


**Машарипов Ш.М.**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
Ташкент, Узбекистан**Абдуллаева Г.Ж.**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
Ташкент, Узбекистан**Хамидуллаева Г.А.**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
Ташкент, Узбекистан**Закирова Д.В.**Центр передовых технологий
Ташкент, Узбекистан**Абдуллаев А.А.**Центр передовых технологий
Ташкент, Узбекистан**G894T ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NOS3 И РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ****For citation:** Masharipov Sh.M., Abdullayeva G.Zh., Khamidullayeva G.A., Zakirova D.V., Abdullaev A.A. G894T NOS3 GENE POLYMORPHISM AND RESISTANT HYPERTENSION IN THE UZBEK POPULATION. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 4, issue 1, pp.54-59
 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920007>
АННОТАЦИЯ**Цель исследования:** изучить взаимосвязь G894T полиморфизма гена NOS3 с риском развития резистентной артериальной гипертензии (АГ) в узбекской популяции.**Материалы и методы:** В исследование было включено 176 больных с I–III степенью АГ, находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» (ООО «Лаборатория ИзоГен», Россия) по стандартному протоколу фирмы производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали с помощью гель-электрофореза и спектрофотометра NanoDrop (Thermo Scientific, США). Генетический полиморфизм NOS3 G894T (rs1799983) был идентифицирован с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием аллель и ген-специфичных праймеров и зондов.**Заключение:** Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление GG-генотипа и G-аллеля G894T полиморфизма гена NOS3 среди контрольных лиц, то есть больных с нерезистентной АГ. Носительство G аллеля и GG генотипа G894T полиморфизма гена NOS3 ассоциировано с низким риском развития резистентной АГ в узбекской популяции.**Masharipov Sh.M.**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan**Abdullayeva G.Zh.**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan**Khamidullayeva G.A.**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan**Zakirova D.V.**

Center of Advanced Technologies
Tashkent, Uzbekistan
Abdullaev A.A.
Center of Advanced Technologies
Tashkent, Uzbekistan

G894T NOS III GENE POLYMORPHISM AND RESISTANT HYPERTENSION IN THE UZBEK POPULATION

ANNOTATION

The aim: to study the G894T gene polymorphism of the NOS3 gene on the risk of developing resistant arterial hypertension (AH) in Uzbek population.

Materials and Methods: The study included 176 patients with I-III degree of AH, who are on outpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Genomic DNA was isolated from whole blood using the Diatom™ DNA Prep 200 kit (Laboratory IsoGen, Russia) according to the manufacturer's standard protocol. The quantity and quality of isolated DNA were assessed using gel electrophoresis and a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Scientific, USA). Gene polymorphisms were identified by real-time polymerase chain reaction using allele and gene-specific primers and probes.

Results: An analysis using genetic models of inheritance revealed an association of the C allele T704C of the AGT gene polymorphism with resistant hypertension and a protective effect of the G allele G894T of the NOS3 gene polymorphism on the risk of developing resistant hypertension in the Uzbek population.

Conclusion: C allele and CC genotype T704C of the AGT gene polymorphism are associated with resistant hypertension. Carrying the G allele and GG genotype G894T of the NOS3 gene polymorphism is associated with a low risk of developing resistant hypertension in Uzbek population.

Masharipov Sh.M.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Kardiologiya
Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Abdullaeva G.J.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Kardiologiya
Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Xamidullaeva G.A.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Kardiologiya
Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Zakirova D.V.

Ilg'or Texnologiyalar Markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Abdullaev A.A.

Ilg'or Texnologiyalar Markazi,
Toshkent, O'zbekiston

O'ZBEK POPULYATSIYADA NOS III GENING G894T POLIMORFIZMI VA REZISTENT ARTERIAL GIPERTENZIYA

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi: AGT genining T704C polimorfizmi va NOS3 genining G894T polimorfizmining O'zbekiston aholisida rezistent arterial gipertenziya (RAG) rivojlanish xavfiga ta'sirini o'rganish.

Sel issledovaniya: izuchit vzaimosvyaz G894T polimorfizma gena NOS3 s riskom razvitiya rezistentnoy arterialnoy gipertenzii (AG) v uzbekskoy populyatsii.

Materiallar va usullar: tadqiqot respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida ambulator davolanayotgan, gipertoniya kasalligi I-III darajaci bilan og'rigan 176 nafar bemorni qamrab oldi. DNKning qon tarkibidan «Diatom™ DNA Prep 200» («Laboratoriya IzoGen» MChJ, Rossiya) to'plami yordamida ajratilgan. Izolyatsiya qilingan DNKning miqdori va sifati gel elektroforezi va NanoDrop (Thermo Scientific, AQSh) spektrofotometri yordamida baholandi. NOSIII gen G894T (rs1799983) polimorfizmi allel va genga xos primerlar va zondlar yordamida real vaqt rejimida polimeraz zanjir reaksiyasi yordamida aniqlandi.

Natijalar: genetik irsiyat modellaridan foydalangan holda tahlil qilish natijasida AGT genining T704C polimorfizmi alleli bilan rezistent arterial gipertenziya bilan bog'liqligi va NOS3 genining G894T polimorfizmining polimorfizmining O'zbekiston aholisida rezistent gipertenziya rivojlanish xavfiga nisbatan himoya ta'siri aniqlandi.

Xulosa: AGT genining T704C polimorfizmining C alleli va CC genotipi rezistent arterial gipertenziya bilan bog'liq. NOS3 genining G894T polimorfizmining alleli G alleli va GG genotipini tashish O'zbekiston aholisida rezistent gipertenziya rivojlanish xavfining pastligi bilan bog'liq.

Накопленные на сегодня данные, показали, что распространенность АГ в развитых странах мира составляет 1,3 млрд человек и, по прогнозам, к 2030 году это количество увеличится до 1,56 млрд человек. При этом глобальные экономические затраты на диагностику и лечение больных АГ в США составили 274 млрд долларов США [1-4]

Несмотря на применение современной диагностики и лечения с использованием комбинированной антигипертензивной терапии у некоторых больных артериальное давление не контролируется [5-7].

Это состояние неспособности контролировать АД ниже, чем 140/90 мм рт ст, даже на фоне соблюдения режима терапии с

использованием адекватных доз трех или более антигипертензивных препаратов, с добавлением диуретика называется резистентной артериальной гипертензией (РАГ) [5-8].

Распространенность РАГ, отмеченная в некоторых исследованиях варьирует в широких пределах: от 5% среди больных, наблюдающихся в условиях общей практики, до 50% и выше в нефрологических клиниках, в том числе у больных хронической болезнью почек [9]. В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) по изучению частоты РАГ, проведенном в 2003-2008 годах на репрезентативной выборке взрослого населения США распространенность РАГ среди больных

АГ составила 8,9-12,8% [10]. Высокая частота РАГ обнаружена у лиц с ожирением [11,12].

Среди причин развития РАГ рассматривается ряд факторов: повышенная артериальная жесткость, определяющая более значительное повышение САД и трудность его коррекции, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), задержка натрия в организме, повышенная концентрация алдостерона и активация симпатоадреналовой системы (САС) [13-15]. В патогенезе РАГ помимо активации САС и ренин-ангиотензин-алдостероновой системы (РААС), гипералдостеронизма и СОАС участвуют и другие почечные механизмы, среди которых недостаточность продукции оксида азота (NO), вызывающая дисфункцию эндотелия, оксидативный стресс, стеноз почечных артерий. Возможно одним из почечных механизмов развития РАГ является недостаточность системы NO, которая приводит к дисфункции эндотелия. Экспериментально доказано, что ингибиторы NO-синтазы вызывают системную и гломерулярную гипертензию, ишемию клубочков, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное повреждение и протеинурию [16]. В механизмах формирования РАГ могут участвовать и молекулярно-генетические особенности больных, в частности, полиморфизмы гена NOS3, от которых также может зависеть активность NO-синтазы.

Изучение молекулярно-генетических основ развития РАГ позволит проводить фармакогенетический анализ ответа на терапию для каждого пациента индивидуально, что позволит подбирать персонализированные схемы антигипертензивной терапии, обеспечивая тем самым максимально эффективное и безопасное лечение. В связи с чем целью нашего исследования явилось изучение влияния G894T полиморфизма гена NOS3 на риск развития РАГ в узбекской популяции.

Материалы и методы

В данном исследовании участвовало 176 больных, с I-III степенью АГ по классификации (ESH/ESC, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (РСНПМЦК) при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Сбор материала (венозная кровь) и клинические исследования больных и контролей проводились в лаборатории артериальной гипертензии РСНПМЦК. Диагноз артериальной гипертензии верифицировался в соответствии с рекомендациями (ESH/ESC, 2018).

Выделение геномной ДНК проводили из целной крови с помощью набора «DiatomTM DNA Prep 200» (ООО «Лаборатория

ИзоГен», Россия) по стандартному протоколу фирмы производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали с помощью гел-электрофореза и спектрофотометра NanoDrop (Thermo Scientific, США). Генетический полиморфизм NOS3 G894T (rs1799983) был идентифицирован с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием аллел и ген-специфичных праймеров и зондов. Клинические показатели и данные генотипирования вводили для первичной обработки в Microsoft Excel-2019. Определяли выборочное среднее (M) и выборочное стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма генов проводили с использованием метода χ^2 . Для этого была использована общая модель наследования (тест хи-квадрат, $df = 2$), мультипликативная модель (тест хи-квадрат, $df = 1$), аддитивная модель (тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов, $\chi^2 = [0,1,2]$, $df = 1$), доминантная и рецессивная модель (тест хи-квадрат, $df = 1$) позволяющие выявить ассоциацию аллелей с заболеванием, как при выполнении условий равновесия Харди-Вайнберга, так и для выборки случаев и контролей. Статистическая значимость присваивалась при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

С целью изучения распределения G894T полиморфизма гена NOS3 у больных РАГ прогенотипировано 61 больных РАГ и 115 больных нерезистентной АГ (контрольных лиц) узбекской популяции. Клиническая характеристика больных АГ представлена в таблице 1. В целом по группе до начала терапии систолическое АД (САД) составило $164,98 \pm 22,94$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $98,89 \pm 12,17$ мм рт.ст. Средний возраст больных составил $56,71 \pm 11,14$ лет, средняя длительность АГ – $9,56 \pm 5,83$ лет. У 93 (52,84%) пациентов выявлено ожирение I-III степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), у 56 (31,82%) пациентов была избыточная масса тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2018 года выявлена у 88,07% больных. В 77,27% случаев выявлялась дислипидемия, в 75,0% случаев – утолщение КИМ. Таким образом, по стратификации риска больных АГ все больные имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Следует отметить, что возраст и длительность АГ были достоверно больше среди больных РАГ, чем в контрольной группе. Также уровни САД и ДАД достоверно превышали у больных РАГ, чем у больных неРАГ. Важно отметить, что количество больных с ГЛЖ превышало в группе больных РАГ, чем в контрольной группе.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ

Показатели	Общая группа, n=176	I группа РАГ n=61	II группа неРАГ n=115	p
Ср. возраст (лет)	56,71±11,14	61,52±9,43	54,09±11,16	0,000
Длительность АГ (годы)	9,56±5,83	10,60±5,69	8,99±5,84	0,04
САД (мм рт. ст.)	166,55±17,79	172,42±20,62	162,91±16,17	0,000
ДАД (мм рт. ст.)	98,89±12,17	101,13±9,60	97,75±13,23	0,02
АД ср (мм рт. ст.)	121,67±13,85	124,89±12,35	119,46±12,70	0,001
ИМТ (кг/м ²)	32,21±5,72	33,53±5,92	31,86±5,63	0,24
ИМТ >30 (кг/м ²), %	93 (52,84%)	36 (59,02%)	57 (49,56%)	0,23
ИМТ >25<30 (кг/м ²), %	56 (31,82%)	21 (34,43%)	35 (30,43%)	0,58
ГЛЖ, %	155(88,07%)	59 (96,72%)	96(83,48%)	0,01
КИМ $\geq 0,9$ мм, %	132 (75,00%)	48 (78,69%)	84 (73,04%)	0,41
Дислипидемия, %	136(77,27%)	51(83,61%)	85(73,91%)	0,14

Среди больных РАГ выявлено следующее распределение генотипов G894T полиморфизма гена NOS3: GG генотип – определен у 45,9% больных, GT генотип – у 44,3%, TT генотип – 9,8%, $\chi^2=22,770$, $p=0,000$ (табл.2). Аллельное распределение было следующим: G аллел – 68,0%, T аллел – 32,0%, $\chi^2=30,311$, $p=0,000$. Среди контрольных лиц картина распределения генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма была иной. В частности, распределение по генотипам показало достоверное преобладание

GG генотипа: GG генотип – определен у 67,8% больных, GT генотип – у 26,1%, TT генотип – у 6,1%, $\chi^2=102,704$, $p=0,000$. При этом аллельное распределение было следующим: C аллел – 80,9%, T аллел – 19,1%, $\chi^2=172,878$, $p=0,000$.

Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление GG-генотипа и G-аллеля G894T полиморфизма гена NOS3 среди контрольных лиц, то ест больных не резистентной АГ.

Таблица 2

Значения частот встречаемости генотипов и аллелей G894T полиморфизма гена NOSIII у больных РАГ и контролей

Группы	Генотипы			χ^2	p	Аллели		χ^2	p
	GG	GT	TT			G	T		
Больные РАГ (n=61)	0,459	0,443	0,0098	22.770	0,000	0,680	0,320	30.311	0,000
Контроли (n=115)	0,678	0,261	0,061	102.704	0,000	0,809	0,191	172.878	0,000

Вышеописанные данные у контролей и у больных РАГ соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Тест Харди-Вайнберга для больных РАГ

Генотипы	Контроли	HWE	χ^2	p
	n=115			
Генотип GG	0.459	0.463	0.00	1
Генотип GT	0.443	0.435		
Генотип TT	0.098	0.102		

Таблица 4

Тест Харди-Вайнберга для контролей

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n=61			
Генотип GG	0.678	0.654	1.42	0.23
Генотип GT	0.261	0.309		
Генотип TT	0.061	0.037		

На основании генетических моделей наследования выявлено достоверное преобладание G аллеля и GG генотипа G894T полиморфизма гена NOSIII у больных нерезистентной АГ, иначе

говоря G аллел и GG генотип G894T полиморфизма гена NOSIII являются протективными в отношении риска развития РАГ в узбекской популяции (табл. 5).

Таблица 5

Результаты статистического анализа генотипов и аллелей G894T полиморфизма гена NOSIII на наследование РАГ

модель наследования	Аллели, Генотипы	Больные РАГ	Контроли	χ^2	p	OR	
		n=61	n=115			знач.	95%CI
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	Аллел G	0.680	0.809	7.29	0.007	0.50	0.30-0.83
	Аллел T	0.320	0.191			1.99	1.20-3.28
Аддитивная модель наследования (тест Кохрана Армигаджа для линейных трендов, $\chi^2=[0,1,2]$, df=1)	Генотип GG	0.459	0.678	6.62	0.01	0.40	0.21-0.76
	Генотип GT	0.443	0.261			2.25	1.17-4.33
	Генотип TT	0.098	0.061			1.68	0.54-5.25
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)	Генотип GG	0,459	0.678	8.01	0.02	0.40	0,21-0.76
	Генотип GT	0.443	0.261			2.25	1.17-4.33
	Генотип TT	0.098	0.061			1.68	0.54-5.25
Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	Генотип GG	0.459	0.678	8.00	0.005	0.40	0,21-0.76

	Генотип GT+Генотип TT	0.541	0.322			2.48	1.31-4.70
Рецессивная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	Генотип GG+Генотип GT	0.902	0.939	0.82	0.37	0.59	0,19-1.85
	Генотип TT	0,098	0,061			1.68	0.54-5.25

Обсуждение

Анализ литературных данных по взаимосвязи генетических полиморфизмов с риском развития резистентной АГ показал их немногочисленность.

В результате проведенного анализа 42 исследований была выявлена ассоциация резистентной АГ с rs1799983 полиморфизмом гена NOS3, rs699 полиморфизмом гена AGT, rs1799752 полиморфизмом гена ACE, rs74837985 полиморфизмом гена GNB3, rs1801133 полиморфизмом гена MTHFR в африканской популяции [17]. В японской популяции провели полногеномное ассоциативное исследование с участием 2705 больных резистентной АГ и 21 296 больных с контролируемой АГ. Был идентифицирован новый локус ассоциированный с резистентной АГ – rs1442386 на хромосоме 18p11.3 (DLGAP1) ($P=3.75 \times 10^{-8}$; OR=0.85, 95% CI 0.81-0.90), а также 18 локусов, демонстрирующих предполагаемую ассоциацию, включая rs62525059 8q24.3 (CYP11B2) и rs3774427 3p21.1 (CACNA1D) [18]. В другом исследовании носители аллеля 235T гена AGT M253T (rs699) имели значительный риск развития резистентной АГ [Freitas et al., 2007]. В исследование, проведенное в Бразилии, было включено 70 больных с резистентной АГ, 80 больных с контролируемой АГ и 70 контрольных лиц с нормотензией. Все испытуемые были прогенотипированы на инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE (rs179952), M235T полиморфизм гена AGT (rs699) и Glu298Asp полиморфизм гена NOS3 (rs1799983). Результаты полученные на основе классической логистической регрессии и анализа MDR подтвердили высокую связь 235T аллеля гена AGT с высоким риском развития резистентной АГ, особенно у лиц старше 50 лет [19].

Также найдена связь полиморфизм агенов ADD1 и GNB3 с солчувствительной АГ и с ответом на прием тиазидовых диуретиков. В частности, T аллель C825T полиморфизма гена GNB3 связан с более низким уровнем ренина в плазме, с высоким уровнем алдостерона и высокими цифрами диастолического АД [20].

Многочисленность исследований по изучению ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с резистентной АГ, особенно в азиатской популяции, побудили нас к проведению настоящего исследования с целью раскрытия генетических механизмов развития резистентной АГ.

В проведенном нами исследовании анализ с применением генетических

моделей наследования выявил протективный эффект G аллеля G894T полиморфизма гена NOS3 в отношении риска развития резистентной АГ в узбекской популяции. В частности, на основании мультипликативной модели наследования найден протективный эффект G аллеля в отношении риска развития резистентной АГ: среди 115 больных контрольной группы G аллель встречался достоверно чаще, чем у больных РАГ (80,9%; $\chi^2=7.29$ $P=0,007$; OR=0,50, 95% CI 0.30-0.83) и лишь у 19,1 % больных РАГ встречался T аллель ($\chi^2=P=0,007$; OR=1.99 95% CI 1.20-3.28). Общая модель наследования продемонстрировала значительное накопление GG генотипа среди больных контрольной группы 67,8% ($\chi^2=8.01$; $P=0,02$; OR=0.40, 95% CI 0.21-0.76), при этом GT генотип встречался реже в 26,1% случаях и TT генотип еще реже в – 6,1% случаях. Тогда как в группе больных РАГ GG и GT генотипы встречались в одинаковом соотношении: 45,9 %: 44,3%, соответственно. Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление G аллеля G894T полиморфизма гена NOS3 среди больных нерезистентной АГ. Таким образом, носительство G аллеля и GG генотипа G894T полиморфизма гена NOS3 ассоциировано с низким риском развития резистентной АГ в узбекской популяции.

К тому же установление генетических особенностей пациента позволяет врачу индивидуально подходит к выбору как самих лекарственных препаратов, так и их доз у конкретного пациента, обеспечивая тем самым максимально эффективное и безопасное лечение. Такой персонализированный подход к лечению РАГ будет очень важным шагом, поскольку это может улучшить реакцию не только АД на прием антигипертензивных препаратов, но и улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление GG-генотипа и G-аллеля G894T полиморфизма гена NOS3 среди контрольных лиц, то есть больных с нерезистентной АГ. Носительство G аллеля и GG генотипа G894T полиморфизма гена NOS3 ассоциировано с низким риском развития резистентной АГ в узбекской популяции.

Список литературы / References / Iqriboslar

- Owiredu, W.K.B.A.; Appiah, M.; Obirikorang, C.; Adu, E.A.; Boima, V.; Amos-Abanyie, E.K.; Akyaw, P.A.; Owiredu, E.-W.; Acheampong, E. Association of MYH9-rs3752462 polymorphisms with chronic kidney disease among clinically diagnosed hypertensive patients: A case-control study in a Ghanaian population. *Clin. Hypertens.* 2020, 26, 1–9.
- Bloch, M.J. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016, 10, 753–754.
- Sombié, H.K.; Kologo, J.K.; Tchelougou, D.; Ouédraogo, S.Y.; Ouattara, A.K.; Compaoré, T.R.; Nagalo, B.M.; Sorgho, A.P.; Nagabila, I.; Soubéïga, S.T.; et al. Positive association between ATP2B1 rs17249754 and essential hypertension: A case-control study in Burkina Faso, West Africa. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019, 19, 155.
- Zhou, B.; Bentham, J.; Di Cesare, M.; Bixby, H.; Danaei, G.; Cowan, M.J.; Paciorek, C.J.; Singh, G.; Hajifathalian, K.; Bennett, J.E.; et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* 2017, 389, 37–55.
- Cheong, A.T.; Sazlina, S.G.; Tong, S.F.; Azah, A.S.; Salmiah, S. Poor blood pressure control and its associated factors among older people with hypertension: A cross-sectional study in six public primary care clinics in Malaysia. *Malays. Fam. Phys.* 2015, 10, 19–25.
- Firmo, J.O.A.; Mambrini, J.V.d.M.; Peixoto, S.V.; Loyola Filho, A.I.d.; Souza Junior, P.R.B.d.; Andrade, F.B.d.; Lima-Costa, M.F. Adequate control of hypertension among older adults: ELSI-Brazil. *Revista Saude Publica* 2018, 52, 13s.
- Pender, K.; Omole, O. Blood pressure control and burden of treatment in South African primary healthcare: A cross-sectional study. *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* 2019, 11, 7.

8. [Seedat, Y.; Rayner, B.; Veriava, Y. South African hypertension practice guideline 2014. *Cardiovasc. J. Afr.* 2014, 25, 288–294. [CrossRef]
9. Yaxley, J.P.; Thambar, S.V. Resistant hypertension: An approach to management in primary care. *J. Fam. Med. Prim. Care* 2015, 4, 193–199].
9. Kaplan N.M. Resistant hypertension// *J.Hypertens.* 2005. V. 23.P. 1441-1444
10. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008 // *Hypertension.* 2011. V.57. P.1076-1080
11. Holecki M.,Dulawa J., Chulek J. Resistant hypertension in visceral obesity// *Eur. J. Intern. Med.* 2012. V. 23. P. 643-648
12. Bramalage P., Pittrow D., Witche H.U. et.al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled // *Am. J. Hypertens.* 2004. V. 17. P. 904-910.
13. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al. Joint statement of the European association for the study of obesity and the European society of hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension// *J.Hypertens.* 2012. V. 30. P. 1047-1055.
14. Engbaek M., Hjerrild M., Hallas J., Jacobsen I.A. The effect of low-dose spironolactone on resistance hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010. V. 4. 290-294.
15. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. et al. Pathophysiology of resistance hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* 2011. doi: 10.4061/2011/642416.
16. Zatz R., Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on // *Hypertension.* 1998. V. 32. P. 958-964.
17. Mabhida SE, Mashatola L, Kaur M, Sharma JR, Apalata T, Muhamed B, Benjeddou M Hypertension in African Populations: Review and Computational Insights., Johnson R. *Genes (Basel).* 2021 Apr 6;12(4):532.
18. Yasuo Takahashi^{1*}, Keiko Yamazaki^{1,2}, Yoichiro Kamatani³, Michiaki Kubo⁴, Koichi Matsuda⁵ & Satoshi Asai^{1,6}.
19. Yugar-Toledo JC, Martin JF, Krieger JE, Pereira AC, Demacq C, Coelho OR, Pimenta E, Calhoun DA, Júnior HM. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol.* 2011 Aug;30(8):555-64. doi: 10.1089/dna.2010.1156. Epub 2011 Mar 27.
20. Schunkert H, Hense HW, Döring A, Riegger GA, Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension.* 1998;32(3):510–3.