Гаврилюк Е.В.¹, Евсегнеева И.В.², Михин В.П.¹, Нуртазина А.Ю.²

Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. В настоящее время есть веские основания предполагать, что оценка уровней цитокинов и активности нейтрофилов в периферической крови у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ) позволит выявить различия в зависимости от пораженного органа-мишени.

Цель исследования – оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов в периферической крови у больных ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 104 больных ЭАГ II стадии 2-й степени в возрасте от 30 до 50 лет с гипертрофией миокарда левого желудочка ($n = 33$) с преимущественным поражением сосудов в виде развития бессимптомного атеросклероза ($n = 35$) или поражением почек в виде развития хронической болезни почек III стадии ($n = 36$).

Результаты. Наибольшие изменения концентрации цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2) у больных ЭАГ определяются при бессимптомном атеросклерозе, тогда как нарушения функционально-метаболической активности (НСТ-тест спонтанный и стимулированный) нейтрофилов периферической крови более выражены у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка. Иммунокорректирующая эффективность антигипертензивной терапии у больных эссенциальной артериальной гипертонией более эффективна у больных бессимптомным атеросклерозом и наименее эффективна у больных хронической болезнью почек.

Заключение. Оценка уровней цитокинов и функционально-метаболической активности нейтрофилов у больных ЭАГ позволит выявить различия в зависимости от пораженного органа-мишени и тем самым служить поиском предикторов развития необратимых изменений в органах-мишенях с развитием ассоциированных клинических состояний и их осложнений.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония; цитокины; нейтрофилы; органы-мишени

Статья поступила 05.07.2020. Принята в печать 17.08.2020.

Для цитирования: Гаврилюк Е.В., Евсегнеева И.В., Михин В.П., Нуртазина А.Ю. Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии. Иммунология. 2020; 41 (5): 441–447. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-441-447>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Гаврилюк Евгения Викторовна –
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры внутренних болезней
факультета последипломного
образования ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России, Курск,
Российская Федерация
E-mail: ganneta@list.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5904-2828>

Gavrilyuk E.V.¹, Evsegneeva I.V.², Mikhin V.P.¹, Nurtazina A.Yu.²

Analysis of changes in cytokine concentrations and neutrophil activity in patients with essential arterial hypertension depending on the affected target organs against the background of antihypertensive therapy

¹ Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. It is known that the assessment of cytokine levels and neutrophil activity in the peripheral blood in patients with essential arterial hypertension will reveal differences depending on the target organ affected.

The aim of the study was to assess changes in cytokine concentrations and neutrophil activity in peripheral blood in patients with essential arterial hypertension and subclinical damage to target organs during antihypertensive therapy.

Material and methods. The study included 104 patients with grade II essential arterial hypertension, grade 2, aged 30 to 50 years with left ventricular myocardial hypertrophy ($n = 33$), with predominantly vascular lesions in the form of asymptomatic atherosclerosis ($n = 35$) and with predominant kidney damage in the form of the development of stage 3 chronic kidney disease ($n = 36$).

Results. The greatest changes in the concentration of cytokines (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-1Ra, IL-2) in patients with essential arterial hypertension are determined in asymptomatic atherosclerosis. Disturbances of functional and metabolic activity (NBT-test spontaneous and stimulated) of peripheral blood neutrophils are more pronounced in patients with left ventricular myocardial hypertrophy. The immunocorrective efficacy of antihypertensive therapy in patients with essential arterial hypertension is more effective in patients with asymptomatic atherosclerosis and is least effective in patients with chronic kidney disease.

Conclusion. Determination of the concentration of cytokines and functional-metabolic activity of neutrophils in patients with essential arterial hypertension in patients with essential arterial hypertension will reveal differences depending on the affected target organ and thereby serve as a search for predictors of the development of irreversible changes in target organs with the development of associated clinical conditions and their complications.

Keywords: essential arterial hypertension; cytokines; neutrophils; target organs

Received 05.07.2020. Accepted 17.08.2020.

For citation: Gavrilyuk E.V., Evsegneeva I.V., Mikhin V.P., Nurtazina A.Yu. Analysis of changes in cytokine concentrations and neutrophil activity in patients with essential arterial hypertension depending on the affected target organs against the background of antihypertensive therapy. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 441–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-441-447> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Циркулирующие моноциты и тканевые макрофаги играют первостепенную роль в патогенезе артериальной гипертензии – социально-значимого и широко распространенного заболевания, являющегося причиной поражения органов-мишеней, таких как сердце, почки, сосуды, головной мозг и др. [1–3]. В сосудистой сети и органах-мишенях они являются источником не только

активных форм кислорода, но и целого спектра цитокинов, что вызывает развитие не только дисфункции эндотелия и эпителия, соответственно, но и приводит к развитию воспаления в органах-мишенях и задержке натрия в организме [4, 5]. Напротив, макрофаги, экспрессирующие VEGF-C в коже, могут способствовать удалению избыточных интерстициальных запасов натрия за счет стимуляции лимфангиогенеза [6]. Не-

For correspondence

Evgeniya V. Gavrilyuk –
PhD, Associate Professor
of the Department of Internal Medicine
of the Faculty of Postgraduate Education
of Kursk State Medical University,
Ministry of Health
of the Russian Federation,
Kursk, Russian Federation
E-mail: ganneta@list.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5904-2828>

адекватная активация ренин-ангиотензиновой системы способствует развитию ЭАГ у большинства больных, а макрофаги начинают экспрессировать рецептор типа 1 (AT1) для ангиотензина II [7]. В то время как провоспалительные макрофаги явно вносят вклад в прогрессирование гипертензии, активация рецептора AT1 непосредственно на макрофагах подавляет их поляризацию M1 и ограничивает повреждение канальцев и интерстициальных тканей в почках во время артериальной гипертензии. Таким образом, стимуляция рецептора макрофага AT1 уменьшает повреждение органа-мишени и иммунную стимуляцию, вызванную активацией рецептора AT1 во внутренних почечных и сосудистых клетках. ФНО α и ИЛ-1 β , продуцируемые макрофагами M1, вызывают повышение артериального давления и последующее повреждение органов-мишеней [7–9].

Некоторые экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что синтезируемые макрофагами M1 цитокины (ФНО α и ИЛ-1 β) могут играть важную роль в гомеостазе кровяного давления, так как уровни обоих цитокинов в плазме крови заметно повышаются во время гипотензии при сепсисе [8]. Кроме того, внутривенная инфузия ФНО α или ИЛ-1 β может вызвать натрийурез и тем самым снизить артериальное давление [7]. С другой стороны, генетическое удаление ФНО или рецептора ИЛ-1 супрессирует повышение артериального давления во время активации ренин-ангиотензиновой системы [8, 9]. Можно предположить, что эффекты ФНО α или ИЛ-1 β по модуляции артериального давления могут зависеть от их концентраций как на системном уровне, так и в тканях органов-мишеней [10, 11].

Результаты экспериментальных исследований [12, 13] позволяют нам предположить, что оценка уровней цитокинов и функционально-метаболической активности нейтрофилов у больных ЭАГ позволит выявить различия в зависимости от пораженного органа-мишени и тем самым служить поиском предикторов развития необратимых изменений в органах-мишенях с развитием ассоциированных клинических состояний и их осложнений [14–16].

Цель исследования – оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов периферической крови в периферической крови больных ЭАГ и при субклиническом поражении органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Пациенты. Под наблюдением на базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» находились 104 больных (50 мужчин и 54 женщины) с ЭАГ II стадии 2-й степени в возрасте от 30 до 50 лет ($39,6 \pm 5,2$ года). Диагноз основывался на результатах клинического, лабораторного и инструментальных методов исследования. Исследование выполняли в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации

«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., протоколом Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и в соответствии со ст. 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014), одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 9 февраля 2018 г.). Больные с артериальной гипертензией, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие.

Все больные с ЭАГ были распределены в 4 независимые по полу, возрасту и длительности анамнеза группы:

1-ю группу ($n = 33$) составили больные с преимущественным поражением сердца в виде развития гипертрофии миокарда левого желудочка, подтвержденного данными эхокардиографического и/или электрокардиографического исследований;

2-ю группу ($n = 35$) составили больные с преимущественным поражением сосудов в виде развития бессимптомного атеросклероза, подтвержденного утолщением стенки сонных артерий и повышением более 10 м/сек скорости пульсовой волны при УЗИ и снижением лодыжечно-плечевого индекса систолического давления меньше 0,9 зафиксированного сфигмоманометром/сфигмографом;

3-ю группу ($n = 36$) составили больные с преимущественным поражением почек в виде развития хронической болезни почек III стадии, подтвержденного микроальбуминурией.

Все больные артериальной гипертензией согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) впервые систематически получали 2-компонентную антигипертензивную терапию, представленную ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл в суточной дозе 5–10 мг) и блокатором кальциевых каналов (амлодипин в суточной дозе 5–10 мг).

Группу сравнения составили 22 индивидуума, сопоставимых по возрасту ($37,5 \pm 6,2$ года), здоровых на момент осмотра.

Методы исследования. Концентрацию цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2) в сыворотке крови определяли перед началом антигипертензивной терапии и через 30 дней после нее методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин ($d = 1,077$) оценивали по фагоцитарному индексу и фагоцитарному числу. Активность кислород-зависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном.

Таблица 1. Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных эссенциальной артериальной гипертонией (Ме [P25; P75])

Цитокины	Группа сравнения (n = 22)	Эссенциальная артериальная гипертония		
		1-я группа (гипертрофия миокарда левого желудочка, n = 33)	2-я группа (бессимптомный атеросклероз, n = 35)	3-я группа (хроническая болезнь почек, n = 36)
ФНОα	3,5 [3,0; 3,8]	5,7 [5,4; 6,0] ^a	7,5 [7,1; 7,8] ^{a, b}	5,6 [5,4; 5,8] ^{a, c}
ИЛ-1α	4,7 [4,4; 5,2]	9,3 [8,8; 9,6] ^a	9,2 [8,5; 9,5] ^a	6,5 [6,3; 6,7] ^{a, b, c}
ИЛ-6	5,6 [5,3; 6,1]	7,5 [7,3; 7,9] ^a	8,5 [8,1; 8,9] ^a	6,0 [5,7; 6,5] ^{a, c}
ИЛ-8	4,5 [4,2; 4,9]	8,6 [8,3; 8,9] ^a	7,9 [7,4; 8,3] ^a	8,4 [8,1; 8,8] ^a
ИЛ-10	0,9 [0,7; 1,0]	10,3 [10,0; 10,6] ^a	8,1 [7,6; 8,5] ^{a, b}	9,8 [9,4; 11,0] ^{a, c}
ИЛ-1Ra	218,9 [210,5; 231,7]	868,4 [836,8; 912,4] ^a	591,2 [552,3; 595,1] ^{a, b}	871,4 [837,6; 881,3] ^{a, c}
Неоптерин	1,5 [1,3; 1,9]	3,8 [3,6; 4,2] ^a	4,2 [3,9; 4,4] ^a	3,8 [7,4; 4,2] ^a
ИЛ-2	1,0 [0,7; 1,2]	2,8 [2,5; 3,1] ^a	5,9 [5,7; 6,2] ^{a, b}	7,7 [7,5; 8,2] ^{a, b, c}

Примечание. Здесь и в табл. 2: ^{a, b, c} – достоверные отличия Ме ($p < 0,05$): ^a – по отношению к показателям группы сравнения; ^b – по отношению к показателям 1-й группы больных артериальной гипертонией; ^c – по отношению к показателям 2-й группы больных артериальной гипертонией.

Статистический анализ полученных результатов проводили по общепринятым критериям после оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения (тест Шапиро–Уилка). Для сравнения нормально распределенных величин использовали *t*-критерий Стьюдента, а для количественных величин с ненормальным распределением применяли *U*-критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Значения количественных параметров с нормальным распределением представлены средним арифметическим (*M*) с ошибкой среднего арифметического (*m*), а ненормальным распределением – медианой (Ме) с межквартильным интервалом (P25; P75). Достоверными различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

У больных артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка (1-я исследуемая группа) до начала лечения в сыворотке крови была повышена концентрация ФНОα в 1,7 раза, ИЛ-1α в 1,9 раза, ИЛ-6 на 33 %, ИЛ-8 в 1,9 раза, ИЛ-10 в 11 раз, ИЛ-1Ra в 4 раза, неоптерина в 2,6 раза и ИЛ-2 в 3,2 раза (табл. 1).

У больных ЭАГ 2-й исследуемой группы, т. е. с атеросклеротическим поражением сосудов, в сыво-

ротке крови концентрация ИЛ-2 в 6,5 раза выше уровня группы сравнения и в 2,2 раза выше концентрации ФНОα по сравнению с 1-й группой больных.

У больных артериальной гипертонией с хронической болезнью почек (3-я группа) по сравнению с 1-й и 2-й группами выше концентрация ИЛ-2 и ниже уровень ИЛ-1α, но концентрация последнего выше уровня группы сравнения.

У больных артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка (1-я группа) из показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови по отношению к группе сравнения на 75 % выше значения НСТ-теста до стимуляции зимозаном и на 30 % – НСТ-теста при стимуляции зимозаном, а значения фагоцитарного индекса снижается на 11 % (табл. 2).

У 2-й группы больных артериальной гипертонией, т. е. с бессимптомным атеросклерозом, в крови в меньшей степени повышены показатели НСТ-теста до стимуляции зимозаном (см. табл. 2).

У 3-й группы больных с артериальной гипертонией (хроническая болезнь почек) по сравнению с 1-й и 2-й

Таблица 2. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у больных эссенциальной артериальной гипертонией [Ме (P25; P75)]

Цитокины	Группа сравнения (n = 22)	Эссенциальная артериальная гипертония		
		1-я группа (гипертрофия миокарда левого желудочка, n = 33)	2-я группа (бессимптомный атеросклероз, n = 35)	3-я группа (хроническая болезнь почек, n = 36)
Фагоцитарный индекс	81,5 [78,2; 84,5]	72,1 [69,5; 75,8] ^a	76,1 [71,8; 78,9] ^a	84,5 [82,1; 86,9] ^{a, b, c}
Фагоцитарное число	7,7 [7,1; 8,4]	7,4 [7,1; 7,8]	7,6 [7,0; 7,8]	7,8 [7,3; 8,2]
НСТ-тест (спонтанный)	7,3 [7,0; 8,1]	12,5 [11,8; 13,6] ^a	10,4 [9,3; 11,5] ^a	8,6 [8,1; 8,9] ^{a, b, c}
НСТ-тест (стимулированный)	25,5 [21,7; 25,9]	32,7 [29,8; 33,8] ^a	25,6 [24,1; 26,9] ^{a, b}	31,4 [28,8; 33,5] ^{a, c}

группами больных артериальной гипертонией фагоцитарный индекс остается на уровне значений группы сравнения (см. табл. 2).

У больных артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка (1-я группа) после назначения антигипертензивной терапии периндоприлом и амлодипином выявлено снижение в сыворотке крови концентраций ФНО α (4,3 пк/мл; 4,0–4,7 пк/мл), ИЛ-1 α (8,2 пк/мл; 1,2–7,8; 8,8 пк/мл), ИЛ-6 (6,7 пк/мл; 6,5–7,0 пк/мл), ИЛ-8 (5,9 пк/мл; 5,6–6,2 пк/мл), ИЛ-1Ra (523,6 пк/мл; 496,7–541,1 пк/мл), неоптерина (2,5 пк/мл; 2,3–2,7 пк/мл) и ИЛ-2 (1,8 пк/мл; 1,6–2,0 пк/мл) по сравнению показателями до назначения терапии, но не до уровня группы сравнения, и повышение концентрации ИЛ-10 (12,6 пк/мл; 11,2–13,4 пк/мл), при этом показатели НСТ-теста и фагоцитарный индекс нейтрофилов остаются на прежнем уровне.

У 2-й группы больных артериальной гипертонией (бессимптомный атеросклероз) после назначения периндоприла и амлодипина определяется снижение концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 α (6,3 пк/мл; 6,0–6,6 пк/мл), неоптерина (3,2 пк/мл; 3,0–3,5 пк/мл), ИЛ-2 (3,8 пк/мл; 3,5–4,1 пк/мл) и НСТ-теста спонтанного (9,6 %; 9,1–10,2 %), но не до уровня группы сравнения, еще большее повышение концентрации в сыворотке крови ФНО α (8,2 пк/мл; 7,8–8,5 пк/мл) и ИЛ-10 (9,6 пк/мл; 9,4–9,9 пк/мл).

У 3-й группы больных артериальной гипертонией (хроническая болезнь почек) на фоне антигипертензивной терапии периндоприлом и амлодипином установлена полная коррекция концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 (5,2; 4,8–5,7) и частичная коррекция концентрации ИЛ-8 (6,9 пк/мл; 6,5–7,3 пк/мл), ИЛ-10 (8,1 пк/мл; 7,6–8,5 пк/мл), ИЛ-1Ra (636,7 пк/мл; 620,1–673,4 пк/мл), ИЛ-2 (6,1 пк/мл; 5,7–6,5 пк/мл) и значения НСТ-стимулированного (28,7 %; 26,3–30,2 %). Антигипертензивная терапия у данной группы больных с артериальной гипертонией приводит к большему повышению концентрации в сыворотке крови ФНО α (7,3 пк/мл; 6,9–6,6 пк/мл).

Обсуждение

Полученные результаты оценки уровня цитокинов в сыворотке крови и активности нейтрофилов периферической крови свидетельствуют об активации врожденного иммунитета у больных ЭАГ. Фагоцитарная и кислород-зависимая активность нейтрофилов периферической крови различна у больных артериальной гипертонией в зависимости от пораженного органа-мишени. Так, при гипертрофии миокарда левого желудочка и при бессимптомном атеросклерозе сосудов снижается фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови и повышается их кислород-зависимая активность, тогда как при хронической болезни почек фагоцитарная активность нейтрофилов не изменена. Повышение показателей НСТ-теста, наблюдаемое во всех изученных группах больных артериальной гипертонией, отражает генерацию активных форм кислорода,

что приводит к развитию «окислительного стресса» в тканях органа-мишени: сосуды – атеросклеротическое поражение, почки – развитие хронической болезни почек, сердце – гипертрофия миокарда [17].

Преходящие эпизоды «окислительного стресса» в сочетании с эпизодами гипертензии обуславливают генерацию DAMP и экспрессию Toll-подобных рецепторов, которые периодически активируют врожденную иммунную систему с эпизодической воспалительной инфильтрацией в органах-мишенях [18]. Клинически прогрессирующая артериальная гипертензия первоначально является результатом активации в первую очередь врожденного, а только затем адаптивного иммунитета, которые в последующем стимулируют друг друга и вызывают хроническое воспаление почек и сосудов [19]. Первоначально в органах-мишенях воспалительная реакция находится в состоянии неустойчивого равновесия с противовоспалительным ответом, что обусловлено высокими концентрациями не только провоспалительных цитокинов, но и противовоспалительных – ИЛ-10 и ИЛ-1Ra [20, 21]. Про- и противовоспалительный баланс способен поддерживать хорошо сохраненную функцию почек, сердца и сосудов, но только до определенного момента. Развитие хронической болезни почек, атеросклероза или гипертрофии миокарда левого желудочка в результате постоянного прогрессирования воспаления, подпитываемого неконтролируемым образованием новых антигенов и включением адаптивного иммунитета, проявляется развитием клинически выраженного поражения органов-мишеней с развитием осложнений на фоне развития резистентности к антигипертензивной фармакотерапии.

Выводы

1. У больных эссенциальной артериальной гипертонией изменения концентрации цитокинов и активность нейтрофилов в периферической крови дифференцированы в зависимости от поражения органов-мишеней.
2. Наибольшие изменения концентрации цитокинов у больных эссенциальной артериальной гипертонией определяются при бессимптомном атеросклерозе, тогда как нарушения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови более выражены у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка.
3. Иммунокорригирующая эффективность антигипертензивной терапии у больных эссенциальной артериальной гипертонией более выражена при сочетании этой патологии с бессимптомным атеросклерозом и наименее выражена при сочетании с хронической болезнью почек.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Евсегнеева И.В.; сбор и обработка материала, написание текста – Гаврилюк Е.В.; статистическая обработка – Нуртазина А.Ю.; редактирование – Михин В.П.

■ Литература

1. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Особенности циркадианных ритмов синтеза цитокинов у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12 (4): 730–2. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002655-5>
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.* 2018; 215 (1): 21–33. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.2017177301022018c>
3. Сизякина Л.П., Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Характеристика клеточного звена врождённого иммунитета у пациентов, перенесших коронарное стентирование. *Иммунология*. 2018; 39 (1): 16–9. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-16-19>
4. Dai X., Huang S., He Z. et al. Dysfunction of the thymus in mice with hypertension. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13 (4): 1386–92. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4125>
5. Korim W.S., Elsaafien K., Bassar J.R., Setiadi A., May C.N., Yao S.T. In renovascular hypertension, TNF-alpha type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc. Res.* 2018; 115 (6): 1092–101. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy268>
6. Погоцкая О.Ю., Лапсарь А.С., Камышный А.М. Сравнительный анализ экспрессии провоспалительных и толерогенных факторов в мезентериальных гемальных и лимфатических узлах человека. *Иммунология*. 2018; 39 (5–6): 294–8. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-294-298>
7. Rucker A.J., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch.* 2017; 469 (3–4): 419–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1950-x>
8. Sriramula S., Haque M., Majid D., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects of salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2008; 51: 1345–51. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102152>
9. Zhang J., Rudemiller N., Patel M., Karlovich N., Wu M., McDonough A., Griffiths R., Sparks M., Jeffs A., Crowley S. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 Co-transporter in the nephron. *Cell Metab.* 2016a; 23: 360–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.013>
10. Ridker P., Howard C., Walter V., Everett B., Libby P., Hensen J., Thuren T. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012; 126: 2739–48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>
11. Yoshida S., Takeuchi T., Kotani T. et al. Infliximab, a TNF-α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 165–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.80>
12. Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J. et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (4): 529–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023>
13. Brauner S., Jiang X., Thorlacius G.E. et al. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (1): 158–67. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx181>
14. Jiang L., Tang C., Gong Y. et al. PD-1/PD-L1 regulates Treg differentiation in pregnancy-induced hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2018; 51 (8): e7334. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187334>
15. Simundic T., Jelakovic B., Dzumhur A. et al. Interleukin 17A and toll-like receptor 4 in patients with arterial hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42 (1): 99–108. DOI: <https://doi.org/10.1159/000471900>
16. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии. *Иммунология*. 2016; 37 (1): 29–35. DOI: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35>
17. Тимашева Я.Р. Иммунологические аспекты эссенциальной гипертензии. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (3): 407–18. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-407-418>
18. Du Y.N., Tang X.F., Xu L., Chen W.D., Gao P.J., Han W.Q. SGK1-FoxO1 signaling pathway mediates Th17/Treg imbalance and target organ inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1581. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01581>
19. Герцев А.В., Ишук В.Н., Закревский Ю.Н. Показатели цитокиновой активности и уровня продукции β-эндорфина при артериальной гипертензии, протекающей на фоне астено-невротических нарушений, у мужчин молодого возраста из группы напряженных профессий. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (6): 749–54. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-749-754>
20. Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертензии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018; (2): 20–6. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/03>
21. Пичугин А.В., Багаев А.В., Лебедева Е.С., Чулкина М.М., Атауллаханов Р.И. Комбинированное применение трёх агонистов рецепторов TLR4, TLR9 и NOD2 синергически увеличивает выработку белков-цитокинов макрофагами мыши. *Иммунология*. 2018; 39 (4): 172–7. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-172-177>

■ References

1. Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Peculiarities of Cytokine Synthesis Circadian Rhythms in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12 (4): 730–2. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002655-5> (in Russian)
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.* 2018; 215 (1): 21–33. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.2017177301022018c>
3. Sizyakina L.P., Shlyk I.F., Sidorov R.V., Shlyk S.V. Characteristics of the cellular link of innate immunity in patients undergoing coronary stenting. *Immunologiya*. 2018; 39 (1): 16–9. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-16-19> (in Russian)
4. Dai X., Huang S., He Z., et al. Dysfunction of the thymus in mice with hypertension. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13 (4): 1386–92. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4125>
5. Korim W.S., Elsaafien K., Bassar J.R., Setiadi A., May C.N., Yao S.T. In renovascular hypertension, TNF-alpha type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc. Res.* 2018; 115 (6): 1092–101. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy268>
6. Pototskaya O.Yu., Lapsar' A.S., Kamysnyi A.M. Comparative analysis of proinflammatory and tolerogenic factors expression in human mesenteric hemal and lymph nodes. *Immunologiya*. 2018; 39 (5–6): 294–8. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-294-298>
7. Rucker A.J., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch.* 2017; 469 (3–4): 419–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1950-x>
8. Sriramula S., Haque M., Majid D., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects of salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2008; 51: 1345–51. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102152>
9. Zhang J., Rudemiller N., Patel M., Karlovich N., Wu M., McDonough A., Griffiths R., Sparks M., Jeffs A., Crowley S. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 Co-transporter in the nephron. *Cell Metab.* 2016a; 23: 360–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.013>
10. Ridker P., Howard C., Walter V., Everett B., Libby P., Hensen J., Thuren T. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012; 126: 2739–48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>
11. Yoshida S., Takeuchi T., Kotani T., et al. Infliximab, a TNF-α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 165–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.80>

12. Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J., et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (4): 529–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023>
13. Brauner S., Jiang X., Thorlacius G.E., et al. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (1): 158–67. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx181>
14. Jiang L., Tang C., Gong Y., et al. PD-1/PD-L1 regulates Treg differentiation in pregnancy-induced hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2018; 51 (8): e7334. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187334>
15. Simundic T., Jelakovic B., Dzumhur A., et al. Interleukin 17A and toll-like receptor 4 in patients with arterial hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42 (1): 99–108. DOI: <https://doi.org/10.1159/000471900>
16. Gavriluk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertension. *Immunologiya.* 2016; 37 (1): 29–35. DOI: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35> (in Russian)
17. Timasheva Ya.R. Immunological aspects of essential hypertension. *Meditinskaya immunologiya.* 2019; 21 (3): 407–18. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-407-418> (in Russian)
18. Du Y.N., Tang X.F., Xu L., Chen W.D., Gao P.J., Han W.Q. SGK1-FoxO1 signaling pathway mediates Th17/Treg imbalance and target organ inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1581. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01581>
19. Gertsev A.V., Ishchuk V.N., Zakrevskiy Yu.N. Indicators of cytokine activity and beta-endorphin production level in arterial hypertension associated with asthenic/neurotic disorders in young men employed in stressful professions. *Medical Immunology. Meditsinskaya immunologiya.* 2017; 19 (6): 749–54. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-749-754> (in Russian)
20. Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Rakhmanova O.V. Role of oxidative reactions changes in the pathogenesis of endothelial dysfunction of different severity in arterial hypertension. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye».* 2018; (2): 20–6. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/03> (in Russian)
21. Pichugin A.V., Bagaev A.V., Lebedeva E.S., Chulkina M.M., Ataulakhov R.I. Combined activation with agonists of TLR4, TLR9 AND NOD2 receptors synergistically increases production of cytokine-proteins in mouse macrophages. *Immunologiya.* 2018; 39 (4): 172–7. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-172-177> (in Russian)

Сведения об авторах

Гаврилюк Евгения Викторовна – к.м.н., доц. кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ФГОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Российская Федерация; e-mail: ganneta@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5904-2828>

Евсегнеева Ирина Валентиновна – д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: ivevsegneeveva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Михин Вадим Петрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №2 ФГОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Российская Федерация; mikhinvp@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

Нуртазина Асель Юсуповна – к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; asel26nurtazina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2337-3307>

Authors' information

Evgeniya V. Gavriluk – PhD, Associate Prof. of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of KSMU of the MOH of Russia, Kursk, Russian Federation; e-mail: ganneta@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5904-2828>

Irina V. Evsegneeveva – MD, Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Chair of I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: ivevsegneeveva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Vadim P. Mikhin – MD, Prof., Head of the Department of Internal Medicine № 2 of KSMU of the MOH of Russia, Kursk, Russian Federation; e-mail: mikhinvp@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

Asel Yu. Nurtazina – PhD, Assistant of the Clinical Immunology and Allergology Chair of I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: asel26nurtazina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2337-3307>