

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.12-008.331

Шерстнев В.В.<sup>1</sup>, Грудень М.А.<sup>1</sup>, Сенько О.В.<sup>2</sup>, Кузнецова А.В.<sup>3</sup>, Карлина В.П.<sup>4</sup>, Рыжов В.М.<sup>4</sup>

## Гендерные особенности содержания в сыворотке крови молекулярных маркеров артериальной гипертензии при развитии предгипертонии

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина», 125315, г. Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

<sup>2</sup>Вычислительный центр имени А.А. Дородницына РАН Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, 119333, г. Москва, Россия, ул. Вавилова, д. 40;

<sup>3</sup>ФГБНУ Институт биохимической физики РАН имени Н.М. Эмануэля РАН, 19334, г. Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4;

<sup>4</sup>ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 170» Федерального медико-биологического агентства, 141070, г. Королёв, Россия, «Подлипки», ул. Ленина, д. 2

**Цель исследования** – изучение гендерных особенностей содержания в сыворотке крови молекулярных маркеров артериальной гипертензии у мужчин и женщин с «оптимальным» артериальным давлением и предгипертонией.

**Методика.** Обследовано 115 лиц мужского ( $n=49$ ) и женского пола ( $n=66$ ) в возрасте 48-49 лет с «оптимальным» давлением, ( $AD \leq 120/80$  мм рт. ст.,  $n=63$ ), и предгипертонией ( $AD 120-139/80-89$  мм рт. ст.,  $n=52$ ). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием оригинальных и коммерческих тест-систем в сыворотке крови определяли содержание биомаркеров: пептидов, ангиотензина II, HLDF24, белков S100b, эндотелина и аутоантител к ним, а также васкулоэндотелиального фактора роста сосудов. Методами математического анализа проведено сравнение содержания биомаркеров у мужчин и женщин с «оптимальным» АД и предгипертонией.

**Результаты.** В сыворотке крови мужчин и женщин с «оптимальным» АД и предгипертонией обнаружены статистически значимые различия в содержании ряда молекулярных маркеров. У мужчин с предгипертонией по сравнению с лицами мужского пола, имеющими «оптимальное» АД, документировано значимое повышение содержания эндотелина и титров аутоантител к белку S100b. Вместе с тем, у женщин с предгипертонией выявлено статистически значимое снижение содержания ангиотензина II. Как у мужчин, так и у женщин в сыворотке крови обнаружено статистически высоко значимое снижение уровня пептида HLOF24 при предгипертонии по сравнению с лицами, имеющими «оптимальное» АД.

**Заключение.** Документированные гендерные особенности содержания биомаркеров в крови отражают, по-видимому, ключевые молекулярные события при развитии предгипертонии у мужчин и женщин в исследованной возрастной когорте. Полученные результаты представляют интерес для понимания патогенеза предгипертонии и разработки методов её персонализированной коррекции.

**Ключевые слова:** биомаркеры; предгипертония; «оптимальное» артериальное давление; гендерные различия.

**Для цитирования:** Шерстнев В.В., Грудень М.А., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Карлина В.П., Рыжов В.М. Гендерные особенности содержания в сыворотке крови молекулярных маркеров артериальной гипертензии при развитии предгипертонии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 62(4):32-38.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.04.32-38

**Для корреспонденции:** Шерстнев Владимир Вячеславович, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. лаб. ФГБНУ НИИ НФ им. П.К. Анохина, e-mail: sherstnev.vv@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке РФФИ (ОГН), проект № 17-06-00707.

**Поступила** 09.07.2019

Sherstnev V.V.<sup>1</sup>, Gruden M.A.<sup>1</sup>, Senko O.V.<sup>2</sup>, Kuznetsova A.V.<sup>3</sup>, Karlina V.P.<sup>4</sup>, Ryzhov V.M.<sup>4</sup>

## Gender-related features of serum levels of molecular markers for arterial hypertension during development of prehypertension

<sup>1</sup>P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;

<sup>2</sup>A.A. Dorodnitsyn Computing Center at the Informatics and Management Federal Research Center, Vavilova Str. 40, Moscow 119333, Russia;

<sup>3</sup>N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Kosygina Str. 4, Moscow 119334, Russia;

<sup>4</sup>Health and Medical Unit No. 170 of the Federal Medical and Biological Agency, Lenina Str. 2, Podlipki, Korolev 141070, Russia

The aim of the study was to investigate features of the content of serum molecular markers for arterial hypertension in men and women with "optimal" blood pressure (BP) and prehypertension.

**Methods.** The study evaluated 115 males (n = 49) and females (n = 66) aged  $47.6 \pm 0.7$  with an "optimal" BP (120/80 mm Hg, n = 63) and prehypertension (120-139 / 80-89 mm Hg, n = 52). Serum concentrations of biomarkers, including peptides, angiotensin II, HLD24, S100b protein, endothelin, and respective autoantibodies, and vascular endothelial vascular growth factor, were measured using ELISA with original and commercial kits. Serum concentrations of biomarkers were compared in men and women with "optimal" BP and prehypertensive subjects using mathematical analysis.

**Results.** Serum concentrations of some molecular markers were significantly different in men and women with "optimal" BP and prehypertension. Endothelin levels and autoantibody titers to S100b were higher for men with prehypertension than with "optimal" BP. Furthermore, prehypertensive women had a significantly lower level of angiotensin II. However, both prehypertensive men and women had highly significant decreases in the level of HLD24 compared to individuals with "optimal" BP.

**Conclusion.** The observed gender features of biomarker levels apparently reflect key molecular events during the development of prehypertension in men and women of the studied age cohort. The study results are of interest for understanding pathogenetic mechanisms of prehypertension and for development of methods for its individualized correction.

**Keywords:** biomarkers, prehypertension, «optimal» blood pressure, gender differences.

**For citation:** Шерстнев В.В., Грудень М.А., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Карлина В.П., Рыжов В.М. Гендерные особенности содержания в сыворотке крови молекулярных маркеров артериальной гипертензии при развитии предгипертензии. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 32-38. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.04.32-38

**For correspondence:** *Sherstnev Vladimir Vyacheslavovich*, MD, professor, chief researcher, Head of functional neurochemistry laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution «P.K. Anochin Research Institute of normal physiology»; 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russian Federation, E-mail: sherstnev.vv@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, Department of Humanities and Social Sciences. Grant N17-06-00707

**Received** 09.07.2019

## Введение

Поиск и изучение диагностических и прогностических молекулярных маркеров предгипертензии (ПГ) является актуальным и перспективным направлением современной стратегии профилактики артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основанной на персонализированной предикции заболевания [1, 2].

Лица с артериальным давлением (АД) в диапазоне 120-139/80-89 мм рт. ст. (ПГ) составляет от 20 до 50% от общего числа населения в различных странах с отчетливой тенденцией к постоянному росту и омоложению контингента. Риски развития АГ и ССЗ, а также увеличение числа летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ПГ значимо выше по сравнению с лицами, имеющими оптимальное АД (менее 120/80 мм рт. ст.) [3-5].

В развитии и течении ПГ у мужчин и женщин имеются определенные различия. Доказано, что распространенность ПГ среди мужчин существенно более высокая, по сравнению с женщинами. Мужчины с ПГ имеют большее количество факторов риска ССЗ и более молодой возраст, чем женщины с ПГ. Однако у

женщин с ПГ в периоде постменопаузы отмечается более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. Мужчины и женщины с ПГ характеризуются также качественными различиями факторов риска, в частности, у женщин преобладают «метаболические» детерминанты развития ПГ [6-8].

В исследовании, проведенном нами ранее, было документировано, что развитие ПГ у женщин по сравнению с мужчинами характеризуется более выраженными изменениями структуры взаимосвязей между показателями факторов риска ССЗ. В сыворотке крови у мужчин и женщин с различными категориями АД обнаружены различия в содержании ряда молекулярных маркеров — участников ключевых молекулярных процессов регуляции физиологических систем поддержания оптимального уровня АД [9, 10].

Таким образом, изучение гендерных особенностей биомаркеров АГ при формировании ПГ представляется актуальным как для понимания патогенеза предгипертензии, так и для разработки методов молекулярной предикции АГ и ССЗ.

Цель исследования – изучение гендерных особенностей содержания в сыворотке крови молекулярных маркеров артериальной гипертензии у мужчин и женщин с «оптимальным» артериальным давлением и предгипертензией.

**Методика**

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, «Рекомендациями для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» Всемирной медицинской ассоциации и одобрено комиссией по этике ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина». У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведено обследование 115 человек (49 мужчин и 66 женщин), в возрасте 47 – 48 лет, находящихся на диспансерном наблюдении. Были сформированы группы лиц с «оптимальным АД» (АД < 120/80 мм рт. ст., 27 мужчин и 36 женщин) и с ПГ (АД 120/80–139/89 мм рт. ст., 22 мужчины и 30 женщин), что соответствует категориям «нормальное АД» и «высокое АД» согласно Российской классификации [11].

В сыворотке крови обследуемых определяли содержание следующих молекулярных факторов: ангиотензина II (АнгII), пептида HLDF24 (HLDF24), эндотелина-1 (ЭТ), белка S100b (S100b), уровень аутоантител (АТ) к АнгII (АТАнгII), к HLDF24 (АТHLDF24), к ЭТ (АТЭТ) и к белку S100b (АТС100b), а также содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Указанные факторы могут рассматриваться в качестве биомаркеров АГ [9].

Содержание HLDF24 (нг/мл), S100b (нг/мл) и уровень АТ к ним, выраженный в титрах, определяли методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [10, 12]. Концентрацию АнгII (пг/мл), ЭТ (пМ/мл), и VEGF (пг/мл) определяли методом конкурентного ИФА с использованием коммерческих наборов (RayBiotech Inc., Biomedica). Титры АТ к АнгII и ЭТ выявляли с помощью ИФА, используя синтетический конъюгат АнгII с БСА и очищенный препарат ЭТ (Sigma, USA). Клинические и лабораторные исследования были выполнены в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии [11].

Статистический анализ результатов проводили по алгоритму пакета программ «Statistica, версия 8» с оценкой статистической значимости различий между группами с помощью критерия Стьюдента. Для сравнительного изучения межгрупповых различий использовали оригинальный метод оптимальных достоверных разбиений (ОРД) с оценкой значимости по каждому из показателей с помощью рандомизированного перестановочного теста [13]. Критическое значение уровня гипотез принималось равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

Сравнительный анализ данных показал, что мужчины с «оптимальным» АД по сравнению с лицами мужского пола с ПГ характеризуются статистически высоко значимым ( $p < 0,0001$ ) снижением содержания в сыворотке крови HLDF24, существенным возрастанием концентрации ЭТ ( $p = 0,05$ ) и титров АТС100b ( $p = 0,02$ ) (табл. 1). Полученные факты подтверждают

Таблица 1

**Сравнение средних значений содержания молекулярных факторов в сыворотке крови у мужчин с «оптимальным» давлением и предгипертензией**

Молекулярный фактор	Группы обследованных лиц		Критерий Стьюдента
	«Оптимальное» давление	Предгипертензия	
S100b, нг/мл	104,3±51,9	84,4±29,7	0,2
Ангиотензин II, пг/мл	16,8±10,4	23,8±22,6	0,24
Эндотелин1, пМ/л	0,159±0,205	1,31±2,8	0,05
VEGF, пг/мл	680,0±574,1	548,8±375,8	0,46
HLDF24, нг/мл	108,0±15,25	57,9±8,85	<0.0001
Антитела к S100b, титр	1: 193,1±1: 204,7	1: 371,4±1: 304,8	0,02
Антитела к ангиотензину II, титр	1: 605,2±1: 722,0	1:488,1 ± 1:737,9	0,58
Антитела к эндотелину, титр	1: 210,3 ±1: 737,9	1: 192,9±1: 266,1	0,84
Антитела к HLDF24, титр	1: 169±1: 313,2	1: 138,1±1: 171,7	0,69

результаты анализа, выполненного с использованием метода ОРД. У мужчин с ПГ документировано на высоком уровне значимости ( $p < 0,0003$ ) снижение концентрации HLDF24, статистически значимое увеличение содержания ЭТ ( $p < 0,02$ ) и тенденцию ( $p < 0,07$ ) к росту титров АТS100b по сравнению с мужчинами, имеющими «оптимальное» АД (табл. 2).

Сравнительный анализ показал, что женщины с ПГ, в отличие от женщин с «оптимальным» АД, характеризуются высокосignificantным ( $p < 0,0001$ ) снижением содержания в сыворотке крови пептида HLDF24 (табл. 3). Метод ОРД выявил у женщин с ПГ, не только статистически значимое ( $p < 0,003$ ) снижение содержания HLDF24, но и значимое ( $p < 0,02$ ) уменьшение концентрации АнгII (табл. 4). Статистически значимых раз-

личий содержания других молекулярных факторов у мужчин и женщин обнаружено не было (табл. 1–4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о гендерных особенностях содержания молекулярных маркеров АГ в сыворотке крови лиц с ПГ и «оптимальном» АД. У мужчин с ПГ по сравнению с лицами мужского пола, имеющими «оптимальное» АД, статистически значимо повышены титры АТS100b и содержание ЭТ. Тогда как у женщин с ПГ, в отличие от женщин с «оптимальным» АД – статистически значимо снижен уровень АнгII. При этом у мужчин и женщин с ПГ документировано высокосignificantное снижение концентрации HLDF24 по сравнению с лицами с «оптимальным» АД.

Обнаруженные гендерные особенности содержания биомаркеров АГ у лиц с ПГ выявляют наиболее

Таблица 2

**Сравнение средних значений концентрации молекулярных факторов и уровень антител к ним в группе женщин с «оптимальным» давлением и предгипертонией**

Молекулярный фактор	Группы обследованных лиц		Критерий Стьюдента
	«Оптимальное» давление	Предгипертония	
S100b,нг	102,3±82,4	83,9±29,7	0,2
Ангиотензин II, пг/мл	16,8±10,4	23,8±22,6	0,24
Эндотелин, пМ/л	0,159±0,205	1,31±2,8	0,08
VEGF, пг/мл	680,0±574,1	548,8±375,8	0,46
HLDF24, нг/мл	108,0±15,25	57,9±8,85	<0.0001
Антитела к S100b, титр	1: 193,1±1: 204,7	1: 371,4±1: 304,8	0,017
Антитела к ангиотензину II, титр	1: 605,2±1: 722,0	1: 488,1 ± 1: 737,9	0,58
Антитела к эндотелину, титр	1: 210,3 ±1: 737,9	1: 192,9±1: 266,1	0,84
Антитела к HLDF24, титр	1: 169±1: 313,2	1: 138,1±1: 171,7	0,69

Таблица 3

**Сравнение средних значений содержания молекулярных факторов в сыворотке крови у женщин с «оптимальным» давлением и предгипертонией**

Молекулярный фактор	Группы обследованных лиц		Критерий Стьюдента
	«Оптимальное» давление	Предгипертония	
S100b,нг	102,3±82,4	83,9±29,7	0,30
Ангиотензин II, пг/мл	37,1±64,3	22,4±19,17	0,30
Эндотелин, пМ/л	0,82±1,64	0,77±2,06	0,92
VEGF, пг/мл	569,8±447,1	546,2±363,2	0,84
HLDF24, нг/мл	102,1±11,54	61,9±10,58	<0.0001
Антитела к S100b, титр	302,6±542,76	374,1±643,3	0,63
Антитела к ангиотензину II, титр	288,2±576,2	506,9±805,6	0,21
Антитела к эндотелину, титр	105,3±97,8	105,2±72,4	0,99
Антитела к HLDF24, титр	305,3±581,2	163,8±285,6	0,24

Таблица 4

Результаты одномерного анализа с использованием метода ОДР содержания молекулярных факторов в сыворотке крови у женщин с «оптимальным» давлением (ОП) и предгипертонией (ПГ)

Молекулярный фактор	Граница	Ниже границы		Выше границы		F	p <
		ОД	ПГ	ОД	ПГ		
S100b, нг/мл	116,65	25	22	7	1	3,25	0,52
Ангиотензин II, пг/мл	8,58	0	6	32	17	9,5	0,02
Эндотелин1, пМ/л	0,085	3	6	29	17	2,68	0,8
VEGF, пг/мл	155,85	5	0	27	23	3,88	0,54
HLDF24, нг/мл	86	0	23	32	0	54	0.0003
Антитела к S100b, титр	1200	37	27	1	2	0,689	1,0
Антитела к ангиотензину II, титр	350	31	17	7	12	4,2	0,15
Антитела к эндотелину, титр	75	21	10	17	19	2,81	0,32
Антитела к HLDF24, титр	600	32	28	6	1	2,64	0,36

важные звенья патогенеза гипертензии на молекулярном уровне у мужчин и женщин. Развитие ПГ и её трансформацию в АГ связывают, в настоящее время, с нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальной дисфункцией, процессами воспаления, атеросклерозом и аутоиммунными реакциями [14-16].

Представленные данные позволяют полагать, что у мужчин детерминантой формирования ПГ является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся преобладанием вазоконстрикторных факторов по сравнению с вазодилататорами. Эндотелин I, повышенное содержание которого зарегистрировано у мужчин с ПГ, является наиболее мощным эндогенным вазоконстриктором. Повышенный уровень ATS100b, выявленный у мужчин с ПГ, свидетельствует о нарушении эндотелия церебральных сосудов гематоэнцефалического барьера, а также развитии иммунного ответа с направленностью к антигенам мозга [17,18].

У женщин преобладающий механизм формирования ПГ связан, по-видимому, с нарушением РААС, о чем свидетельствует статистически значимо сниженный уровень АнгII в сыворотке крови женщин с ПГ по сравнению с пациентками с «оптимальным» давлением. АнгII – один из основных компонентов РААС, он обладает выраженным вазоконстрикторным действием, вовлечен в процессы атерогенеза и воспаления [15,19,20]. Следует отметить, что у женщин с ПГ в перименопаузе характерна прогрессирующая активация РААС. Показано, что менопауза является значимым фактором риска развития ПГ у женщин [21,22].

Нами показано также, что при ПГ как у мужчин, так и у женщин в сыворотке крови определяется высоко значимое снижение содержания HLDF24 по сравнению с лицами, имеющими «оптимальное» АД. Пептид HLDF24, являющийся фрагментом белка HLDF, обладает отчетливой гемодинамической активностью, вызывая при внутривенном введении дозозависимый гипотензивный эффект и рефлекторное повышение частоты сердечных сокращений. В качестве механизмов биологической активности HLDF24 рассматривают возможность пептида снижать образование эндогенного ЭТ, то есть, выступать в роли антагониста эндотелин - превращающего фермента, а также влиять на уровень половых гормонов и вызывать аутоиммунные ответы [23, 24]. Имеющиеся данные о биологической активности и механизмах действия HLDF24, а также документированные нами экспериментальные данные свидетельствуют о возможной роли пептида как фактора межсистемной регуляции АД. Для поддержания оптимального АД необходим определенный уровень концентрации HLDF24 в сыворотке крови. Снижение содержания HLDF24 ниже критического уровня инициирует развитие ПГ. Нами показано, что мужчины и женщины с ПГ имеют близкие значения пограничных показателей содержания HLDF24 в сыворотке крови (77,5 и 86 нг/мл, соответственно).

Таким образом, результаты работы позволяют полагать, что преобладающий механизм формирования ПГ у мужчин, исследованной возрастной когорты, связан с эндотелиальной дисфункцией, тогда как у женщин – с нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

## Литература

1. Itoh H, Kurihara I, Miyashita K2. Organ memory: a key principle for understanding the pathophysiology of hypertension and other non-communicable diseases. *Hypertens Res.* 2018; 41(10): 771-9. doi: 10.1038/s41440-018-0081-x.
2. Itoh H, Hayashi K, Miyashita K. Pre-emptive medicine for hypertension and its prospects. *Hypertens Res.* 2019; 42(3): 301-5. doi: 10.1038/s41440-018-0177-3.
3. Ерина А.М., Ротарь О.П., Орлов А.В., Саинцев В.Н., Шальнова С.А. Деев А.Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия.* 2017; 23(3): 243-52.
4. Egan B.M., Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risky and management strategies. *Nat Rev. Cardiol.* 2015; 12 (5): 289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
5. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, Wu Y, Tang H, Xu D. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2014; 167 (2): 60-168. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.023.
6. Bozorgmanesh M, Ghoreishian H, Mohebi R, Azizi F, Hadaegh F. Sex-specific predictors of the prehypertension-to-hypertension progression: community-based cohort of a West-Asian population. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(8): 956-63. doi: 10.1177/2047487313481757.
7. Hadaegh F, Hashemini M., Abdi H., Khalili D., Bozorgmanesh M., Arshi B., Azizi F. Prehypertension Tsunami: A decade of follow-up of an Iranian adult population. *PLOS One.* 2015; 10 (10): e0139412.
8. Ishikawa Y., Ishikawa J., Ishikawa S., Kayaba K., Nakamura Y., Shimada K. et al. Prevalence and determinants of the prehypertension in the Japanese general population: The Jichi Medical School cohort study. *Hypertens Res.* 2008; 31(7): 1323-30.
9. Sherstnev VV, Gruden' MA, Elistratova EI, Karlina VP, Kuznetsova AV, Ryzhova TV, et al. Molecular markers of arterial hypertension in patients with normotony, pre-hypertension and hypertension. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 158(5): 604-6. doi: 10.1007/s10517-015-2816-x.
10. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Сенько О.В., Карлина В.П., Кузнецова А.В., Рыжов В.М. Гендерные особенности связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и формирования предгипертензии. *Патогенез.* 2018; 16(3): 557-60.
11. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации диагностики и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2015; 10(1): 5-30.
12. Елистратова Е.И., Грудень М.А., Давыдова Т.В., Шерстнев В.В. Особенности иммунобиохимических показателей у пациентов с различными цереброваскулярными заболеваниями гипертонического генеза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011; 3: 25-8.
13. Сенько О.В., Морозов А.М., Кузнецова А.В., Клименко Л.Л. Оценка эффекта множественного тестирования в методе оптимальных достоверных разбиений. *Машинное обучение и анализ данных.* 2018; 2(1): 26-38.
14. Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Актуальные проблемы предгипертензии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 1(1): 338-42.
15. Albarwani S, Al-Siyabi S., Tanira M.O. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options. *World J. Cardiol.* 2014; 26(8):728-43. doi: 10.4330/wjc.v6.i8.728.
16. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens.* 2014; 27(11): 1327-237. doi: 10.1093/ajh/hpu142.
17. Грудень М.А., Шерстнев В.В. Оценка состояния гематоэнцефалического барьера в развитии аутоиммунных реакций к белку S100b в системе предгипертензия/гипертензия. *Научный форум. Сибирь.* 2018; 4(2): 46-9.
18. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-40. doi: 10.1007/5584\_2016\_90.
19. Медведев И. Н., Кумова Т. А., Гамолина О. В. Роль ренин-ангиотензиновой системы в развитии артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2009; 78(4): 82-4.
20. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T., Rizzo V. et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018; 98(3): 1627-738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017.
21. Muchanga M., Lepira F.B., Tozin R., Mbelambela E. P., Ngatu N. R., Sumaili E.K. et al. Prevalence and risk factors of pre-hypertension in Congolese pre and postmenopausal women. *Afr Health Sci.* 2016; 16(4): 979-85. doi: 10.4314/ahs.v16i4.14.
22. Zambrana RE, Lopez L., Dinwedde GY, Ray RM, Phillips LS, Trevisan M. et al. Prevalence and incident prehypertension and hypertension in postmenopausal. *Hypertens.* 2014; 27(3): 372-81. doi: 10.1093/ajh/hpt279.
23. Gapon MV, Dranitsyna SM, Minkevich NI, Gruden' MA, Babichenko II, Kostanyan IA. Experimental model of hemorrhagic stroke: rabbit immunization with HL-60 promyelocytic cell differentiation factor. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 141(2): 272-4.
24. Ржевский Д.И., Драницина С.М., Байдукова Л.К. Гемодинамические эффекты пептидных фрагментов фактора дифференцировки HLDG. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 144(6): 652-5.

## References

1. Itoh H, Kurihara I, Miyashita K2. Organ memory: a key principle for understanding the pathophysiology of hypertension and other non-communicable diseases. *Hypertens Res.* 2018; 41(10): 771-9. doi: 10.1038/s41440-018-0081-x.
2. Itoh H, Hayashi K, Miyashita K. Pre-emptive medicine for hypertension and its prospects. *Hypertens Res.* 2019; 42(3): 301-5. doi: 10.1038/s41440-018-0177-3.
3. Erina AM, Rotar OP, Orlov A.V., Saintsev V.N., Shalnova S.A. Deev A.D. and others. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (based on the ESSE-RF study). *Arterial hypertension.* 2017; 23(3): 243-52.
4. Egan B.M., Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risky and management strategies. *Nat Rev. Cardiol.* 2015; 12 (5): 289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
5. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2014; 167(2): 60-168. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.023.
6. Bozorgmanesh M, Ghoreishian H, Mohebi R, Azizi F, Hadaegh F. Sex-specific predictors of the prehypertension-to-hypertension progression: community-based cohort of a West-Asian population. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(8): 956-63. doi: 10.1177/2047487313481757.
7. Hadaegh F, Hashemini M., Abdi H., Khalili D., Bozorgmanesh M., Arshi B., Azizi F. Prehypertension Tsunami: A decade of follow-up of an Iranian adult population. *PLOS One.* 2015; 10(10): e0139412.

8. Ishikawa Y., Ishikawa J., Ishikawa S., Kayaba K., Nakamura Y., Shimada K. et al. Prevalence and determinants of the prehypertension in the Japanese general population: The Jichi Medical School cohort study. *Hypertens Res.* 2008; 31(7): 1323-30.
9. Sherstnev V.V., Gruden' MA, Elistratova EI, Karlina VP, Kuznetsova AV, Ryzhova TV, et al. Molecular markers of arterial hypertension in patients with normotony, pre-hypertension and hypertension. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 158(5): 604-6. doi: 10.1007/s10517-015-2816-x.
10. Sherstnev V.V., Gruden MA, Senko OV, Karlina V.P., Kuznetsova A.V., Ryzhov V.M. Gender features of the communication of risk factors for cardiovascular diseases and the formation of prehypertension. *Patogenez.* 2018; 16 (3): 557-60. (in Russian)
11. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Karpov Yu.A., Arkhipov M.V., Barbarash O.L. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (clinical recommendations). *Kardiologicheskiy vestnik.* 2015; 10(1): 5-30. (in Russian)
12. Elistratova EI, Gruden' MA, Davydova TV, Sherstnev V.V. Serum immunobiochemical markers in patients suffered with hypertension-induced cerebrovascular diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2011; 3: 25-8. (in Russian)
13. Senko OV, Morozov AM, Kuznetsova A.V., Klimenko L.L. Evaluation of the effect of multiple testing in the method of optimal reliable partitions. *Mashinnoe obuchenie i analiz dannykh.* 2018; (1): 26-38. (in Russian)
14. Barbarash N.A., Kuvshinov D.Yu. Actual problem of prehypertension. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina.* 16; 1(1): 338-42. (in Russian)
15. Albarwani S, Al-Siyabi S., Tanira M.O. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options. *World J. Cardiol.* 2014; 26 (8): 728-43. doi: 10.4330/wjc.v6.i8.728.
16. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens.* 2014; 27(11): 1327-237. doi: 10.1093/ajh/hpu142.
17. Gruden MA, Sherstnev V.V. Evaluation of the state of the blood-brain barrier in the development of autoimmune reactions to the S100b protein in the prehypertension / hypertension system. *Scientific forum. Siberia.* 2018; 4 (2): 46-49.
18. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-40. doi: 10.1007/5584\_2016\_90. (in Russian)
19. Medvedev I.N., Kumova T.A., Gamolin O.V. The role of the renin-angiotensin system in the development of arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2009; 78(4): 82-4. (in Russian)
20. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T., Rizo V. et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018; 98(3): 1627-738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017.
21. Muchanga M., Lepira F.B., Tozin R., Mbelambela E. P., Ngatu N. R., Sumaili E.K. et al., Prevalence and risk factors of pre-hypertension in Congolese pre and post menopausal women. *Afr Health Sci.* 2016; 16(4): 979-85. doi: 10.4314/ahs.v16i4.14.
22. Zambrana RE, Lopez L., Dinwedde GY, Ray RM, Phillips LS, Trevisan M., Wassertheil-Smoller S. Prevalence and incident prehypertension and hypertension in postmenopausal. *Hypertens.* 2014; 27(3): 372-81. doi: 10.1093/ajh/hpt279.
23. Gapon MV, Dranitsyna SM, Minkevich NI, Gruden' MA, Babichenko II, Kostanyan IA. Experimental model of hemorrhagic stroke: rabbit immunization with HL-60 promyelocytic cell differentiation factor. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 141(2): 272-4.
24. Rzhnevsky D.I., Dranitsina S.M., Baidukova L.K. Hemodynamic effects of peptide fragments of the differentiation factor HLDG. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 144(6): 652-5.

#### Сведения об авторах:

**Шерстнев Владимир Вячеславович**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. зав. лаб. «функциональной нейрохимии» ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»

**Грудень Марина Алексеевна**, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. лаб. «функциональной нейрохимии» ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина» mgriden@mail.ru

**Сенько Олег Валентинович**, доктор физ.-мат. наук, проф., Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН Федерального исследовательского центра «Информатика и управление»;

**Карлина Валентина Павловна**, зав. лаб. «клинической биохимии», ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 170» Федерального медико-биологического агентства;

**Кузнецова Анна Владимировна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН»;

**Рыжов Владимир Михайлович**, канд. мед. наук, гл. врач, ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 170» ФМБА.