

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Тимашева Я.Р.

Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Резюме. Согласно современным представлениям об этиопатогенезе эссенциальной гипертензии, важная роль в ее развитии принадлежит клеткам иммунной системы. Медиаторы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками, принимают участие в возникновении и поддержании состояния хронического системного воспаления и способствуют развитию сосудистого ремоделирования, являющегося важным звеном патогенеза заболевания и поражения органов-мишеней. Иммунные механизмы, лежащие в основе повышения артериального давления, включают в себя активацию клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Нарушение целостности эндотелия сосудов, запускающее каскад воспалительных реакций, вызывает миграцию в очаг повреждения клеток иммунной системы, привлеченных хемокинами и молекулами адгезии. Инфильтрация макрофагами периваскулярной ткани способствует нарушению вазодилатации и повреждению органов-мишеней благодаря выработке активных форм кислорода. Ангиотензин II вызывает также инфильтрацию периваскулярной жировой ткани и адвентиции Т-лимфоцитами и повышенную выработку фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма. Кроме того, Т-лимфоциты экспрессируют минералокортикоидный рецептор, участвующий в развитии системной гипертензии. Важная роль в прогрессировании гипертензии принадлежит интерлейкину-17, участвующему в развитии повышенного артериального давления и ремоделирования сосудов. В обзоре также представлены данные о влиянии кишечной микрофлоры на регуляцию артериального давления и развитие гипертензии.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, артериальное давление, воспаление, цитокины, хемокины, Т-лимфоциты

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Timasheva Ya.R.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation
Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Abstract. According to modern concept of the etiopathogenesis of essential hypertension, immune cells play an important role in its development. Mediators produced by immunocompetent cells participate in

Адрес для переписки:

Тимашева Янина Римовна
Институт биохимии и генетики Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
пр. Октября, 71.
Тел./факс: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Address for correspondence:

Timasheva Yanina R.
Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research
Center, Russian Academy of Sciences
450054, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa,
October ave., 71.
Phone/Fax: 7 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Образец цитирования:

Я.Р. Тимашева «Иммунологические аспекты
эссенциальной гипертензии» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 407-418.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-407-418
© Тимашева Я.Р., 2019

For citation:

Ya.R. Timasheva "Immunological aspects of essential
hypertension", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 407-418.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-407-418
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-407-418

the initiation and maintenance of chronic systemic inflammation and promote the development of vascular remodeling which is an important part of the pathogenesis of the disease and target organ damage. The immune mechanisms underlying blood pressure elevation include the activation of innate and adaptive immune cells. Endothelial damage triggers an inflammatory cascade, causing migration of the immune cells to the inflammatory site, mediated by chemokines and adhesion molecules. Macrophage infiltration of perivascular tissue contributes to impaired vasodilation and damage to target organs due to the production of active forms of oxygen. Angiotensin II also causes T cell infiltration of perivascular adipose tissue and adventitia and an increased production of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. In addition, T lymphocytes express the mineralocorticoid receptor involved in the development of systemic hypertension. An important role in the progression of hypertension belongs to interleukin-17, which is involved in blood pressure elevation and vascular remodeling. The review also contains data on the effect of gut microbiota on the regulation of blood pressure and the development of hypertension.

Keywords: essential hypertension, blood pressure, inflammation, cytokines, chemokines, T cells

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — состояние, характеризующееся повышением артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. и более [37] — поражает 40% населения в возрасте старше 25 лет, а после 65 лет, по данным Фремингемского исследования, риск развития АГ увеличивается до 90% [78]. Эссенциальная, или идиопатическая, гипертензия (гипертоническая болезнь) составляет более 90% всех случаев АГ и представляет собой хроническое персистирующее повышение АД при отсутствии явных причин, приводящих к подъему АД и развитию вторичных (симптоматических) форм АГ. В соответствии с современными представлениями, ЭГ является многофакторным заболеванием: разнообразные эндогенные (ангиотензин II, эндотелин-1, альдостерон) и экзогенные (повышенное потребление соли) стимулы влияют на состояние сердечно-сосудистой, центральной нервной системы и почек, увеличивая сосудистое сопротивление, повышая симпатическую активность и приводя к увеличению объема циркулирующей жидкости.

Впервые предположения о роли иммунной системы в развитии гипертензии стали высказываться более пятидесяти лет назад. В 1960-е годы было продемонстрировано, что иммуносупрессия способствовала снижению АД у крыс с гипертензией, обусловленной с частичным инфарктом почки, а при переносе лимфоцитов от них интактным животным у реципиентов развивалась АГ [48, 51, 82]. Позднее была описана воспалительная инфильтрация сосудов у пациентов с АГ различного генеза, в частности скопление моноцитов и Т-лимфоцитов в периадвентициальной ткани [48, 52]. У мышей с экстирпацией вилочковой железы при инфаркте почки не происходило повышения АД, а трансплантация тимуса от нормотензивных крыс (линии Вистар-Ки-

ото) спонтанно-гипертензивным крысам (SHR) приводила к снижению АД у последних, в то время как пересадка вилочковой железы новорожденным крысам линии SHR способствовала нормализации АД [1, 48, 49, 74]. Результаты этих и подобных исследований послужили основой для гипотезы о роли иммунной системы в развитии ЭГ.

Роль факторов врожденного иммунитета в развитии гипертензии

Для провоспалительного состояния, наблюдаемого при АГ, характерна активация эффекторных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Механизмы неспецифического, или врожденного, иммунного ответа могут быть прямыми, такими как активация компонентов системы комплемента, продукция цитокинов и хемокинов, фагоцитоз, или непрямыми — активация элементов адаптивной иммунной системы при помощи антигенпредставляющих клеток (АПК). В роли АПК могут выступать дендроциты, способные активировать CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты и макрофаги, и так называемые «непрофессиональные» АПК (нейтрофилы и клетки эндотелия), которые обладают навыками антигенпрезентации, но их способность активировать клетки адаптивной иммунной системы менее выражена. Тем не менее данные клетки могут представлять значительный интерес в аспекте этиопатогенеза АГ, так как именно они располагаются на линии первичного повреждения, запускающего каскад воспалительных реакций [3]. Это предположение подтверждается результатами недавнего исследования, продемонстрировавшего, что повышение содержания нейтрофилов является прогностическим признаком развития АГ [34].

Клетки иммунной системы мигрируют в очаг повреждения, привлеченные хемокинами, к которым относится моноцитарный хемоаттрактант-

ный белок-1 (MCP-1 или CCL2), или молекулами адгезии (ICAM-1 и VCAM-1). Пр продемонстрировано, что при АГ макрофаги преимущественно локализуются в периваскулярной жировой ткани и в адвентиции сосудов [41]. Макрофаги первого типа (M1) расщепляют L-аргинин с высвобождением оксида азота (NO), являющегося одним из факторов вазодилатации, при помощи индуцибельной синтазы оксида азота. M1-макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины: интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, фактор некроза опухолей альфа (TNF α), а также активные формы кислорода, способствуя тем самым образованию пероксинитрита и снижая биодоступность NO. Макрофаги второго типа (M2) превращают L-аргинин в орнитин, способствующий пролиферации тканей и фиброзу, при посредстве фермента аргиназы-1 [42]. Таким образом, макрофаги могут влиять на обусловленную NO эндотелиальную релаксацию и приводить к повышению АГ, а также вызывать повреждение органов-мишеней за счет выработки активных форм кислорода и азота. M1-макрофаги также продуцируют белки семейства B7, индуцирующие провоспалительные CD4⁺T-лимфоциты (Т-хелперы Th1 и Th17), а M2-макрофаги выделяют IL-10, обладающий мощным противовоспалительным действием, создавая тем самым среду для регуляторных Т-лимфоцитов [2, 6, 41, 45, 50].

Дендритные клетки (ДК) принимают активное участие в процессе воспаления при АГ и, как и макрофаги, способны продуцировать провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF α) и молекулы семейства B7. Недавно были описаны так называемые «молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями», или «дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны» (DAMP), представляющие собой γ -кетоальдегиды, или изокетали (продукты окисления арахидоновой кислоты, образующие аддукты с белками клетки), которые играют важную роль в активации системы врожденного иммунитета при гипертензии [16]. Эти молекулы активно фагоцитируются ДК и способствуют их провоспалительной активации, индуцируя выработку Т-лимфоцитами IL-17A и интерферона (IFN)- γ . При использовании 2-гидроксибензиламина (2-НОВА) в качестве скэвенджера изокеталей наблюдалось снижение АД, уменьшение активности воспалительного процесса и поражения органов-мишеней [85]. Тем не менее нельзя однозначно утверждать, что наблюдаемый эффект является результатом действия

2-НОВА или обусловлен снижением числа других окисленных молекул, участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, например окисленных липопротеидов низкой плотности [39]. Значимость оксидативного стресса для развития процесса воспаления и повреждения сосудистой стенки подчеркивается наблюдаемым разнообразием участия активных форм кислорода в различных провоспалительных процессах, связанных с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний [3, 44]. Подобно тому, как M1-макрофаги и ДК 1 типа обладают провоспалительными свойствами и обнаруживаются в экспериментальных моделях гипертензии, ДК 2 типа, как и M2-макрофаги, могут способствовать снижению активности процесса воспаления и регенерации тканей [71].

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells — MDSC) обладают противовоспалительными эффектами, которые предположительно опосредуются реципрокной регуляцией активности Т-клеток: повышением выработки регуляторных Т-лимфоцитов и снижением пролиферации и активности CD8⁺T-лимфоцитов вследствие продукции H₂O₂ [18]. MDSC также способны ингибировать пролиферацию Т-клеток путем продукции аргиназы-1 и индуцибельной синтазы оксида азота. Эксперименты на мышах продемонстрировали, что дефицит MDSC способствует повышению АД, а введение MDSC, напротив, приводило к снижению АД благодаря выработке активных форм кислорода [68]. Тем не менее, дальнейшие исследования показали, что ключевым механизмом подавления воспаления является выработка IL-10 [53].

Toll-подобные рецепторы (TLR), как правило, экспрессируются макрофагами и ДК и выполняют функцию распознавания DAMP и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Обнаружено, что при дефиците Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) у мышей не наблюдается подъема АД в ответ на введение ангиотензина II [56]. Ранее было продемонстрировано, что TLR4 участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, индуцируя оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия [10]. Показано также, что при введении ангиотензина II происходит активация TLR4, сопровождаемая развитием оксидативного стресса и повреждения сосудистой стенки [12]. Предполагается, что при АГ в качестве активаторов TLR выступает ряд DAMP, в частности неоантигены или молекулы, продуцируемые клетками эндотелия сосудов,

поврежденными вследствие повышения АД [21, 65]. К числу DAMP, содержание которых повышено при гипертензии, относятся белки теплового шока (HSP)-60 и 70, участвующие в фолдинге белков и стимулирующие выработку NO, TNF α и других цитокинов клетками иммунной системы. Показано, что введение HSP-70 предварительно иммунизированным крысам предотвращало развитие сольчувствительной гипертензии и связанной с ней воспалительной инфильтрации почек, отчасти вследствие повышения выработки IL-10 Т-лимфоцитами [55]. Из некротизированных клеток высвобождается мочевая кислота, образующая моноурат натрия, который также может стимулировать ДК [70]. С-реактивный белок также может выступать в роли DAMP, активируя при посредстве TLR гладкомышечные клетки и моноциты/макрофаги [11]. Отмечено также, что хронические вялотекущие инфекционные заболевания, такие как периодонтит, ассоциированы с АГ у женщин в постменопаузальном периоде [75]. Показатели функции эндотелия (FMD поток-опосредованная дилатация) улучшались спустя два месяца после проведения интенсивного лечения, включавшего курс антибиотикотерапии [76]. Также развитию АГ могут способствовать хронические аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), которые сопровождаются развитием генерализованного воспалительного процесса.

Роль факторов приобретенного иммунитета в развитии гипертензии

Т-лимфоциты экспрессируют Т-клеточный рецептор (TCR), представляющий собой комплекс, состоящий из α - и β - либо γ - и δ -субъединиц, соединенных с рецептором CD3, который содержит γ -, δ - и ϵ -цепи, а также ζ -цепь, осуществляющую трансдукцию сигнала. Во время созревания в тимусе CD3⁺ тимоциты дифференцируются в CD8⁺ (цитотоксические) Т-лимфоциты или в CD4⁺ (Т-хелперы). При нормальном иммунном ответе для активации Т-лимфоцитов требуется два сигнала: распознавание Т-клетками АПК, опосредованное взаимодействием TCR с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и взаимодействие между костимуляторными молекулами-лигандами В7 (CD80 и CD86) на поверхности АПК с корецептором Т-клеток CD28. Комбинированное взаимодействие с антигеном, костимуляторами и специфическими цитокинами приводит к дифференцировке наивных Т-хелперов в Th1-, Th2- или Th17-подтипы эффекторных клеток, каждый из которых способен продуцировать определенные цитокины и выступать меди-

атором различных реакций [50]. Th1-лимфоциты продуцируют IFN γ , IL-2 и TNF α и участвуют в реакциях клеточно-опосредованного иммунного ответа на внутриклеточные микроорганизмы. Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, способствуя активации В-лимфоцитов и подавляя клеточно-опосредованный иммунный ответ. Th17-клетки вырабатывают IL-17 и IL-22 и участвуют в защите против внеклеточных бактериальных и грибковых патогенов, а также в развитии аутоиммунного ответа [48]. Наивные CD8⁺Т-лимфоциты дифференцируются в клетки, продуцирующие цитокины IFN γ и TNF α , или цитотоксические Т-лимфоциты, секретирующие перфорин или гранзим В. Перфорин способствует образованию пор в мембране клеток-мишеней, через которые проникает гранзим, вызывая развитие апоптоза и повышение содержания циркулирующих телец апоптоза, индуцируя тем самым развитие воспаления [35].

К настоящему времени накоплен большой объем информации об участии различных подтипов Т-лимфоцитов в патогенезе АГ. Показано, что мыши, лишенные CD8⁺Т-лимфоцитов, проявляли устойчивость к развитию АГ, которая отсутствовала у особей, лишенных CD4⁺Т-клеток (Т-хелперов) или молекул главного комплекса гистосовместимости II класса [48]. Кроме того, у мышей с дефицитом CD8⁺Т-клеток отмечалось менее выраженное сосудистое разрежение и ремоделирование в почках по сравнению с CD4⁺ мышами или мышами дикого типа. У пациентов с впервые выявленной АГ наблюдалось повышение циркулирующих иммунофлуоресцентных CD8⁺Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN γ , TNF α , а также цитотоксичные молекулы гранзим В и перфорин [88]. Помимо этого, обнаружено, что Т-лимфоциты экспрессируют минералокортикоидный рецептор (MR), играющий важную роль в развитии системной гипертензии [73]. MR-рецептор способствует повышению выработки IFN γ CD8⁺Т-лимфоцитами, формируя комплекс с ядерным фактором активированных Т-клеток 1 (NFAT1) и белком-активатором 1 (AP1). Продемонстрировано, что делеция MR рецептора приводит к подавлению обусловленного введением ангиотензина II повышения АД и повреждения почек и сосудов, тогда как повышенная экспрессия MR-рецептора Т-клетками, наоборот, усугубляет развитие гипертензии. Антагонист MR-рецептора-эплеренон (калийсберегающий диуретик), блокирует продукцию IFN γ CD8⁺Т-клетками [48].

Роль другой субпопуляции Т-лимфоцитов, гамма дельта ($\gamma\delta$), в повышении АД была продемонстрирована в исследовании Caillon и соавт. (2017). Лимфоциты данной группы экспрессируют на своей поверхности рецептор, состоящий из гамма- и дельта-цепей, в отличие от большинства других Т-клеток, рецепторы которых содержат альфа- и бета-цепи. Они представлены в организме в весьма небольшом количестве, составляя лишь 1-4% от общего числа лимфоцитов, и содержатся преимущественно в слизистой кишечника, коже и легких [77]. У мышей с отсутствием $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов вследствие нокаута гена δ -субъединицы или применения антител к $\gamma\delta$ -Т-клеткам при введении ангиотензина II не отмечалось повышения АД и развития дисфункции эндотелия в отличие от мышей дикого типа [4]. Также продемонстрирована корреляция экспрессии гамма-цепи рецептора Т-лимфоцитов в клетках крови с уровнем систолического АД у человека [72].

IFN γ и IL-17A — два основных провоспалительных цитокина, вырабатываемых Т-клетками при АГ [36]. У мышей с нокаутом гена *Ifng* или рецептора IFN γ *Ifngr*, предотвращало повышение АД в ответ на введение ангиотензина II [38, 63]. IFN γ способствует подъему АД путем увеличения синтеза ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II, в гепатоцитах и клетках проксимальных канальцев почки [24, 26]. IFN γ подавляет экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, снижая индуцированную вазодилатацию в артериальных аллографтах [88]. IFN γ и IL-17A также оказывают совместное синергическое провоспалительное влияние на синтез IL-6 и хемокинов CXCL8 и CXCL10 гладкомышечными клетками [13].

IL-17A независимо экспрессируется естественными киллерными клетками, CD8⁺-Т-лимфоцитами, Th1, Th17 и $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами, а также нейтрофилами и эозинофилами [48]. Показано, что число IL-17-продуцирующих Th17-клеток повышается благодаря IL-23 [19, 29]. IL-17A, также называемый IL-17, является главой семейства, включающего в себя IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (известный как IL-25) и IL-17F. IL-17A обладает провоспалительными свойствами и действует на целый ряд клеток, индуцируя экспрессию цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы), хемокинов (CXCL1, CXCL8, CXCL10) и металлопротеиназ [27].

Продemonстрировано, что повышение АД у мышей при введении им ангиотензина II происходит путем активации механизма, включающего повышение выработки IL-17A Th17-лимфоцитами [36]. Аналогичное действие на Th17-лимфоциты оказывал прием поваренной соли путем активации сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 (SGK1) [47]. У мышей с нокаутом гена *Sgk1* в Т-клетках не происходило повышения АД и не развивались повреждение эндотелия сосудов и воспалительная инфильтрация почечной ткани при введении ангиотензина II или дезоксикортикостерона [47]. Было продемонстрировано, что наблюдаемый эффект связан с активацией Na⁺/K⁺/2Cl⁻ котранспортера 1 (NKCC1) в CD4⁺Т-лимфоцитах под воздействием Th17-поляризующих цитокинов (TGF- β 1 и IL-6) [47].

IL-17A снижает активность эндотелиальной синтазы оксида азота и уменьшает NO-зависимую вазодилатацию [46]. IL-17A участвует в развитии ремоделирования и жесткости сосудов, увеличивая сосудистое сопротивление и внося тем самым вклад в развитие АГ. Это происходит вследствие активации p38 митоген-активируемой протеин киназы (MAPK), ведущей к повышению отложения коллагена в стенке аорты [84]. Дефицит IL-17/IL-23 усиливал повреждение клубочков почек, альбуминурию и инфильтрацию почечной паренхимы $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами при гипертензии у мышей, но не оказывал существенного влияния на ремоделирование сердца и развитие кардиофиброза [28]. Также продемонстрировано повышение экспрессии мРНК гена эндотелиальной синтазы оксида азота под влиянием IL-17A путем активации NF- κ B, MEK1 и JNK сигнальных путей. Высказано предположение, что IL-17A способствует развитию внешнего ремоделирования сосудов (без утолщения базальной мембраны и уменьшения просвета сосудов и с сохранением кровотока в артериях) [33]. Таким образом, вклад IL-17A в развитие гипертензии может зависеть от типа, численности и локализации продуцирующих его клеток [3].

В экспериментах на мышах с нокаутом гена аполипопротеина Е и рецептора к ангиотензину II типа 1a было продемонстрировано влияние остеопонтина, обладающего провоспалительным действием, на развитие аневризм аорты [62].

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg), или Т-супрессоры, обладают способностью подавлять реакции врожденного и приобретенного иммунного ответа на чужеродные и аутоантигены, опухолевые антигены и возбудителей

инфекционных заболеваний, благодаря чему имеют большое значение для аутоотолерантности и иммунного гомеостаза. Treg экспрессируют α -субъединицу рецептора IL-2 (CD25) и транскрипционный фактор FoxP3 (forkhead box P3), контролирующей экспрессию IL-10, который обладает противовоспалительным действием и, в свою очередь, модулирует функции и дифференцировку Treg. К числу Treg относятся натуральные (естественные) Т-регуляторные клетки (nTreg), которые развиваются в тимусе и составляют большинство циркулирующих Treg, и индуцибельные Treg (также известные как адаптивные, или периферические, iTreg) [79]. Следует отметить, что поляризованные Т-лимфоциты обладают способностью изменять свой фенотип в зависимости от окружения [48].

Т-лимфоциты выполняют также важную функцию сохранения иммунологической памяти, обеспечивающую мгновенную и специфическую реакцию иммунной системы в ответ на введение антигена. Т-клеточная иммунологическая память заключается в длительном выживании в лимфоидной ткани предварительно активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45R0 (CD44 у мышей), в отличие от наивных Т-клеток, для которых характерна экспрессия CD45RA (CD62L у мышей). Выделяют центральные клетки памяти T_{CM} , экспрессирующие CCR7, и эффекторные клетки памяти T_{EM} , не экспрессирующие CCR7, но продуцирующие $IFN\gamma$ и IL-4 и способные под действием хемокинов мигрировать из лимфоидной ткани в периферические органы [64]. Продemonстрировано, что у мышей введение ангиотензина II вызывает инфильтрацию почек и периаортальной жировой ткани T_{EM} -клетками, предотвращаемую симпатической денервацией селезенки и почек [5, 86].

Роль факторов гуморального иммунитета в развитии гипертензии

В-лимфоциты, как и Т-клетки, экспрессируют на поверхности специфический рецептор (BCR). Связывание антигена с BCR запускает процесс дифференцировки В-лимфоцитов, приводя к синтезу иммуноглобулинов (Ig) различных классов, в зависимости от вида антигена, и обеспечивая презентацию антигена В-клетками [9]. Наивные В-лимфоциты продуцируют первичные эффекторные молекулы IgM и IgD, активированные В-клетки синтезируют высокоаффинные антигенспецифичные IgG и дифференцируются в клетки памяти или плазмочиты [22]. Помимо выработки антител и антигенпрезентации, В-лимфоциты также способны модулировать иммунный ответ путем продукции цитокинов. В-регуляторные лимфоциты (Breg) выступа-

ют в качестве иммуносупрессоров, синтезируя противовоспалительные цитокины IL-10, IL-35 и трансформирующий фактор роста (TGF)- β [66]. В-лимфоциты могут также продуцировать провоспалительные цитокины $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$, а также нейротрофные факторы роста (нейротрофный фактор мозга BDNF и фактор роста нервов NGF) [15]. В-клетки памяти проявляют антигенспецифичность и экспрессируют на поверхности Ig, но не способны к ускоренному синтезу большого количества антител [40]. Показано, что хронические инфекции способствуют истощению В-клеток памяти и снижению их функциональности [43].

Продemonстрировано, что у мышей с гипертензией, обусловленной введением ангиотензина II, В-лимфоциты индуцировали периаортальную инфильтрацию макрофагами и повышение концентрации IgG, способствуя тем самым развитию воспаления [8]. Тем не менее, ранее было показано, что у иммунодефицитных мышей с индуцированной гипертензией перенос В-лимфоцитов, в отличие от переноса Т-лимфоцитов, не вызывал возобновления гипертензивного состояния [20]. Кроме того, у мышей с отсутствием В-лимфоцитов вследствие нокаута гена фактора, активирующего В-лимфоциты (*Baff*), или применения антител к В-лимфоцитарному антигену CD20, не наблюдалось персистенции АГ после прекращения введения ангиотензина II [8]. У мышей с дефицитом В-лимфоцитов также наблюдалось уменьшение числа макрофагов и снижение жесткости стенки аорты, являющейся независимым предиктором развития АГ [30]. Возможно, что роль В-лимфоцитов в развитии АГ связана с синтезом антител к рецепторам ангиотензина II 1 типа (AT1R) и α_1 -адренорецептору, содержание которых повышено у пациентов с гипертензией, в особенности при резистентной АГ [31, 32].

Выработка Ig различного класса также может быть одним из компонентов вклада В-лимфоцитов в развитие АГ. Показано, что у мышей с индуцированной гипертензией определяется повышенное содержание плазмочитов и плазмобластов, а также увеличены концентрации циркулирующих IgG и отложений IgG в стенках аорты по сравнению с мышами дикого типа [8]. Это согласуется с сообщениями о роли IgG в отношении развития атеросклероза у человека и наблюдениями о повышенной продукции IgG иммортализованными В-лимфоцитами, полученными от пациентов с АГ [59, 61]. Таким образом, продукция различных классов Ig может определять протективную или патофизиологическую роль В-лимфоцитов. Патофизиологические

эффекты могут быть опосредованы действием IgG на АПК путем активации рецепторов семейства FcγR, способствующих продукции провоспалительных цитокинов и определяющих антителозависимую клеточную цитотоксичность [14]. В настоящее время обсуждается возможность применения препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональные антитела к антигену В-лимфоцитов CD20, первоначально использовавшегося для лечения рассеянного склероза, в качестве средства антигипертензивной терапии [7, 8].

Роль кишечной микрофлоры в развитии гипертензии

Микрофлора кишечника человека представлена в основном бактериями типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [57]. Есть данные о том, что на состав микрофлоры могут оказывать влияние факторы внешней среды, характер питания, а также генетические факторы [23]. Продемонстрировано, что соотношение бактерий типа *Firmicutes* к бактериям рода *Bacteroidetes* было увеличено у крыс линии SHR, крыс с гипертензией, индуцированной ангиотензином II, а также у пациентов с ЭГ. Пероральное применение антибиотика миноциклина уменьшало соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и приводило к снижению уровня АД у крыс линии SHR [87]. В качестве подтверждения влияния микрофлоры кишечника на развитие АГ у человека можно рассматривать сообщение о том, что употребление пробиотиков и продуктов ферментации молока с использованием лактобактерий способствовало снижению АД [25, 67].

Одним из механизмов, связывающих микрофлору кишечника с развитием АГ, является повышение уровня токсических продуктов переваривания белка (пара-крезол сульфат, индоксил-сульфат и триметиламин-N-оксид) [58, 81]. Кроме того, продемонстрировано, что поступление в кровоток короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых кишечными микроорганизмами, может влиять на уровень АД путем повышения выработки ренина и увеличения периферического сосудистого сопротивления, опосредованного взаимодействием с рецепторами Olf78 и Gpr41 [54]. Обнаружено, что в кишечнике у мышей на высокосолевого диете снижалось содержание *Lactobacillus murinus*; напротив, пероральное введение *Lactobacillus murinus* предотвращало соль-индуцированное повышение Th17 и развитие гипертензии [83]. У здоровых мужчин высокосолевого диета приводила к снижению содержания *Lactobacillus spp.* в кишечнике, повышению числа Th17 и подъему АД.

Кроме того, кишечная микрофлора и состояние стенки кишечника могут влиять на развитие системного воспаления. Показано, что уровень эндотоксина грамотрицательных бактерий и фрагментов бактериальной ДНК в системном кровотоке коррелирует с повышением содержания С-реактивного белка, IL-6 и D-лактата в плазме крови. D-лактат, в свою очередь, является маркером проницаемости слизистой оболочки для бактерий и токсинов, находящихся в просвете кишечника [17, 69, 80].

Заключение

Повышение АД является результатом действия многих факторов, и к настоящему времени получено много доказательств участия факторов иммунной защиты в патогенезе эссенциальной гипертензии. Есть основания рассматривать развитие гипертензии и ее осложнений как постепенную активацию иммунной системы. Пре-гипертензия (пограничное состояние, характеризующееся повышением АД до 130/89 мм рт. ст.) связана с нерегулярным возникновением стимуляторных сигналов, ассоциированных с эпизодическим повышением АД, сопровождающимся генерацией DAMP и повышением экспрессии TLR. Это приводит к перемежающейся активации системы врожденного иммунитета и периферической воспалительной инфильтрации органов-мишеней. Развитие стойкого повышения АД связано с взаимоопотенцирующей активацией как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, поддерживающей состояние хронического воспаления сосудистой стенки и тканей почек, которое является результатом нестабильного равновесия про- и противовоспалительных факторов. Выраженное персистирующее воспаление, поддерживаемое неконтролируемым образованием неоантигенов, приводит к формированию атеросклероза и хронической почечной недостаточности, клинически проявляющихся в виде тяжелой резистентной гипертензии [60]. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на прояснение роли отдельных иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими медиаторов в развитии гипертензии, их взаимодействий, влияния нервной и эндокринной систем и т.д. Эти сведения могут послужить для создания новых методов антигипертензивной терапии и предотвращения поражения органов-мишеней, а также выявить побочные действия применяющихся в настоящее время препаратов, связанные с их про- и противовоспалительными свойствами.

Список литературы / References

1. Ba D., Takeichi N., Kodama T., Kobayashi H. Restoration of T cell depression and suppression of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) by thymus grafts or thymus extracts. *J. Immunol.*, 1982, Vol. 128, no. 3, p. 1211.
2. Barhoumi T., Kasal D.A., Li M.W., Shbat L., Laurant P., Neves M.F., Paradis P., Schiffrin E.L. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*, 2011, Vol. 57, no. 3, pp. 469-476.
3. Caillon A., Schiffrin E.L. Role of inflammation and immunity in hypertension: Recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2016, Vol. 18, no. 3, p. 21.
4. Caillon A., Mian M.O.R., Fraulob-Aquino J.C., Huo K.-G., Barhoumi T., Ouerd S., Sinnaeve P.R., Paradis P., Schiffrin E.L. $\gamma\delta$ T cells mediate angiotensin II-induced hypertension and vascular injury clinical perspective. *Circulation*, 2017, Vol. 135, no. 22, pp. 2155-2162.
5. Carnevale D., Pallante F., Fardella V., Fardella S., Iacobucci R., Federici M., Cifelli G., de Lucia M., Lembo G. The angiogenic factor PLGF mediates a neuroimmune interaction in the spleen to allow the onset of hypertension. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 5, pp. 737-752.
6. Ceeraz S., Nowak E.C., Noelle R.J. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. *Trends Immunol.*, 2013, Vol. 34, no. 11, pp. 556-563.
7. Chan C.T., Lieu M., Toh B.H., Kyaw T.S., Bobik A., Sobey C.G., Drummond G.R. Antibodies in the pathogenesis of hypertension. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 504045. doi: 10.1155/2014/504045.
8. Chan C.T., Sobey C.G., Lieu M., Ferens D., Kett M.M., Diep H., Kim H.A., Krishnan S.M., Lewis C.V., Salimova E., Tipping P., Vinh A., Samuel C.S., Peter K., Guzik T.J., Kyaw T.S., Toh B.H., Bobik A., Drummond G.R. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*, 2015, Vol. 66, no. 5, pp. 1023-1033.
9. Chen X., Jensen P.E. The role of B lymphocytes as antigen-presenting cells. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2008, Vol. 56, no. 2, p. 77.
10. Dange R.B., Agarwal D., Masson G.S., Vila J., Wilson B., Nair A., Francis J. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc. Res.*, 2014, Vol. 103, no. 1, pp. 17-27.
11. Davey Smith G., Lawlor D.A., Harbord R., Timpson N., Rumley A., Lowe G.D., Day I.N., Ebrahim S. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: Life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, Vol. 25, no. 5, pp. 1051-1056.
12. de Batista P.R., Palacios R., Martin A., Hernanz R., Medici C.T., Silva M.A., Rossi E.M., Aguado A., Vassallo D.V., Salaices M., Alonso M.J. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 8, e104020. doi: 10.1371/journal.pone.0104020.
13. Eid R.E., Rao D.A., Zhou J., Lo S.F., Ranjbaran H., Gallo A., Sokol S.I., Pfau S., Pober J.S., Tellides G. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2009, Vol. 119, no. 10, pp. 1424-1432.
14. Espeli M., Smith K.G., Clatworthy M.R. Fc γ RIIB and autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 269, no. 1, pp. 194-211.
15. Fauchais A.-L., Lalloué F., Lise M.-C., Boumediene A., Preud'homme J.-L., Vidal E., Jauberteau M.-O. Role of endogenous brain-derived neurotrophic factor and sortilin in B cell survival. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 5, pp. 3027-3038.
16. Fehervari Z. Isoketals drive hypertension. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 11, p. 1008.
17. Feroze U., Kalantar-Zadeh K., Sterling K.A., Molnar M.Z., Noori N., Benner D., Shah V., Dwivedi R., Becker K., Kovesdy C.P. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.*, 2012, Vol. 22, no. 3, pp. 317-326.
18. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 3, pp. 162-174.
19. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. IL-23-IL-17 immune axis: Discovery, mechanistic understanding, and clinical testing. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 9, pp. 585-600.
20. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., McCann L.A., Rahman A., Dikalov S., Goronzy J., Weyand C., Harrison D.G. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 10, pp. 2449-2460.
21. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E., Madhur M.S., Marvar P.J., Thabet S.R., Vinh A., Weyand C.M. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*, 2011, Vol. 57, no. 2, p. 132.
22. Hoffman W., Lakkis F.G., Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, Vol. 11, no. 1, pp. 137-154.

23. Jose P.A., Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2015, Vol. 24, no. 5, pp. 403-409.
24. Kamat N.V., Thabet S.R., Xiao L., Saleh M.A., Kirabo A., Madhur M.S., Delpire E., Harrison D.G., McDonough A.A. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon-gamma^{-/-} and interleukin-17A^{-/-} mice. *Hypertension*, 2015, Vol. 65, no. 3, pp. 569-576.
25. Khaledi S., Sun J., Buys N., Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2014, Vol. 64, no. 4, pp. 897-903.
26. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: From physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.*, 2007, Vol. 59, no. 3, pp. 251-287.
27. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, no. 1, pp. 485-517.
28. Krebs C.F., Lange S., Niemann G., Rosendahl A., Lehnert A., Meyer-Schwesinger C., Stahl R.A., Benndorf R.A., Velden J., Paust H.J., Panzer U., Ehmke H., Wenzel U.O. Deficiency of the interleukin 17/23 axis accelerates renal injury in mice with deoxycorticosterone acetate+angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*, 2014, Vol. 63, no. 3, pp. 565-571.
29. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D., McClanahan T., Kastelein R.A., Cua D.J. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 2, pp. 233-240.
30. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A.-I., Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*, 2003, Vol. 34, no. 5, pp. 1203-1206.
31. Li W., Li Z., Chen Y., Li S., Lv Y., Zhou W., Liao M., Zhu F., Zhou Z., Cheng X., Zeng Q., Liao Y., Wei Y. Autoantibodies targeting AT1 receptor from patients with acute coronary syndrome upregulate proinflammatory cytokines expression in endothelial cells involving NF-κB pathway. *J. Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2014, 342693. doi: 10.1155/2014/342693.
32. Liao Y.-H., Wei Y.-M., Wang M., Wang Z.-H., Yuan H.-T., Cheng L.-X. Autoantibodies against AT1-receptor and alpha-1-adrenergic receptor in patients with hypertension. *Hypertens. Res.*, 2002, Vol. 25, no. 4, pp. 641-646.
33. Liu A.C., Lee M., McManus B.M., Choy J.C. Induction of endothelial nitric oxide synthase expression by IL-17 in human vascular endothelial cells: Implications for vascular remodeling in transplant vasculopathy. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 3, pp. 1544-1550.
34. Liu X., Zhang Q., Wu H., Du H., Liu L., Shi H., Wang C., Xia Y., Guo X., Li C., Bao X., Su Q., Sun S., Wang X., Zhou M., Jia Q., Zhao H., Song K., Niu K. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2015, Vol. 28, no. 11, pp. 1339-1346.
35. Lord S.J., Rajotte R.V., Korbitt G.S., Bleackley R.C. Granzyme b: A natural born killer. *Immunol. Rev.*, 2003, Vol. 193, no. 1, pp. 31-38.
36. Madhur M.S., Lob H.E., McCann L.A., Iwakura Y., Blinder Y., Guzik T.J., Harrison D.G. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, 2010, Vol. 55, no. 2, pp. 500-507.
37. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., de Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Council E.S.H.S., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P.M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Caulfield M., Coca A., Olsen M.H., Schmieder R.E., Tsoufis C., van de Borne P., Guidelins E.S.C.C.f.P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Document R., Clement D.L., Coca A., Gillebert T.C., Tendera M., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hitij J.B., Caulfield M., de Buyzere M., de Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Olsen M.H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Ž., Rydén L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsoufis C., van de Borne P., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2013, Vol. 34, no. 28, pp. 2159-2219.
38. Marko L., Kvakan H., Park J.K., Qadri F., Spallek B., Binger K.J., Bowman E.P., Kleinewietfeld M., Fokuhl V., Dechend R., Muller D.N. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*, 2012, Vol. 60, no. 6, pp. 1430-1436.
39. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.*, 2014, Vol. 12, p. 47.
40. McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G. Antigen-specific memory B cell development. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 23, pp. 487-513.

41. Mian M.O., Barhoumi T., Briet M., Paradis P., Schiffrin E.L. Deficiency of t-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J. Hypertens.*, 2016, Vol. 34, no. 1, pp. 97-108.
42. Mills C.D. Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citrulline: A life or death issue. *Crit. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 21, no. 5, pp. 399-425.
43. Moir S., Ho J., Malaspina A., Wang W., DiPoto A.C., O'Shea M.A., Roby G., Kottlil S., Arthos J., Proschan M.A., Chun T.-W., Fauci A.S. Evidence for HIV-associated B cell exhaustion in a dysfunctional memory B cell compartment in HIV-infected viremic individuals. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 8, pp. 1797-1805.
44. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A., Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and human hypertension: Vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can. J. Cardiol.*, 2015, Vol. 31, no. 5, pp. 631-641.
45. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. Macrophage activation and polarization: Nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, Vol. 41, no. 1, pp. 14-20.
46. Nguyen H., Chiasson V.L., Chatterjee P., Kopriva S.E., Young K.J., Mitchell B.M. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc. Res.*, 2013, Vol. 97, no. 4, pp. 696-704.
47. Norlander A.E., Saleh M.A., Pandey A.K., Itani H.A., Wu J., Xiao L., Kang J., Dale B.L., Goleva S.B., Laroumanie F., Du L., Harrison D.G., Madhur M.S. A salt-sensing kinase in T lymphocytes, SGK1, drives hypertension and hypertensive end-organ damage. *JCI Insight*, 2017, Vol. 2, no. 13, e92801. doi: 10.1172/jci.insight.92801.
48. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.*, 2018, Vol. 215, no. 1, p. 21.
49. Norman R.A., Jr., Dzielak D.J., Bost K.L., Khraibi A.A., Galloway P.G. Immune system dysfunction contributes to the aetiology of spontaneous hypertension. *J. Hypertens.*, 1985, Vol. 3, no. 3, pp. 261-268.
50. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science*, 2010, Vol. 327, no. 5969, pp. 1098-1102.
51. Okuda T., Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1967, Vol. 25, no. 2, pp. 257-264.
52. Olsen F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A*, 1972, Vol. 80, no. 2, pp. 253-256.
53. Park M.-J., Lee S.-H., Kim E.-K., Lee E.-J., Baek J.-A., Park S.-H., Kwok S.-K., Cho M.-L. Interleukin-10 produced by myeloid-derived suppressor cells is critical for the induction of tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, p. 3753.
54. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*, 2014, Vol. 5, no. 2, pp. 202-207.
55. Pons H., Ferrebuz A., Quiroz Y., Romero-Vasquez F., Parra G., Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt-sensitive hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2012, Vol. 304, no. 3, pp. F289-F299.
56. Pushpakumar S., Ren L., Kundu S., Gamon A., Tyagi S.C., Sen U. Toll-like receptor 4 deficiency reduces oxidative stress and macrophage mediated inflammation in hypertensive kidney. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, p. 6349.
57. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J.M., Hansen T., le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H.B., Pelletier E., Renault P., Sicheritz-Ponten T., Turner K., Zhu H., Yu C., Li S., Jian M., Zhou Y., Li Y., Zhang X., Li S., Qin N., Yang H., Wang J., Brunak S., Dore J., Guarner F., Kristiansen K., Pedersen O., Parkhill J., Weissenbach J., Bork P., Ehrlich S.D., Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, Vol. 464, no. 7285, pp. 59-65.
58. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, Vol. 25, no. 4, pp. 657-670.
59. Ravandi A., Boekholdt S.M., Mallat Z., Talmud P.J., Kastelein J.J., Wareham N.J., Miller E.R., Benessiano J., Tedgui A., Witztum J.L., Khaw K.T., Tsimikas S. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events: Results from the EPIC-Norfolk Study. *J. Lipid Res.*, 2011, Vol. 52, no. 10, pp. 1829-1836.
60. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiol. Rev.*, 2017, Vol. 97, no. 3, pp. 1127-1164.
61. Roskopf D., Hartung K., Hense J., Siffert W. Enhanced immunoglobulin formation of immortalized B cells from hypertensive patients. *Hypertension*, 1995, Vol. 26, no. 3, pp. 432-435.
62. Sakaue T., Suzuki J., Hamaguchi M., Suehiro C., Tanino A., Nagao T., Uetani T., Aono J., Nakaoka H., Kurata M., Sakaue T., Okura T., Yasugi T., Izutani H., Higaki J., Ikeda S. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation. *Hypertension*, 2017, Vol. 70, no. 4, pp. 780-789.

63. Saleh M.A., McMaster W.G., Wu J., Norlander A.E., Funt S.A., Thabet S.R., Kirabo A., Xiao L., Chen W., Itani H.A., Michell D., Huan T., Zhang Y., Takaki S., Titze J., Levy D., Harrison D.G., Madhur M.S. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2015, Vol. 125, no. 3, pp. 1189-1202.
64. Sallusto F., Lenig D., Förster R., Lipp M., Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*, 1999, Vol. 401, no. 6754, p. 708.
65. Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: Mechanisms and treatment. *Hypertension*, 2012, Vol. 59, no. 2, pp. 367-374.
66. Selvaraj U.M., Poinssat K., Torres V., Ortega S.B., Stowe A.M. Heterogeneity of B cell functions in stroke-related risk, prevention, injury, and repair. *Neurotherapeutics*, 2016, Vol. 13, no. 4, pp. 729-747.
67. Seppo L., Jauhiainen T., Poussa T., Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, Vol. 77, no. 2, pp. 326-330.
68. Shah K.H., Shi P., Giani J.F., Janjulia T., Bernstein E.A., Li Y., Zhao T., Harrison D.G., Bernstein K.E., Shen X.Z. Myeloid suppressor cells accumulate and regulate blood pressure in hypertension. *Circ. Res.*, 2015, Vol. 117, no. 10, pp. 858-869.
69. Shi K., Wang F., Jiang H., Liu H., Wei M., Wang Z., Xie L. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, Vol. 59, no. 9, pp. 2109-2117.
70. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*, 2003, Vol. 425, no. 6957, pp. 516-521.
71. Shortman K., Liu Y.J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 2, no. 3, pp. 151-161.
72. Sinnaeve P.R., Donahue M.P., Grass P., Seo D., Vonderscher J., Chibout S.D., Kraus W.E., Sketch M., Jr., Nelson C., Ginsburg G.S., Goldschmidt-Clermont P.J., Granger C.B. Gene expression patterns in peripheral blood correlate with the extent of coronary artery disease. *PLoS ONE*, 2009, Vol. 4, no. 9, e7037. doi: 10.1371/journal.pone.0007037.
73. Sun X.-N., Li C., Liu Y., Du L.-J., Zeng M.-R., Zheng X.-J., Zhang W.-C., Liu Y., Zhu M., Kong D., Zhou L., Lu L., Shen Z.-X., Yi Y., Du L., Qin M., Liu X., Hua Z., Sun S., Yin H., Zhou B., Yu Y., Zhang Z., Duan S.-Z. T-cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating interferon-gamma novelty and significance. *Circ. Res.*, 2017, Vol. 120, no. 10, pp. 1584-1597.
74. Svendsen U.G. The role of thymus for the development and prognosis of hypertension and hypertensive vascular disease in mice following renal infarction. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A*, 1976, Vol. 84, no. 3, pp. 235-243.
75. Taguchi A., Sanada M., Suei Y., Ohtsuka M., Lee K., Tanimoto K., Tsuda M., Ohama K., Yoshizumi M., Higashi Y. Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women. *Hypertension*, 2004, Vol. 43, no. 6, pp. 1297-1300.
76. Tonetti M.S., d'Aiuto F., Nibali L., Donald A., Storry C., Parkar M., Suvan J., Hingorani A.D., Vallance P., Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 356, no. 9, pp. 911-920.
77. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: Unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 2, p. 88.
78. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., d'Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 2002, Vol. 287, no. 8, pp. 1003-1010.
79. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 7, pp. 523-532.
80. Wang F., Jiang H., Shi K., Ren Y., Zhang P., Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)*, 2012, Vol. 17, no. 8, pp. 733-738.
81. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B., Feldstein A.E., Britt E.B., Fu X., Chung Y.M., Wu Y., Schauer P., Smith J.D., Allayee H., Tang W.H., DiDonato J.A., Lusis A.J., Hazen S.L. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011, Vol. 472, no. 7341, pp. 57-63.
82. White F.N., Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron*, 1964, Vol. 1, pp. 93-102.
83. Wilck N., Matus M.G., Kearney S.M., Olesen S.W., Forslund K., Bartolomeus H., Haase S., Mähler A., Balogh A., Markó L., Vvedenskaya O., Kleiner F.H., Tsvetkov D., Klug L., Costea P.I., Sunagawa S., Maier L., Rakova N., Schatz V., Neubert P., Frätzer C., Krannich A., Gollasch M., Grohme D.A., Côte-Real B.F., Gerlach R.G., Basic M., Typas A., Wu C., Titze J.M., Jantsch J., Boschmann M., Dechend R., Kleinewietfeld M., Kempa S., Bork P., Linker R.A., Alm E.J., Müller D.N. Salt-responsive gut commensal modulates Th17 axis and disease. *Nature*, 2017, Vol. 551, no. 7682, pp. 585-589.
84. Wu J., Thabet S.R., Kirabo A., Trott D.W., Saleh M.A., Xiao L., Madhur M.S., Chen W., Harrison D.G. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ. Res.*, 2014, Vol. 114, no. 4, pp. 616-625.

85. Wu J., Saleh M.A., Kirabo A., Itani H.A., Montaniel K.R.C., Xiao L., Chen W., Mernaugh R.L., Cai H., Bernstein K.E., Goronzy J.J., Weyand C.M., Curci J.A., Barbaro N.R., Moreno H., Davies S.S., Roberts L.J., II, Madhur M.S., Harrison D.G. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 1, pp. 50-67.
86. Xiao L., Kirabo A., Wu J., Saleh M.A., Zhu L.J., Wang F., Takahashi T., Loperena R., Foss J.D., Mernaugh R.L., Chen W., Roberts J., Osborn J.W., Itani H.A., Harrison D.G. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ. Res.*, 2015, Vol. 117, no. 6, pp. 547-557.
87. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., Zadeh M., Gong M., Qi Y., Zubcevic J., Sahay B., Pepine C.J., Raizada M.K., Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 2015, Vol. 65, no. 6, pp. 1331-1340.
88. Youn J.C., Yu H.T., Lim B.J., Koh M.J., Lee J., Chang D.Y., Choi Y.S., Lee S.H., Kang S.M., Jang Y., Yoo O.J., Shin E.C., Park S. Immunosenescent CD8⁺ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*, 2013, Vol. 62, no. 1, pp. 126-133.

Автор:

Тимашева Я.Р. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории физиологической генетики, Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Author:

Timasheva Ya.R., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Поступила 23.08.2018
Принята к печати 19.09.2018

Received 23.08.2018
Accepted 19.09.2018