

«УТВЕРЖДАЮ»

**И. о. проректора по научной работе –
проректор по экономике ФГБОУ ВО
«МГУ им. Н.П. Огарева»**

Д.В. Окунев



**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЁТ
О НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
ПО ДОГОВОРУ № 150/18 от «31» августа 2018 г.**

**«Простое рандомизированное плацебо-контролируемое
исследование эффективности электростимулятора для
коррекции артериального давления «АВР-051»
у подростков с артериальной гипертензией»**

Научное руководство:

Балыкова Л.А. – доктор мед. наук, профессор, член. корр. РАН, директор медицинского института ФГБОУ ВПО "МГУ им. Н.П. Огарёва", зав кафедрой педиатрии - Главный исследователь

Ответственные исполнители:

Ивянский С.А. – канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г.Саранск) - соисследователь

Центры клинический наблюдений:

ФГБОУВПО "МГУ им. Н.П.Огарёва" (клиническая база - ГБУЗ РМ Детская республиканская клиническая больница, Республика Мордовия, г.Саранск, ул. Р.Люксембург, 15.

Заказчик исследования: ООО «Инферум»

620026, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Белинского, 86-487

Введение

Сердечно – сосудистые заболевания (ССЗ) занимают устойчивое лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности во всех странах мира, включая Россию. Долгое время считалось, что дети и подростки представляют группу низкого сердечно - сосудистого риска, однако работами Sunetal (2007) убедительно доказано, что не только для взрослых, но и для детей риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает при наличии комплекса патогенетических факторов. Даже однократное повышение систолического АД в сочетании с избытком массы тела или ожирением многократно увеличивает риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и атеросклероз опосредованных заболеваний во взрослой жизни.

Артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Артериальная гипертензия может быть первичной или вторичной.

Нормальное АД – САД и ДАД, уровень которого ≥ 10 -го и < 90 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Высокое нормальное АД – САД и/или ДАД, уровень которого ≥ 90 -го и < 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или $\geq 120/80$ мм рт. ст. (даже если это значение < 90 -го перцентиля), но < 95 -го перцентиля.

Первичная или эссенциальная АГ – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД по неустановленным причинам.

Лабильная АГ – нестойкое повышение АД. Диагноз лабильной АГ устанавливается в том случае, когда повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении).

Вторичная или симптоматическая АГ – повышение АД, обусловленное известными причинами – наличием патологических процессов в различных органах и системах.

Артериальная гипертензия - это синдром, характеризующийся повышением сосудистого тонуса, регуляция которого осуществляется на трех уровнях: ЦНС, гуморальном и местном (эндотелиальном).

Артериальное давление у человека определяется комплексом различных факторов, составляющих функциональную систему по определению академика П.К. Анохина. Эта система поддерживает постоянство кровяного давления по принципу саморегуляции. Несмотря на то, что артериальная гипертензия (АГ) остается на настоящий момент одним из самых распространенных заболеваний и является несомненным фактором риска сердечно - сосудистой смертности, патофизиологические аспекты,

ведущие к повышению артериального давления (АД), требуют дальнейшего изучения.

АГ рассматривается как многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием генетических нарушений и приобретенных изменений регуляции кровообращения и представляет собой сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени. Воздействие провоцирующих факторов способствует нарушению механизмов ауторегуляции, в норме поддерживающих равновесие между сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением.

Неоспорима роль пускового механизма развития артериальной гипертензии у детей, которую играют многократные отрицательные психоэмоциональные воздействия, которые на фоне таких личностных особенностей, свойственных подросткам, как тревожность, мнительность и др., вызывают постоянное перенапряжение симпатoadренальной системы, сопровождающееся спазмом гладкой мускулатуры артериол. В дальнейшем в процесс вовлекаются циркулирующие (ангиотензин II, антидиуретический гормон (ADH)) и локальные (эндотелии) вазоконстрикторные факторы, действию которых противостоят антигипертензивные системы (натрийуретические пептиды, PgE₂ и PgE₁₂, калликреин-кининовая система, оксид азота и др.). Артериальное давление начинает повышаться при чрезмерном усилении активности вазоконстрикторов или при истощении вазодепрессорных систем. Сохраняющееся перенапряжение симпатoadренальной системы сопровождается активацией симпатической иннервации почек и спазмом почечных сосудов, что способствует включению в патогенез ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - ведущего патогенетического механизма развития вторичной почечной гипертензии. Вначале преходящий, а затем постоянный спазм артериол приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток, которая поддерживается повышением внутриклеточной концентрации свободного ионизированного кальция.

В патогенезе артериальной гипертензии имеют значение и другие нарушения обмена, позволяющие говорить о начале формирования у детей так называемого метаболического синдрома, свойственного взрослым. Так, у подростков со стойкой гипертензией и избыточной массой тела нередко обнаруживают гиперурикемию, повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшение концентрации липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемию, нарушение толерантности к глюкозе.

Экспериментальные данные указывают на потенциальную роль сосудистых факторов, провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции при гипертензии, ассоциированной с ожирением (Неудахин Е.В. и соавт., 2016; KobayasiR, etal 2010; SerpillonSetal., 2009). Ряд авторов (Морено И.Г. и соавт., 2016; Channer

К.S., Jones T.H., 2003) указывают на эндокринные нарушения при МС (повышение уровней кортизола, норадреналина, снижение содержания андрогенов), которые могут играть заметную роль в развитии АГ как у взрослых, так и у детей.

1. Цель исследования

Оценить эффективность электростимулятора «АВР-051» при курсовом применении в коррекции артериальной гипертензии у подростков.

2. Задачи исследования

1. Изучить антигипертензивный эффект электростимулятора «АВР-051» на уровень АД по результатам рутинного измерения и суточного мониторирования АД (СМАД) у подростков с лабильной артериальной гипертензией при курсовом применении в течение 14 дней.
2. Оценить влияние электростимулятора «АВР-051» на признаки поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка).

3. Процедуры и общий дизайн исследования

Методы исследования:

- Сбор жалоб, данных анамнеза, оценка наследственной предрасположенности к развитию первичной артериальной гипертензии, клиническое обследование с оценкой частоты сердечных сокращений, частоты дыхания.
- Антропометрия (измерение окружности талии, бедер, роста и веса) с расчетом отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела Кетле (ИМТ) и сопоставление полученных данных с центильными таблицами и/или таблицами сигмальных отклонений в соответствии с национальными рекомендациями (однократно до начала лечения).
- рутинное измерение АД врачом с определением степени артериальной гипертензии по центильным таблицам в соответствии с национальными рекомендациями (до начала терапии, на 1, 7 и 14 день лечения).
- суточное мониторирование АД с расчетом средних показателей САД и ДАД для различного времени суток, с подсчетом суточного индекса, пульсового АД, среднего АД, индекса времени гипертензии для САД и ДАД, скорости утреннего подъема АД (до начала лечения и на 14 день лечения).
- Эхо-КГ для оценки варианта (концентрическая, эксцентрическая) и выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ по индексу массы миокарда (ИММ) ЛЖ (до начала лечения и через месяц после окончания лечения).
- Осмотр глазного дна (до начала лечения и на 14 день лечения).

- Биохимическое исследование крови (липидный спектр, глюкоза натощак, мочеви́на, креатинин).
- Самоконтроль АД (ежедневное самостоятельное измерение АД пациентом с ведением дневника самоконтроля в течение всего курса лечения (не реже 1 раза в день и 5 дней в неделю) и в течение месяца после окончания лечения).
- Клинико-анамнестический метод с оценкой наследственной предрасположенности к развитию первичной артериальной гипертензии, а также неблагоприятных факторов антенатального и перинатального периодов; уточнение показателей веса и роста при рождении.

Обследование проводится двукратно: до и после курсового лечения в течение 2 недель.

Самостоятельно измеряется АД.

Между обследованиями значения заносятся в дневник самоконтроля пациента 2 раза в день, утром и вечером.

В случае применения АВР-051 в вечернее время измерение АД проводится не ранее, чем через 20 минут после завершения сеанса.

Критерии включения пациентов в исследование

- подростки мужского и женского пола в возрасте от 14 до 18 лет, удовлетворяющие критериям первичной артериальной гипертензии, I ст, не получающие специфической антигипертензивной терапии

Критерии не включения/исключения пациентов из исследования

- подростки с диагностированной вторичной артериальной гипертензией;
- подростки с АГ II ст.;
- подростки, получающие антигипертензивную терапию;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе;
- невыполнение процедур исследования.

Схема проведения исследования

Исследуемый аппарат: электростимулятор «АВР-051» (плацебо-аппарат в группе контроля)

- I этап: отбор детей согласно критериям, подписание информированного согласия, включение в исследование и рандомизация.
- II этап: лечение детей в течение 14 дней с использованием электростимулятора «АВР-051» с самоконтролем АД.
- III этап: повторное обследование после курсовой терапии через 2 недели.

Планируется включение в исследование 40 пациентов.

10 пациентов – в плацебо контролируемой группе.

Рандомизация в соотношении 4:1.

Схема использования аппарата

- Электростимулятор «АВР-051» применяется на фоне базисной терапии в соответствии с инструкцией по применению. Продолжительность курса – 14 дней. Сеанс проводится один раз в день. В случае повышенного АД в вечернее время проводится дополнительный второй сеанс лечения аппаратом «АВР-051».
- Соблюдение диеты с ограничением поваренной соли, жирных, жареных и богатых легко усваиваемыми углеводами продуктов.
- Регулярные среднеинтенсивные аэробные и/или силовые физические нагрузки не менее 40 минут в день.
- Пациентам с впервые выявленной лабильной АГ и АГ 1 степени – ноотропы (пантогам) в сочетании с седативными препаратами растительного происхождения травами и сосудистыми средствами (винпоцетин, стугерон, ксантинола никотинат).

Критерии прекращения участия в исследовании

- появление серьезных побочных эффектов, связанных с использованием прибора.

Нежелательные явления:

- выраженное снижение АД (сосудистый коллапс),
- выраженное повышение АД (гипертонический криз),
- обморок,
- зрительные нарушения,
- тошнота,
- рвота,
- одышка
- брадикардия,
- нистагм,
- паралич, парезы
- судороги,
- кома.

Критерии эффективности

Первичные точки

- Нормальные уровни АД при рутинном врачебном измерении.
- Уменьшение средних значений АД по результатам СМАД.
- Уменьшение выраженности АГ по результатам СМАД.
- Отсутствие показаний для назначения антигипертензивной терапии.

Вторичные точки

- Уменьшение выраженности морфо-функциональных кардио-васкулярных расстройств (дилатации, гипертрофии миокарда, нарушений ритма и проводимости, признаков электрической нестабильности).

Статистический анализ

Обработка полученных результатов будет проведена методом вариационного и корреляционно – регрессионного анализа с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней (m), стандартного отклонения (Sd), критерия Стьюдента при известном числе наблюдений (n) (за достоверные будут приняты различия при $p < 0,05$).

Этические вопросы

Предоставление пациентам и их родителям полной информации об аппарате «ABP-051».

Результаты и обсуждение

На промежуточном этапе обследовано 20 подростков (рис.1)



Рисунок 1. Структура обследуемых пациентов

По результатам СМАД на фоне терапии отмечалось снижение показателя среднего САД днём, а также максимальных значений САД ночью. Кроме того, динамическое мониторирование АД по данным СМАД указывало на снижение показателя variability САД и ДАД в дневное и ночное время (рис. 2,3).

Таблица 1

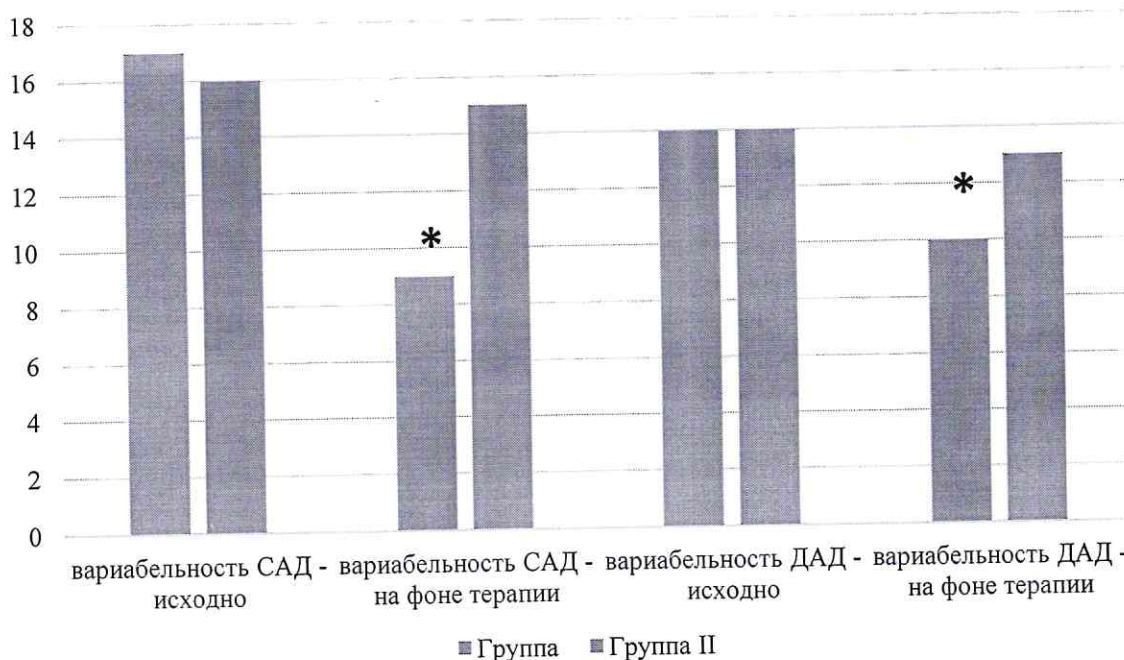
Параметры СМАД до начала терапии

		День		Ночь	
		Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
САД	Среднее, мм.рт.ст.	129±16,3	131±14,7	118±19,3	109±18,9
	Максимальное, мм.рт.ст.	174±22,6	168±17,2	138±21,3	127±20,7
	Минимальное, мм.рт.ст.	108±13,5	101±28,9	74±9,4	66±8,2
	Вариабельность, мм.рт.ст.	17±4,6	15±3,5	18±5,8	17±3,7
ДАД	Среднее, мм.рт.ст.	72±9,4	67±8,3	64±10,6	65±7,8
	Максимальное, мм.рт.ст.	82±9,8	78±14,2	76±12,8	71±11,6
	Минимальное, мм.рт.ст.	55±8,8	59±6,4	50±6,8	57±5,2
	Вариабельность, мм.рт.ст.	13±5,1	12±3,6	14±4,3	10±3,9

Параметры СМАД на фоне терапии

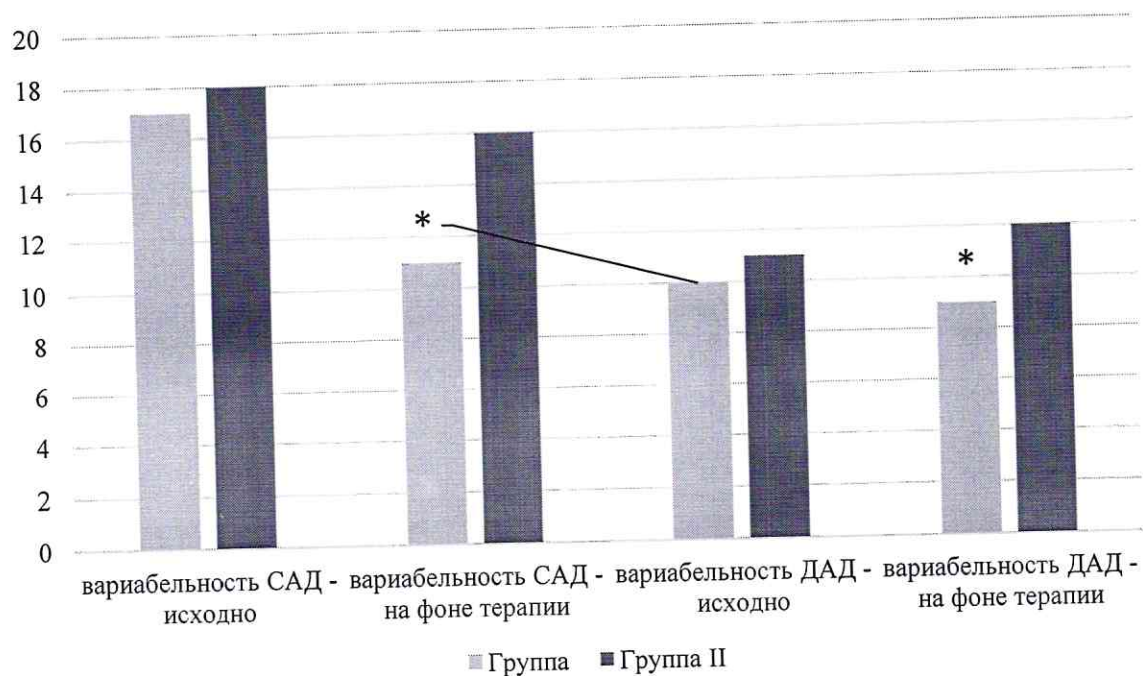
		День		Ночь	
		Группа I (основная)	Группа II (Плацебо)	Группа I (основная)	Группа II (Плацебо)
САД	Среднее, мм.рт.ст.	112±14,3*	132±14,7	115±18,6	109±18,9
	Максимальное, мм.рт.ст.	168±20,9	168±17,2	122±23,6*	125±19,7
	Минимальное, мм.рт.ст.	101±13,8	104±29,1	75±9,4	68±8,9
	Вариабельность, мм.рт.ст.	11±4,1*	14±5,1	9±3,8*	15±3,7
ДАД	Среднее, мм.рт.ст.	68±9,8	68±8,6	63±11,3	66±6,1
	Максимальное, мм.рт.ст.	78±9,1	77±13,2	74±11,3	71±11,6
	Минимальное, мм.рт.ст.	56±8,3	60±6,8	50±4,9	56±5,8
	Вариабельность, мм.рт.ст.	12±4,1	12±5,6	8±4,1*	10±4,1

Примечание: * - отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$;



Примечание: * - отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$;

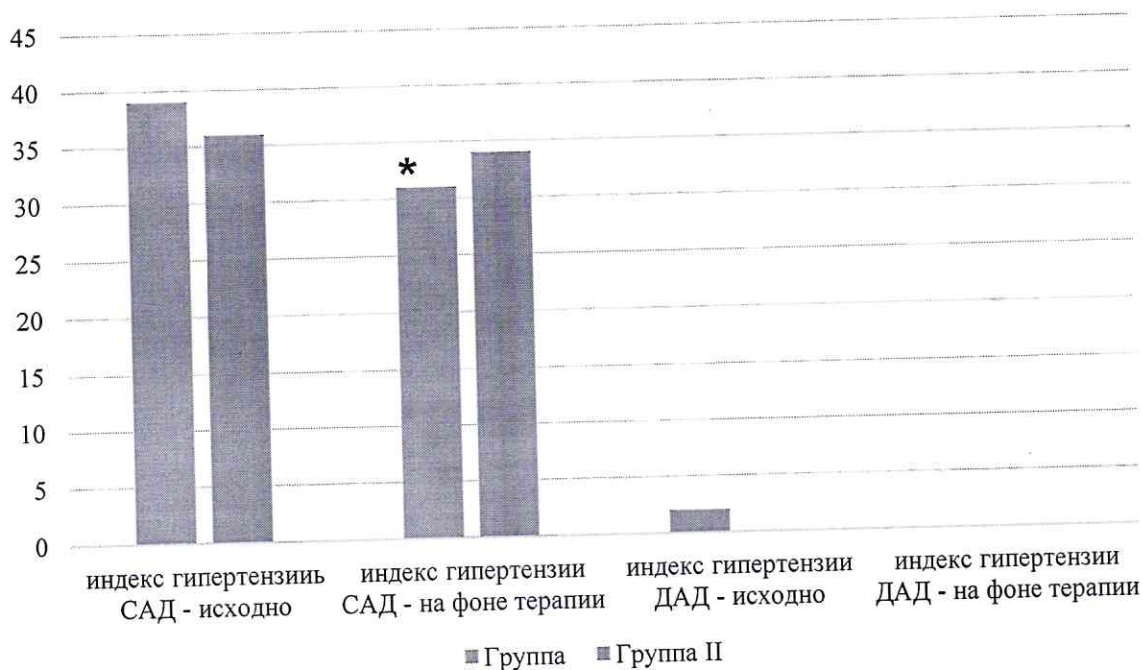
Рисунок 2. Вариабельность САД и ДАД днём



* - отличия соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$

Рисунок 3. Вариабельность САД и ДАД ночью

На фоне проводимой терапии в группе наблюдения отмечалось также уменьшение показателя индекса гипертензии САД в дневное и ночное время (рис. 4,5).



* - отличия соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$

Рисунок 4. Индекс гипертензии САД и ДАД днём

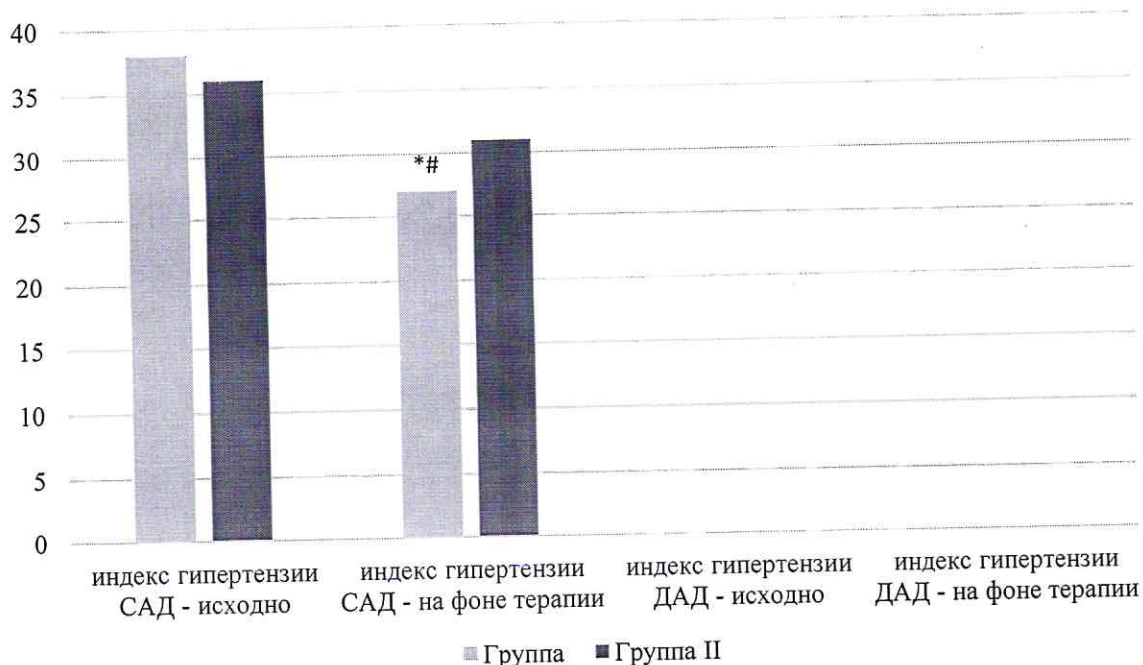


Рисунок 5. Индекс гипертензии САД и ДАД ночью

- отличия соответствующих значений группы II (Плацебо) достоверны при $p < 0,05$

* - отличия соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$

При оценке данных дневника самоконтроля с регистрацией показателей АД обследуемых значимый ($p < 0,05$) гипотензивный эффект выявлялся со второй недели от начала терапии. Гипотензивный эффект от терапии сохранялся до 1 месяца. Тогда как в группе контроля (плацебо) подобной динамики не наблюдалось (рис. 6,7).

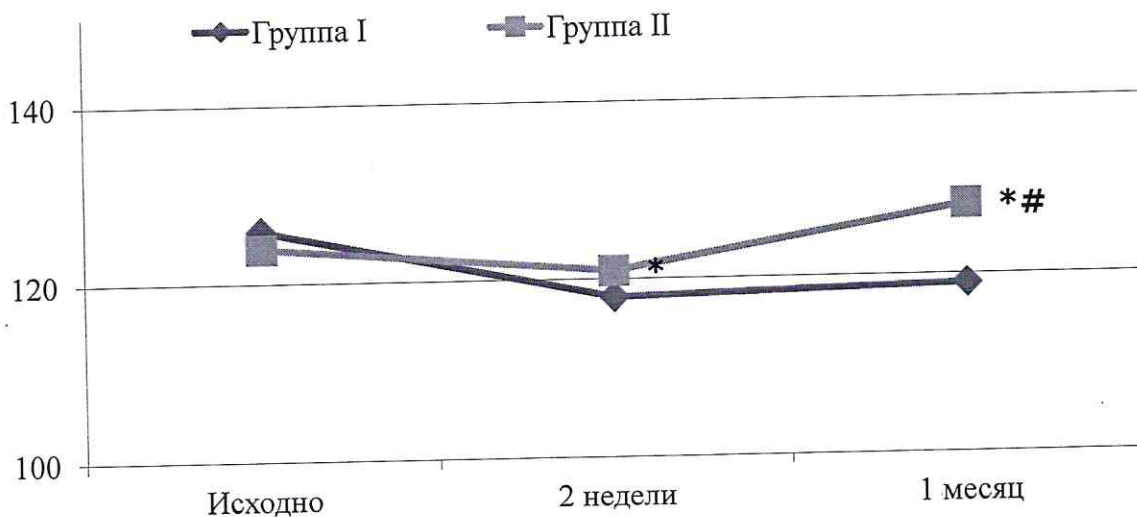


Рисунок 6. Динамика САД на фоне терапии (по данным дневника самоконтроля)

* - значения соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$
 # - значения соответствующих значений Группы II достоверны при $p < 0,05$

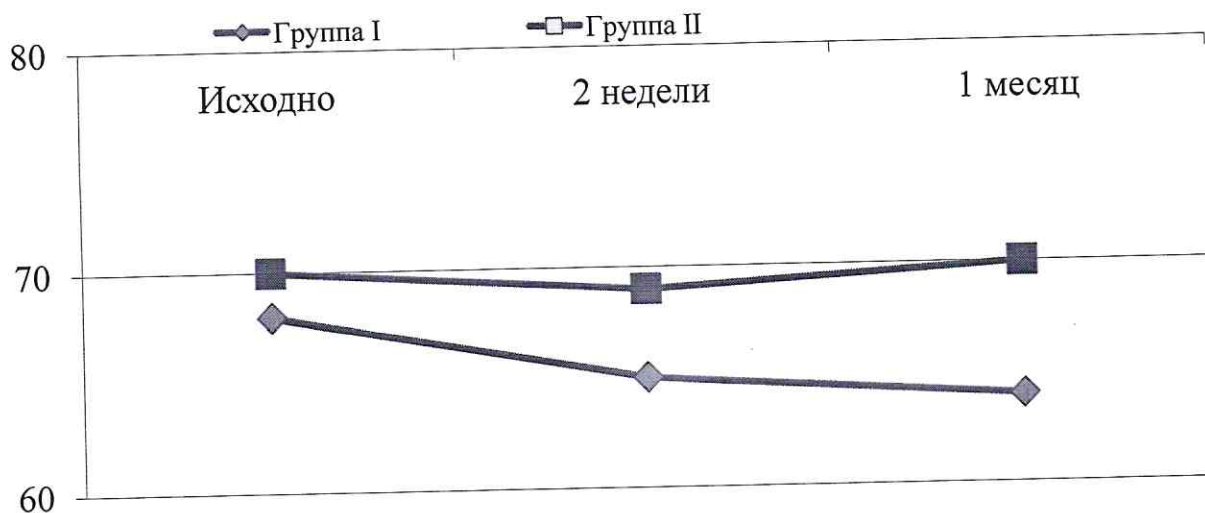


Рисунок 7. Динамика ДАД на фоне терапии
 (по данным дневника самоконтроля)

* - значения соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$
 # - значения соответствующих значений Группы II достоверны при $p < 0,05$

Динамическая ЭХОКГ указывала некоторую ($p > 0,05$) положительную динамику в отношении ФВ в группе обследуемых подростков основной группы. Данный факт, вероятно, связан с динамикой средних показателей ЧСС в течение суток, которая незначительно ($p > 0,05$) снижалась в группе I на фоне получаемой терапии.

Таблица 3

Динамика некоторых показателей Эхо-КГ

Показатель	Исходно	на фоне терапии	группа сравнения
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	53,6±5,48	51,2±6,81	54,1±5,74
Фракция выброса ЛЖ, %	59,3±6,59	62,3±5,24	59,5±6,83
Отношение скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ	1,6±0,52	1,6±0,43	1,7±0,34
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	36,2±3,9	34,8±3,1	37,1±4,2

Примечание: * - отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$;

Выводы

1. Применение электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» у подростков с повышенным артериальным давлением способствовало снижению показателей САД и ДАД, а также variability АД и индекса гипертензии САД по данным СМАД.
2. Использование электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» у подростков с повышенным артериальным давлением позволило избежать прогрессирования артериальной гипертензии и избежать назначения антигипертензивных препаратов.

Директор медицинского института
д.м.н., профессор

Главный исследователь:
зав. кафедрой педиатрии
д.м.н., профессор

Соисследователь:
доцент кафедры педиатрии, к.м.н.



Л.А. Балыкова

Л.А. Балыкова

С.А. Ивянский

Список используемой литературы

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. №3 (3), часть II. С. 5-9.
2. Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Педиатрия. 2003. №2. Приложение 1. С. 1-31.
3. Автандилов А.Г., Асатуриян А.Г. Прогностическая ценность велоэргометрической пробы в динамике артериальной гипертензии у подростков // Рос. кардиол. журн. 2004. №3 (47). С. 68-70.
4. Агеев Ф.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации / Данные исследования ЭПОХА 2003 // Кардиология. 2004. №11. С. 50-53.
5. Александров А.А., Кисляк О.А., Розанова В.Б. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №4. Приложение 1. С. 5-31.
6. Байкова О.А. Гормональные и гемодинамические нарушения у больных артериальной гипертензией и ожирением // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. №1. С. 16-23.
7. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2008. 44 с.
8. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования артериального давления // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2006. № 1. С. 45-49.
9. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Состояние систолодиастолической функции сердца у детей и подростков с метаболическим синдромом в зависимости от уровня артериального давления// Вестник аритмологии. 2005. № 39-1. С. 14.
10. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом// Профилактическая и клиническая медицина. 2009. № 2. С. 49-53.
11. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. 2002. №4 (14). С. 161-163.
12. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина, 1987. Т. 1. 447 с.
13. Беляева Л.М., Король С.М. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Минск, 2005. 130 с.
14. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1):20-26.
15. Вейн А.Н. Вегетативные расстройства у детей. М., 1999. 640 с.
16. Дорош Ж.В. Артериальная гипертензия.//Кн.: Метаболический синдром./Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс – информ, 2007. – с. 103 – 111.
17. Исламгалеева З.М., Хусаинова Л.Н., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г. Оценка эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5 УДК 616.12-008.331.1-06-056.25:618.173:616.13/16-008.6-018.74-078:616.151.511
18. Киркман М.Ф. Метаболический синдром.//Биологическая терапия.- 2008. - №2(1). – с. 4 – 7.

19. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М.: Миклош, 2007. 288 с.
20. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимова И.Л. Влияние метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом// Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2005. № 4. С. 20.
21. Котова Т.В., Римарчук Г.В. Бокова Т.А. и др. Артериальная гипертензия у детей. Современные принципы диагностики и лечения: Учебное пособие. М., 2014. 39 с.
22. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Сотис, 1995. 311 с.
23. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика, 2005. 536 с.
24. Мазур Е.С., Мазур В.В., Богданова Е.К. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией с нарушенным суточным ритмом артериального давления // Кардиология. 2004. №11. С. 75-76. Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях // Рус. мед. журн. 2002. №17. С. 778-783.
25. Марков Х.М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестник РАМН. 2001. №2. С. 46-48.
26. Морено И.Г. Вегето – соматические и метаболические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. – Автореф....к.м.н. – М., 2004. – 30 с.
27. Морено И.Г., Неудахин Е.В., Иванова С.В., Гурьева Е.Н. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением.//Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2016. - №95(3). – с.31-38.
28. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы развития // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. №3 (3), часть I. С. 94-99.
29. Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса.//Вопросы практической педиатрии. – 2016. - №11(5). – с.28-37.
30. Нойдич А.М. и др. Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование миокарда // Нефрология и диализ. 2005. №1. С. 46-54.
31. Ольбинская Л.Б. Особенности суточных ритмов АД и его вариабельности у подростков с АГ // Кардиология. 2003. №1. С. 40-43.
32. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной артериальной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии.//Кардиология. – 2004. – Т. 44, №6. – с.52 – 58.
33. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2007.
34. Соболева М.К., Чупрунова А.В., Нефёдова Ж.В. и др. Маркёры метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией различного генеза.//Педиатрия. – 2004. – Т. №3. – с. 23 – 28.
35. Таболин В.А., Фадеева М.А. Кардиология детского возраста / Учебно-методич. пособие для субординаторов-педиатров / под ред. В.А. Таболина и М.А. Фадеевой. М., 1984. С. 69-96.
36. Цыгин А.Н. Артериальная гипертензия у детей // Русский медицинский журнал. 1998. №9. С. 574-578.
37. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Consiliummedicum. – 2002. – Т. 4, №11. – с. 587 – 592.

38. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. Возможности применения β – блокаторов у больных метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8, №6: 202–205.
39. Яковлева Л.В., Мелитицкая А.В. Взаимосвязи повышения массы тела, метаболических нарушений и повышения артериального давления у детей подросткового возраста. Педиатрия. 2010. Т. 89, №5: 36–39.
40. Defi and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: WHO, 2006. P. 1-46.
41. Almabrouk TAM, Ewar MA, Salt IP, Kennedy S Perivascular fat, AMP-activated protein kinase and vascular diseases. Br J Pharmacol. 2014 Feb; 171(3): 595–617/ doi: [10.1111/bph.12479](https://doi.org/10.1111/bph.12479) PMID: [24490856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24490856/)
42. Arcaro G., Cretti A., Balzano S. et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms.//Circulation. – 2002. – 105: 576 – 582.
43. Brede S, Serfling G, Klement J, Schmid SM, Lehnert H Clinical Scenario of the Metabolic Syndrome. Visc Med. 2016 Oct;32(5):336-341.
44. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Monferrato Study. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes Care. 2004 Nov;27(11):2689-94.
45. Channer K.S., Jones T.H. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the «male menopause». Heart. 2003; 89; 121–122.
46. Claser R., Schupp M., Forst– Ludwig A. et al. PPAR γ –Activating Angiotensin Type–1 Receptor Blockers Induce Adiponektin. Hypertension. 2005; 46: 137-140.
47. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. Diabetes. 2002 Oct;51(10):3120-7
48. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. Int J Obes (Lond) 2008; 32 Suppl 7:S52-54
49. Jones D.S., Quinn S. Text – book of Functional Medicine. Gig Harbor, WA: Institute for Functional Medicine, 2005.
50. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and
51. Kobayasi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. J Hypertens. 2010 Oct;28(10):2111-9.
52. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH, Cury-Boaventura MF, Silveira LR, Curi R, Hirabara SM. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. Lipids Health Dis 2012; 11:30
53. Miao CY, Li ZY. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. BrJPharmacol. 2012 Feb;165(3):643-58.
54. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report // Circulation. 2002. V. 106. P. 3143-3421.
55. Thomas F., Bean K., Guize L. et al. Combined effects of systolic bloodpressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women // Eur. Heart J. 2002. V. 23. P. 528-535.
56. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report // Pediatr. Diabetes. 2007. V. 8, No.5. P. 299- 306.