Гидрохлоротиазид	Белые пациенты: изменения 8 метаболитов (мочевая кислота, рибоновая кислота, 1-гексадеканол, кинуренин, глицерин-гулогептоза, дигидроабиетиновая кислота, бегеновая кислота, глюкозо-1-фосфат), значимое снижение глицина. Афроамериканцы: значительное увеличение мочевой кислоты, пропан-1-2-3-трикарбоксилата, метаболитов 223 865, 455 836; значительное снижение фитола, метаболитов 428 330, 200 906, 617 225 и фосфоэтаноламина. Ответ на терапию в группе белых пациентов: не выявлено ассоциации с изменением метаболитов. Ответ на терапию в группе афроамериканцев: связь с неустановленным метаболитом (437 822)
		Атенолол	Высокая корреляция с изменением 8 метаболитов (300 379, 240 264, никотиновая кислота, 239 995, 210 904, 566 053, 210 901 и 516 629). Ответ на терапию в группе белых пациентов: изменения в 4 метаболитах (2 известных: 2-оксоглюконовая кислота и мальтоза). Ответ на терапию в группе афроамериканцев: изменение 6 метаболитов (четыре идентифицированных – изотреоновая кислота, глюконовая кислота, 4-гидроксипролин, индол-3-ацетат)
[40]	Белые участники исследования PEAR, n = 40	Гидрохлоротиазид	Метаболиты сфинголипидов

Корреляция между снижением содержания серных аминокислот в плазме крови и развитием гипертензии была предположена еще в работах, опубликованных в 80 гг. XX в. Концентрации таурина, серина, метионина и треонина в плазме пациентов с гипертонической болезнью были значительно ниже в сравнении с пациентами с нормотензией [41]. Значение аминокислот в регуляции артериального давления подтверждается рядом работ, обнаруживших снижение величин АД на фоне увеличения их поступления в организм. Более высокое потребление тирозина было связано со снижением САД на 2,4 мм рт. ст. (p-тренд = 0,05) [42]. Более высокое потребление аминокислот с разветвленной цепью имело связь со значительно более низким САД (Q5-Q1 = -2,3 мм рт. ст., p-тренд 0,01) [43]. Прием аргинина в дозе 2,5 мг/сут способствовал снижению величины САД примерно на 2 мм рт. ст. [44]. Повышение потребления глутаминовой кислоты (в процентах от общего белка) на 2 стандартных отклонения способствовало снижению ДАД (z-показатель от -2,15 до -3,57) и САД (z-показатель от -2,21 до -3,66) [44]. Расчетные средние различия АД, связанные с более высоким потреблением глицина (на 2 стандартных отклонения) (0,71 г/24 ч), имели более выраженную ассоциацию у представителей западных стран в сравнении с Востоком [45]. Отношение шансов для гипертензии в самом высоком квартиле по сравнению с нижним для отношения «лейцин/треонин» (2,19 против 2,02) составляло 1,46 (1,01–2,12), p-тренд = 0,07 [46]. Коэффициенты регрессии между величиной САД и потреблением общего аргинина, аргинина животного и растительного происхождения составляли 0,01 (p = 0,674), <0,01 (p = 0,931) и 0,02 (p = 0,420) соответственно. Коэффициенты регрессии между величиной ДАД и потреблением общего, животного и растительного аргинина составили <0,01 (p = 0,746), 0,01 (p = 0,831) и <0,03 (p = 0,195) соответственно [47]. Значение аргинина в развитии АГ может быть связано с тем, что он способствует увеличению биодоступности NO [48]. Аналогичная роль наблюдается у цитруллина, т. к. он может служить предшественником аргинина [49]. Роль таурина обусловлена его антигипертензивными свойствами, включающими регулирование NO и H2S, ренин-ангиотензиновой системы, окислительного стресса и симпатической активности [50]. Цистеин принимает участие в регуляции продукции эндогенного H_2S, таким образом, внося вклад в реализацию антигипертензивных механизмов [51]. Значение глицина может быть связано с его участием в синтезе глутатиона, участника антиоксидантных реакций организма [52].

Ряд работ продемонстрировал изменения метаболизма жирных кислот и родственных соединений у пациентов с АГ [16, 18—20]. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают кардиопротекторным эффектом, частично реализующимся за счет снижения артериального давления [53]. Прием высоких доз ω-3 ПНЖК (≥3 г/сут) способствует снижению артериального давления, особенно систолического, у пожилых людей и лиц с гипертонией [54]. Продемонстрирована способность ПНЖК улучшать сосудистую функцию, что способствует снижению АД [55]. Метаанализ 70 исследований обнаружил, что по сравнению с плацебо прием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот способствовал снижению САД (–1,52 мм рт. ст.; 95% ДИ: -2,25 до –0,79) и ДАД (-0,99 мм рт. ст.; 95% ДИ: -1,54 до -0,44). Максимальная эффективность была обнаружена среди пациентов с АГ, не получавших лечения (САД = -4,51 мм рт. ст., 95% ДИ: -6,12 до -2,83; ДАД = -3,05 мм рт. ст.; 95% ДИ: -4,35 до -1,74) [56].

Изменение метаболизма лизофосфатидилхолинов имеет связь с развитием раннего сосудистого старения, что, в свою очередь, предполагает их активную роль в развитии АГ. Анализ маркеров раннего сосудистого старения позволил определить 4 метаболита: лизофосфатидилхолин (18:2), лизофосфадитилхолин (16:0), лизофосфатидилхолин (18:0) и лизофосфатидилхолин (18:1) [57].

Сфингомиелины могут оказывать влияние на тонус сосудов, принимая участие в регуляции уровня АД [58]. Метаболит сфингомиелинов, сфингозин-1-фосфат идентифицирован в качестве вазоконстриктора [59].

Изменение метаболизма половых стероидов у пациентов с АГ было продемонстрировано в работе Y. Zheng 2013 г. [22]. Известно, что исходный уровень эстрадиола в сыворотке, уровень общего и доступного тестостерона, дегидроэпиандростерона имеют положительную ассоциацию с риском развития АГ. Глобулин, связывающий половые гормоны, был обратно пропорционален риску развития гипертензии [60]. Исследования продемонстрировали в случае эстрадиола присутствие вазодилатационных свойств [61]. В целом эстрогены вызывают эндотелий-зависимое расслабление сосудов, связанное с оксидом азота и простациклином [62]. Тем не менее влияние эстрогенов на уровень АД является достаточно противоречивым, что может быть связано с их способностью принимать участие в реализации механизмов инсулинорезистентности. Обзор результатов проспективных обсервационных исследований с участием мужчин (17 исследований) и женщин (8 исследований) показал либо отсутствие связи, либо связь более низких уровней тестостерона или дигидротестостерона с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин. Более высокие уровни эстрадиола были связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [63]. Эти результаты могут быть связаны с потенциальной способность эстрогенов опосредовать инсулинорезистентность.

Фармакометаболомика позволяет прогнозировать ответ на применение лекарственных препаратов. У пациентов с АГ исследования в данной области обнаруживают данные о маркерах ответа на прием бета-блокаторов (атенолол, бисопролол), диуретиков (гидрохлоротиазида) и ингибиторов АПФ. Терапия атенололом характеризовалась в большей степени снижением уровней жирных кислот [38]. Сравнительные данные по ответу на терапию препаратами – представителями основных классов гипотензивных препаратов (бета-блокаторы, дигидропиридины, тиазидные диуретики и сартаны) обнаружили во мно-

гих случаях снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов [32]. Роль ацилкарнитинов в развитии процессов, способствующих повышению АД, связаны с возрастными изменениями. Ацилкарнитины переносят жирные кислоты в митохондрии и участвуют в реакциях β-окисления и энергетического метаболизма. Снижение митохондриальной активности сопровождается ростом содержания ацилкарнитинов в плазме, что приводит к интенсификации передачи провоспалительных сигналов. Данные процессы связаны с прогрессией возрастных заболеваний. Результаты исследований демонстрируют, что содержание длинноцепочечных и высокодлинноцепочечных ацилкарнитинов увеличивается с возрастом, при этом содержание ацилкарнитинов с нечетной цепью с возрастом уменьшается. Также были выявлены гендерные различия: эйкозадиеноилкарнитин в большей степени изменялся с возрастом у мужчин, а гидроксистеароилкарнитин – у женщин [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные о метаболомных профилях различных групп пациентов с АГ имеют высокую прогностическую ценность в преклинической диагностике и оценке рисков развития АГ. Большинство исследований в качестве маркеров АГ включает изменение уровней аминокислот. Преимущественное снижение было продемонстрировано для содержания в плазме крови валина, аланина, L-метионина, глицина, р-гидроксифенилаланина, метилгистидина, октаноилкарнитина, треонина, пироглутамата, пролина, 1-метилгистидина, серина, изолейцина, триптофана, метионина, отношений «глицин/аланин», «фенилаланин/тирозин». Исключением стали результаты работ, где было продемонстрировано преимущественное повышение уровней аминокислот в женской популяции [20, 22]. На втором месте по частоте определения в опубликованных работах стоят в качестве маркеров АГ жирные кислоты и родственные им соединения [18–20]. Нарушение путей метаболизма липидов и карнитинов также обладает значением в генезе АГ, и, согласно опубликованным данным, эти соединения могут быть использованы в качестве потенциальных маркеров АГ [10, 16].

Исследования фармакометаболомики позволяют определить прогностические маркеры эффективности гипотензивной терапии. Доступны данные, посвященные маркерам ответа на применение диуретиков (гидрохлоротиазида), бета-адреноблокаторов, иАПФ, сартанов. Активное развитие исследований метаболомики и фармакометаболомики будет способствовать созданию уникальной базы данных метаболитов-маркеров, углубленный анализ которой может способствовать созданию эффективных инструментов персонифицированного подхода к ведению пациентов с АГ.

Поступила / Received 23.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021
Принята в печать / Accepted 09.09.2021

Список литературы / References

1. Fuchs F.D., Whelton P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285–292. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
2. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L. Berlowitz D.R., Cífková R., Dominiczak A.F. et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14.
3. Lu Y.T., Fan P., Zhang D., Zhang Y., Meng X., Zhang Q.Y. et al. Overview of Monogenic Forms of Hypertension Combined With Hypokalemia. *Front Pediatr*. 2021;8:543309. https://doi.org/10.3389/fped.2020.543309.
4. Schrover I.M., Dorresteijn J.A. N., Smits J.E., Danser A.H. J., Visseren F.L. J., Spiering W. Identifying treatment response to antihypertensives in patients with obesity-related hypertension. *Clin Hypertens*. 2017;23:20. https://doi.org/10.1186/s40885-017-0077-x.
5. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world. *New Horiz Transl Med*. 2017;3(6):294–305. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094062.
6. Kaddurah-Daouk R., Kristal B.S., Weinshilboum R.M. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:653–683. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715.
7. Currie G., Delles C. The Future of "Omics" in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2017;33(5):601–610. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.11.023.
8. Zhong L., Zhang J.P., Nuermaimaiti A.G., Yunusi K.X. Study on plasmatic metabolomics of Uygur patients with essential hypertension based on nuclear magnetic resonance technique. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3673–3680. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535139.
9. Zhao H., Liu Y., Li Z., Song Y., Cai X,. Liu Y. et al. Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS. *Clin Chim Acta*. 2018;486:192–198. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.006.
10. Bai Q., Peng B., Wu X., Cao Y., Sun X., Hong M. et al. Metabolomic study for essential hypertension patients based on dried blood spot mass spectrometry approach. *IUBMB Life*. 2018;70(8):777–785. https://doi.org/10.1002/iub.1885.
11. Yang M., Yu Z., Deng S., Chen X., Chen L., Gu Z. et al. A Targeted Metabolomics MRM-MS Study on Identifying Potential Hypertension Biomarkers in Human Plasma and Evaluating Acupuncture Effects. *Sci Rep*. 2016;6:25871. https://doi.org/10.1038/srep25871.
12. Chachaj A., Matkowski R., Gröbner G., Szuba A., Dudka I. Metabolomics of Interstitial Fluid, Plasma and Urine in Patients with Arterial Hypertension: New Insights into the Underlying Mechanisms. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):936. https://doi.org/10.3390%2Fdiagnostics10110936.
13. Ameta K., Gupta A., Kumar S., Sethi R., Kumar D., Mahdi A. Essential hypertension: A filtered serum based metabolomics study. *Sci Rep*. 2017;7(1):2153. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02289-9.
14. Dietrich S., Floegel A., Weikert C., Prehn C., Adamski J., Pischon T. et al. Identification of Serum Metabolites Associated With Incident Hypertension in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Hypertension*. 2016;68(2):471–477. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07292.
15. Hao Y., Wang Y., Xi L., Li G., Zhao F., Qi Y. et al. A Nested Case-Control Study of Association between Metabolome and Hypertension Risk. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7646979. https://doi.org/10.1155/2016/7646979.
16. Kulkarni H., Meikle P.J., Mamtani M., Weir J.M., Barlow C.K., Jowett J.B. et al. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621–626. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01396.
17. Wang L., Hou E., Wang L., Wangd Y., Yange L., Zheng X. et al. Reconstruction and analysis of correlation networks based on GC-MS metabolomics data for young hypertensive men. *Anal Chim Acta*. 2015;854:95–105. https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.11.009.
18. Lin Y.T., Salihovic S., Fall T., Hammar U., Ingelsson E., Ärnlöv J. et al. Global Plasma Metabolomics to Identify Potential Biomarkers of Blood Pressure Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):e227-e237. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314356.
19. Goïta Y., Chao de la Barca J.M., Keïta A., Diarra M., Dembélé K., Chabrun F. et al. Sexual Dimorphism of Metabolomic Profile in Arterial Hypertension. *Sci Rep*. 2020;10(1):7517. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64329-1.
20. Menni C., Graham D., Kastenmüller G., Alharbi N.H., Alsanosi S.M., McBride M. et al. Metabolomic identification of a novel pathway of blood pressure

regulation involving hexadecanedioate. *Hypertension*. 2015;66(2):422–429. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05544.
21. Mels C.M., Delles C., Louw R., Schutte A.E. Central systolic pressure and a nonessential amino acid metabolomics profile: the African Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease and Hypertension. *J Hypertens*. 2019;37(6):1157–1166. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002040.
22. Zheng Y., Yu B., Alexander D., Mosley T.H., Heiss G., Nettleton J.A., Boerwinkle E. Metabolomics and incident hypertension among blacks: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2013;62(2):398–403. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01166.
23. Deventer C.A., Lindeque J.Z., van Rensburg PJ., Malan L., van der Westhuizen F.H., Louw R. Use of metabolomics to elucidate the metabolic perturbation associated with hypertension in a black South African male cohort: the SABPA study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(2):104–114. https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.11.007.
24. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
25. Materson B.J. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med*. 2007;120(4);1 Suppl.:10–20. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.02.003.
26. Paz M.A., de-La-Sierra A., Sáez M., Barceló M.A., Rodríguez J.J., Castro S. et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071. https://doi.org/10.1097/md.0000000000004071.
27. Pathan M.K., Cohen D.L. Resistant Hypertension: Where are We Now and Where Do We Go from Here? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:83–93. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801854.
28. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084.
29. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–1058. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189.
30. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R.; ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004–2013. https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834a8a42.
31. Altmaier E., Fobo G., Heier M., Thorand B., Meisinger C., Römisch-Margl W. et al. Metabolomics approach reveals effects of antihypertensives and lipid-lowering drugs on the human metabolism. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(5):325–336. https://doi.org/10.1007%2Fs10654-014-9910-7.
32. Hiltunen T.P., Rimpelä J.M., Mohney R.P., Stirdivant S.M., Kontula K.K. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187729. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187729.
33. Shahin M.H., Gong Y., McDonough C. W., Rotroff D., Beitelshees A., Garrett T. et al. A Genetic Response Score for Hydrochlorothiazide Use: Insights From Genomics and Metabolomics Integration. *Hypertension*. 2016;68(3):621–629. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07328.
34. Campbell D., Aman A., Iniesta R., Menni C., Gong Y., Cooper-DeHoff R. et al. Pharmaco-metabolomics of blood pressure response to beta-blockers and diuretics. *J Hypertens*. 2018;36:e124-e125. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000539324.49196.87.
35. Sonn B.J., Saben J.L., McWilliams G., Shelton S., Flaten H., D'Alessandro A., Monte A. Predicting response to lisinopril in treating hypertension: a pilot study. *Metabolomics*. 2019;15(10):133. https://doi.org/10.1007/s11306-019-1601-7.
36. Altmaier E., Menni C., Heier M., Meisinger C., Thorand B., Quell J. et al. The Pharmacogenetic Footprint of ACE Inhibition: A Population-Based Metabolomics Study. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153163. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153163.
37. Weng L., Gong Y., Culver J., Gardell S., Petucci C., Morse A. et al. Presence of arachidonoyl-carnitine is associated with adverse cardiometabolic responses in hypertensive patients treated with atenolol. *Metabolomics*. 2016;12(10):160. https://doi.org/10.1007/s11306-016-1098-2.
38. Wikoff W.R., Frye R.F., Zhu H., Gong Y., Boyle S., Churchill E. et al.; Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics reveals racial differences in response to atenolol treatment. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57639. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057639.
39. Rotroff D.M., Shahin M.H., Gurley S.B., Zhu H., Motsinger-Reif A., Meisner M. et al. Pharmacometabolomic Assessments of Atenolol and Hydrochlorothiazide Treatment Reveal Novel Drug Response Phenotypes. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(11):669–679. https://doi.org/10.1002/psp4.12017.
40. Shahin M.H., Gong Y., Frye R.F., Rotroff D., Beitelshees A., Baillie R. et al. Sphingolipid Metabolic Pathway Impacts Thiazide Diuretics Blood Pressure Response: Insights From Genomics, Metabolomics, and Lipidomics. *J Am Heart Assoc*. 2017;7(1):e006656. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006656.
41. Ogawa M., Takahara A., Ishijima M., Tazaki S. Decrease of plasma sulfur amino acids in essential hypertension. *Jpn Circ J*. 1985;49(12):1217–1224. https://doi.org/10.1253/jcj.49.1217.
42. Altorf-van der Kuil W., Engberink M.F., De Neve M., van Rooij F.J., Hofman A., van't Veer P. et al. Dietary amino acids and the risk of hypertension in a Dutch older population: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):403–410. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038737.
43. Jennings A., MacGregor A., Pallister T., Spector T., Cassidy A. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. *Int J Cardiol*. 2016;223:992–998. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.307.
44. Oomen C.M., van Erk M.J., Feskens E.J., Kok F.J., Kromhout D. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2134–2139. https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2134.
45. Stamler J., Brown I.J., Daviglus M.L., Chan Q., Kesteloot H., Ueshima H. et al. INTERMAP Research Group. Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: The INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure) *Circulation*. 2009;120(3):221–228. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839241.
46. Teymoori F., Asghari G., Mirmiran P., Azizi F. High dietary intake of aromatic amino acids increases risk of hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(1):25–33. https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.004.
47. Venho B., Voutilainen S., Valkonen V.P., Virtanen J., Lakka T.A., Rissanen T.H. et al. Arginine intake, blood pressure, and the incidence of acute coronary events in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):359–364. https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.359.
48. Luiking Y.C., Ten Have G.A., Wolfe R.R., Deutz N.E. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1177-1189. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00284.2012.
49. Cynober L., Moinard C., De Bandt J.P. The 2009 ESPEN Sir David Cuthbertson. Citrulline: a new major signaling molecule or just another player in the pharmaconutrition game? *Clin Nutr*. 2010;29(5):545–551. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.07.006.
50. Hsu C.N., Tain Y.L. Amino Acids and Developmental Origins of Hypertension. *Nutrients*. 2020;12(6):1763. https://doi.org/10.3390%2Fnu12061763.
51. Hsu C.N., Tain Y.L. Hydrogen Sulfide in Hypertension and Kidney Disease of Developmental Origins. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1438. https://doi.org/10.3390/ijms19051438.
52. McCarty M. F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Dietary Glycine Is Rate-Limiting for Glutathione Synthesis and May Have Broad Potential for Health Protection. *Ochsner J*. 2018;18(1):81–87. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559876.
53. Cicero A.F., Derosa G., Di Gregori V., Bove M., Gaddi A.V., Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(2):137–144. https://doi.org/10.3109/10641960903254448.
54. Cabo J., Alonso R., Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr*. 2012;107(2 Suppl.):195–200. https://doi.org/10.1017/s0007114512001584.
55. Colussi G., Catena C., Novello M., Bertin N., Sechi L.A. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):191–200. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.011.
56. Miller P.E., Van Elswyk M., Alexander D.D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27(7):885–896. https://doi.org/10.1093/ajh/hpu024.
57. Polonis K., Wawrzyniak R., Daghir-Wojtkowiak E., Szyndler A., Chrostowska M., Melander O. et al. Metabolomic Signature of Early Vascular Aging (EVA) in Hypertension. *Front Mol Biosci*. 2020;7:12. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00012.
58. Li H., Junk P., Huwiler A., Burkhardt C., Wallerath T., Pfeilschifter J., Förstermann U. Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;106(17):2250–2256. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035650.05921.50.
59. Guan Z., Singletary S.T., Cook A.K., Hobbs J.L., Pollock J.S., Inscho E.W. Sphingosine-1-phosphate evokes unique segment-specific vasoconstriction of the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1774–1785. https://doi.org/10.1681/ASN.2013060656.
60. Wang L., Szklo M., Folsom A.R., Cook N.R., Gapstur S.M., Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):228–234. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005.

61. Caulin-Glaser T., García-Cardeña G., Sarrel P., Sessa W.C., Bender J.R. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca2+ mobilization. *Circ Res.* 1997;81(5):885–892. https://doi.org/10.1161/01.res.81.5.885.
62. Qiao X., McConnell K. R., Khalil R.A. Sex steroids and vascular responses in hypertension and aging. *Gend Med*. 2008;5(1 Suppl.):46–64. https://doi.org/10.1016/j.genm.2008.03.006.
63. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D., Lisabeth L., Redberg R.F., Safford M.M. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(3):252–260. https://doi.org/10.2174/1573403x1103150515110749.
64. Jarrell Z.R., Smith M.R., Hu X., Orr M., Liu K., Quyyumi A. et al. Plasma acylcarnitine levels increase with healthy aging. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13555-13570. https://doi.org/10.18632/aging.103462.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель главного врача, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; butranova-oi@rudn.ru

Гришин Михаил Александрович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; 1042200212@rudn.university

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; the Moscow City Health Department; 10, Pistzovaya St., Moscow, 127015, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Mikhail A. Grishin, Postgraduate Student of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia;1042200212@rudn.university