

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Резюме. Смертность от болезней системы кровообращения является острой проблемой современного здравоохранения. Основной вклад в развитие кардиоваскулярных осложнений вносит артериальная гипертензия (АГ), часто протекающая на фоне метаболических нарушений. Патогенез АГ в настоящее время рассматривается с позиций мультифакториальности. В условиях метаболических нарушений патогенез АГ, безусловно, имеет определенные особенности. Поэтому актуальным является обобщение источников литературы по оценке роли иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе АГ при метаболическом синдроме (МС). Большинство авторов сходятся во мнении о существовании нескольких механизмов, обуславливающих наличие связи АГ и инсулинорезистентности. Развитие АГ у пациентов с МС является следствием иммунометаболических процессов. Важный компонент МС – абдоминальное ожирение, при гипертензии ассоциированное с хроническим воспалением висцеральной жировой ткани, чрезмерной инфильтрацией иммунными клетками и повышенной выработкой адипокинов и цитокинов (TNF α , IL-6). АГ связана со значительным увеличением Т-клеток, которые опосредуют эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и обеспечивают связь между гипертензией и последующим атеросклерозом. Т-лимфоциты запускают каскад реакций, конечным продуктом которого является IL-17, участвующий не только в повышении артериального давления, но и способствующий развитию жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ. Таким образом, взаимосвязь между несколькими типами иммунных клеток приводит к воспалительным реакциям, в том числе и в сосудистой стенке, инициирующим дисфункцию эндотелия. Хроническое неспецифическое воспаление при МС, поддерживаемое системой цитокинов, является триггерным механизмом запуска ЭД. Классическими маркерами ЭД является избыточная продукция эндотелина-1 и ингибирование выработки оксида азота. Иммунное повреждение приводит к дисбалансу выработки эндотелием вазоконстрикторных и вазодилатирующих, пролиферативных и антипролиферативных факторов. Показано, что в патогенезе артериальной гипертензии, связанном с метаболическими нарушениями, ЭД является интегральным аспектом синдрома инсулинорезистентности и способствует ее углублению, увеличению реактивности сосудов и дальнейшему формированию АГ. Согласно современным исследованиям показано, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов привносит нарушения в систему сосудистого гемостаза.

Адрес для переписки:

Полозова Элла Ивановна
Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н.П. Огарева
430000, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Димитрова, 35/67.
Тел.: 8 (927) 174-05-31.
E-mail: ellanac78@mail.ru

Address for correspondence:

Polozova Ella I.
Ogarev Mordovia State University
430000, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Dimitrov str., 35/67.
Phone: 7 (927) 174-05-31.
E-mail: ellanac78@mail.ru

Образец цитирования:

Э.И. Полозова, Е.В. Пузанова, А.А. Сеськина «Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 2. С. 221–230. doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1926
© Полозова Э.И. и соавт., 2020

For citation:

E.I. Polozova, E.V. Puzanova, A.A. Seskina “Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 221–230. doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1926
DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926

Изучив проведенные исследования по влиянию метаболических нарушений на систему гемостаза, можно сделать вывод, что активация фибринолитической и плазменной цепи происходит одинаково как у мужчин, так и у женщин, с небольшими гендерными особенностями отдельных компонентов. При МС изменяются и реологические свойства крови. Систематизация имеющихся данных литературы по исследуемому вопросу может служить основой для определения прогностических критериев прогрессирования АГ и риска возникновения тромботических осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические нарушения, метаболический синдром, инсулинорезистентность, неспецифическое воспаление, иммунные нарушения, эндотелиальная дисфункция, гемостатические расстройства

ROLE OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTATIC DISORDERS IN THE GENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE METABOLIC SYNDROME

Polozova E.I., Puzanova E.V., Seskina A.A.

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Abstract. Mortality from diseases of the circulatory system is a challenge for the modern health care. Arterial hypertension (AH) mostly contributes to development of cardiovascular complications. It often proceeds against the background of metabolic disorders. Pathogenesis of hypertension is currently being considered a multifactorial disease. Pathogenesis of hypertension certainly has distinct features in presence of metabolic disorders. Therefore, it is relevant to summarize current literature on the role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in AH genesis during metabolic syndrome (MS). Most authors agree with existence of several mechanisms that determine relationships between AH and insulin resistance. Development of hypertension in MS patients with is a consequence of immunometabolic processes. Abdominal obesity is an important component of MS. It is associated with chronic inflammation of visceral adipose tissue, its excessive infiltration by immune cells, and increased production of adipokines and cytokines (TNF α , IL-6) with hypertension. AH is associated with a significant increase in T cells, that mediate endothelial dysfunction (ED) and provide a link between hypertension and subsequent atherosclerosis. T lymphocytes trigger a cascade of reactions. IL-17 is the end product of these events. It is involved not only in increasing blood pressure, but also contributes to the development of vascular wall stiffness in AH patients. Thus, the relationship between several types of immune cells leads to inflammatory reactions, including those of vascular wall, initiating endothelial dysfunction. Chronic non-specific inflammation in MS, supported by the cytokine system, is a triggering mechanism for ED progression. Excessive production of endothelin-1 and inhibition of nitric oxide production are the classic markers of ED. Immune damage leads to imbalance in the production of vasoconstrictor and vasodilating substances, proliferative and antiproliferative factors in endothelium. It was shown that ED is an integral aspect of the insulin resistance syndrome in pathogenesis of arterial hypertension associated with metabolic disorders, and contributes to its worsening, increased vascular reactivity and further AH development. According to modern studies, it has been shown that excessive synthesis of pro-inflammatory cytokines introduces disturbances in the system of vascular hemostasis. When studying the effects of metabolic disorders upon hemostatic system, we may conclude that activation of fibrinolytic and plasma chains occurs in the same way for both men and women, with small gender characteristics of individual components. The rheological properties of the blood are also changed with developing MS. Systematization of the available literature data on the issue under study can serve as a basis for determining prognostic criteria of hypertension progression and risk of thrombotic complications.

Keywords: arterial hypertension, metabolic disorders, metabolic syndrome, insulin resistance, nonspecific inflammation, immune disorders, endothelial dysfunction, hemostatic disorders

Введение

Смертность от болезней системы кровообращения является острой проблемой современного здравоохранения. Ежеминутно в мире от данной нозологии умирает 33 человека, за год — 32 млн человек. В связи с этим национальный проект здравоохранения призван сократить сердечно-сосудистую смертность на 23% к 2024 году. Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться важным фактором риска сердечно-сосудистых событий и отличается высокой распространенностью [8, 29].

По статистическим данным, 62% женского населения и 34% мужского населения с АГ имеют избыточный индекс массы тела, а треть пациентов с АГ страдает ожирением. Кроме этого, пациенты с АГ и избыточным весом имеют нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена, то есть страдают метаболическим синдромом (МС) [7].

Патогенез АГ в настоящее время рассматривается с позиций мультифакториальности. В условиях метаболических нарушений патогенез АГ, безусловно, имеет определенные особенности. Большинство авторов сходятся во мнении, что развитие АГ у пациентов с МС является следствием иммунометаболических процессов, запускающих процессы эндотелиальной дисфункции и нарушающих гомеостаз свертывающей системы.

Важная роль в научных публикациях отводится процессам хронического вялотекущего воспаления, влияющим на течение и прогрессирование АГ при МС и развитие сердечно-сосудистых катастроф. В последние годы накапливаются новые данные о связи выявляемых в крови маркеров воспаления с атеросклерозом и ассоциированными с ним сердечно-сосудистыми заболеваниями. Постоянно растет интерес к системе цитокинов, влиянию иммунного ответа, установлению роли медиаторов воспаления, показателям системы гемостаза как предикторам тромботических осложнений [24].

Целью нашего исследования явилась систематизация данных литературы, посвященных изучению особенностей генеза АГ у больных с метаболическими нарушениями в свете иммунологических, эндотелиальных и гемостатических нарушений.

Распространение МС у больных с АГ ведет к поражению органов мишеней, прогрессированию атеросклероза и к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Основным механизмом прогрессирования АГ при МС является инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия [30]. Генез ИР при МС может быть заложен на геномном уровне и/или усугубляться степенью

висцерального ожирения. Доказано, что степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при метаболических нарушениях (МН) выше, чем у лиц с АГ без признаков МС [17, 18, 19]. Среди пациентов с МН преобладают «нон-дипперы», а более высокий уровень пульсового артериального давления (АД) у данной категории пациентов ассоциирован с более выраженными факторами риска сердечно-сосудистых событий [14]. На фоне гиперинсулинемии (ГИ) и ИР усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, эндотелий становится более чувствительным к воздействию различных биологически активных веществ за счет повышения содержания ионов кальция и натрия в артериальной стенке [6].

Роль неспецифического воспаления и иммунологических нарушений в генезе АГ

Важность изучения АГ в связи с МС состоит в том, что МН являются модифицируемыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральная жировая ткань является источником продукции таких биологически активных веществ, как адипокины, лептин, фактор некроза опухолей (TNF α), провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), эстрогены, ангиотензиноген и др. Известен тот факт, что хроническое воспаление при МС поддерживается как за счет звеньев клеточного, так и гуморального иммунитета на фоне ослабленного адаптивного иммунитета [11].

По результатам проведенных исследований, у больных с АГ и МС количество лептина в крови превышало таковой уровень в сравнении с группой АГ без МН. Лептин у лиц с АГ приводит к еще большей стимуляции симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ускоряя прогрессирование АГ. Лептин запускает процессы фиброза в почечной ткани и стимулирует синтез эндотелина-1, приводя к эндотелиальной дисфункции в почечных сосудах [4]. Также лептин инициирует продукцию TGF- β клетками эндотелия. Повышенная продукция цитокина TGF- β стимулирует рост жировой ткани за счет того, что является индуктором преадипоцитов. Избыточный синтез TGF- β приводит к пролиферации фибробластов и сосудистому ремоделированию [10].

Общеизвестно, что различные подтипы Т-лимфоцитов способны синтезировать определенные цитокины, участвующие в различных биологических реакциях [49]. Th1-подтип лимфоцитов генерирует выработку TNF α , IL-2, IFN γ ; Th2-подтип продуцирует IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, ингибирует клеточно-опосредованный иммунитет и стимулирует В-лимфоциты. Th17-

подтип лимфоцитов продуцирует IL-17, IL-22 и принимает участие в развитии аутоиммунного ответа [47]. CD8⁺T-лимфоциты являются дополнительным источником синтеза TNF α и IFN γ . У лиц с эссенциальной АГ в сыворотке крови определялось повышение CD8⁺T-лимфоцитов и более выраженное почечное и сосудистое ремоделирование [53]. Кроме того, доказано, что T-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности минералокортикоидный рецептор, участвующий в развитии и прогрессировании гипертонической болезни. Данный рецептор стимулирует продукцию IFN γ CD8⁺T-лимфоцитов, вызывая поражение органов мишеней. Препараты группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов ингибируют синтез IFN γ CD8⁺T-лимфоцитами, замедляя процессы ремоделирования при АГ [44, 52].

IFN γ и IL-17 — два мощных вазопрессора при АГ. IFN γ повышает концентрацию в крови ангиотензина II, опосредованно воздействуя на продукцию ангиотензиногена в гепатоцитах и почечных канальцах. Кроме того, IFN γ подавляет выработку оксида азота — важного вазодилатора [27, 40].

IL-17 независимо экспрессируется различными типами T-лимфоцитов. Причем различают несколько подтипов IL-17 (A, C, D, E, F). IL-17 способен инициировать синтез TNF α , IL-6, хемокинов, металлопротеиназ. В эксперименте доказан механизм повышения АД и развитие сосудистого ремоделирования за счет активации данных цитокинов [43, 48].

Таким образом, цитокины между собой находятся в тесной связи. Избыток в крови цитокина IFN γ у пациентов с МС в сочетании с АГ ведет к стимуляции выработки макрофагов, запускающих продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, в том числе и TNF α), и тормозит выработку противовоспалительных медиаторов (IL-4, IL-10) [20]. Экспериментально доказано, что одним из мощных участников воспаления при МС является IL-6, достоверно увеличивающий утренний подъем АД. Он индуцирует выработку С-реактивного белка (СРБ), аполипопротеина- α , фибриногена, компонентов комплемента, которые, в свою очередь, замыкают порочный круг в стимуляции локального и системного воспаления [24]. Повышение уровня IL-6 в сыворотке крови коррелирует с тромботическими осложнениями у больных с МС вследствие прокоагулянтной активности. Общеизвестным фактом является влияние данного цитокина на эндотелиальную дисфункцию. При АГ и МС пропорционально идет рост и числа рецепторов к IL-6 [54]. В связи с этим полезным будет применение в лечении АГ антагонистов кальция,

которые способны блокировать рецепторы IL-6 на эндотелии сосудов [37].

Локальная гиперпродукция отдельных цитокинов (IL-4, IL-10) ведет к подавлению воспаления. Напротив, хроническая активация на системном уровне приводит к генерализованным иммунным реакциям [12].

Завершает цепь иммунных реакций образование IL-17, независимо экспрессируемого различными подтипами T-лимфоцитов, избыточное количество которого увеличивает жесткость сосудистой стенки [45]. Отягощает тяжесть хронического субклинического воспалительного процесса вовлечение в иммунный ответ лимфоцитов и моноцитов. Выявлены различия субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с МС в сочетании с АГ и у здоровых лиц [51].

У пациентов с МС обнаружено повышение в сыворотке крови CD25⁺, CD4⁺ лимфоцитов и CD36⁺ моноцитов. Данные субпопуляции тормозят аутоиммунные процессы в организме, вызывая супрессию избыточного воспалительного процесса. Выявление прямой корреляционной взаимосвязи повышения в организме CD4⁺ лимфоцитов с компонентами МС (уровнем систолического АД, степенью ожирения, нарушением углеводного, пуринового и липидного обменов) подтверждает иммунное воспаление при МС [2].

Доказана и роль В-лимфоцитов в развитии и прогрессировании АГ. Помимо синтеза антигенспецифичных иммуноглобулинов, В-лимфоциты способны продуцировать ряд цитокинов — трансформирующий фактор роста (TGF)- β , IFN γ , TNF α , IL-10, IL-35 [38, 41]. Повышенная активность гуморального иммунитета у лиц с МС проявляется повышенным содержанием в крови активированных CD19⁺CD23⁺В-клеток [34]. Также известно, что хронический воспалительный процесс поддерживается за счет синтеза жировой тканью провоспалительных цитокинов CD14⁺T-клеток [57].

В эксперименте показано, что В-лимфоциты увеличивают активацию макрофагов и продукцию иммуноглобулинов у лиц с АГ [35]. По данным зарубежных авторов, увеличение содержания иммуноглобулинов класса G при АГ в сочетании с МН поддерживает хронический вялотекущий воспалительный процесс в сосудистой стенке и способствует развитию атеросклероза [44].

Висцеральная жировая ткань становится главным источником TNF α , повышение уровня которого в сыворотке крови свидетельствует о клеточном апоптозе и активных процессах липолиза. Свободные жирные кислоты пополняют пул атерогенного холестерина, ускоряя процессы атеросклероза при АГ [25]. Избыточное количество TNF α блокирует инсулиновые рецепторы и при-

водит к развитию ИР, наличие которой только усугубляется у лиц с МН. Роль TNF α в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) заключается в ингибировании продукции оксида азота и активации синтеза эндогенного вазоконстриктора – эндотелина [46]. Кроме того, TNF α стимулирует выработку молекул адгезии (GM-CSF, MCP-1, ICAM, VCAM) на структурной единице эндотелия, в результате чего развивается воспалительная реакция с участием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов [5].

Исследователями доказана связь длительно-сти течения АГ и уровня СРБ в плазме. Высокий уровень СРБ в крови ассоциируется с развитием кардиоваскулярных осложнений у больных с АГ и МС. Экспериментально доказано, СРБ стимулирует экспрессию ангиотензина II (АТ II) I-го типа на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, приводя к процессам ремоделирования [31]. Ангиотензин II пролонгирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии клетками эндотелия, увеличивает выработку эндотелина-1 [33].

Эндотелиальная дисфункция при АГ и МС

Хроническое неспецифическое воспаление при МС, поддерживаемое системой цитокинов, является триггерным механизмом запуска ЭД. Классическими маркерами ЭД являются избыточная продукция эндотелина-1 и ингибирование выработки оксида азота [16]. Иммуное повреждение приводит к дисбалансу выработки эндотелием вазоконстрикторных и вазодилатирующих, пролиферативных и антипролиферативных факторов. Активированные звенья иммунной системы повреждают эндотелиальные клетки, вызывая структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке, способствуя прогрессированию АГ [9, 21]. Повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови у пациентов с АГ и МН, выявляемый как маркер раннего развития ЭД, является предиктором тромботических и ишемических событий [13]. Избыточное количество ГЦ ассоциировано с угнетением синтеза оксида азота и повышенной продукцией эндотелина. Другими маркерами дисфункции эндотелия выступают натрийуретический пептид С, компенсаторно синтезирующийся при дефиците оксида азота, и высокий уровень липопротеина (α). Липопротеин (α), взаимодействуя с интегрином Мас-1, способствует привлечению моноцитов в сосудистую стенку, активации фактора транскрипции NF- κ B и интеграции воспалительного процесса [1].

По-прежнему неоспорима роль самого мощного фактора ЭД и активного компонента РААС – ангиотензина II. Ангиотензин II блокирует синтез брадикинина и простагландинов и,

напротив, индуцирует синтез вазопрессина, способствуя развитию вазоконстрикции.

Имеет место в диагностике ЭД определение уровня копептина, являющегося предшественником вазопрессина, но имеющего более стабильный характер секреции в кровь в отличие от самого гормона. Копептин имеет клиническое значение при стратификации риска у пациентов с обострениями ишемической болезни, развитии сердечной недостаточности и смерти [28, 56].

В условиях нарушенного липидного обмена изменяется окисление липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Окисленные ЛНП подавляют вазодилатирующие факторы эндотелия, повышают синтез эндотелина, увеличивают пролиферацию гладкомышечных клеток меди сосудов; стимулируют миграцию моноцитов в эндотелий, запускают процессы тромбообразования за счет индукции синтеза эндотелием тканевого фактора, инициируют агрегацию тромбоцитов [15].

Немалый интерес представляет и определение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по отношению к лейкоцитам, являющихся не прямым маркером ЭД, а продуктом повреждения эндотелия. Уровень, превышающий 3 ЦЭК на 300 тыс. лейкоцитов в плазме крови, повышает риск развития атеросклеротической болезни сердца в 4 раза у женщин до 60 лет. А при наличии ишемической болезни сердца риск коронарного синдрома увеличивается в 8 раз [5].

Прямыми факторами, вызывающими ЭД, являются собственно повышенное АД и курение. Установлена дозозависимая связь между количеством выкуренных сигарет и прогрессированием ЭД. Никотин не только уменьшает содержание оксида азота и простациклина, но и способствует тромбообразованию путем стимуляции экспрессии гликопротеинов на мембране тромбоцита. Токсические вещества в табачном дыме напрямую повреждают стенку эндотелия, что приводит к увеличению ЦЭК в плазме крови. Длительное воздействие повышенного АД на стенку эндотелия нарушает его процессы гомеостаза, возникают предпосылки для развития атеросклероза, а повышенное общее периферическое сопротивление сосудов способствует прогрессированию АГ [3].

Фактором, влияющим на прогноз у пациентов с АГ и МС, является определение микроальбуминурии (МАУ). Известно, что хроническая болезнь почек остается независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений. Скорость клубочковой фильтрации 30-50 мл/мин автоматически заносит пациента в группу высокого сердечно-сосудистого риска, менее 30 мл/мин – в группу очень высокого риска. В связи с чем, МАУ как ранний маркер ЭД при АГ, имеет вы-

сокую диагностическую ценность на начальных стадиях поражения почек [36, 50, 55].

Изменения в системе гемостаза при АГ и МС

В условиях ИР и ГИ усиливаются процессы гиперкоагуляции и гипофибринолиза, создаются предпосылки для тромботических осложнений у пациентов с АГ и МС [22]. Экспериментально показано, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов у лиц с МН приводит к нарушениям в системе сосудистого гемостаза. Фибринолитические изменения выявляются при повышенной активности D-димера, фибрина, фибрин-мономерных комплексов на фоне снижения уровня плазминогена и активации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) без гендерных различий. Отслежена положительная линейная корреляция между содержанием ангиотензина II и РАI-1 [24]. Изменения плазменного состава связаны с изменением таких показателей, как укорочение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), повышение показателя ингибитора внешнего пути свертывания (ТФPI) у женщин с МС и АГ. Определена достоверная связь повышения уровня фибриногена со степенью висцерального ожирения у мужчин. Изучив проведенные исследования по влиянию МН на систему гемостаза, можно сделать вывод, что активация фибринолитической и плазменной цепи происходит одинаково как у мужчин, так и у женщин [32].

У лиц женского пола с признаками МС наблюдается компенсаторная стимуляция антикоагулянтной системы гемостаза [26]. Согласно литературным источникам, повышение активности факторов свертывания крови (особенно фактора VII) при МС опосредовано гиперинсулинемией и ИР [39].

Изменения реологических свойств крови при МС связаны с повышением вязкости плазмы крови на 27%, повышенной степенью агрегации эритроцитов на 63%, уменьшением эффектив-

ности транспорта кислорода на 20%. Изменения системы гемостаза у лиц с АГ и МС напрямую связаны с ЭД, вследствие низкой продукции простациклина [23].

Заключение

Таким образом, показана роль взаимодействия различных систем (иммунной, эндотелиальной, системы гемостаза) в развитии, прогрессировании АГ и формировании сердечно-сосудистых осложнений. Модификация метаболических нарушений, в том числе снижение степени висцерального ожирения, способна замедлить процессы хронического неспецифического воспаления, развитие ЭД, прогрессирование АГ и развитие ассоциированных клинических состояний. Проведенные многочисленные клинические исследования доказывают роль ЭД в развитии осложнений АГ. ЭД является важным предиктором развития процессов атеросклероза и повышения агрегационных способностей тромбоцитов. Изучение ранних маркеров ЭД поможет в определении тактики ведения пациента с МН и АГ, определении интенсивности лечения, направленного на предупреждение развития сосудистых катастроф.

Появляется множество доказательств связи патогенеза АГ с инсулинорезистентностью, каскадом иммуопосредованных реакций, системой цитокинов. Запуск иммуометаболических процессов способствует прогрессированию АГ, приводит к более выраженным изменениям в органах мишенях, резистентному и агрессивному течению АГ. Доказана роль ГИ и ИР, ангиотензина II в активации системы гиперкоагуляции, нарушении реологических свойств крови.

Систематизация имеющихся данных литературы по исследуемому вопросу может служить основой для определения прогностических критериев прогрессирования АГ и риска возникновения тромботических осложнений.

Список литературы / References

1. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2016. № 11. С. 101-104. [Afonasyeva T.M. Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis. *Zhurnal nauchnykh statey "Zdorovye i obrazovanie v veke" = Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium"*, 2016, Vol. 18, no. 11. pp. 101-104. (In Russ.)]
2. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А., Афонасьева Д.С. Субпопуляции и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 345-352. [Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Medyantsev Yu.A., Afonasyeva D.S. Subpopulations and metabolic activity of blood mononuclear cells in metabolic syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 345-352. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-345-352.
3. Бигаева Д.У., Даурова М.Д., Гагагонова Т.М., Болиева Л.З. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал, 2014, № 4. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14483>.

[Bigaeva D.U., Daurova M.D., Gatagonova T.M., Bolieva L.Z. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education: Electronic Scientific Journal*, 2014, no. 4. (In Russ.)] Access mode: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14483>.

4. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром // Артериальная гипертензия, 2014. Т. 20, № 5. С. 422-432. [Boyarinova M.A., Rotar O.P., Konradi A.O. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2014, Vol. 20, no. 5, pp. 422-432. (In Russ.)]

5. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология, 2013. № 1. С. 14-22. [Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*, 2013, no. 1, pp. 14-22. (In Russ.)]

6. Вершинина А.М., Реут Ю.С., Гапон Л.И., Бусарова Е.С., Третьякова Н.В., Копылова Л.Н., Плюснин А.В. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями // Медицинская наука и образование Урала, 2013. Т. 14, № 3 (75). С. 14-17. [Vershinina A.M., Reut Yu.S., Gapon L.I., Busarova E.S., Tretyakova N.V., Kopylova L.N., Plynin A.V. Comparative efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension in combination with metabolic disorders. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Ural*, 2013, Vol. 14, no. 3 (75), pp. 14-17. (In Russ.)]

7. Герасимова А.С., Олейников В.Э., Елисева И.В. Особенности течения артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме // Кардиология, 2008. № 3. С. 22-29. [Gerasimova A.S., Oleinikov V.E., Eliseeva I.V. Peculiarities of the course of arterial hypertension and target organ damage in the metabolic syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*, 2008, no. 3, pp. 22-29. (In Russ.)]

8. Ионов М.В., Звартан Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд // Артериальная гипертензия, 2018. № 24 (3). С. 351-358. [Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Joint clinical recommendations of ESH / ESC 2018 for the diagnosis and management of patients with arterial hypertension: a first look. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2018, no. 24 (3), pp. 351-358. (In Russ.)]

9. Исламгалева З.М., Мингазетдинова Л.Н., Кабилова А.В., Бакиров А.Б. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с полиморфизмом генов SELP и VEGF у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Медицинский вестник Башкортостана, 2017. Т. 12, № 6 (72). С. 21-26. [Islamgaleeva Z.M., Mingazetdinova L.N., Kabilova A.V., Bakirov A.B. The relationship of endothelial dysfunction with polymorphism of the SELP and VEGF genes in women with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Journal of Bashkortostan*, 2017, Vol. 12, no. 6 (72), pp. 21-26. (In Russ.)]

10. Князева Л.А., Шишова А.С., Горяйнов И.И. Влияние терапии на маркеры субклинического воспаления и ригидность сосудистого русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Современные проблемы науки и образования, 2012. № 6. С. 267. [Knyazeva L.A., Shishova A.S., Goryainov I.I. The effect of therapy on markers of subclinical inflammation and stiffness of the vascular bed in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2012, no. 6, p. 267. (In Russ.)]

11. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома // Артериальная гипертензия, 2013. Т. 19, № 4. С. 305-310. [Kryukov N.N., Ginzburg M.M., Kiseleva E.V. A modern view of the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the genesis of obesity and metabolic syndrome. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2013, Vol. 19, no. 4, pp. 305-310. (In Russ.)]

12. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины, 2012. № 3. С. 53-57. [Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Aksenova N.N., Gazatova N.D., Zatolokin P.A. Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, no. 3, pp. 53-57. (In Russ.)]

13. Лындина М.Л., Шишкин А.Н., Тесля О.В. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2014. Вып. 3. С. 56-64. [Lyndina M.L., Shishkin A.N., Teslya O.V. Features of early diagnosis of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Vestnik SPbGU = Bulletin of St. Petersburg State University, Ser. 11, 2014, Iss. 3, pp. 56-64. (In Russ.)]*

14. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска // Кардиологический вестник, 2005. № 1. С. 11-16. [Mamedov M.N., Gorbunov V.M., Kiseleva N.V., Oganov R.G. Features of structural and functional changes in the myocardium and hemodynamic disorders in patients with metabolic syndrome: the contribution of arterial hypertension to the formation of total coronary risk. *Kardiologicheskii vestnik = Cardiological Bulletin*, 2005, no. 1, pp. 11-16. (In Russ.)]

15. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология, 2005. № 12. С. 62-67. [Markov Kh.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya = Cardiology*, 2005, no. 12, pp. 62-67. (In Russ.)]

16. Невзорова В.А., Помогалова О.Г., Настрадаин О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф // Тихоокеанский медицинский журнал, 2008. № 3. С. 69-74. [Nevzorova V.A., Pomogalova O.G., Nastradin O.V. The role of endothelial dysfunction in the progression of the metabolic syndrome from risk factors to vascular accidents. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2008, no. 3, pp. 69-74. (In Russ.)]

17. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Абрамова С.Г., Азизова Э.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // XLVI Огарёвские чтения: Материалы науч. конф.: в 3 ч. Ч. 2: Естественные науки / отв. за вып. П.В. Сенин. Саранск: Мордов. гос. ун-т, 2018. С. 352-357. [Polozova E.I., Mamkina N.N., Seskina A.A., Puzanova E.V., Abramova S.G., Azizova E.Z. Diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. XLVI Ogaryovskiy Reading: Materials of Scientific Conference: in 3 hours. Part 2: Natural Sciences / ed. for issue P.V. Senin. Saransk]. Mordovia State University, 2018, pp. 352-357. (In Russ.)]

18. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Азизова Э.З., Абрамова С.Г. Новые возможности диагностики кардиоренальных нарушений при метаболическом синдроме // Инновации в образовании и медицине: Материалы V Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. Махачкала, 2018. С. 235-240. [Polozova E.I., Sorokina N.N., Seskina A.A., Puzanova E.V., Azizova E.Z., Abramova S.G. New opportunities for the diagnosis of cardiorenal disorders in metabolic syndrome. Innovations in education and medicine: Materials of the V All-Russian Scientific-practical Conference with International Participation]. Makhachkala, 2018, pp. 235-240.

19. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Чегодаева Л.В., Трохина И.Е., Сеськина А.А., Пузанова Е.В. Исследование ренальной дисфункции у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Материалы VI Евразийского конгресса кардиологов. Москва. 18-19 апреля 2018. С. 10-11. [Polozova E.I., Sorokina N.N., Chegodaeva L.V., Trokhina I.E., Seskina A.A., Puzanova E.V. The study of renal dysfunction in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Materials of the VI Eurasian Congress of Cardiology]. Moscow, April 18-19, 2018, pp. 10-11.

20. Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Беспалова И.Д., Письменный Д.С., Воронков Н.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции // Вестник РАМН, 2017. № 72 (1). С. 11-16. [Prokudina E.S., Maslov L.N., Ivanov V.V., Bepalova I.D., Pismenniy D.S., Voronkov N.S. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of adipocyte dysfunction in the metabolic syndrome: prospects for pharmacological correction. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2017, no. 72 (1), pp. 11-16. (In Russ.)]

21. Салихова А.Ф. Иммунологические аспекты патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Казанский медицинский журнал, 2014. Т. 95, № 3. С. 322-325. [Salikhova A.F. Immunological aspects of the pathogenesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2014, Vol. 95, no. 3, pp. 322-325. (In Russ.)]

22. Сергеева В.В., Родионова А.Ю. Современный подход к оценке артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями // Артериальная гипертензия, 2013. Т. 19, № 5. С. 397-404. [Sergeeva V.V., Rodionova A.Yu. A modern approach to the assessment of arterial hypertension in combination with metabolic disorders. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2013, Vol. 19, no. 5, pp. 397-404. (In Russ.)]

23. Сидельникова Н.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С., Тихомирова И.А., Петроченко Е.П. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом // Ярославский педагогический вестник, 2012. № 2. С. 91-97. [Sidelnikova N.S., Yakusevich V.V., Petrochenko A.S., Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P. Features of rheological and microcirculatory parameters in patients with metabolic syndrome. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik = Yaroslavl Pedagogical Bulletin*, 2012, no. 2, pp. 91-97. (In Russ.)]

24. Сумеркина В.А., Чулков В.С., Ожигина Е.В. Состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал, 2015. Т. 96, № 5. С. 728-734. [Sumerkina V.A., Chulkov V.S., Chulkov V.S., Ozhigina E.V. The state of the hemostatic system and the cytokine profile in patients with metabolic syndrome. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2015, Vol. 96, no. 5, pp. 728-734. (In Russ.)]

25. Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф. Маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением // Клиническая лабораторная диагностика, 2016. Т. 61, № 7. С. 408-412. [Sumerkina V.A., Golovneva E.S., Telesheva L.F. Markers of endothelial dysfunction and the cytokine profile in patients with metabolic syndrome and abdominal obesity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2016, Vol. 61, no. 7, pp. 408-412. (In Russ.)]

26. Сумеркина В.А., Чулков В.С. Гендерные особенности системы свертывания крови, углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и изолированном абдоминальном ожирении // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2014. Т. 16, № 5 (4). С. 1422-1426. [Sumerkina V.A.,

Chulkov V.I.S. Gender features of the blood coagulation system, carbohydrate and lipid metabolism in metabolic syndrome and isolated abdominal obesity. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2014, Vol. 16, no. 5 (4), pp. 1422-1426. (In Russ.)

27. Тимашева Я.Р. Иммунологические аспекты эссенциальной гипертензии // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 407-418. [Timasheva Ya.R. Immunological aspects of essential hypertension. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 407-418. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-407-418.

28. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А., Ласковец А.Б., Ермаков А.И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. № 4. С. 23-39. [Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Baldueva S.A., Gaykovaya L.B., Leonova I.A., Laskovets A.B., Ermakov A.I. A new approach to assessing endothelial dysfunction: determining the number of circulating endothelial cells by flow cytometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, no. 4, pp. 23-39. (In Russ.)]

29. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология, 2014. № 10. С. 4-12. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology*, 2014, no. 10, pp. 4-12. (In Russ.)]

30. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиологический вестник, 2014. Т. 9, № 1. С. 3-57. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V., Susekov A.V., Medvedeva I.V., Shestakova M.V. Recommendations for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. *Kardiologicheskii vestnik = Cardiological Bulletin*, 2014, Vol. 9, no. 1, pp. 3-57. (In Russ.)]

31. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Клепикова М.В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом // Лечебное дело, 2010. № 4. С. 50-56. [Chukaeva I.I., Orlova N.V., Khavka N.N., Klepikova M.V. The study of inflammatory factors in patients with metabolic syndrome. *Lechebnoe delo = Medicine*, 2010, no. 4, pp. 50-56. (In Russ.)]

32. Чулков В.С., Сумеркина В.А., Чулков В.С. Оценка взаимосвязи уровней адипокинов, цитокинов, маркеров дисфункции эндотелия и показателей гемостаза с состоянием органов-мишеней при сочетании артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением у лиц молодого возраста // In the World of Scientific Discoveries, 2016. № 6 (78). С. 64-79. [Chulkov V.S., Sumerkina V.A., Chulkov V.I.S. Estimation of the relationship of adipokine, cytokine, endothelial dysfunction markers and hemostasis indices with the state of target organs with a combination of arterial hypertension and abdominal obesity in young people. *In the World of Scientific Discoveries*, 2016, no. 6 (78), pp. 64-79. (In Russ.)]

33. 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.

34. 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, 21. doi: 10.1007/s11906-016-0628-7.

35. Dinh Q.N., Drummond G.R., Kemp-Harper B.K., Diep H., de Silva T.M., Kim H.A., Sobey C.G. Pressor response to angiotensin II is enhanced in aged mice and associated with inflammation, vasoconstriction and oxidative stress. *Aging*, 2017, Vol. 9, no. 6, pp. 1595-1605.

36. Dzantieva E.O., Khripun I.A., Vorobev S.V., Gusova Z.R., Puzyreva V.P., Ibishev Kh.S., Belousov I.I., Chernyy A.A. Influence of sex hormones on the formation of endothelial dysfunction and cytokine imbalance in men with type 2 diabetes. *Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 6. Available at: <https://science-education.ru/en/article/view?id=23526>.

37. Espeli M., Smith K.G., Clatworthy M.R. Fc γ RIIB and autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 269, no. 1, pp. 194-211.

38. Fauchais A.L., Lallou 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.

39. Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M., Kato Y., Takahashi H., Sumazaki R. Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 189-194.

40. 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.

41. Krishnan S.M., Ling Y.H., Huuskes B.M., Ferens D.M., Saini N., Chan C.T., Diep H., Kett M.M., Samuel C.S., Kemp-Harper B.K., Robertson A.A.B., Cooper M.A., Peter K., Latz E., Mansell A.S., Sobey C.G., Drummond G.R., Vinh A. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc. Res.*, 2019, Vol. 115, no. 4, pp. 776-787.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Moore J.P., Vinh A., Tuck K.L., Sakkal S., Krishnan S., Chan C., Lieu M., Samuel C.S., Diep H., Harper B.K., Tare M., Ricardo S.D., Guzik T.J., Sobey C.G., Drummond G.R. M2 macrophage accumulation in the aortic wall during angiotensin II infusion in mice is associated with fibrosis, elastin loss, and elevated blood pressure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2015, Vol. 309, no. 5, pp. 906-917.
47. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.*, 2018, Vol. 215, no. 1, p. 21-33.
48. 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.
49. 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.
50. Ozyol A., Yucler O., Ege M.R., Zorlu A., Yilmaz M.B. Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors. *Angiology*, 2012, Vol. 63, no. 6, pp. 457-460.
51. Rubtsova K., Rubtsov A.V., Cancro M.P., Marrack P. Age-associated B cells: a T-bet-dependent effector with roles in protective and pathogenic immunity. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 5, pp. 1933-1937.
52. 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.
53. Selvaraj U.M., Poinssat K., Torres V. Heterogeneity of B cell functions in stroke-related risk, prevention, injury, and repair. *Neurotherapeutics*, 2016, Vol. 13, Iss. 4, pp. 729-747.
54. Singh M.V., Chappleau M.W., Harwani S.C., Abboud F.M. The immune system and hypertension. *Immunol. Res.*, 2014, Vol. 59, no. 1-3, pp. 243-253.
55. Slarma S., Ghalaut V.S., Dixit R., Kumar S., George P.J. Microalbuminuria and C-reactive protein as a predictor of coronary artery disease in patient of acute chest pain. *J. Cardiovasc. Dis. Res.*, 2013, Vol. 4, no. 1, pp. 37-39.
56. Vargas K.G., Kassem M., Mueller C., Wojta J., Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2016, no. 23, Vol. 223, pp. 797-804.
57. Winer D.A., Winer S., Chng M.H., Shen L., Engleman E.G. B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014, Vol. 71, no. 6, pp. 1033-1043.

Авторы:

Полозова Э.И. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Пузанова Е.В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Сеськина А.А. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Authors:

Polozova E.I., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Puzanova E.V., Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Seskina A.A., Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Поступила 04.11.2019
Отправлена на доработку 04.01.2020
Принята к печати 29.01.2020

Received 04.11.2019
Revision received 04.01.2020
Accepted 29.01.2020