

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гаврилюк Евгения Викторовна

**Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной
артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции**

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Евсегнеева И.В.
доктор медицинских наук, профессор
Михин В.П.

Курск - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Роль врожденного и адаптивного иммунитета и воспаления в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии	18
1.2. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета с поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией	36
1.3. Перспективность иммунокорригирующей терапии в лечении пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной фармакотерапии	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	64
2.1. Характеристика клинических наблюдений	64
2.2. Иммунологические методы исследования	74
2.3. Биохимические методы исследования	75
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	78
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	79
3.1. Уровень цитокинов, компонентов системы комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов и метаболические нарушения в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней	79
3.2. Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней ..	90
3.3. Метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней	101
3.4. Иммунные и метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь при субклиническом поражении органов-мишеней в зависимости от степени артериальной гипертонии ...	108

3.5. Эффективность коррекции иммунных нарушений антигипертензивной фармакотерапией у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней	124
3.6. Показатели иммунного статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при включении в антигипертензивную фармакотерапию цитопротектора	139
3.7. Суммарная оценка клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией при использовании схем лечения, включающих антигипертензивную фармакотерапию и цитопротектор	155
3.8. Персонализированная фармакотерапия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней ..	176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	192
ВЫВОДЫ	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	212
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) поражает 1/3 населения развитых стран и более 1 млрд. людей на всей планете [16, 87, 184]. Уровень систолического артериального давления (АД) неуклонно и непрерывно повышаются с возрастом как у мужчин, так и у женщин, поэтому даже незначительное повышение среднего популяционного АД приводит к значительному увеличению абсолютного числа людей с артериальной гипертонией [88, 89, 107, 229].

ЭАГ является основным фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности и, следовательно, огромным бременем для системы здравоохранения не только нашей страны, но и всего мира [4, 20, 53, 55]. Несмотря на распространенность этого заболевания, этиология большинства случаев эссенциальной артериальной гипертонии у взрослых остается неизвестной [87, 163].

Сейчас не вызывает сомнений тот факт, что эссенциальная артериальная гипертония сопровождается развитием локальной и систематической воспалительной реакцией, которая инициируется трансмиграцией и накоплением клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета в интерстиции пораженных тканей, где они синтезируют множество медиаторов воспаления, в том числе и цитокинов, способствуют развитию окислительного стресса [30, 47, 56, 59, 79, 229, 249].

Исследования последних 10–15 лет показали, что эссенциальная артериальная гипертония первоначально связана с накоплением моноцитов/макрофагов в сосудах и почках преимущественно в адвентиции и периваскулярном жире [43, 64, 99, 372], и только через какое-то время в почках определяются Т-лимфоциты, которые имеют маркеры, указывающие на эффекторные клетки памяти, представительство которых прогрессивно увеличивается как в мозговом веществе, так и в корковом слое [82, 130]. Данные экспериментальных и клинических исследований убедительно показывают, что клетки врожденного, а затем и адаптивного иммунного ответа продуцируют цитокины, непосредственно влияющие на функ-

цию периферических сосудов и почек [95, 96, 97]. При этом убедительно доказана важная роль в развитии и прогрессировании эссенциальной артериальной гипертензии как минимум пяти цитокинов (ИЛ-17, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10) [12, 63, 241, 296].

Несмотря на то что количество участвующих в данной патогенетической цепочке развития воспаления иммуннокомпетентных клеток невелико, концентрация высвобождаемого спектра цитокинов коррелирует с такими изменениями в почках, как: фиброзом и повреждением клубочков и нарушениями в транспорте натрия [323, 343]. В периферических сосудах моноциты/макрофаги проникают в адвентицию, где синтезируют и секретируют ИЛ-17А, который действует на гладкомышечные клетки и адвентициальные фибробласты, увеличивая фосфорилирование eNOS, продукцию активных форм кислорода, синтез коллагена и продукцию хемокинов [311, 326]. Все это и приводит к снижению биодоступного оксида азота и нарушению вазодилатации, повышению жесткости сосудистой стенки, привлечению дополнительного пула иммуннокомпетентных клеток, что способствует развитию и прогрессированию воспалительной реакции [288]. Все эти патогенетически значимые и важные механизмы регуляции иммунного гомеостаза являются причиной развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с ЭАГ [271].

В сосудистой сети медиаторы воспаления способствуют развитию окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов с сужением просвета, повышению жесткости артериол, что приводит к повышению общего сосудистого сопротивления [235]. Кроме того, активация микроглиальных клеток, которые являются специализированными макрофагами головного мозга, способствует прогрессированию эссенциальной артериальной гипертензии за счет увеличения симпатического влияния центральной нервной системы [269, 382]. Данные факты свидетельствуют о том, что эти иммуно-опосредованные изменения у пациентов с ЭАГ способствуют устойчивому повышению АД [216].

В мозговом веществе и корковом слое почек активированные моноциты/макрофаги продуцируют ИЛ-6 и ИНФ- γ , которые стимулируют выработку ан-

гиотензиногена [239]. Ангиотензиноген превращается в ангиотензин I внутрипочечным ренином, а затем в ангиотензин II [227]. Ангиотензин II активирует и стимулирует транспортные каналы в проксимальных и дистальных извитых канальцах [233]. В сочетании с задержкой соли и воды последующая активация Т-лимфоцитов вызывает увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) в почках, повреждение и фиброз почек, что приводит к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [105]. Сочетание эндотелиальной и почечной дисфункции, вызванной высвобождением целого спектра цитокинов, инициированной клетками врожденного иммунитета, усугубляет течение эссенциальной артериальной гипертензии и вызывает необратимые изменения в ткани органов-мишеней, увеличивая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, что самое важное, осложнений вплоть до летальных исходов [32, 75, 151].

Степень разработанности темы

В настоящее время установлен механизм активации иммунокомпетентных клеток после активации врожденного иммунитета, связанный с развитием окислительного стресса в условиях ЭАГ [170]. В экспериментальных моделях артериальной гипертензии (АГ) установлено, что гипертензия приводит к повышению продукции супероксида сосудах благодаря активации NADPH-оксидазы [58, 71]. В головном мозге АФК, продуцируемые этим ферментным комплексом, стимулируют воспаление, а в почках – реабсорбцию натрия [69]. NADPH-оксидаза активируется в дендритных клетках при артериальной гипертензии, и это приводит к образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые быстро реагируют с белками лизинол [11, 36]. Последние данные указывают на то, что именно эти окислительно модифицированные белки являются иммуногенными [260] и что они обильно накапливаются в дендритных клетках, которые на этом фоне продуцируют в больших количествах ИЛ-6, ИЛ-23 и ИЛ-1, как известно, непосредственно участвуя в дифференцировке Т-клеток и образовании клеток-

памяти, что свидетельствует об активации системы адаптивного иммунитета [229].

Популяции активированных иммунных клеток способствуют развитию эссенциальной артериальной гипертонии, частично вызывая повреждение почек и несоответствующую реабсорбцию натрия в нефроне [45, 339]. Цитокины, продуцируемыми как макрофагами, так и затем Т-лимфоцитами, действуют на определенные транспортеры натрия в почках, увеличивая их активность или экспрессию с последующим увеличением объема внутрисосудистой жидкости и сердечного выброса [271]. Перекрывающиеся функции этих цитокинов, каждый из которых может активировать несколько рецепторов, создают проблемы для точного нацеливания воспалительных сигнальных каскадов при ЭАГ [24]. Широкое же фармакологическое подавление иммунитета может подвергнуть пациента с эссенциальной артериальной гипертонией к непропорционально высокому риску инфекции и/или прогрессированию злокачественного новообразования [85]. Вероятность того, что массивная иммуномодулирующая терапия может обеспечить сердечно-сосудистую и почечную защиту с помощью как зависимых, так и независимых от артериального давления механизмов, оправдывает всестороннее исследование соответствующих сигнальных путей и участков ткани, в которых действуют провоспалительные цитокины, преувеличивая повышение артериального давления и повреждение органов-мишеней [6, 84].

Сегодня прилагаются значительные усилия для достижения пороговых значений АД при лечении ЭАГ [9, 44]. Основной же целью лечения ЭАГ в скором будущем может стать предотвращение чрезмерной активации врожденного иммунитета, являющегося первоисточником воспалительной реакции, что приводит к нивелированию повреждения органов-мишеней [3, 5, 17, 39, 62]. Данные экспериментальных исследований и небольшого количества клинических наблюдений убедительно свидетельствуют о том, что важный компонент повреждения органов-мишеней при ЭАГ опосредуется воспалением и, в первую очередь, активацией врожденного иммунитета [19, 77]. Сейчас снижение значений АД является важным критерием, но основной целью терапии больных с ЭАГ должно быть

предотвращение местного воспаления в органах-мишенях, которое сопровождает это заболевание [2]. В настоящее время в арсенале специалистов, занимающихся лечением пациентов с ЭАГ, нет специально предназначенных для этой цели фармакологических препаратов, кроме тех, которые действуют косвенными способами [60]. Диагностика и оценка выраженности локального воспаления у пациентов с ЭАГ ограничивается оценкой циркулирующих в периферической крови биомаркеров [57], поэтому необходимы дополнительные исследования механизмов регулирования врожденного иммунитета у данной категории пациентов, чтобы разработать диагностические и терапевтические инструменты для решения этой широко распространенной проблемы системы здравоохранения не только в России, но и далеко за ее пределами [21, 34, 35, 88, 184].

Поэтому установление взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии и разработка патогенетически обоснованных и персонализированных способов фармакологической коррекции иммунных нарушений у больных ЭАГ является одной из важных проблем современной медицины вообще, и клинической иммунологии в частности.

Цель исследования: установление взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и разработка профильных способов их фармакологической коррекции.

Задачи исследования:

1. Установить функционально-метаболическую активность нейтрофилов, концентрацию цитокинов и компонентов системы комплемента в периферической крови и оценить изменения метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от выраженности поражения органов-мишеней.

2. Выявить взаимосвязь между изменениями показателей врожденного иммунитета и метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней и уровнем артериального давления.

3. Оценить характер изменений показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка, атеросклеротическим поражением сосудов и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией.

4. Определить достоверные критерии среди показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней для оценки тяжести их поражения.

5. Установить качественный ответ показателей в системе врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при применении комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов.

6. Выявить изменения показателей врожденного иммунитета и оценить выраженность поражения органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при включении в антигипертензивную терапию цитопротектора.

7. Выявить лабораторные критерии для оценки иммунокорригирующей эффективности проводимой антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

8. Разработать принципы персонализированной фармакотерапии нарушений врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

Научная новизна

Доказаны нарушения большинства показателей, отражающих систему врожденного иммунитета (функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, активность системы комплемента, цитокиновый статус) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от пораженного органа-мишени: сердца, сосудов или почек.

В клинических наблюдениях получены новые данные об иммунопатогенезе поражения органов-мишеней при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертонии, что и явилось предпосылкой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции. Перспективным в этом отношении является применение сочетания антигипертензивных фармакологических средств и препаратов с антиоксидантной (цитопротективной) активностью.

Установлены взаимосвязи между показателями суточного мониторинга АД с лабораторными параметрами врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней.

Раскрыты корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени артериальной гипертензии и характера поражения органов-мишеней. Определены закономерности нарушений показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от стадии заболевания.

Приведены аргументы в пользу сочетанного применения цитопротектора и антигипертензивной фармакотерапии как средства повышения эффективности лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

Определена перспектива использования показателей системы врожденного иммунитета для оценки эффективности комплексного лечения эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от характера поражения органов-мишеней. Доказана клинико-иммунологическая эффективность включения в лечение цито-

протектора при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней.

Установлены показатели иммунного статуса в системе врожденного иммунитета для создания в перспективе персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органа-мишени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны эффективные методы фармакологической коррекции показателей врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней (сердца, сосудов, почек) с дополнительным назначением к антигипертензивной терапии цитопротектора.

Доказано, что по степени коррекции лабораторных показателей врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней более эффективна антигипертензивная терапия в сочетании с цитопротектором – этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Научная и практическая новизна полученных результатов подтверждена зарегистрированными патентами на изобретение («Способ иммунокоррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией» №2463050 от 10.10.2012 и «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» №2629813 от 04.09.2017).

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использован комплексный подход к оценке показателей врожденного иммунитета, клинической и лабораторной эффективности антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с клиническим диагнозом, основанном на клинических рекомендациях «Артериальная гипертония у взрослых» [4] и рекомендациях European Society of Cardiology и European Society of Hypertension [107]: эссенциальная артериальная гипертония 2–3 степени.

Изучение фармакологических корректирующих эффектов комбинаций антигипертензивных препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с блокатором кальциевых каналов или блокатором рецептора ангиотензина в сочетании с тиазидным диуретиком как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором на показатели врожденного иммунитета и метаболических нарушений при эссенциальной артериальной гипертензии 2–3 степени – проводилось с использованием иммуноферментного и биохимического анализов, а также других общепризнанных и воспроизводимых лабораторных методов оценки показателей врожденного иммунитета и метаболического статусов на системном уровне и суточном мониторинге артериального давления.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией 2–3 степени и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов более выраженные изменения представительности цитокинового спектра, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные изменения изученных показателей системы комплемента, оксидантного статуса и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови.
2. При эссенциальной артериальной гипертензии и субклиническим поражением органов-мишеней изменения параметров врожденного иммунитета и метаболического статуса более выражены при 3 степени артериальной гипертензии, что свидетельствует о прогрессировании воспаления и оксидантного стресса на системном уровне при повышении цифр артериального давления.
3. Проведенный курс антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией 2 и 3 степени и ГМЛЖ не нормализовал 63,6% и 77,3% измененных показателей иммунного статуса; у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов – по 68,2% показателей; у пациентов с ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией – 63,6% и 68,2% показателей, что обосновывает целесообразность использования в комплексной фармакотерапии

эссенциальной артериальной гипертонии дополнительных средств иммунореабилитации.

4. По лабораторной иммунометаболической эффективности использование иАПФ и АК более эффективно у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и ГМЛЖ или с атеросклеротическим поражением сосудов, а применение БРА и ТД более эффективно у пациентов при ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией.

5. По клинико-лабораторной эффективности при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишеней назначение цитопротектора дополнительно к антигипертензивной терапии позволяет эффективнее корректировать нарушенные показатели иммунного статуса у лиц с бессимптомный атеросклерозом сосудов и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с лицами с ГМЛЖ.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при эссенциальной артериальной гипертонии выявила их большее количество при субклиническом поражении почек (ХБП I–III стадия и/или микроальбуминурия), чем при поражении сердца (ГМЛЖ) и сосудов (атеросклеротическое поражение), что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у данной категории пациентов.

7. Наибольшую информативность для оценки иммунокоррекционной эффективности проводимой терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонии имеет определение в периферической крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, C_{3a} -компонента системы комплемента и НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

8. Оценка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией до начала лечения и в динамике уровня в плазме крови ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-2, неоптерина, C_{3a} , C_{5a} и НСТ-теста спонтанного и стимулированного нейтрофилов в зависимости от характера поражения органов-мишеней позволяет использовать персонализированный подход при назначении фармакотерапии и спрогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Личный вклад автора

Соискателю после самостоятельно проведенного анализа современных отечественных и зарубежных источников литературы принадлежит главная роль в выборе и формулировке темы диссертационного исследования. Роль автора в работе является определяющей и заключается в личном постоянном участии на всех этапах проводимой работы: в определении и формулировке цели и задач исследования, теоретической и клинико-инструментальной реализации, написании статей по материалам диссертационного исследования, презентации и обсуждении полученных результатов на научных конференциях и симпозиумах. Автором проведено не только обследование пациентов с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия 2–3 степени, но и выбор, назначение согласно утвержденным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» [4, 35, 36] различных комбинаций антигипертензивных препаратов и дополнительно цитопротектора, проведение и оценка лабораторных иммунных и метаболических показателей, результатов инструментальных методов обследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)), аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, интерпретация полученных результатов, апробирование и внедрение их в практическую работу в профильных отделениях. Доля автора в совместных публикациях составила 80–90%.

Реализация результатов работы

Результаты проведенных клинических исследований успешно внедрены в работу профильных отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» и активно используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней №2 и внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедр терапевтического профиля ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы применением современных и адекватных методов оценки показателей врожденного иммунитета и метаболических нарушений и клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертензии, статистической обработкой полученных результатов с использованием широкого спектра современных компьютерных программ и приложений, адекватных поставленным цели и задачам. Все вышеперечисленное позволило автору диссертационного исследования сформулировать объективные выводы, которые определены высокой точностью результатов, обосновать важную научную и практическую значимость работы. Полученные результаты согласуются с существующими ранее отрывчатыми данными отечественной и зарубежной литературы по исследуемой в диссертационном исследовании теме.

Основные положения диссертации представлены на I Всероссийской конференции молодых ученых, организованной ВГМА им. Н.Н. Бурденко и КГМУ (Воронеж, 2007), 72, 76, 77 и 82 итоговыми межвузовскими конференциями студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2006, 2011, 2012, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Реальная профилактика как основа современного практического здравоохранения» (Курск, 2010), Третьей международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» (Курск, 2010), VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), Всероссийском научно-практическом форуме «Профилактическая кардиология 2011» (Москва, 2011), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммуно-реабилитации (Сингапур, 2015), XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-

Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), II и III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016), Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Москва, 2016), XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитации в медицине (Дубай, 2016), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018), Национальной конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Москва, 2019), объединённом иммунологическом форуме – 2019 (Новосибирск, 2019), а также на совместном заседании кафедр внутренних болезней №2, внутренних болезней факультета последипломного образования, фармакологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета (Курск, 2020).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Выполненная научная работа соответствует паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» и посвящена изучению иммунитета и его нарушений, а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе врожденного иммунитета. Областью исследования явилась разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики иммунопатологических процессов.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, утверждена решением экспертного совета по терапевтическим специальностям (номер государственной регистрации АААА-А18-118040590083-5).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 54 работы, в том числе 23 работы опубликованы в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых

научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 6 в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 2 патентах на изобретение; 1 монографии. В материалах содержится полный касающийся темы диссертации объем информации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 260 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 61 таблицей, состоит из списка сокращений, введения, главы обзора литературы (3 подглавы), главы материалов и методов, изложения результатов собственных исследований (8 подглав), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 100 отечественных и 286 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль врожденного и адаптивного иммунитета и воспаления в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии

Эссенциальная артериальная гипертензия является одним из основных физиологических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, от нее страдают более 1 миллиарда взрослых во всем мире, ежегодно унося жизни 9 миллионов человек [22]. Кроме того, ЭАГ связана с повышенным риском заболевания в виде хронической болезни почек и развития инсульта [74, 107, 108].

Артериальная гипертензия (АГ) – это мультифакториальное заболевание, в основе которой может лежать несколько этиологий [8, 22, 50, 81, 196]. Большинство (90–95%) пациентов имеют крайне неоднородную «эссенциальную» или первичную артериальную гипертензию с многофакторной этиологией: от наличия генетической предрасположенности до воздействия различных факторов окружающей среды [325]. Наличие семейного анамнеза – частое явление у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, при этом наследственность оценивается в большинстве исследований от 35 до 50 % случаев [363]. Полногеномные многоцентровые исследования идентифицировали ~ 120 локусов, которые связаны с регуляцией АД и вместе объясняют 3,5% вариации признаков [253, 348].

ЭАГ является наиболее распространенным предотвратимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий и заболевание периферических артерий), хронической болезни почек (ХБП) и когнитивных нарушений, а также одной из самых частых причиной смерти и инвалидности во всем мире [192, 210]. Взаимосвязь между АД и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний является постепенной и непрерывной, начиная с 115/75 мм рт.ст., что находится в пределах того, что считается нормотензивным диапазоном. Успешная профилактика и лечение ЭАГ имеют ключевое

значение для снижения общей заболеваемости и увеличения продолжительности жизни населения всего мира. При её лечении важно учитывать прогнозируемый для человека риск атеросклеротических ССЗ больше, чем только уровень АД, поскольку люди с высоким риском ССЗ получают наибольшую пользу от терапии, эффективно снижающей цифры АД [210, 295].

Эти результаты становятся все более важными по мере того, как мы ищем новые пути и биомаркеры для разработки более чувствительных современных диагностических и эффективных терапевтических методов лечения этой патологии в эпоху доказательной медицины [38, 175, 210].

Изучение факторов риска, которые вносят вклад в патогенез эссенциальной артериальной гипертензии, является ключом к предотвращению и контролю этого заболевания. Многочисленные лаборатории мира активно проводят исследования для поиска значимых и первоочередных факторов, влияющих на развитие осложнений и/или прогрессирования ЭАГ, в том числе и среди показателей иммунного статуса [297]. Многие исследования, проводимые на мышах с иммунодефицитом, где экспериментально индуцированная артериальная гипертензия уменьшилась, что иммунная реактивность может быть связана с развитием определенного типа артериальной гипертензии [302]. Кроме того, в этой же работе авторы установили, что интерлейкин-4 был связан с развитием легочной гипертензии, которая могла привести к ремоделированию правого желудочка. Продemonстрировано также, что существует причинная связь между концентрацией различных интерлейкинов и выраженностью фиброза в сердечной мышце [245].

Хотя и острое воспаление является важным защитным механизмом от опасности (например, инфекции) и способствует заживлению ран, но устойчивое неконтролируемое воспаление является причиной прогрессирования многих хронических заболеваний, включая ЭАГ [301]. Хроническое системное воспаление было предложено в качестве объединяющего этиологического фактора, связывающего три основные системы органов, ответственных за контроль артериального давления: сосудистой системы, почек и головного мозга. Но достоверные механизмы, которые инициируют этот патофизиологический ответ, способствуя даль-

нейшему повышению артериального давления, в настоящее время полностью не раскрыты. Хотя и участие Т-клеток и других гемопоэтических клеток хорошо описано в патогенезе артериальной гипертонии в ранних работах [259], но что именно активирует Т-клетки, чтобы обеспечить дальнейшее повышение кровяного давления, еще предстоит полностью выяснить [359]. Кроме того, сигнал (сигналы), который стимулирует миграцию (инфильтрацию) иммунных клеток в органы, важные для контроля артериального давления, не были подтверждены в клинических исследованиях [269].

Мысль о том, что иммунная система и, как следствие, воспаление играют важную роль в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии, является достаточно старой концепцией. В 1960-х годах Т. Okuda и А. Grollman [293] показали, что перенос лимфоцитов у крыс с односторонним инфарктом почки вызывает артериальную гипертонию у реципиентных животных. Кроме того, F.N. White и А. Grollman [383] убедительно доказали, что иммуносупрессия снижает артериальное давление у крыс, у которых был частичный почечный инфаркт. F. Olsen [294] впервые на клинических исследованиях описал воспалительную реакцию, происходящую в сосудистой сети у лиц с различными формами и видами ЭАГ: в частности, он отметил периадвентициальное накопление Т-клеток и моноцитарных клеток. В конце 80-х годов U.G. Svendsen [342] обнаружил, что у мышей, которые были тимэктомизированными, не развивалась артериальная гипертония после инфаркта почки. Этим же коллективом установлено, что пересадка вилочковой железы от интактной крысы снижает кровяное давление в моделях животных со спонтанной артериальной гипертонией. Авторы данной работы отметили, что пересадка совместимого тимуса неонатальным крысам со спонтанной гипертонией приводила к выраженному снижению АД, если достигалась нормализация иммунологической реактивности. Всё это стало неким фундаментом для последующих достижений, касающихся установления роли иммунной системы в развитии и патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии [18].

Повышенный интерес к роли воспалительных реакций в сердечно-сосудистых заболеваниях первоначально возник с выявлением того факта, что

моноциты/макрофаги присутствуют в атеросклеротических бляшках. Хотя и макрофаги представляют собой ключевой компонент врожденного иммунитета, но авторы данных исследований продемонстрировали, что окисленные ЛПНП могут действовать как новый антиген, вызывая специфический адаптивный иммунный ответ, который требует в последующем уже активации Т-клеток для прогрессирования атерогенеза [187]. Как и при атеросклерозе, микроциркуляторное русло, участвующее в повышении системного сосудистого сопротивления при эссенциальной артериальной гипертонии, подвергается ремоделированию, а «инфильтраты» из моноклеарных клеток окружают крупные сосуды в органах-мишенях, подвергнутых повреждающим воздействием повышенного артериального давления, особенно при эссенциальной артериальной гипертонии III стадии [274, 318]. Таким образом, показатели врожденного и адаптивного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии стали подвергаться более тщательному вниманию исследователей, как это имело место при исследовании атерогенеза при ишемической болезни сердца [339].

Как только иммунокомпетентные клетки мигрируют в органы, контролируемые сердечно-сосудистую систему, и/или органы-мишени, подверженные воздействию высокими значениями АД, то они могут участвовать в прямых цитотоксических действиях непосредственно или являться источником провоспалительных цитокинов для формирования местного воспалительного ответа. Среди этих цитокинов ФНО- α является наиболее широко изученным в связи с его ролью при ЭАГ. Супрессия ФНО- α замедляет прогрессирование повреждения органа-мишени и даже ограничивает повышение артериального давления в некоторых экспериментальных моделях артериальной гипертонии [182, 221, 355, 368]. Точно так же мыши с дефицитом ФНО- α имеют менее выраженный гипертензивный ответ на ангиотензин II [243, 318]. Однако 2 рецептора для ФНО (TNFR1 и TNFR2) могут оказывать противоположное влияние на регуляцию артериального давления [356], так что механизмы, посредством которых ФНО на локальном (местном) уровне оказывает влияние на АД, сложно согласовываются с другими исследованиями по оценке роли ФНО [330, 331, 369].

Достоверные причины, по которым иммунные клетки активируются при эссенциальной артериальной гипертонии, остаются плохо изученными [374]. Симпатическое влияние обычно повышается при эссенциальной артериальной гипертонии, и есть доказательства того, что это играет роль в активации как миелоидных клеток, так и Т-клеток, т.к. симпатические нервы иннервируют селезенку и лимфатические узлы [109, 354], а большинство иммунных клеток обладают адренергическими рецепторами. В частности, Т- и В-клетки почти исключительно экспрессируют подтип β_2 [328]. В качестве примера можно привести следующие экспериментальные исследования, в которых установлено, что введение ангиотензина II в боковой желудочек головного мозга интактных животных увеличивает экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов селезенки, таких как: ИЛ-1 β и ИЛ-6, а симпатическая денервация селезенки отменяет эти влияния [144]. Другие исследователи продуцировали поражения переднего мозга у мышей, которые предотвращают симпатические влияния, и показали, что они предотвращают активацию иммунных клеток при ангиотензин II-индуцированной гипертонии [317]. Напротив, при стимуляции симпатического влияния авторы показали, что это усиливает активацию Т-клеток и сосудистую инфильтрацию, они также установили, что денервация почек оказывает драматическое влияние на почечную инфильтрацию Т-клеток и продукцию цитокинов миелоидными (CD11b/CD11c) дендритными клетками как в почках, так и в селезенке, что позволяет предположить, что почка является основным местом иммунной активации симпатических нервов этой модели ангиотензин II-индуцированной гипертонии [308]. Эти данные позволили авторам выдвинуть рабочую гипотезу о том, что дендритные клетки в почках накапливают аддукты isoLG и активируются высвобождаемым нейронами норадреналином с образованием цитокинов, таких как: ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23. Эти клетки, вероятно, трансмигрируют во вторичные лимфоидные органы, где они активируют Т-клетки, чтобы вернуться в почку и сосудистую сеть [112].

В дополнение к катехоламинам, другим активатором, общим для среды с повышенным давлением, является измененные механические силы, испытываемые сосудистой стенкой [131]. В частности, артериальная гипертония увеличивает

ет циклическое растяжение более крупных сосудов и по мере того, как проксимальная сосудистая сеть становится более жесткой, усиливает доставку пульсовой волны к дистальной сосудистой сети. В результате это растяжение увеличивает выработку эндотелия и высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8, АФК, эндотелина и других провоспалительных медиаторов [270]. Аналогичным образом, увеличенное растяжение повышает эндотелиальную экспрессию молекулы 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM1), молекулы 1 внутриклеточной адгезии (ICAM) и CD40. Хотя это не было тщательно изучено, но вполне вероятно, что такие факторы могут усиливать активацию соседних моноцитов, макрофагов и дендритных клеток [112].

Идея о том, что воспалительные клетки могут усиливать заболевание, вызывая чрезмерный окислительный стресс, интуитивно привлекательна, поскольку несколько видов иммуннокомпетентных клеток эволюционировали именно для защиты организма от чужеродных захватчиков, влияя на них выбросом АФК [161]. Составляющие врожденного иммунитета нейтрофилы и макрофаги являются прототипами клеток, которые контролируют инфекцию, генерируя локальный окислительный стресс [215]. Фагоцитоз микроорганизмов нейтрофилом приводит к фосфорилированию цитозольных компонентов NADPH-оксидазы, p47phox и p67phox [272]. Эти компоненты затем объединяются с другими компонентами NADPH-оксидазы, включая комплекс цитохрома gp91phox и p22phox, с образованием активного комплекса оксидазы, который отдает электрон кислороду для образования супероксида [197]. Таким образом, нормальная функция NADPH-оксидазы в нейтрофилах и ее способность генерировать АФК имеют первостепенное значение для его эффективности в устранении патогенов. Соответственно, мутации в компонентах NADPH-оксидазы у людей приводят к хроническому гранулематозному заболеванию, синдрому, при котором дети поражаются инфекциями, вызванными бактериальными и грибковыми организмами [153, 336]. Помимо своей роли в представлении обработанных антигенов адаптивным иммунным клеткам, макрофаги действуют совместно с нейтрофилами, аналогично фагоцитозу, уничтожая патогены, особенно внутриклеточные организмы, посредством генерации АФК [167, 333]. Учитывая, что клетки врожденного иммунитета защи-

щают хозяина от инфекции путем выработки АФК, неправильная или неспецифическая активация этих врожденных защитных механизмов в ответ на гипертензивный стимул может усиливать повышение АД и/или усугублять повреждение органа-мишени из-за неправильно направленного окислительного стресса [339].

Еще одна сложность потенциального вклада врожденных иммунных реакций в окислительный стресс при гипертензии заключается в том, что провоспалительные или классически активированные макрофаги продуцируют индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) [275, 376]. В свою очередь, iNOS увеличивает локальную доступность NO и тем самым изменяет уровень окислительного стресса в то же время, когда макрофаг непосредственно опосредует повреждение ткани или сосудистую дисфункцию [282]. В зависимости от факторов в месте генерации NO может вызывать расширение кровеносных сосудов при генерировании с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), облегчать экскрецию натрия при продуцировании эпителиальными клетками почек [201, 351]. Учитывая этот сложный механизм регуляции, неудивительно, что макрофаги оказывают различное влияние на патогенез артериальной гипертензии и ее осложнений в зависимости от контекста и экспериментального подхода [103, 262, 315]. Действительно, некоторые исследователи, не признававшие роли окислительного стресса, предсказали, что оксид азота, учитывая его цитотоксический и сосудорасширяющий эффект, может служить двойным целям воспалительного ответа [339].

В рамках развития адаптивного иммунного ответа Т-лимфоциты, в частности, обладают способностью повышать уровень окислительного стресса благодаря своей естественной функции элиминации клеток-хозяев, которые инфицировались инвазивными организмами [352]. Как и нейтрофилы и макрофаги, активированные Т-клетки экспрессируют оксидазу NADPH, генерируя АФК в том месте, где они находятся. И наоборот, эти АФК влияют на дифференцировку и функцию Т-клетки [346]. Кроме того, после активации цитотоксическая Т-клетка CD8⁺ связывается с клеткой-мишенью и вставляет пору, называемую перфорином, в мембрану клетки-мишени, через которую она выделяет протеазы, называемые гранзимами, которые убивают клетку-мишень [209]. Одна такая протеаза, гранзим А,

повреждает митохондрии клетки-мишени, генерируя АФК в цитоплазме клетки [267]. Связанный с ФНО- α апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL) из цитотоксической Т-клетки аналогично индуцирует апоптоз в клетке-мишени, действуя через каспазы 8 и 10 [113], играет важную роль в патогенезе сосудистого воспаления [362]. Тем не менее, CD8⁺ Т-клетка обычно демонстрирует прекрасный контроль над степенью локально генерируемого окислительного стресса, поскольку цитотоксическая Т-клетка способна лизировать несколько клеток-мишеней, не повреждая себя в этом процессе [339].

Т-лимфоциты опосредуют цитотоксическое повреждение посредством генерации АФК. CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки экспрессируют НАДФН-оксидазу с образованием супероксид-анионов [324]. Активность NADPH-оксидазы также стимулирует выработку фактора некроза опухоли- α , который может опосредовать провоспалительные сигналы в соседних клетках [339].

При эссенциальной артериальной гипертонии воспалительные реакции вызывают окислительный стресс в сосудистой стенке, что приводит к эндотелиальной дисфункции и ремоделированию [376]. Эти патогенетические механизмы могут влиять на степень повышения АД и представляют собой один из важных повреждающих факторов органа-мишени на фоне эссенциальной артериальной гипертонии [183]. Например, в качестве классического маркера воспаления С-реактивный белок (СРБ) снижает образование оксида азота в эндотелиальных клетках [171, 379]. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, заключается в ингибировании стабильности мРНК eNOS, экспрессии белка и активности в клетках эндотелия сосудов, что, в свою очередь, ведет к снижению ангиогенеза [171, 296]. Эти эффекты СРБ на eNOS приводят к вазоконстрикции и индукции мощного вазоактивного пептида эндотелина-1 [380, 381], молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и провоспалительного цитокина ИЛ-6 [339, 379, 380]. Более того, в модели сосудистого повреждения СРБ увеличивал генерацию АФК и экспрессию рецептора типа 1 для ангиотензина II другого мощного вазоконстрикторного пептида [381]. У лиц с ЭАГ и метаболическим синдромом уровни СРБ коррелируют с уровнем окислительного стресса в воспалительных клетках [297]. Таким образом,

являясь критическим маркером воспаления, СРБ может также участвовать в патогенезе сосудистого окисления [183, 339].

Попадая в сосудистую стенку, миелоидные клетки и Т-лимфоциты могут влиять на повреждение и функционирование сосудов, непосредственно генерируя АФК или, возможно, что еще более важно, изменяя представительность цитокинов на локальном (местном) уровне [374, 386]. Как было указано выше, миелоидные клетки и Т-клетки экспрессируют активированную NADPH оксидазу [346], через которую они могут оказывать прямое окислительное повреждение [349]. Главный стимулятор повышения АД ангиотензин II также стимулирует экспрессию НАДФН в моноцитах [341]. Соответственно, снижение АД в экспериментальной модели, обеспеченной избирательным истощением циркулирующих моноцитов, приводит к ослабленной генерации супероксида в стенке сосудов [261]. В условиях артериальной гипертонии, вызванной ангиотензином II, Т-клетки также экспрессируют более высокие уровни субъединиц оксидазы НАДФН p47phox, p22phox и Nox2 [318]. И наоборот, перенос Т-клеток, лишенных NADPH-оксидазы, приводит к супрессии генерации супероксида в аорте и снижению гипертонического ответа во время инфузии ангиотензина II в эксперименте [310]. Действительно, генерация максимального окислительного стресса в сосудистой стенке во время гипертонии требует сосудистой инфильтрации как макрофагов, так и Т-лимфоцитов [310, 318]. Кроме того, АФК, продуцируемые макрофагами, инфильтрирующими стенку сосуда, проникают во внеклеточный матрикс и активируют матриксные металлопротеиназы для прямого ремоделирования сосудов, так что влияние макрофагов на реакцию сосудов по сравнению с заболеванием может зависеть от слоя сосудов стенки, в которой локализуются эти воспалительные клетки [280]. В целом, миелоидные клетки и Т-лимфоциты, проникая в сосудистую стенку, усиливают локальный окислительный стресс и реакцию кровяного давления на гипертонические раздражители [339].

Воспаление способствует возникновению окислительного стресса в почках, что приводит к нарушениям в почечной обработке натрия, а это, в свою очередь, к повышению артериального давления. Влияние АФК на почечный кровоток и ре-

абсорбцию натрия обеспечивает ключевую связь между окислительным стрессом в почках и развитием гипертензии [316, 384]. Есть несколько воспалительных сигналов, которые управляют почечной генерацией АФК. У чувствительных к соли крыс на диете с высоким содержанием соли наблюдается сильная инфильтрация Т-клеток в почки, эти Т-клетки имеют повышенную экспрессию субъединиц p67phox, gp91phox и p47phox NADPH, а искусственное подавление накопления Т-клеток в почках ингибитором кальциневрина ослабляет экскрецию АФК и снижает АД [226]. В Т-клетках и макрофагах, инфильтрирующих почку, активация NF-κB запускает транскрипцию ФНО-α. Внутренние эпителиальные клетки почек также способны синтезировать этот цитокин [141]. Соответственно, один механизм, связывающий инфильтрацию мононуклеарных клеток, активацию NF-κB и супрессию eNOS в почке, может усиливать локальную продукцию ФНО-α. Действительно, недавно появились данные, что ФНО-α подавляет экспрессию eNOS и уровень NO [305]. И наоборот, блокирование активации этого провоспалительного сигнального пути NF-κB у крыс со спонтанной артериальной гипертензией ослабляет митохондриальный окислительный стресс в почках [150]. Таким образом, мононуклеарные клетки, проникая в почку при артериальной гипертензии, активируют провоспалительные сигнальные пути и усиливают генерацию АФК как непосредственно, так и посредством подавления eNOS [339].

Наше понимание активизации иммунной системы и воспаления при эссенциальной артериальной гипертензии становится шире, и многие ученые на данный момент прилагают много усилий к изучению данной проблемы [200]. Сегодняшние знания о том, как активируются иммунокомпетентные клетки и что именно они делают при эссенциальной артериальной гипертензии, остаются недостаточными. Точная роль миелоидных клеток, Т-клеток, В-клеток и их соответствующих подтипов требует продолжения дальнейшего изучения [218]. Остается загадкой, где именно эти клетки активируются: в почках, сосудистой сети, кишечнике, костном мозге или вторичных лимфоидных органах. Похоже, что между этими компонентами и составляющими иммунной системы существует перекрестная связь из-за недостаточно понятных пока механизмов. Взаимодействия с нервной

системой и ее различными медиаторами требуют дополнительного изучения. Следует отметить, что в настоящее время известно, что местное воспаление может вызывать афферентные сигналы и «иммунный рефлекс» [292], однако роль этого рефлекса при артериальной гипертонии должна быть определена. Природа потенциальных антигенов, генерируемых при артериальной гипертонии, тоже не очень понятна [225]. Хотя и некоторые данные свидетельствуют о том, что окислительно модифицированные белки могут выполнять эту роль, но конкретные белки или пептиды, которые изменены таким образом, еще предстоит определить и постараться выделить их для дальнейшего изучения. Из приведенного выше анализа литературы видно, что иммунная система сильно взаимосвязана и способна, с помощью которых эти различные клетки и медиаторы взаимодействуют при эссенциальной артериальной гипертонии, еще предстоит установить.

В настоящий момент были получены интересные данные в немногих клинических исследованиях (наблюдениях). Так, анализ популяции Т-клеток у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией выявил повышенный процент иммуноферментных, провоспалительных и цитотоксических CD8⁺ клеток [271]. Они характеризовались экспрессией антигенов CD57 и отсутствием экспрессии молекул CD28 (CD8⁺ CD57⁺ CD28^{null}). Клетки CD8⁺, полученные от пациентов с ЭАГ, продуцировали более высокий уровень перфорины и гранзима В по сравнению с группой здоровых доноров [220]. Кроме того, эссенциальная артериальная гипертония ассоциировалась с более высоким процентом CD8⁺ Т-клеток, продуцирующих как ИНФ- γ , так и ФНО- α . Этот эффект не наблюдался в CD4⁺ Т-клетках, но в них более высокий процент перфорин-позитивных клеток был отмечен у пациентов с ЭАГ по сравнению с контрольной группой пациентов. Биопсия почечной ткани у больных ЭАГ с нефросклерозом подтвердила более высокую инфильтрацию Т-клеток и их подгрупп CD4⁺ и CD8⁺ [220]. Интересно, что это явление сопровождалось повышенным уровнем хемокинов CXCR3 (монокин, индуцированный γ -ИНФ (MIG)), ИНФ- γ -индуцированный белок 10 (IP-10) и интерферон-индуцируемый альфа-хемоаттрактант Т-клеток (I-TAC)), которые, как известно, играют роль в провоспалительном звене Т-клеточного ответа [220]. Им-

муноферментные Т-клетки появляются как следствие многократной антигенной стимуляции и взаимосвязаны с возрастом пациентов [264]. У больных ЭАГ наблюдалось увеличение процента CD45RO как подгруппы CD4+, так и CD8+ Т-клеток [111], что свидетельствует об активации иммунной системы и может иметь патофизиологическое значение для поддержания и прогрессирования ЭАГ. Это наблюдение также сопровождалось повышенным уровнем хемокина RANTES в плазме [238]. У группы людей с метаболическим синдромом и другими факторами риска развития ишемической болезни авторы исследований установили значительную обратную корреляцию между уровнем циркулирующего RANTES и сосудистой функцией. В соответствии с этим авторы обнаружили положительную корреляцию между биохимическим маркером эндотелиальной дисфункции, фактором фон Виллебранда и уровнем RANTES [111, 314].

Поскольку концепция о важной роли Т-клеток (и клеточного звена иммунитета в целом) в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии широко распространена, роль В-клеток (и гуморального звена иммунитета в частности) не столь очевидна [255]. Однако коллектив авторов под руководством Chan C.T. [291] предоставил убедительные доказательства роли В-лимфоцитов при ЭАГ. Ангиотензин II-зависимая гипертензивная реакция ослаблялась у мышей с дефицитом рецепторов В-активирующего фактора, у которых отсутствовали зрелые В-клетки. Интересно, что передача В-клеток этим животным восстанавливает повышение артериального давления. У мышей с дефицитом рецепторов В-активирующего фактора был связан со сниженным накоплением IgG и содержанием макрофагов в аорте. Эти животные были защищены от отложения коллагена и повышения жесткости стенки аорты, вызванного ангиотензином II. Защита от повышения артериального давления была также обеспечена введением анти-CD20-антитела, что подтвердило концепцию будущего терапевтического применения [291]. Dingwell L.S. и соавт. [130] подтвердили, что дефицит В-клеток приводит к снижению артериального давления у мышей. Мыши, гомозиготные по протоонкогену *c-myb*, имели снижение В-клеток в периферической крови и поч-

ках. Они же выявили у них снижение как систолического, так и диастолического артериального давления по сравнению с интактными животными [130].

Другим стимулом для иммунной активации при высоком значении АД является повышенное содержание натрия в крови. Так, в отличие от ранее установленных данных, стало очевидным, что интерстициальные концентрации натрия могут превышать концентрации в плазме крови на 40 ммоль/л в интерстиции животных и людей с АГ [263, 283]. Было показано, что такие концентрации натрия стимулируют выработку ИЛ-17А Т-клетками посредством активации глюкокортикоид-регулируемой киназы-1 [228, 335].

Цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными, занимают центральное место в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний и эссенциальной артериальной гипертонии и способствуют повреждению органов-мишеней [318, 337, 353]. Одним из первых идентифицированных и наиболее характерных цитокинов в отношении гипертонии является ИЛ-17. Клетки Т-хелперы-17 (Th17) и их провоспалительный цитокин ИЛ-17 играют важную роль в гипертонических аутоиммунных заболеваниях и эндотелиальной дисфункции [236, 237]. ИЛ-17 повышает кровяное давление и уменьшает NO-зависимые релаксационные реакции путем активации RhoA/Rho-киназы. Более того, ингибирование Rho-киназы предотвращало гипертонию, вызванную ИЛ-17 [236]. Интересно, что эндотелий сосудов мышей ИЛ-17 –/– обладал сохраненной сосудистой функцией и сниженной продукцией супероксидных анионов. Этот эффект сопровождался значительным снижением инфильтрации Т-клеток в ответ на хроническую инфузию ангиотензина II [237]. ИЛ-17 вместе с ФНО- α модулировали экспрессию более 30 генов, включая воспалительные цитокины в клетках гладких мышц аорты человека. Th17 мышей и человека индуцируется хлоридом натрия *in vivo* [335].

У пациентов с ЭАГ уровень ИЛ-17 в сыворотке был значительно повышен по сравнению с лицами с нормальным АД [237]. В клинических исследованиях Yao W. и соавт. [181] подтвердили, что концентрация ИЛ-17 в плазме крови была значительно повышена у пациентов с ЭАГ по сравнению с пациентами с оптимальным артериальным давлением и что повышенный уровень этого провоспа-

лительного цитокина сопровождался повышением систолического АД (САД). В частности, CD4⁺T-клетки пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией продуцировали большее количество ИЛ-17А, чем нормотензивные контроли [111].

Интересно, что длительная гипертензия влияет на уровни ИЛ-17А в сыворотке, а антигипертензивная диуретическая терапия с использованием тиазидного диуретика связана с более высокими концентрациями ИЛ-17А, что свидетельствует о том, что артериальная гипертензия стимулирует иммунный ответ независимо от регуляции артериального давления [232]. Другие, хорошо определенные цитокины адаптивного иммунитета при гипертонии, включают ИНФ- γ и ФНО- α . В экспериментальной модели гипертонии у людей с ЭАГ подтверждена ключевая роль ИНФ- γ . В аналогичных исследованиях было установлено, что ИНФ- γ играет важную роль в экспериментальной ангиотензин II-зависимой гипертонии. Мыши с ИНФ- γ R $-/-$ имели пониженную сердечную гипертрофию и уменьшенную сердечную инфильтрацию как макрофагами, так и Т-клетками и меньший фиброз по сравнению с контрольной группой мышей при введении ангиотензина II [231]. Дефицит ИНФ- γ R был связан со снижением воспаления и улучшением скорости клубочковой инфильтрации в почках и повышенной альбуминурией по сравнению с контрольными животными [231]. Интересные результаты экспериментальных исследований о роли ИНФ: так, инкубация аорты с ИНФ- γ вызывает эндотелиальную дисфункцию, а CD8⁺ Т-клетки продуцируют более высокие количества ИНФ- γ у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией по сравнению с нормотензивными контролями [111, 314].

Так, концентрация интерферон- γ (ИНФ- γ), продуцируемого активированными Т-лимфоцитами, повышается в почках в условиях экспериментальных моделях АГ [340], в других же исследованиях данные изменения концентрации ИНФ- γ не наблюдаются [339]. ИЛ-1, продуцируемый макрофагами, вызывает вазоконстрикцию и запускает выработку эндотелина, другого медиатора воспаления, который регулирует как сосудистый тонус, так и секрецию натрия почками [240]. Тем не менее, окончательных данных в клинических исследованиях, под-

тверждающих прямую роль эндогенного ИЛ-1 в потенцировании эссенциальной артериальной гипертензии, не появилось. Напротив, активация рецептора ИЛ-1 приводит к генерации ИЛ-6, а дефицит ИЛ-6 действительно предотвращает повышение АД в ответ на гиперпродукцию ангиотензин II [116]. Поэтому можно предположить, что ИЛ-6, по-видимому, способствует повышению артериального давления, возможно, путем облегчения реабсорбции натрия в почечных канальцах [242]. В целом, иммунокомпетентные клетки, отвечающие за врожденный и адаптивный иммунный ответ, хемокины, которые секретируют их в органах, отвечающих за регуляцию сердечно-сосудистой системы, и провоспалительные цитокины, которые секретируются эти же иммунокомпетентными клетками, могут оказывать существенное влияние на выраженность повышения АД и/или выраженность повреждения органов-мишеней [104]. Данные иммунного ответа (клетки, хемокины, цитокины) участвуют в регулировании уровня окислительного стресса, который, в свою очередь, может влиять на кровяное давление и прогрессирование заболевания [339].

Недавно были рассмотрены ассоциации Toll-подобных рецепторов (TLR) и воспаления в отношении эссенциальной артериальной гипертензии [359]. Активация TLR в моделях артериальной гипертензии впервые была предложена в исследованиях, которые продемонстрировали, что TLR4 повышается в почках линий крыс с высокими значениями АД. Благодаря обнаружению увеличения продукции цитокинов спленоцитами у крыс после стимуляции TLR 7/8 или 9. Кроме того, спленоциты у данных животных, обработанные лигандами TLR, показали повышенную продукцию цитокинов в присутствии никотина, в отличие от снижения наблюдаемого в спленоцитах у контрольных крыс [287]. Прямое доказательство роли TLR4 в артериальной гипертензии было позже показано способностью лечения антителом против TLR4 снижать АД в моделях крыс с АГ [357] и неспособностью мышей TLR4 $-/-$ развить артериальную гипертензию, вызванную L-NAME [168]. Важность TLR в определенных областях мозга подтверждается демонстрацией того, что TLR4 активируется в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у моделях АГ, но не у нормотензивных крыс. Кроме того, инъекция специфическо-

го блокатора TLR4 в эту область мозга снижает артериальное давление, уменьшает количество мРНК и белка ФНО- α , ИЛ-1 и eNOS и подавляет активность NF κ B в линиях животных с АГ [358].

Другие исследователи продемонстрировали, что существует связь антител против белка теплового шока 70 (Hsp70) у пациентов с ЭАГ. Наличие антител к Hsp70 было выше у лиц с артериальным давлением 160/95 мм рт.ст., чем у пациентов с артериальным давлением 140/90 мм рт.ст. [124, 228]. В другом исследовании было показано, что уровень антител против Hsp70 и Hsp65 повышен при эссенциальной артериальной гипертонии по сравнению с нормотензивными индивидуумами, но никаких изменений в уровнях Hsp60, Hsp70 и анти-Hsp60 не наблюдалось [152]. Однако исследование, проведенное на пациентах с ишемической болезнью сердца, показало, что высокая концентрация антител против Hsp60 выше по сравнению с контролем. Повышение концентрации анти-Hsp60 связано с более высоким риском ИБС, артериальной гипертонии и сахарного диабета [247]. Аутоантитела против рецептора ангиотензина II типа-1 (AT1) обсуждались в связи с их ролью в патогенезе артериальной гипертонии в течение длительного времени. Их повышенные уровни были обнаружены у пациентов с преэклампсией. Уровни анти-AT1 коррелировали с тяжестью этого заболевания [117]. Кроме того, при злокачественной артериальной гипертонии наблюдался повышенный уровень аутоантител против AT1, но не против рецепторов AT2 [128]. Zhu F. и соавт. показали, что аутоантитела против AT1 у пациентов с эссенциальной гипертензией коррелируют с полиморфизмом HLA-DRB1 [160]. В других работах было продемонстрировано, что у пациентов с рефрактерной гипертензией наблюдалась более высокая частота аутоантител против AT1-рецептора и α 1-адренергического рецептора (α ₁-AR) [127]. Интересно отметить, что у пациентов с артериальной гипертензией обычно обнаруживаются аутоантитела против Ca²⁺-каналов L-типа сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как: ишемическая болезнь сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка [101].

Система комплемента представляет собой сеть белков, которые ассоциируются с плазмой и мембраной и участвуют в развитии воспалительных и цитолитических реакций, являясь при этом основным эффекторным механизмом врожденного и адаптивного иммунитета [177]. Она активируется тремя путями: классический путь, запускаемый, когда C1q связывается с антителом; путь лектина, активируемый, когда маннозо-связывающий лектин связывается с углеводными мотивами; альтернативный путь, начинающийся, когда C₃ подвергается гидролизу и в присутствии специфических факторов представляет дополнительное разделение C₃-компонента системы комплемента. Эти пути приводят к образованию конвертаз, которые ответственны за генерацию анафилотоксинов, опсопинов, комплекса мембранной атаки и основные эффекты системы комплемента. Комплемент активируется на ранней стадии у крыс dTGF [159], но только в нескольких исследованиях изучалась роль системы комплемента в гипертензии. При DOCA-солевой гипертензии лечение антагонистом рецептора C_{5a} улучшало ремоделирование сердца, но не изменяло кровяное давление. Авторы в эксперименте [158] изучили модель односторонней обструкции мочеточника и показали, что дефицит C₃-компонента системы комплемента предотвращал гипертензию и повреждение почек. Они также продемонстрировали, что C₃-компонент системы комплемента активирует систему ренин-ангиотензин и занимает центральное место в развитии эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза в этой модели [25, 160].

Исходя из данных современной литературы, можно сделать вывод: врожденный иммунитет является инициатором в развитии воспаления при ЭАГ и активируется еще задолго до фиксированного повышения АД; адаптивные иммунные ответы, опосредованные как Т-клетками, так и В-клетками, играют ключевую роль в прогрессировании эссенциальной артериальной гипертензии и в опосредовании повреждений органов-мишеней. Активация адаптивного иммунитета как Т-клеток, так и В-клеток инициируется уже на клинически значимых стадиях заболевания и вносит значительный вклад в важные патогенетические изменения посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и антител. Это приво-

дит к изменениям экспрессии почечного транспортера натрия и эндотелия сосудов, а также фиброза сердца, почек и периваскулярных сосудов. Хотя эти механизмы участия врожденного и адаптивного иммунитета были четко определены в моделях на животных, но у людей не было проведено достаточного количества исследований. Несомненно, что такой большой объем доказательств гарантирует в скором времени развитие новых антигипертензивных стратегий, ориентированных через врожденный и адаптивный иммунитет к тонким механизмам регулирования АД, направленных на нивелирование поражения органов-мишеней.

1.2. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета с поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией

Проводимые в последние годы научные исследования указывают на роль иммунной системы в регуляции артериального давления и риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией [31, 250, 268]. Ранее были известны отрывочные экспериментальные данные о том, что иммунные реакции могут способствовать повышению артериального давления и развитию в последующем сопутствующих осложнений в виде поражения органов-мишеней [281]. Но в них не подчеркивалась роль отдельных популяций иммунокомпетентных клеток в сопровождении эссенциальной артериальной гипертонии, авторы только предполагали, что активированные макрофаги/моноциты и Т-лимфоциты играют главную роль в повышении АД [251]. В качестве примера приводились исследования по переносу клеток лимфатического узла от модели животных с артериальной гипертонией путем моделирования инфаркта почки, который приводил к выявлению гипертонических реакций у реципиентов этих клеток [191, 293, 339]. В экспериментальных исследованиях других авторов было установлено, что пролиферативные реакции белых клеток крови, в первую очередь лимфоцитов, коррелировали с артериальным давлением у генетической модели артериальной гипертонии у крыс, а тимэктомия у них снижала артериальное давление [119]. В этих исследованиях, которые предшествовали установлению факта, авторами было сделано предположение о том, что мононуклеарные клетки могут влиять на сосудистую функцию и что Т-клетки и другие популяции иммунокомпетентных клеток могут влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний посредством генерации АФК [205, 339].

В то время как первоначальные исследования с использованием мышей показали патогенетическую роль Т-клеток в этом процессе, последующее взаимодействие многочисленных клеток иммунной системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета было вовлечено в развитие и поддержание артериальной гипертонии [111, 114, 212, 235]. Первая линия защиты включает в себя врожден-

ный ответ и проходит относительно очень быстро. Вторая линия защиты, а именно адаптивный иммунитет, характеризуется отсроченным, но очень целенаправленным ответом. С точки зрения развития эссенциальной артериальной гипертензии, взаимодействие между этими двумя компонентами иммунной системы, по видимому, имеет важное регуляторное значение [271, 353].

Окислительный стресс и воспалительные реакции участвуют в патогенезе ЭАГ и действуют синергически. Врожденный и адаптивный иммунный ответ стимулирует повышение АД и последующее повреждение органов-мишеней, стимулируя выработку АФК в органах, участвующих в регулировании и контроле сердечно-сосудистой системы, включая сосуды, почки и нервную систему [135, 136, 319]. И наоборот, АФК, в частности супероксид, образующийся в этих органах (органах-мишенях), может стимулировать активацию циркулирующих иммуннокомпетентных клеток, что замыкает «порочный патогенетический круг», активирующий гипертонические реакции после исходного сигнала повреждения [339].

Роль адаптивного иммунитета в развитии и поддержании эссенциальной артериальной гипертензии можно представить следующим образом: Т-клетки в ответ на ангиотензин II и/или стимулы с высоким содержанием соли становятся провоспалительными и проникают в мозг, кровеносные сосуды, особенно адвентицию и периадвентициальный жир, сердце и почки [157]. Т-клетки продуцируют провоспалительные цитокины, такие как: ИНФ- γ и ФНО- α (CD8⁺, CD4⁺Th1) и ИЛ-17А ($\gamma\delta$ -Т-клетки, CD4⁺Th17), которые обостряют гипертонические реакции и вызывают эндотелиальную дисфункцию, а также сердечную недостаточность, повреждение почечной паренхимы и нейродегенеративные изменения. При эссенциальной артериальной гипертензии В-клеткам и их антителам отводится немалая роль в повреждении конечных органов-мишеней. Гипертонические реакции ингибируются Т-регуляторными клетками (T-reg) и их противовоспалительным ИЛ-10 [271].

Воспалительные иммунные реакции инициируют окислительный стресс и, наоборот, чрезмерная генерация АФК усиливает активацию иммунной системы,

что очень важно в патогенезе ЭАГ [339]. Их разделение, оценивая нарушения каждого в отдельности, необходимо для выяснения патогенетических звеньев и развивающихся воспалительных каскадов и сигнальных путей [10, 14, 29, 37, 96]. Однако в живом и интактном организме взаимодействия между окислительным стрессом и воспалением, по всей вероятности, являются двунаправленными [339].

Фармакологические схемы антигипертензивной терапии, направленные на снижение артериального давления, улучшают маркеры как воспаления, так и окислительного стресса на системном уровне. Но все это не позволяет ответить на вопрос: лежит ли выброс АФК перед развитием иммунных реакций или наоборот. Экспериментальные исследования, которые тщательно различают влияние окислительного стресса и иммунитета, указывают на механизм прямой связи, при которой один порождает другой (рисунок 1) [339].

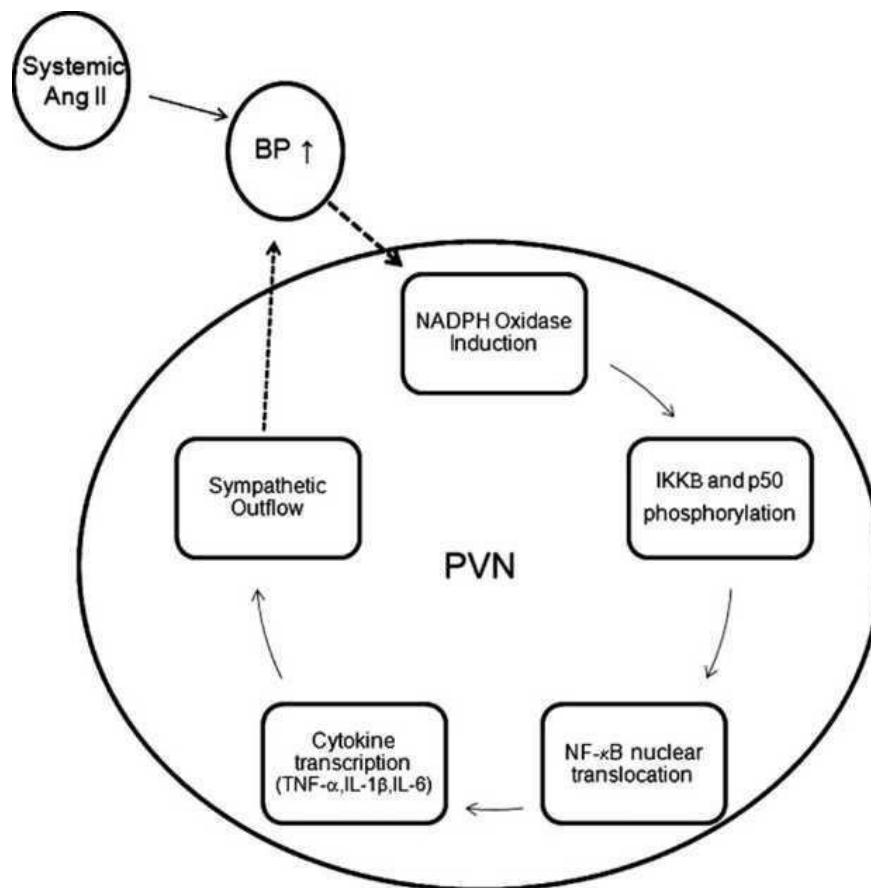


Рисунок 1 – Прямая индукция окислительного стресса и активация ядерного фактора-κB (NF-κB) в паравентрикулярном ядре при ангиотензин II-зависимой гипертензии [339].

Авторы утверждают, что окислительный стресс индуцирует циклофилин А периферической крови, что приводит к развитию воспаления в сосудистой стенке, тогда как дефицит циклофилина А ограничивает продукцию АФК в сосудистой стенке [339]. АФК активируют сигнальный путь воспаления через белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (Myd88) в иммунных клетках и сосудистой сети, что, в свою очередь, способствует дополнительной активации окислительного стресса. Генерирования АФК в перивентрикулярных ядрах гипоталамуса активирует NF-κB, что приводит к экспрессии и синтезу воспалительных цитокинов, блокированию транслокации NF-κB в перивентрикулярные ядра гипоталамуса и супрессии «окислительного стресса» и снижению АД (рисунок 1) [339].

Выраженные взаимодействия между выработкой АФК и активацией иммунитета позволяют предположить, что влияния, направленные на одно, могут также ограничивать другое. Эта парадигма обнадеживает клиницистов для поиска эффективных фармакологических средств, которые могут иметь результат, не предусмотренный их прямыми точками действия. Следовательно, в последующих клинических исследованиях необходимо будет с большей точностью определить взаимосвязь во время изучения развития эссенциальной артериальной гипертензии между окислительным стрессом и воспалением в определенных клеточных линиях в органах контроля сердечно-сосудистой системы и в специализированных подтипах миелоидных и лимфоидных воспалительных клеток. Так, например, широко известно, что Т-лимфоциты в целом усиливают генерацию АФК в периферической крови и почках, а Т-регуляторные клетки, которые имеют тенденцию супрессировать воспалительные реакции, могут ограничивать окислительный стресс и нивелировать или даже снижать хронический гипертензивный ответ на ангиотензин II [365]. Организм человека использует эту редкую, но значимую популяцию Т-регуляторных клеток для осуществления превосходного контроля над иммунными реакциями в целом. Наши же фармакотерапевтические меры по сдерживанию патологического окислительного стресса и воспаления у пациентов

с гипертонической болезнью, сохраняя при этом важные защитные функции АФК в иммунных клетках, требуют огромной точности и осторожности [339].

Активные формы кислорода (АФК), включая супероксид (O_2^-), гидроксильный радикал ($HO^\bullet$), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$), оксид азота ($NO^\bullet$) и хлорноватистую кислоту ($HOCl$), образуются во время метаболизма клетки и нивелируются антиоксидантами (цитопротекторами). АФК являются важными сигнальными молекулами, которые обеспечивают активацию факторов транскрипции, индукцию генов иммунного ответа и фосфорилирование киназ [145, 176]. Они регулируют эндотелиальную функцию, тонус сосудов и ремоделирование сосудов посредством пролиферации и апоптоза [140, 378]. Известно, что хроническое воспаление способствует окислительному стрессу, активируя факторы транскрипции, такие как ядерный фактор (NF)- κB [216]. НАДФН является основным источником АФК в иммунных клетках, а также в сосудистой сети [332, 361]. NO и простаглицлин, высвобождаемые из эндотелиальных клеток, ингибируют агрегацию тромбоцитов, прикрепление нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, экспрессию молекул адгезии и ингибирование пролиферации клеток гладких мышц. Ангиотензин II также способствует выработке АФК за счет повышения активности NADPH-оксидазы [223, 344]. Окислительный стресс является важной причиной эндотелиальной дисфункции, прежде всего за счет снижения биодоступности NO посредством химической реакции супероксида с NO, что приводит к образованию пероксинитрита [216]. Пероксинитрит может дополнительно усиливать окислительный стресс, ингибируя активность eNOS путем окисления 4-тетрагидробиоптерина, кофактора eNOS. Это приводит к расщеплению eNOS, когда eNOS производит супероксид вместо NO [129]. Ингибирование NO-индуцированной генерации АФК с использованием фармакологического и гено-ориентированного подходов приводит к регрессии ремоделирования сосудов, улучшению функции эндотелия и снижению цифр АД [142, 204]. Несмотря на последовательные и многообещающие результаты экспериментальных исследований, клинические исследования, в которых изучались положительные эффекты антиоксидантов, были недостаточно убедительными [148, 252]. Сейчас же

клиницисты выступают за использование более специфических, целенаправленных и высоко биодоступных антиоксидантов вместо неспецифических антиоксидантных витаминов [121, 334].

В зарубежной литературе подчеркивается важная роль иммунных клеток и медиаторов воспаления в повышении артериального давления у пациентов с ЭАГ и повреждении органов-мишеней путем стимулирования генерации АФК в органах-мишенях. Тем не менее, существует мнение, что окислительный стресс играет более значимую роль чем иммунные воспалительные реакции в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии.

Ниже рассматриваются примеры экспериментальных исследований, подтверждающие точку зрения ряда авторов на то, что повышение уровня АФК в органах, регуляторах АД (эндотелии, почках, нервной системе) является первопричиной развития специфических иммунных реакций, которые повышают не только артериальное давление, но и являются причиной развития осложнений в данных органах [48, 339].

АФК влияют на воспалительные реакции в сосудистой стенке периферических сосудов на уровне транскрипции генов, регулируя несколько внутриклеточных сигнальных путей, которые являются центральными для иммунитета, включая NRF2 и NF-κB. В сосудистой стенке НАДФН-оксидаза (NADPH-оксидаза или NOX) ограничивает уровень окислительного стресса, способствуя экспрессии eNOS и образованию оксида азота. Соответственно, дефицит НАДФН-оксидазы позволяет накапливать АФК в стенке сосуда, что приводит к притупленной активации пути антиоксидантного NRF2 и воспаления в сосудистой стенке во время индуцированной ангиотензином II артериальной гипертензии [290, 339]. Также выявлено, что митохондриальные АФК модулируют активацию NRF2 в других клеточных линиях [217]. Точно так же окислительный стресс в цитоплазме эндотелиоцитов облегчает транслокацию NF-κB в ядро, где он управляет транскрипцией широкого спектра медиаторов воспаления. Активация NF-κB с помощью АФК происходит частично через окислительно-восстановительный фактор-1 (Ref-1), окислительно-восстановительный модулятор, N-конец которого содержит

окислительно-восстановительный регуляторный домен и домен последовательности ядерной локализации. Через эти 2 домена Ref-1 обнаруживает повышение уровня окислительного стресса и активирует ключевые сигнальные каскады воспаления, включая NF-κB и AP-1 [122, 254]. В сосудистой стенке эта активация NF-κB приводит к накоплению моноклеарных клеток через стимуляцию молекул адгезии и хемокинов, что приводит к выраженному повреждению органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертензии [339, 373].

Воспаление в почках, аорте, мозге и сердце способствует прогрессированию ЭАГ и еще большему повреждению этих органов. Так, в почках CD4⁺Th1 и Th17-клетки, а также γδT-клетки и дендритные клетки, проникая в них, продуцируют цитокины: такие как: ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-γ и ИЛ-17А. Медиаторы из этих клеток усиливают экспрессию и активность переносчика натрия, что вызывает следующие изменения/нарушения:

- задержку натрия и воды, повреждение почечной ткани, в результате чего развивается альбуминурия и нефринурия;
- изменение/повреждение почечной сосудистой системы, приводящее к разрежению и ремоделированию;
- увеличение выработки АФК в почках.

В кровеносных сосудах CD4⁺Th1 и Th17-клетки, CD8⁺T-клетки, γδT-клетки, макрофаги и дендритные клетки проникают в кровеносные сосуды и продуцируют ИНФ-γ и ИЛ-17А. В результате их выброса повышается синтез и продукция АФК, увеличивается продуцирование матриксной металлопротеиназы и снижается биодоступность NO, что приводит к сужению сосудов и увеличению синтеза коллагена, следовательно, к ангиогенезу сосудов в сосудистой сети.

В центральной нервной системе микроглия, которая представлена в головном мозге, становится активированной и продуцирует ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6. Они усиливают симпатический отток и способствуют инфильтрации Т-клеток [Ярилин А.А., 2010]. В сердце клетки CD4⁺Th1 и Th17, а также CD8⁺T-клетки проникают и продуцируют ИНФ-γ и ИЛ-17А, что увеличивает гипертрофию миокарда и фиброз в ткани сердца.

Известно, что почки являются не только основной детерминантой артериального давления, но и основной целью воспалительного повреждения конечных органов, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией [52]. Имунокомпетентные клетки и их медиаторы способствуют повышению АД, по крайней мере частично, за счет увеличения почечного транспорта натрия. В конечном итоге неконтролируемое воспаление приводит к фиброзу почек, окислительному стрессу, повреждению клубочков и хронической болезни почек (ХБП).

Провоспалительные цитокины, секретируемые врожденными и адаптивными иммунными клетками, а также эпителиальными клетками почек, модулируют экспрессию и активность переносчиков натрия в различных точках вдоль нефрона, приводя к нарушению выведения натрия, задержке его и воды, что и способствует развитию эссенциальной артериальной гипертонии. Цитокины могут регулировать почечные транспортеры натрия прямо или косвенно (то есть, путем модуляции внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы или продукции NO) [105].

Проникающие антигенпредставляющие клетки, включая моноциты и дендритные клетки, содержат множество важных рецепторов врожденной иммунной системы. Одним из таких датчиков является воспаление, активируемое патогенными и опасными молекулярными структурами (PAMP и DAMP), которые приводят к созреванию ИЛ- β и ИЛ-18 из неактивных форм. Целый ряд исследований уже продемонстрировали важность воспалительных процессов для развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертонии [227, 309]. В соответствии с этой концепцией J. Zhang и соавт. [233, 370] показали, что у мышей, у которых отсутствует рецептор-1 ИЛ-1 (ИЛ-1R1), развивается невыраженная гипертензия при введении ангиотензина II. А это и связано со снижением удержания натрия во время прогрессирования артериальной гипертонии.

В ряде исследований на экспериментальных моделях артериальной гипертонии была продемонстрирована инфильтрация Т-лимфоцитов, моноцитов и дендритными клетками в периваскулярные и адвентициальные сосуды крупных и средних размеров [364, 366]. ИЛ-6 играет роль в инфильтрации периваскулярных

иммунных клеток, поскольку подавление ИЛ-6 с помощью РНК-интерференции улучшает инфильтрацию лимфоцитов и макрофагов в аорте [162]. Подобное снижение периваскулярного воспаления, вызванного ангиотензином II, было продемонстрировано у мышей с экспериментальной АГ [273].

Периваскулярное воспаление связано с усилением вазоконстрикции в ответ на норэпинефрин и нарушением эндотелиально-зависимой вазорелаксации [219, 313, 364]. Механизм периартериального накопления иммунных клеток до конца не определен, но симпатические нервные окончания присутствуют в этих областях. Центральная нервная система играет важную роль в активации, нахождении и инфильтрации иммунных клеток в сосудистой стенке [143].

Установлено, что функциональный фактор транскрипции Id2 необходим для индуцированной ангиотензином II гипертензии и повреждения органов. Мышь с генетическим отсутствием данного фактора испытывает дефицит дендритных клеток, NK-клеток и CD8⁺-клеток памяти, но обширные эксперименты по трансплантации костного мозга и почек показали, что изменения в иммунных клетках сами по себе не ответственны за устойчивость к ангиотензину. Инфильтрация иммунных клеток может вызвать ремоделирование стенок сосудов и тем самым способствовать повышению сосудистого сопротивления и прогрессированию артериальной гипертензии [361].

Сердце также является важной мишенью активированных иммунных клеток при развитии эссенциальной артериальной гипертензии. Отличительной чертой ЭАГ является гипертрофия миокарда и фиброз. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), фиброз и воспаление, вызванные ангиотензином II, были снижены у мышей с дефицитом ИНФ- γ R, хотя артериальное давление не изменилось. С.А. Amador и соавт. [337] обнаружили активацию клеток Th17 как в сердце, так и в почках крыс путем измерения ИЛ-17 и ROR γ t после индукции DOCA-солевой гипертензии. Более того, авторы обнаружили, что лечение крыс, зараженных DOCA-солью, антителом против ИЛ-17 снижает артериальное давление и экспрессию многих провоспалительных и профибротических медиаторов как в сердце, так и в почках [337]. Эти исследования подтверждают важность передачи

сигналов ИЛ-17 для развития эссенциальной артериальной гипертонии. Н. Kvakar и соавт. [306] показывают, что перенос Т-регуляторных клеток мышам с повышенной концентрацией ангиотензина I, приводит к супрессии (замедлению) ГМЛЖ и фиброзу сердца, несмотря на отсутствие изменений АД. Кроме того, авторы установили снижение проникновения Т-клеток в ткань сердца, показывая первостепенную роль Т-клеток в подавлении воспалительного ответа, который является результатом инфузии ангиотензина II [112].

При ЭАГ врожденные и адаптивные иммунные клетки накапливаются в кровеносных сосудах, особенно в периваскулярной жировой ткани и адвентиции, где они связываются со стенкой сосуда посредством продукции различных факторов, включая АФК, цитокины и матричные металлопротеиназы. Mikolajczyk Т.Р. и соавт. [314] продемонстрировали, что этот эффект частично вызван хемокином RANTES. Многие клетки, особенно Т-клетки, которые проникают в периваскулярную жировую ткань, несут рецептор RANTES CCR5. Авторы пришли к выводу, что сосудистое накопление ИИФ- γ -продуцирующих Т-клеток и эндотелиальная функция сохраняются у мышей RANTES $-/-$, которым вводили ангиотензин II [314].

Несмотря на то что иммунокомпетентные клетки являются мощными источниками АФК, цитокины из этих клеток, вероятно, диффундируют в соседние сосудистые клетки и стимулируют образование АФК гладкими мышцами сосудов и эндотелиальными клетками. Избыток АФК снижает биодоступность NO, что приводит к нарушению вазодилатации. Провоспалительные цитокины также могут приводить к снижению продукции NO, увеличению синтеза коллагена и дальнейшему привлечению воспалительных клеток [229].

Ряд независимых лабораторий определили ИЛ-17А, продуцируемый клетками CD4⁺Th17 и $\gamma\delta$ T-клетками, которые играют основную роль в сосудистой дисфункции, связанной с артериальной гипертонией [239]. У мышей IL-17A $-/-$ не развивается артериальная гипертония, практически полностью нивелируется сосудистое воспаление и окислительный стресс в стенке сосудов и сохраняется сосудистая реактивность в ответ на инфузию ангиотензина II [237]. Nguyen H. и

соавт. [264] продемонстрировали, что ИЛ-17А фосфорилирует eNOS в месте ингибирования, что приводит к увеличению продукции супероксида и снижению продукции NO. Аналогичным образом другие авторы установили, что лечение мышей антагонистом ФНО- α этанерцептом смягчает увеличение продукции сосудистых АФК и усиливает эндотелий-зависимую вазодилатацию при ангиотензин II-индуцированной гипертензии [313].

Другим цитокином, который, по-видимому, играет немаловажную роль при эссенциальной артериальной гипертензии, является ФНО- α . Venegas-Pont M. и др. [368] показали, что ФНО- α способствует развитию артериальной гипертензии, которая наблюдается на генетической мышинной модели. Лечение самок этанерцептом, антагонистом ФНО- α в течение 4 недель снижало систолическое АД, альбинурию, инфильтрацию моноцитами/макрофагами и активность NADPH в почечной коре. Mathis K.W. и соавт. [304] обнаружили, что истощение В-клеток моноклональными антителами против CD20 уменьшало повреждение клубочков и канальцев и предотвращало развитие гипертензии. Эти результаты были связаны с заметным снижением почечной кортикальной экспрессии ФНО- α . Точная связь между В-клетками и экспрессией ФНО- α не была определена, однако истощение В-клеток сопровождалось уменьшением почечных Т-клеток, которые являются потенциальными источниками данного цитокина [112].

Известно, что сосудистый фиброз – это проявление сосудистого воспаления при ЭАГ. Повышенная жесткость проксимальных сосудов приводит к усилению распространения пульсовой волны к периферическим тканям и усилению повреждения конечных органов – органов-мишеней [228]. Роль ИЛ-17А в фиброзе сосудов противоречива. Одними авторами выявлено, что ИЛ-17А напрямую стимулирует выработку коллагенов I, III и V фибробластами аорты, другие же констатируют ингибирующую роль [228, 345].

Не секрет, что важным последствием (следствием) артериальной гипертензии является сосудистое разрежение или откровенная потеря мелких сосудов сопротивления и капилляров. Некоторые авторы пришли к выводу, что у мышей, у которых отсутствуют CD8⁺Т-клетки, развивается меньшее сосудистое разреже-

ние в почке, чем у модели мышей при ангиотензин II-индуцированной гипертензии, и это связано с сохранением способности секретировать натриевую нагрузку [112].

Но остается неясным, как и почему Т-клетки активируются при эссенциальной артериальной гипертензии. В настоящее время установлен новый механизм активации Т-клеток, связанный с окислительным стрессом [118]. Еще ранее было выявлено, что ангиотензин II и DOCA-солевая гипертензия приводят к увеличению продукции супероксида сосудов благодаря активации NADPH-оксидазы [375]. Результаты работ других авторов показали, что НАДФН-оксидаза влияет на артериальную гипертензию на разных уровнях. В субфориальном органе головного мозга АФК, продуцируемые этим ферментным комплексом, стимулируют воспаление нейронов, а в почках – реабсорбцию натрия. Другие исследователи установили, что NADPH оксидаза активируется в дендритных клетках при эссенциальной артериальной гипертензии [260]. Дендритные клетки, на которые воздействуют АФК, продуцируют большие количества ИЛ-6, ИЛ-23 и ИЛ-1, которые, как известно, управляют дифференциацией Т-клеток [229].

Классические представления об ЭАГ свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия требует изменения функции почек с последующим повышением системного сосудистого сопротивления и систематической ауторегуляцией, которая вызывает повышение системного сосудистого сопротивления и дальнейшее повышение АД. Теперь становится ясно, что в дополнение к этому проникновение иммунных клеток в почечные и периваскулярные области способствуют повышению АД.

Взаимосвязь давления и секреции хлорида натрия определяет адаптивный ответ почек для поддержания солевого баланса. Нарушение реакции «АД – секреция натрия» означает, что повышение АД необходимо для индукции натрийуреза, что важно для поддержания гомеостаза воды и натрия [279].

В почках почечная инфильтрация иммунных клеток животных с высоким АД предшествует развитию артериальной гипертензии [188]. Известно, что воспаление почек связано с нарушением реакции давление-натрийурез [350], вслед-

ствие чего установлено, что интенсивность инфильтрации иммунных клеток в почках коррелирует с тяжестью ЭАГ [278] и при вскрытии пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией [126]. В других аналогичных работах пришли к выводу, что накопление иммунных клеток обратно коррелирует с фракционной экскрецией натрия [222].

Воспаление почек связано с повышенной внутрипочечной активностью ангиотензина II, который, как известно, играет важную роль в вызванном воспалением нарушении секреции натрия [222]. Сосудистый рецептор ангиотензина II AT1 имеет решающее значение для почечных действий ангиотензина II [337], которые включают вазоконстрикцию клубочков, активацию тубулогломерулярной обратной связи и стимуляцию канальцевой реабсорбции натрия [285].

Другие элементы почечной ренин-ангиотензиновой системы нужны для хронической реакции артериального давления на ангиотензин II. Недавние исследования на инбредных мышах с дефицитом почечного ангиотензинпревращающего фермента показали, что почечный ангиотензинпревращающий фермент он необходим для развития стойкой артериальной гипертонии, вызванной инфузиями ангиотензина, и АГ, возникающей в результате воспалительного повреждения. Модуляция скорости клубочковой фильтрации и активация проксимального и дистального канальцевого транспорта натрия требуют критического уровня местного ангиотензина II, который не достигается при отсутствии почечного АПФ [327, 347]. Воспаление почек имеет дополнительные характеристики, которые отрицательно влияют на повышение секреции натрия. М. Asghar и др. [123] показали, что функция дофаминовых рецепторов, которые участвуют в экскреции натрия с мочой, нарушается при воспалении, и предположили, что потеря перитубулярных капилляров критически ухудшает натрийурез [312].

В то время как количество участвующих иммунных клеток является небольшим, высвобождаемые цитокины являются чрезвычайно мощными, они вызывают изменения в почках, такие как: фиброз, повреждение клубочков, а также изменения в транспорте натрия. В сосудистой сети эти медиаторы способствуют развитию окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, ремоделирова-

нию сосудов с вазоконстрикцией и фиброзом и повышением жесткости сосудистой стенки, которые способствуют повышению системного сосудистого сопротивления. Кроме того, активация клеток микроглии, которые являются специализированными макрофагами головного мозга, способствует прогрессированию артериальной гипертензии [138]. Таким образом, эти иммуноопосредованные события в центральной нервной системе, почках, периферических сосудах и сердце (т.е. в органах-мишенях) способствуют устойчивому повышению АД.

Известно, что высокое кровяное давление является гемодинамическим следствием многих факторов. И в настоящее время убедительно доказана роль первоначально врожденного, а затем адаптивного иммунитета в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии. Развитие и прогрессирование ЭАГ можно считать поэтапным процессом вовлечения иммунной системы (рисунок 2). Этот процесс происходит от стимулов, которые активируют врожденный иммунитет сначала временно, а затем и постоянно в сочетании с адаптивным иммунным ответом на неоантигены. Добавление хронического повреждения почек и атеросклероза увеличивает тяжесть эссенциальной артериальной гипертензии и её осложнений.

Предикторы ЭАГ связаны с нерегулярной генерацией стимулирующих сигналов, обусловленных повышением АД (рисунок 2). Преходящие эпизоды гипертензии (т.е. эссенциальная артериальная гипертензия I стадии) обусловлены эпизодическим генерированием связанных с опасностями молекулярных паттернов (DAMP) и экспрессией Toll-подобных рецепторов, которые периодически активируют врожденную иммунную систему с эпизодической воспалительной инфильтрацией в органах-мишенях (рисунок 2).

Клинически выраженная (т.е. диагностированная эссенциальная артериальная гипертензия II стадии) ЭАГ является результатом активации как врожденного, так и адаптивного иммунитета, поддерживающего друг друга и вызывающего постоянное воспаление в почках и периферических сосудах.

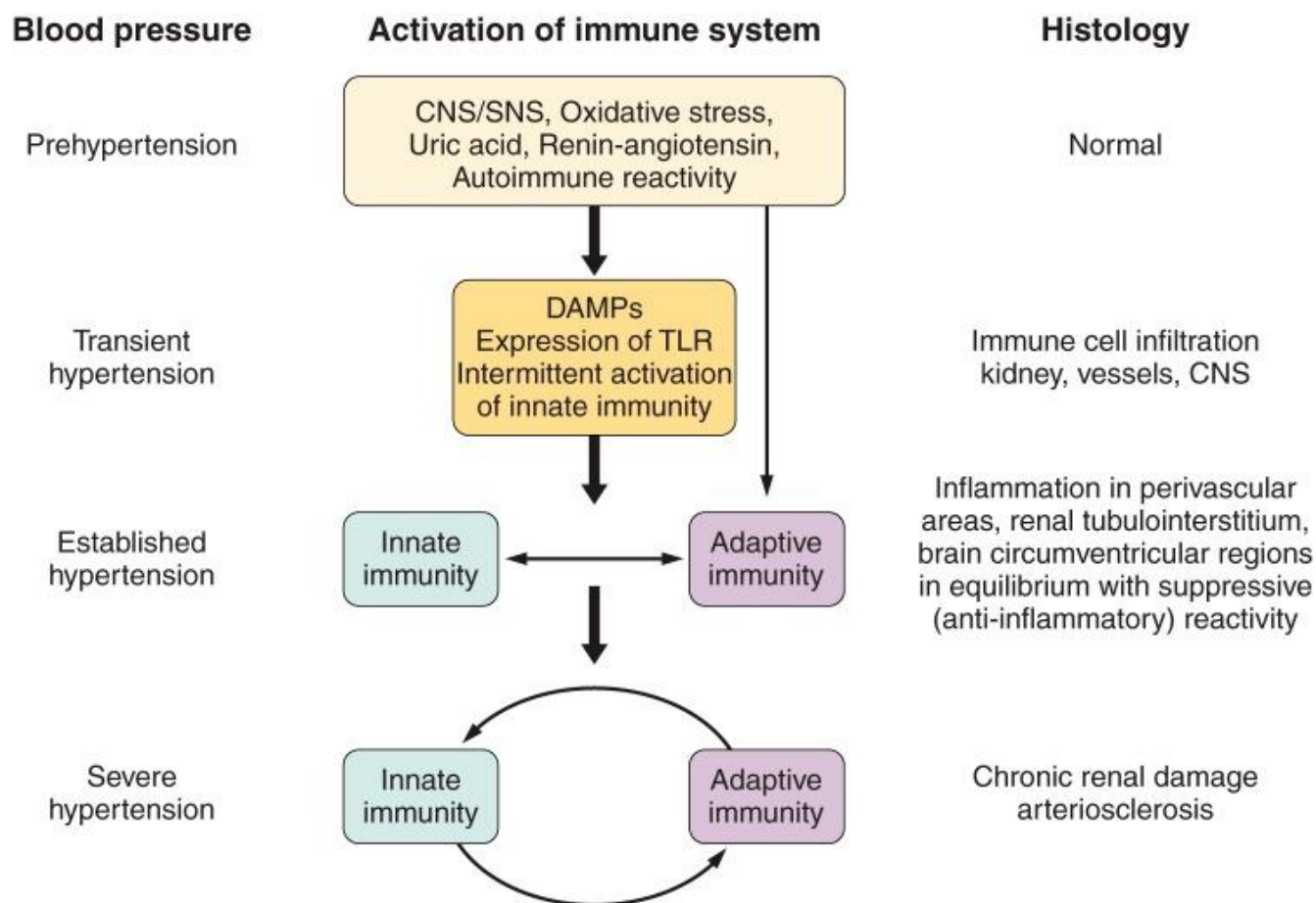


Рисунок 2 – Активация иммунной системы и патогенез эссенциальной артериальной гипертензии [279, 312, 378].

Этот баланс способен поддерживать хорошо сохраненную функцию почек. Развитие ХБП и атеросклероза в результате стойкого и нарастающего воспаления, подпитываемого неконтролируемым образованием неоантигенов, проявляется уже необратимостью (т.е. эссенциальная артериальная гипертензия III стадии), клиническим поражением органов-мишеней и последующим развитием резистентности к лечению ЭАГ (рисунок 2).

1.3. Перспективность иммунокорректирующей терапии в лечении пациентов с эссенциальной артериальной гипертонии на фоне антигипертензивной фармакотерапии

До 2015 года в основном рекомендовались целевые значения АД менее 140/90 мм рт. ст. для большинства пациентов и менее 150/90 мм рт. ст. для пожилых пациентов старше 60 или 80 лет. Однако после публикации исследования систолического давления крови (SPRINT) [210] целевые значения систолического АД часто обсуждались. SPRINT – рандомизированное открытое контролируемое исследование, в котором приняли участие 9361 участник без сахарного диабета, но с повышенным риском ССЗ, исключались пациенты с инсультом в анамнезе [108]. Участники были рандомизированы по стандартному целевому систолическому АД менее 140 мм рт. ст. или интенсивному целевому систолическому АД менее 120 мм рт. ст. Раннее начало антигипертензивной терапии в SPRINT привело к значительно большему (25%) положительному клиническому эффекту (первое возникновение инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых причин) по сравнению со стандартным лечением [210].

При определении необходимости фармакологического антигипертензивного лечения следует учитывать общий риск сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания пациента. Руководство США ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого кровяного давления у взрослых [107] рекомендует использование гипотензивных препаратов у пациентов с ЭАГ на стадии до развития АКС, т.е. с субклиническим поражением органов-мишеней, и /или без сердечно-сосудистых заболеваний, но предполагаемый 10-летний риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ССЗС) 10% или выше и при уровнях АД выше или равно 130/80 мм рт. Пациентам без ССЗ и с 10-летним риском ССЗС менее 10% антигипертензивные препараты следует начинать лечение при АД выше или равно 140/90 мм рт. [108, 210].

Антигипертензивная фармакотерапия развивалась в течение нескольких десятилетий благодаря развитию различных классов антигипертензивных препаратов и крупномасштабному исследованию результатов, доказывающих их пользу в отношении заболеваемости и смертности от ССЗ [50, 67, 186]. В настоящее время клиницисты сталкиваются с множеством гипотензивных препаратов и комбинаций фиксированных доз. Обычно антигипертензивная фармакотерапия начинается с антигипертензивных препаратов первого ряда в виде монотерапии или в комбинации [195].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Среди лекарств, которые ингибируют компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II считаются антигипертензивными средствами первой линии, тогда как другие, нацеленные на РААС, включая прямые ингибиторы ренина и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, обычно считаются резервными лекарствами, поскольку доказательств клинических испытаний меньше. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II были тщательно протестированы во многих крупномасштабных исследованиях у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией [371]. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка или с диабетической нефропатией оба класса препаратов улучшили результаты, что сделало их отличным выбором для этих групп населения. Оба класса сравнимы по снижению риска ССЗ и имеют тенденцию улучшать метаболизм глюкозы и, следовательно, могут быть предпочтительны у молодых пациентов и у пациентов с состоянием, предрасполагающими к сахарному диабету 2 типа, включая ожирение и метаболический синдром [137, 385]. Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся, но при их применении может наблюдаться снижение функции почек, гиперкалиемия, кашель и – реже – ангионевротический отек (отек, вызванный скоплением жидкости) [385].

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов вызывают вазодилатацию, блокируя кальциевые каналы L-типа гладких мышц сосудов. Это эффективные антигипертензивные препараты имеют большой опыт проведения клинических исследований. Практическое преимущество состоит в том, что их можно комбинировать со всеми другими гипотензивными средствами первого ряда. Периферический отек, который объясняется расширением периферических артерий, а не ухудшением сердечной недостаточности или дисфункции почек, является частым побочным эффектом, особенно у людей с ожирением. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, особенно верапамил, также подавляют сердечные кальциевые каналы, что может снизить частоту сердечных сокращений и сократительную способность сердца. Все блокаторы кальциевых каналов незначительно ингибируют фермент цитохрома P450, метаболизирующий лекарственные средства и, следовательно, могут вызывать важные лекарственные взаимодействия [132].

Диуретики тиазидного типа и тиазидоподобные диуретики

Диуретики тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) имеют бензотиадиазинное кольцо, тогда как тиазидоподобные диуретики (например, хлорталидон, метолазон и индапамид) не имеют этой структуры. Оба эти подкласса ингибируют ко-транспортёры Na^+ и Cl^- в почечных канальцах, способствуя натрийурезу, и являются важным компонентом фармакологического лечения гипертонии с момента первых испытаний, показывающих преимущества антигипертензивной терапии в отношении осложнений. С течением времени их дозы были существенно снижены, чтобы добиться лучших показателей соотношения риск-польза. Диуретики тиазидного типа и тиазидоподобные диуретики могут ухудшать метаболизм глюкозы, повышая риск возникновения сахарного диабета, но вопрос в том, приводит ли это метаболическое действие к долгосрочному увеличению риска ССЗ, пока не разрешен. Гидрохлоротиазид, наиболее часто назначаемый диуретик тиазидного типа во всем мире, может быть менее эффективным в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с хлорталидо-

ном или индапамидом [206, 320]. Связанные с лекарственными препаратами электролитные нарушения, включая гипокалиемию и гипонатриемию, являются опасными побочными эффектами: гипокалиемия может привести к сердечным аритмиям и мышечной слабости, а гипонатриемия может вызвать спутанность сознания, судороги и кому. Риск гипокалиемии снижается, когда диуретики тиазидного типа и тиазидоподобные диуретики сочетаются с добавками калия или калийсберегающими агентами, такими как: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина или калийсберегающие диуретики [210].

Блокаторы бета-адренорецепторов

Блокаторы бета-адренорецепторов снижают АД, уменьшая сердечный выброс, частоту сердечных сокращений, высвобождение ренина и контролируя адренергические эффекты нервной системы [107, 210]. Они улучшают результаты лечения у лиц после острого инфаркта миокарда и у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, но при отсутствии этих сопутствующих заболеваний блокаторы бета-адренорецепторов уступают другим антигипертензивным средствам первой линии в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ [210]. Блокаторы бета-адренорецепторов могут способствовать обструкции бронхов у пациентов с астмой и не должны сочетаться с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил, которые снижают частоту синусовых узлов или атриовентрикулярную проводимость [108].

Комбинированная терапия может быть предпочтительнее у пациентов с более высоким уровнем АД до лечения. Антигипертензивные препараты первого ряда включают ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (известные как сартаны), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики [245]. Бета-адреноблокаторы предпочтительны пациентам с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка или после инфаркта миокарда, а некоторые рекомендуют бета-адреноблокаторы в качестве антигипертензивных препаратов первой линии [246, 265]. Выбор должен основываться на индивидуальной эффективности и переносимости [245]. Кроме

того, в конкретных клинических ситуациях, например, при артериальной гипертензии у беременных женщин, предпочтительны другие лекарства, такие как: альфа-метилдоп (агонист альфа-адренорецепторов в центральной нервной системе, который подавляет симпатическую нервную систему) или лабеталол (блокатор бета-адренорецепторов), тогда как некоторые антигипертензивные средства первой линии, например, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II противопоказаны из-за повышенного риска почечной тератогенности. Разделенное дозирование гипотензивных препаратов имеет тенденцию к снижению приверженности и по возможности его следует избегать [66, 210].

У многих пациентов, особенно с тяжелой артериальной гипертензией, нельзя контролировать АД с помощью монотерапии [39]. При комбинировании антигипертензивных препаратов важно учитывать, оказывают ли препараты аддитивное действие на АД или побочные эффекты и есть ли у пациента сопутствующие заболевания, требующие выбора конкретных препаратов [265]. Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), тиазидные диуретики (ТД) и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов являются аддитивными для снижения АД и могут комбинироваться как двойная или тройная комбинированная терапия. Напротив, сочетание ингибиторов АПФ и БРА приводит к небольшому снижению АД, одновременно увеличивая риск почечной дисфункции и гиперкалиемии (высокий уровень калия в крови, который может привести к сердечной аритмии). Точно так же сочетание БРА с блокаторами бета-адренорецепторов приводит к небольшому снижению АД, но эта комбинация показана пациентам после острого инфаркта миокарда или сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка по причинам, выходящим за рамки снижения АД [265].

В целом интерес фармацевтической промышленности к разработке новых гипотензивных препаратов в последние годы был ограничен. Более того, большинство антигипертензивных препаратов не запатентовано и, следовательно, доступны в виде относительно недорогих дженериков. Кроме того, некоторые из одобренных в настоящее время лекарств, такие как блокаторы рецепторов ангио-

тензина II, обладают переносимостью, подобной плацебо. Новые фармакологические препараты, одобренные для других показаний, включая комбинированные ингибиторы рецептора ангиотензина II и неприлизина (для сердечной недостаточности), растворимые препараты, модулирующие гуанилилциклазу (для лечения эректильной дисфункции), и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (для сахарного диабета 2 типа) также могут быть полезны при лечении артериальной гипертензии. Другие фармакологические агенты, такие как: новые антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы альдостерон-синтазы и агонисты натрийуретических пептидных рецепторов, – находятся на различных стадиях доклинической или клинической разработки, часто по показаниям, отличным от артериальной гипертензии. Лекарства, воздействующие на новые прессорные механизмы, могут быть полезны у пациентов с терапевтически резистентной гипертензией, особенно у тех, кто не реагирует на антагонисты минералокортикоидных рецепторов или не переносит их. Более того, препараты, обладающие действием помимо снижения АД, могут оказаться клинически полезными. Например, комбинированная блокада рецепторов ангиотензина II и ингибирование неприлизина, как было показано, улучшает инсулинорезистентность у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией и снижает прогрессирование сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью [107, 154, 210, 380].

В ряде исследований на экспериментальных моделях артериальной гипертензии была продемонстрирована инфильтрация Т-лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток в периваскулярные и адвентициальные сосуды крупных и средних размеров [364, 365]. Исследования, проведенные три десятилетия назад, показали, что абсолютное количество CD4⁺ Т-клеток снизилось во время лечения ингибиторами АПФ, поэтому и предположили, что подавление РААС влияет на клеточный иммунитет. Впоследствии данный факт более детально не исследовался. Совсем недавно сообщалось о связи подавления иммунитета с уменьшением показателя артериальной гипертензии. Данные многоцентрового когортного исследования СПИДа показывают, что нелеченные ВИЧ-инфицированные пациенты

с хронически низким количеством CD4⁺-Т-клеток имеют более низкую распространенность систолической гипертензии, чем леченные ВИЧ-инфицированные и неинфицированные контрольные субъекты [276]. Grome Y.N. и др. [125] сообщили о снижении вазодилатации, опосредованной кровотоком плечевой артерии, связанной с более высоким процентом активированных (CD38⁺) CD8⁺-Т-клеток у 70 ВИЧ-инфицированных взрослых. Более высокие уровни ICAM-1 и VCAM-1 были связаны с активированными макрофагами. Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи между активацией CD8⁺-Т-клеток и нарушением артериальной релаксации, а также между активацией моноцитов и сосудистой инфильтрацией иммунных клеток. Роль иммунной системы при гипертензии человека подтверждается исследованием Herrera J. и др. [279], у которого восемь пациентов с эссенциальной гипертензией получали MMF по поводу сопутствующего ревматоидного артрита или псориаза без изменения гипотензивного лечения или диеты. Артериальное давление снизилось во время лечения MMF в связи со снижением RANTES и ФНО- α в моче. Когда MMF был прекращен, артериальное давление вернулось к прежним высоким уровням, поэтому и предположили, что уменьшение артериальной гипертензии было результатом подавления иммунитета [311].

Сегодня эссенциальная артериальная гипертензия признана основным фактором риска глобального бремени болезней. Она затрагивает людей как в экономически развитых странах, так и в развивающихся [139]. В последних клинических рекомендациях [4] артериальная гипертензия определяется как устойчивое систолическое артериальное давление, превышающее 140 мм рт. Повреждения конечных органов почек, сердца, мозга и сосудистой системы являются иногда необратимыми проявлениями этого заболевания. Таким образом, у лиц, страдающих АГ, чаще развивается атеросклероз, инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек и деменция [213]. Редкие случаи АГ являются результатом идентифицируемых причин стеноза почечной артерии, феохромоцитомы, чрезмерного производства альдостерона в надпочечниках. Более чем в 90% случаев АГ не имеют объективно видимой причины и классифицируется как «эссенциальная», которая часто сочетается с ожирением, нарушениями

липидного обмена, старением и инсулинорезистентностью, и поэтому часто рассматривается как часть сложного метаболического фенотипа, имеющего множество проявлений [112].

Нарушения в сердечно-сосудистой системе, центральной нервной системе и почках связаны с эссенциальной артериальной гипертонией, что, вероятно, способствует повышению АД. Тем не менее, точная схема их взаимодействия и факторы, которые задействуют эти системы, продолжают оставаться предметом дальнейших исследований. АД является продуктом сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. Они должны быть повышены при ЭАГ. Однако их влияние в зависимости от возраста и длительности анамнеза ЭАГ разное. R. Fagard и J. Staessen еще 30 лет назад [189] измерили сердечный выброс в покое и во время упражнений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в возрасте от 16 до 64 лет и пришли к выводу, что сердечный выброс повышен у молодых людей с ЭАГ, но в пределах нормы у пожилых пациентов. Это можно объяснить различиями в этиологии артериальной гипертонии у молодых и пожилых людей. Но эта модель совместима с концепцией, согласно которой объем крови и, следовательно, сердечный выброс повышаются на ранних стадиях ЭАГ. Существуют сосудистые адаптации, которые возникают позднее при заболевании. Вероятно, они и увеличивают системное сосудистое сопротивление, нормализуя одновременно сердечный выброс [112].

Повышение эффективности медикаментозного лечения открывает перспективы для снижения осложнений ССЗ, связанных с АГ. Вместо того чтобы сосредоточиться на редких и/или вторичных причинах артериальной гипертонии или оптимальном лечении резистентной к лечению гипертензии [133], необходимо установить первопричину развития ССЗ. Наибольшего эффекта в масштабах региона, страны и мира можно было бы достичь за счет доставки и распространения эффективных комбинаций двух или трех антигипертензивных препаратов. К сожалению, эти комбинации не применялись в мире для лечения людей с эссенциальной артериальной гипертонией [210].

В соответствии с ролью ФНО- α в гипертензии, авторами ряда исследований выявлено, что инфузия ангиотензина II стимулирует Т-клетки продуцировать ФНО- α и что антагонист ФНО- α этанерцепт подавляет повышение артериального давления и продукцию супероксида в сосудах, вызванных ангиотензином II [355]. Блокада ФНО α также оказалась эффективной в снижении артериального давления и в защите от повреждения почек в различных моделях гипертензии, включая пре-эклампсию, модель красной волчанки, инфузию ангиотензина II у крыс, трансгенных крыс и др. [117, 368]. Несмотря на то что антагонисты ФНО- α широко использовались для лечения пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, нет никаких доказательств того, что они обладают эффектом снижения артериального давления у больных АГ [229].

В области проблемы эссенциальной артериальной гипертензии остается много интересных вопросов, на которые нет ответов. Возможно, наиболее насущной необходимостью снизить частоту ССЗ является оценка наилучшего (-ых) способа (-ов) регулярного скрининга повышения АД, а затем для предоставления наиболее доступной, научно-обоснованной комбинации гипотензивных средств. Поэтому следует повысить усилия по продвижению политики общественного здравоохранения, направленной на поощрение здорового питания и образа жизни с точки зрения АД и ССЗ, а также необходимо продолжать фундаментальные научные исследования, которые позволят применять доказательную медицину к пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией.

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных у взрослых с повышенным и нормальным АД [193, 248, 257] показано, что низкодозная фармакологическая терапия эффективна для снижения АД и предотвращения артериальной гипертензии. В бразильском многоцентровом исследовании PREVER-Prevention Trial сравнивали лечение низкими дозами тиазидоподобного диуретика длительного действия хлорталидона в сочетании с калий-сберегающим агентом амилоридом с лечением плацебо [126]. Лечение комбинацией низких доз хлорталидона и амилорида привело как к снижению АД, так и к профилактике артериальной гипертензии и уменьшению ГМЛЖ. Медикаментозное вмешательство

легче осуществить и поддерживать, чем вмешательство по изменению образа жизни, существует естественное нежелание рекомендовать пожизненную фармакотерапию для профилактики гипертензии. Использование низких доз фармакотерапии должно быть ограничено теми, кто подвержен высокому риску развития артериальной гипертензии, несмотря на энергичные усилия по снижению АД с помощью одного или нескольких нефармакологических вмешательств [210].

Несмотря на имеющиеся в настоящее время доказательства участия активации врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе ЭАГ, противовоспалительные препараты обычно не используются для лечения данной категории пациентов. В современной зарубежной литературе описаны экспериментальные данные, подтверждающие использование противовоспалительных средств при лечении ЭАГ [216]. В клинических условиях предварительные данные свидетельствуют о том, что миноциклин, центрально проникающий противовоспалительный антибиотик, вызывает стойкое снижение артериального давления у гипертоников. Микофенолят мофетил, который блокирует пролиферацию Т- и В-клеток, снижает цифры АД в экспериментальных моделях гипертензии. Предварительные результаты показывают, что лечение микофенолятом мофетилем привело к значительному снижению АД у пациентов с псориазом и ревматоидным артритом [216]. Другое исследование показало, что длительный прием иммунодепрессантов может снизить жесткость сосудистой стенки и снизить цифры АД у пациентов с ХБП. Назначение статинов, как известно, обладающих противовоспалительными эффектами, приводит к умеренному снижению АД у пациентов с ЭАГ и гиперхолестеринемией [216]. Моноклональные антитела против IL-17A или IL-17RA, рецептора IL-17A, показали многообещающие результаты у пациентов с псориазом. Однако метаанализ, изучающий эффект анти-ФНО- α агентов у пациентов с ревматоидным артритом, ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипертензии [216]. Аналогичным образом, клинические испытания не продемонстрировали положительного эффекта витаминных антиоксидантов при артериальной гипертензии. Несмотря на убедительные доказательства связи воспале-

ния с гипертонией, уменьшение воспаления не всегда было успешным в снижении цифр АД [216].

Не секрет, что основной целью лечения эссенциальной артериальной гипертонии является предотвращение повреждения органов-мишеней с целью снижения развития необратимых осложнений и, как следствие, снижение летальности от сердечно-сосудистых осложнений. Становится очевидным, что значительная часть сосудистых, почечных, сердечных и мозговых повреждений и дисфункций, сопровождающих эссенциальную артериальную гипертонию, опосредуется воспалением в этих органах-мишенях. Большое количество экспериментальных и клинических работ по изучению механизмов патогенеза ЭАГ свидетельствуют о том, что врожденные и адаптивные иммунные реакции являются критическими для развития эссенциальной артериальной гипертонии и ее последствий. Каждый обсуждаемый тип иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета является потенциальной мишенью для будущих методов лечения в дополнение к используемым в настоящее время антигипертензивным фармакологическим схемам и комбинациям. И хотя иммунная коррекция (модуляция) в настоящее время по объективным законодательным аспектам не может быть в полной мере использована в терапии пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, но такое лечение может быть опосредованным и особенно востребованным у пациентов ЭАГ с быстро прогрессирующим повреждением органов-мишеней. Кроме того, таргетная терапия (предотвращение или нивелирование развития воспалительной реакции через коррекцию оксидантного статуса) может иметь недооцененные ранее противовоспалительные эффекты, которые заслуживают дальнейшего изучения.

Хотя и существуют региональные различия в прогнозах гипертонии на последующие годы, но становится очевидным, что распространенность гипертонии и, следовательно, связанное с ней глобальное бремя, будет увеличиваться. Рост населения и старение в значительной степени будут способствовать этому (ожидается, что к 2025 году это затронет 1,5 миллиарда человек) [210]. Это в большей степени касается стран с низким и средним уровнем доходов. Однако эти неблагоприятные

гоприятные тенденции в прогнозе заболеваемости будут в разной степени компенсироваться прогрессом (успехами) в профилактике, осведомленности и терапии ЭАГ. Величина улучшений в каждой из этих трех областей будет варьироваться по-разному [210].

Экспериментальные данные и клинические исследования убедительно свидетельствуют о связи между воспалением и гипертонией.

Ключевыми моментами в современном состоянии вопроса о механизмах повреждения органов-мишеней при ЭАГ и способах патогенетического лечения можно обозначить следующее:

- экспериментальные исследования и клинические наблюдения убеждают в том, что иммунная активация, в первую очередь врожденного иммунитета и инициированное этим воспаление, играет важную роль в патогенезе ЭАГ;
- активированные в последующем Т-клетки обладают способностью экспрессировать ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и продуцировать ангиотензин II;
- увеличение выработки активных форм кислорода и связанное с этим уменьшение содержания оксида азота вызывают эндотелиальную дисфункцию, ведущую к развитию и прогрессированию эссенциальной артериальной гипертонии;
- лабораторные экспериментальные исследования и клинические наблюдения подтверждают положительную роль противовоспалительной терапии при артериальной гипертонии.

Поэтому есть вероятность того, что эссенциальная артериальная гипертония этиологически связана с аномальным иммунным ответом в системе врожденного иммунитета, который играет жизненно важную роль в повреждении органов-мишеней. Причинно-следственная связь дополнительно осложняется тем, что ряд факторов, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией, таких как: ожирение, резистентность к инсулину, старение, – связаны с воспалением. Данные экспериментальных моделей артериальной гипертонии подтверждают положи-

тельный результат иммуномодулирующих средств при лечении артериальной гипертонии.

Необходимы дальнейшие исследования для определения цели вмешательства и наиболее эффективного агента с оптимальным соотношением риска и надёжности. Поэтому могут ли такие методы лечения быть эффективными при всех типах артериальной гипертонии, независимо от основной этиологии, еще предстоит выяснить. Обнадёживающие результаты исследования противовоспалительного тромбоза Canakinumab [120] и низкодозового колхицина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [256] в области снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости подтверждают безопасность и эффективность противовоспалительной терапии в клинических исследованиях. Сегодня, однако, противовоспалительная терапия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонии остается обнадёживающей концепцией, но пока только концепцией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

В анализируемую группу в проспективное исследование включались 279 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет с установленным согласно федеральным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» [4] и рекомендациям European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [107, 108] клиническим диагнозом (таблица 1):

- эссенциальная артериальная гипертензия I стадии 2 степени – 16 больных, у которых не были обнаружены признаки субклинического поражения органов-мишеней;

- эссенциальная артериальная гипертензия II стадии 2 и 3 степени – 244 пациента, у которых выявлены признаки гипертензивного субклинического (бессимптомного) поражения органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), клинически незначимый коронарный или периферический атеросклероз (бессимптомный атеросклероз) или хроническая болезнь почек I-III стадий и/или микроальбуминурия;

- эссенциальная артериальная гипертензия III стадии 2 степени – 19 больных с клиническими проявлениями поражения органов-мишеней, т.е. с АКС.

Выставление заключительного диагноза «эссенциальная артериальная гипертензия» основывалось на результатах комплексного клинического, лабораторного и инструментальных методов обследования пациентов. Протокол клинических исследований был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 09.02.2018 г.). От всех пациентов с ЭАГ и лиц контрольной группы на участие в данном клиническом исследовании было получено письменное добровольное информированное согласие с подробными инструкциями.

Таблица 1 – Результаты сбора анамнеза, анализа факторов риска и лабораторно-инструментальных методов исследования обследованных пациентов с ЭАГ (абс. и $M \pm m$)

Показатели	ЭАГ без ПОМ (n=16)	ЭАГ с субклиниче- ским ПОМ (n=244)	ЭАГ и АКС (n=19)
Мужской пол, абс. / %	11 / 68,8	113 / 46,3	8 / 42,1
Возраст, лет	40,3 $\pm$ 2,1	44,5 $\pm$ 2,5	46,1 $\pm$ 2,4
Продолжительность заболевания, лет	5,5 $\pm$ 2,1	6,2 $\pm$ 2,5	6,5 $\pm$ 1,2
САД, мм рт.ст.	143,8 $\pm$ 5,8	176,9 $\pm$ 5,7	185,5 $\pm$ 4,1
ДАД, мм рт.ст.	95,4 $\pm$ 2,1	103,7 $\pm$ 3,1	107,5 $\pm$ 2,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74,8 $\pm$ 5,3	78,2 $\pm$ 6,1	77,3 $\pm$ 5,2
Курение в анамнезе или активное, абс./%	8 / 50,0	124 / 50,8	10 / 52,6
Дислипидемия по результатам био- химического анализа крови, абс./%	4 / 25,0	228 / 93,5	18 / 94,8
Уровень глюкозы в плазме крови 5,6-6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл), абс./%	2 / 15,5	39 / 16,0	5 / 26,3
Нарушение толерантности к глюко- зе (7,8-11,0 ммоль/л), абс./%	5 / 31,3	72 / 29,5	8 / 42,1
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	12 / 75,0	203 / 83,2	17 / 89,5
Окружность талии: ≥ 102 см для мужского пола; ≥ 88 см для женского пола, абс./%	11 / 68,8	194 / 79,5	18 / 94,7
ССЗ в семейном анамнезе (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин), абс./%	10 / 62,5	193 / 79,1	17 / 89,5
ГМЛЖ по данным ЭКГ, абс./%	—	191 / 78,3	18 / 94,7
ГМЛЖ по данным ЭхоКГ, абс./%	—	244 / 100,0	19 / 100,0
Утолщение стенки сонных артерий, абс./%	—	65 / 26,6 ^{*1}	6/31,6 ^{*2}
Скорость пульсовой волны >10 м/сек, абс./%	—	65 / 26,6 ^{*1}	5/26,3 ^{*2}
Лодыжечно-плечевой индекс систо- лического давления < 0,9, абс./%	—	67 / 27,5 ^{*1}	6 / 31,6 ^{*2}
ХБП I–III стадий, абс./%	—	71 / 29,1	4 / 21,1 ^{*1,2}
Микроальбуминурия, абс./%	—	61 / 25,0	4 / 21,7 ^{*1,2}

Примечание (здесь и далее): * – достоверные отличия ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

В исследуемые группы больных с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия и субклиническим поражением органов-мишеней (II стадия эссенциальной артериальной гипертензии) были включены пациенты, не получавшие ранее систематическую (регулярную) антигипертензивную фармакотерапию, у которых имелись следующие поражения органов-мишеней:

- сердца в виде гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ);
- почек в виде микроальбуминурии (30–300 мг/24 ч или отношение альбумин–креатинин 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/ммоль утренней порции мочи) и/или хронической болезни почек (ХБП) I–III стадий (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²);
- сосудов в виде клинически незначимого коронарного или периферического атеросклероза (бессимптомный атеросклероз) (по данным УЗИ сосудов).

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: симптоматическая АГ, резистентная АГ, неблагоприятный онкологический анамнез и/или злокачественные новообразования и/или болезни крови, сахарный диабет, острые или хронические заболевания в фазе обострения, ХБП IV стадии и др.

При этом больные ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней (т.е. ЭАГ II стадии) в зависимости от степени ЭАГ были разделены на 2 группы (139 пациентов со 2 степенью ЭАГ и 124 с 3 степенью ЭАГ), а внутри каждой группы дополнительно рандомизировалась в зависимости от наличия поражения органов-мишеней ещё 3 подгруппы: 68/33 пациента с ЭАГ, у которых имела место ГМЛЖ (1 группа), 35/37 больных ЭАГ, у которых был выявлен бессимптомный атеросклероз (2 группа) и 36/35 пациентов с ЭАГ и хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадии и/или микроальбуминурией (3 группа) (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Результаты сбора анамнеза, анализа факторов риска и лабораторно-инструментальных методов исследования обследованных групп пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (абс. и $M \pm m$)

Параметры	ГМЛЖ (n=68)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=36)
Мужской пол, абс./%	32 / 47,1	16 / 45,7	16 / 44,4
Возраст, лет	44,6 $\pm$ 1,8	42,5 $\pm$ 1,8	42,9 $\pm$ 1,8
Продолжительность заболевания, лет	6,3 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 2,1	6,0 $\pm$ 1,8
САД, мм рт.ст.	167,7 $\pm$ 5,3	169,8 $\pm$ 5,8	164,8 $\pm$ 4,6
ДАД, мм рт.ст.	94,6 $\pm$ 1,9	97,1 $\pm$ 2,2	96,2 $\pm$ 2,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,2 $\pm$ 6,1	77,2 $\pm$ 7,0	77,5 $\pm$ 7,2
Курение в анамнезе или активное, абс./%	30 / 44,1	19 / 54,3	17 / 47,2
Дислипидемия по результатам биохимического анализа крови, абс./%	58 / 85,3	34 / 97,1	35 / 97,2
Уровень глюкозы в плазме крови 5,6-6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл), абс./%	10 / 14,7	7 / 20,0	4 / 11,1
Нарушение толерантности к глюкозе (7,8-11,0 ммоль/л), абс./%	20 / 29,4	9 / 25,7	10 / 27,8
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	59 / 86,8	29 / 82,9	26 / 72,2
Окружность талии: ≥ 102 см для мужского пола; ≥ 88 см для женского пола, абс./%	54 / 79,4	28 / 80,0	28 / 77,8
ССЗ в семейном анамнезе (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин), абс./%	48 / 70,6	33 / 94,3	26 / 72,2
ГМЛЖ по данным ЭКГ, абс./%	49/72,1	30 / 85,7	27 / 75,0
ГМЛЖ по данным ЭхоКГ, абс./%	68/100,0	35 / 100,0	36 / 100,0
Утолщение стенки сонных артерий, абс./%	—	32 / 91,4 ^{*1}	— ^{*2}
Скорость пульсовой волны >10 м/сек, абс./%	—	32 / 91,4 ^{*1}	— ^{*2}
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления < 0,9, абс./%	—	33 / 94,3 ^{*1}	— ^{*2}
ХБП I–III стадий, абс./%	—	—	36 / 100,0 ^{*1,2}
Микроальбуминурия, абс./%	—	—	30 / 83,3 ^{*1,2}

Таблица 3 – Результаты сбора анамнеза, анализа факторов риска и лабораторно-инструментальных методов исследования обследованных групп пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (абс. и $M \pm m$)

Параметры	ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III ста- дий, микроаль- бумин-урия (n=35)
Мужской пол, абс./%	15/45,5	17/46,0	17/48,6
Возраст, лет	45,8 $\pm$ 1,9	44,7 $\pm$ 2,0	46,2 $\pm$ 1,9
Продолжительность заболевания, лет	6,5 $\pm$ 2,2	6,0 $\pm$ 2,3	6,3 $\pm$ 1,9
САД, мм рт.ст.	189,7 $\pm$ 5,3	189,8 $\pm$ 6,4	188,5 $\pm$ 5,1
ДАД, мм рт.ст.	114,5 $\pm$ 2,2	113,8 $\pm$ 2,4	115,1 $\pm$ 2,7
Частота сердечных сокращений, уд/мин	79,2 $\pm$ 6,5	78,2 $\pm$ 7,8	79,2 $\pm$ 7,2
Курение в анамнезе или активное, абс./%	16/48,5	24/64,9	18/51,4
Дислипидемия по результатам био- химического анализа крови, абс./%	32/96,9	35/94,6	34/97,1
Уровень глюкозы в плазме крови 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл), абс./%	5/15,2	8/21,6	5/14,3
Нарушение толерантности к глюко- зе (7,8–11,0 ммоль/л), абс./%	11/33,3	10/27,0	12/34,3
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	30/90,9	31/83,8	28/80,0
Окружность талии: ≥ 102 см для мужского пола; ≥ 88 см для женско- го пола, абс./%	25/75,8	30/81,1	29/82,9
ССЗ в семейном анамнезе (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин), абс./%	25/70,6	34/91,9	27/77,1
ГМЛЖ по данным ЭКГ, абс./%	25/70,6	32/86,5	28/80,0
ГМЛЖ по данным ЭхоКГ, абс./%	33/100,0	37/100,0	35/100,0
Утолщение стенки сонных артерий, абс./%	—	33/89,2 ^{*1}	— ^{*2}
Скорость пульсовой волны >10 м/сек, абс./%	—	33/89,2 ^{*1}	— ^{*2}
Лодыжечно-плечевой индекс си- столического давления < 0,9, абс./%	—	34/91,9 ^{*1}	— ^{*2}
ХБП I–III стадий, абс./%	—	—	35/100,0 ^{*1,2}
Микроальбуминурия, абс./%	—	—	31/88,6 ^{*1,2}

Для выявления субклинического поражения органов-мишеней и исключения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), церебро-васкулярных заболеваний и хронической болезни почек IV стадии у пациентов с ЭАГ производилось обследование органов-мишеней:

Сердца:

– ЭКГ для выявления ГМЛЖ (индекс Соколова-Лайона SV1+RV5-6 более 35 мм; Корнельский показатель (RAVL+SV3) более 20 мм для женщин и более 28 мм для мужчин; Корнельское произведение (RAVL+SV5) мм x QRS мс более 2440 мм x мс), исключения нарушений ритма и проводимости сердца и других его поражений;

– эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось для установления наличия и степени выраженности ГМЛЖ, исключения дилатации левого предсердия и других поражений сердца. ЭхоКГ проводилась в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) из стандартных доступов на аппарате «SONOS-500» фирмы «Hewlett Packard» (США) с использованием М-, В-режимов, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) определяли по формуле Американского эхокардиографического общества (1):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 + [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \text{ грамм} \quad (1)$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см;

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см;

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см.

Вычисляли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) – как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) диагностировали при значениях ИММЛЖ более 115 г/м²;

– при подозрении на наличие ишемии миокарда проводился ЭКГ-тест с нагрузкой, а при получении положительного или сомнительного результатов пациенты исключались из проводимого исследования.

Сосудов:

– дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось аппаратом MyLab 70 GOLD (ESAOTE) для выявления утолщения стенки сосудов (ТИМ > 0,9 мм) или установления наличия сформированной атеросклеротической бляшки с определением степени стеноза;

– определение скорости пульсовой волны проводилось для определения жесткости артериальной стенки, а лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определялся при подозрении на периферический атеросклероз сфигмоманометром/сфигмографом VaSera VS-1000 (CAVI&BPBalance). Снижение его величины менее 0,9 свидетельствовало об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и расценивалось как косвенный признак выраженного атеросклероза.

Почек:

– биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, расчетом клиренса креатинина крови (СКФ; мл/мин) по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) и Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). $СКФ = 186 \times (Cr \times 0,0113) - 1,154 \times Age - 0,203$ (мл/мин/1,73м²), концентрации мочевой кислоты;

– наличие белка в моче в утренней или суточной порции по результатам общего анализа мочи (30–300 мг/24 ч или отношение альбумин–креатинин 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/ммоль утренней порции мочи);

– микроскопия мочевого осадка для выявления лейкоцитов, цилиндров, эритроцитов, эпителиальных клеток, кристаллических и аморфных солей;

– УЗИ почек для оценки их размеров, структуры и врожденных аномалий аппаратом MyLab 70 GOLD (ESAOTE).

Оценка качества проводимой фармакотерапии осуществлялась с помощью анализа динамики показателей суточного профиля АД, полученных применением монитора АВРМ-02 («MEDITECH», Венгрия) путем 24-х часового мониторирования АД. Исследование проводилось в 1-е и 30-е сутки от начала лечения с интервалами измерения 15 минут днем (во время бодрствования пациента) и 30 минут ночью (во время сна). В ходе мониторирования оценивали следующие параметры: усредненные показатели систолического, диастолического, среднего, пульсового АД за сутки, максимальные и минимальные значения цифр АД в течение суток; показатели «нагрузки давлением»: индекс времени артериальной гипертензии, индекс площади артериальной гипертензии; суточный индекс – степень снижения АД в ночное время.

Всем пациентам с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней согласно утвержденным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» [4] и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 июня 2007 г. № 419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)» [61] назначалась стартовая двухкомпонентная антигипертензивная терапия:

- у пациентов с ГМЛЖ – ингибитор АПФ (периндоприл в дозе 5–10 мг/сут) с АК (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут) (2, 3, 10 и 11 группы пациентов с ЭАГ) или БРА (лозартан в дозе 50-100 мг/сут) с ТД (гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут) (4 и 5 группы);

- у больных с бессимптомным атеросклерозом – иАПФ (периндоприл в дозе 5-10 мг/сут) с АК (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут) (6, 7, 12 и 13 группы);

- у больных с ХБП и/или микроальбуминурией – БРА (лозартан в дозе 50-100 мг/сут) с ТД (гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут) (8, 9, 14 и 15 группы) (таблица 4).

Таблица 4 – Группы пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от схемы фармакотерапии (абс.).

Группы пациентов	Подгруппы	Схема фармакотерапии	№ группы	Кол-во
ЭАГ без ПОМ	–	–	1	16
ЭАГ с субклиническим ПОМ 2 степени	ГМЛЖ	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	2	17
		иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	3	16
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	4	18
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	5	17
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	6	18
	Бессимптомный атеросклероз	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	7	17
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	8	18
	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	9	18
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	10	16
ЭАГ с субклиническим ПОМ 3 степени	ГМЛЖ	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	11	17
		иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин)	12	19
	Бессимптомный атеросклероз	иАПФ (периндоприл) + АК (амлодипин) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	13	18
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	14	18
	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия	БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид) + цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат)	15	17
		БРА (лозартан) + ТД (гидрохлоротиазид)	16	19
ЭАГ и АКС	–	–	16	19
Итого:				279

При этом 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15 группы пациентов с ЭАГ дополнительно получали цитопротектор (этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца), назначение которого обосновывалось наличием у данной категории пациентов гипертензивной энцефалопатии (таблица 4).

В связи с тем, что у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней определялась дислипидемия, а риск развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале Score оценивался как высокий или очень высокий, всем пациентам назначалась гиполипидемическая терапия (розувастатин в дозе 10-20 мг/сут).

В качестве контрольной (группы сравнения) группы нами использовались результаты обследования 26 здоровых людей (12 женщин и 14 мужчин), проходивших плановый профосмотр, средний возраст которых не отличался от возраста включенных в исследование пациентов с ЭАГ и составил $41,8 \pm 5,1$ лет (таблицы 1, 2, 3).

2.2. Иммунологические методы исследования

Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в начале лечения и через 4 недели. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови, для чего после ее центрифугирования и отделения плазмы, эритроцитарную массу отстаивали дважды в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500 в течение 30 минут при температуре 37 °С. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу [1].

Цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и фактор Н диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Тесан (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) оценивали, определив фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза [46]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), без и после стимуляции зимозаном, индекса стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов периферической крови [28, 98].

2.3. Биохимические методы исследования

Эритроциты и их мембрана:

Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [174], после в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля проводили электрофоретическое разделение мембранных белков, а для проведения электрофореза брали 50 мкл мембран эритроцитов, что служило в качестве анализируемой пробы. По модифицированной методике G. Fairbanks электрофореграммы окрашивали красителем Кумасси R250 [190] (рисунок 3).

На лазерном денситометре «Ultroscan XL» проводили денситометрирование одномерных электрофореграмм. Согласно классификации Стека-Фербенкса с применением программы OneDScan проводили идентификацию и расчет белковых фракций. По установленной массе (мкг) рассчитывали концентрацию белка во фракциях и выражали в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны или мг%.

Методом жидкостной тонкослойной хроматографии определяли содержание липидов в мембране эритроцитов [40]. С целью проявления хроматограмм пластины обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием в термостате в течение 5 мин при 100 °C до появления голубых пятен липидов. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов компании «Sigma», США. С помощью программы OneDScan проводили анализ полученных хроматограмм денситометрическим методом. Количество липидов (мг/дл) устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

Выделенные эритроциты использовали также для определения их общей сорбционной способности [83] и сорбционной емкости гликокаликса [73].

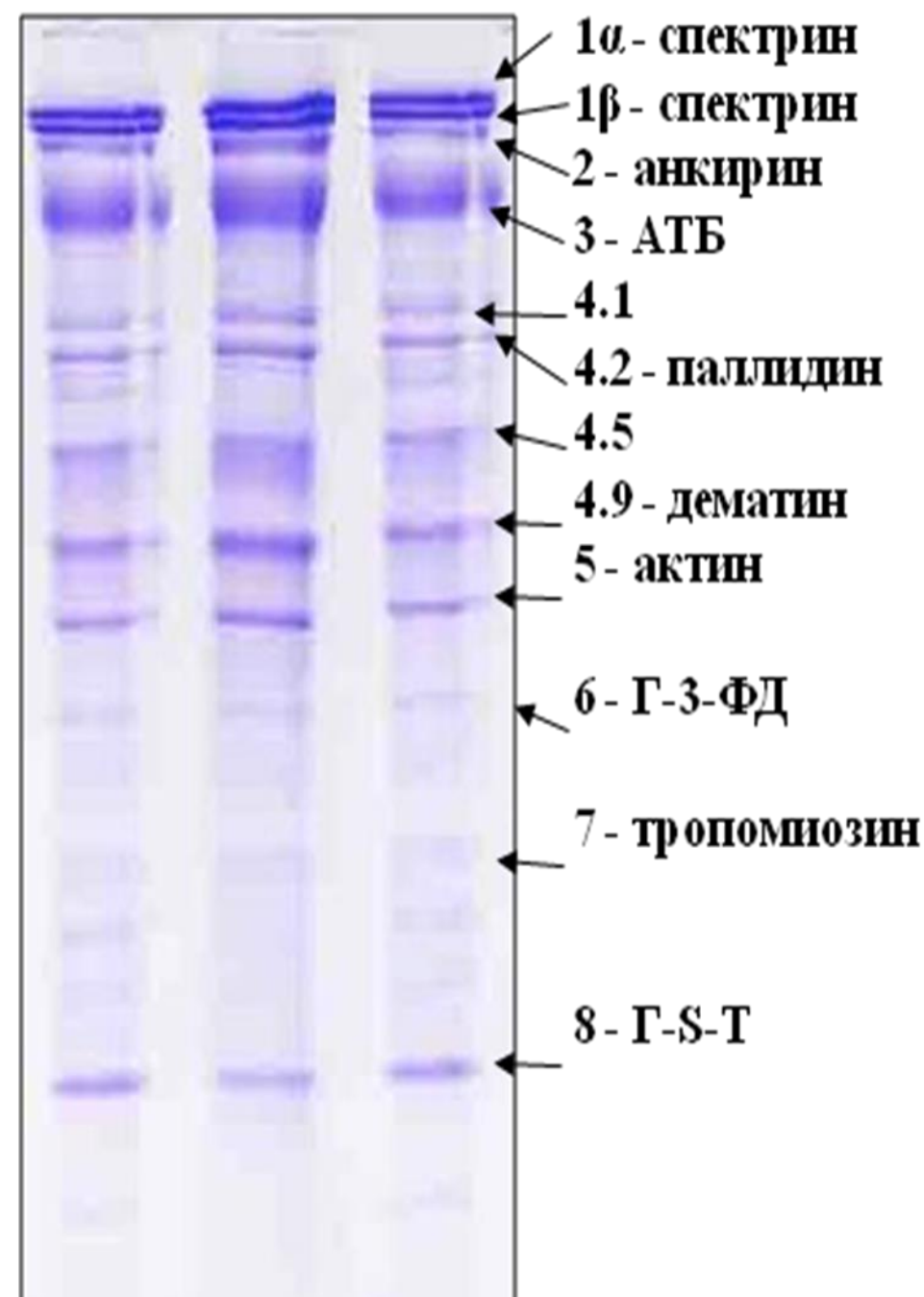


Рисунок 3 – Электрофореграмма белков мембраны эритроцитов.

Примечание. Оценка биохимических и иммунологических изученных в работе показателей выполнено в лаборатории иммуноферментного анализа НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и клинической лаборатории ОБУЗ «Курская городская клиническая больница №4», за что сотрудникам данных подразделений выражаем глубочайшую признательность.

Метаболический статус:

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. При использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония) с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия) при длине волны 535 нм и 570 нм проводили определение МДА и АГП в плазме крови и внутри эритроцитов.

Состояние антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активности супероксиддисмутазы «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА [15]. Уровень стабильных метаболитов оксида азота выявляли при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы «R&D» (Англия).

Кроме этого, в плазме крови определяли уровень С-реактивного белка «Вектор-Бест» (Россия), неоптерина «IBL», α_1 -антитрипсина «Sentinel» (Италия) и α_2 -акроглобулина «Immundiagnostik» (Германия).

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами статистического анализа. При сравнении качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [23, 42].

Степень расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле (2) [26, 27, 49]:

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \times 100\% \quad (2)$$

Степень изменения лабораторных параметров под влиянием фармакологических препаратов определили по формуле (3) [26, 33, 49]:

$$\left[1 - \frac{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после стандартного лечения}} \right] \times 100\% \quad (3)$$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Уровень цитокинов, компонентов системы комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов и метаболические нарушения в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней

Механизмы регуляции сосудистого тонуса хорошо описаны, как и изменения, которые происходят в результате эссенциальной артериальной гипертонии [214]. При эссенциальной артериальной гипертонии патологические изменения происходят непосредственно в эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, адвентиции и периваскулярной жировой ткани, что способствует гиперсократительной и гиподилататорной реакции [269].

Неконтролируемая активация системы врожденного иммунитета и системное воспаление умеренной степени выраженности являются спутниками при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертонии [149, 172]. Вклад иммунных клеток врожденного иммунитета в сосудистую дисфункцию, связанную с эссенциальной артериальной гипертонией, посредством их инфильтрации в сосудистую стенку, был подтвержден несколькими независимыми лабораториями [149, 314]. Последние данные привели к появлению новой области исследований: рецепторы иммунной системы, экспрессируемые непосредственно на клетках сосудистой стенки, способны обеспечивать иммунорегуляцию сосудистой функции, поэтому изучение состояния параметров врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ является особо актуальным направлением [359].

Основная цель данной главы – оценить выраженность изменений показателей врожденного иммунитета, цитокинового статуса и метаболические нарушения в периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней (ПОМ) с целью определения время начала участия иммунной и оксидантной систем в патогенезе ЭАГ.

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация изученных цитокинов, таких как: ФНО- α (в 1,5 раза), ИЛ-1 α (в 1,7 раза), ИЛ-6 (на 30%), ИЛ-8 (в 1,8 раза), ИЛ-10 (в 3,1 раза), ИЛ-1Ra (1,7 раза), неоптерина (в 2,8 раза) и ИЛ-2 (в 3 раза) (таблица 5).

Таблица 5 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
ФНО- α , пг/мл	3,4 [3,1; 3,7]	5,1 ^{*1} [4,9; 5,3]	5,7 ^{*1} [5,5; 5,9]	10,2 ^{*1-3} [9,8; 10,6]
ИЛ-1 α , пг/мл	4,8 [4,5; 5,1]	8,2 ^{*1} [8,0; 8,4]	9,2 ^{*1,2} [8,9; 9,4]	14,3 ^{*1-3} [13,8; 14,8]
ИЛ-6, пг/мл	5,7 [5,5; 6,0]	7,3 ^{*1} [7,0; 7,5]	7,6 ^{*1} [7,4; 7,8]	13,9 ^{*1-3} [13,2; 14,4]
ИЛ-8, пг/мл	4,6 [4,4; 4,8]	8,2 ^{*1} [8,0; 8,5]	8,6 ^{*1} [8,4; 8,8]	11,5 ^{*1-3} [10,8; 12,1]
ИЛ-10, пг/мл	0,9 [0,8; 1,0]	2,8 ^{*1} [2,6; 2,95]	10,3 ^{*1,2} [10,1; 10,5]	15,1 ^{*1-3} [14,7; 15,8]
ИЛ-1Ra, пг/мл	220,1 [211,7; 236,2]	612,5 ^{*1} [601,2; 626,6]	875,5 ^{*1,2} [842,1; 905,2]	1024,8 ^{*1-3} [986,2; 1069,3]
Неоптерин, пг/мл	1,5 [1,4; 1,7]	2,6 ^{*1} [2,4; 2,8]	3,9 ^{*1,2} [3,7; 4,1]	5,5 ^{*1-3} [5,1; 5,8]
ИЛ-2, пг/мл	0,9 [0,8; 1,1]	2,7 ^{*1} [2,5; 2,9]	2,9 ^{*1} [2,7; 3,1]	3,8 ^{*1-3} [3,6; 4,0]

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация ИЛ-10 (в 11 раз выше контрольных значений), ИЛ-1Ra (в 4 раза выше контрольных значений) и неоптерина (в 2,6 раза выше контрольных значений) (таблица 5).

У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ и без ПОМ концентрация ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-2, а концентрация ИЛ-10, неоптерина и ИЛ-1Ra выше не только от уровня пациентов с ЭАГ без ПОМ, но и больных ЭАГ и с субклиническим ПОМ (таблица 5).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме крови была снижена концентрация изученных компонентов системы комплемента, таких как: C_3 (на 15%) и C_{5a} (на 34%), тогда как у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация C_{5a} (на 35%), C_4 (на 25%) и фактора Н (на 20%) (таблица 6).

Таблица 6 – Уровень компонентов системы комплемента у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
C_3 , мг/дл	116,2 [110,1; 118,3]	98,8 ^{*1} [97,7; 102,3]	97,5 ^{*1} [92,3; 100,1]	102,3 ^{*1} [98,8; 105,9]
C_{3a} , нг/мл	65,0 [63,2; 67,8]	70,8 [68,1; 72,9]	75,1 [72,2; 78,7]	81,5 ^{*1} [78,4; 84,8]
C_4 , мг/дл	38,8 [36,5; 40,1]	45,2 [43,7; 47,8]	48,8 ^{*1} [45,6; 50,6]	51,9 ^{*1} [49,5; 53,1]
C_5 , нг/мл	38,9 [38,2; 40,1]	41,5 [38,8; 43,2]	44,0 [42,1; 47,6]	52,5 ^{*1-3} [49,8; 54,2]
C_{5a} , нг/мл	70,8 [68,2; 72,1]	46,7 ^{*1} [43,2; 48,9]	95,1 ^{*1,2} [92,2; 98,7]	96,7 ^{*1,2} [93,2; 98,7]
Фактор Н, нг/мл	220,2 [218,2; 229,4]	250,1 [242,4; 260,7]	262,8 ^{*1} [249,2; 276,4]	310,4 ^{*1-3} [302,2; 315,6]
C_1 -ингибитор, нг/мл	28,8 [27,6; 29,8]	32,1 [29,6; 34,2]	28,2 [27,1; 31,1]	38,2 ^{*1-3} [35,9; 40,1]

У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ концентрация фактора Н (на 40% от контрольных значе-

ний), С₅-компонента системы комплемента на 35%), С₁-ингибитора на 33% (таблица 6).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ из изученных показателей, отражающих функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, по сравнению с группой контроля выше значения НСТ-теста спонтанного (на 36% от уровня нормы), что, в свою очередь, снижает значения ИСН (на 23%), тогда как значения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови остаются в пределах нормальных значений (таблица 7).

Таблица 7 – Фагоцитарная и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
Фагоцитарный индекс, %	81,5 [79,2; 84,3]	79,5 [76,6; 81,5]	78,3 [75,4; 82,3]	77,2 [74,7; 79,4]
Фагоцитарное число, абс.	7,8 [7,4; 8,1]	7,1 [6,6; 7,6]	7,9 [7,2; 8,3]	7,7 [7,3; 8,1]
Индекс активности фагоцитов, абс.	6,3 [6,1; 7,0]	5,6 [5,1; 6,6]	6,2 [5,9; 6,7]	5,6 [5,1; 5,9]
НСТ-тест спонтанный, %	7,2 [7,1; 8,0]	9,8 ^{*1} [9,1; 10,3]	11,0 ^{*1} [9,8; 11,9]	10,2 ^{*1} [9,2; 10,9]
НСТ-тест после стимуляции, %	24,9 [22,8; 26,1]	26,2 [24,7; 27,8]	37,5 ^{*1,2} [36,4; 39,8]	30,6 ^{*1-3} [28,6; 32,1]
Функциональный ре- зерв нейтрофилов, %	17,7 [16,8; 19,1]	16,4 [15,5; 17,7]	26,5 ^{*1,2} [22,7; 28,2]	20,4 ^{*1-3} [18,7; 21,5]
Индекс стимуляции нейтрофилов, абс.	3,5 [3,1; 3,9]	2,7 ^{*1} [2,5; 2,9]	3,4 ^{*2} [3,0; 3,6]	3,0 [2,8; 3,3]

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше значения не только НСТ-теста спонтанного (на 50% выше

контрольных значений), но и НСТ-теста стимулированного, что увеличивает значения ФРН (на 50% выше контрольных значений), оставляя без изменений значение ИСН (таблица 7). При этом значения ФИ, ФЧ и ИАФ у данной категории пациентов остаются в пределах значений здоровых доноров (таблица 7).

У больных ЭАГ и АКС в отличие от группы пациентов с субклиническим ПОМ в меньшей степени возрастает значения НСТ-теста стимулированного и ФРН (таблица 7).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 1,9 раза), АГП (в 4,3 раза), CM_{NO} (в 2 раза), α_1 -антитрипсина (в 1,5 раза) и снижена активность каталазы (на 27%), СОД (на 20%), ОАА (на 11%), α_2 -макроглобулина (на 22%) и церулоплазмина (почти в 2 раза) (таблица 8).

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных ниже активность ОАА (на 18% выше контрольных значений) и выше концентрация α_2 -макроглобулина (на 22%) и СРБ (в 2,5 раза) (таблица 8).

У больных ЭАГ и АКС в плазме крови выше от уровня у пациентов с ЭАГ с субклиническим и АКС концентрация CM_{NO} (в 1,8 раза выше контрольных значений) и α_2 -макроглобулина в 1,5 раза и ниже активность СОД на 25% и концентрация церулоплазмина (в 1,9 раза ниже контрольных значений) (таблица 8).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в мембране эритроцитов повышена представительность белка полосы 4.1 (в 1,7 раза) и дематина (в 1,9 раза) и снижена представительность спектринов (на 15% и 16%, соответственно), анкирина (в 2 раза) (таблица 9). Выявленные изменения в представительности белков в мембране красных клеток крови привело к снижению СЕГ (на 20%) и ССЭ (на 30%) (таблица 9).

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных ниже в мембране эритроцитов представительность β -спектрина (на 31% ниже контрольных значений), паллидина (на 16%), Г-3-ФД (в 1,8 раза ниже контрольных значений) (таблица 9).

Таблица 8 – Метаболический статус в плазме крови у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
МДА, мкмоль/л	3,3 [3,0; 3,5]	6,3 ^{*1} [6,0; 6,6]	6,0 ^{*1} [5,7; 6,3]	5,8 ^{*1} [5,5; 6,2]
АГП, усл. ед.	0,3 [0,2; 0,5]	1,3 ^{*1} [1,1; 1,5]	0,6 ^{*1,2} [0,4; 0,8]	0,6 ^{*1,2} [0,4; 0,8]
Каталаза, мкат/л	18,7 [17,8; 19,2]	13,6 ^{*1} [12,8; 14,8]	12,9 ^{*1} [11,6; 13,8]	15,2 ^{*1-3} [14,3; 16,2]
СОД, усл. ед.	16,8 [15,7; 17,7]	13,3 ^{*1} [12,8; 14,1]	14,3 ^{*1} [12,9; 15,2]	12,5 ^{*1-3} [11,8; 13,7]
ОАА, %	40,5 [39,5; 41,6]	36,5 ^{*1} [34,6; 37,7]	33,1 ^{*1,2} [32,5; 35,1]	34,2 ^{*1,2} [32,2; 36,7]
СМ _{NO} , мкмоль/л	2,6 [2,3; 2,8]	5,2 ^{*1} [4,9; 5,5]	3,6 ^{*1,2} [3,4; 3,8]	4,7 ^{*1-3} [4,3; 5,0]
α_1 -антитрипсин, г/л	1,3 [1,1; 1,5]	2,0 ^{*1} [1,8; 2,2]	1,5 [1,4; 1,7]	1,5 [1,3; 1,8]
α_2 -акроглобулин, г/л	1,8 [1,5; 2,1]	1,4 ^{*1} [1,2; 1,6]	2,2 ^{*1,2} [2,0; 2,4]	2,7 ^{*1-3} [2,5; 2,9]
СРБ, мг/дл	2,3 [2,1; 2,5]	2,5 [2,1; 2,7]	5,9 ^{*1,2} [5,5; 6,2]	6,2 ^{*1,2} [5,9; 6,4]
Церулоплазмин, мг/дл	26,8 [25,1; 28,3]	14,5 ^{*1} [13,2; 16,0]	18,4 ^{*1,2} [17,8; 18,9]	14,2 ^{*1,3} [13,8; 14,7]

У больных ЭАГ и АКС в эритроцитарной мембране выше от уровня у пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ представительность белка полосы 4.1 (в 2,1 раза выше контрольных значений) и дематина (в 2,5 раза выше контрольных значений), но ниже представительность α - и β -спектринов (на 35% и 40%, соответственно ниже контрольных значений) и анкирина (в 3 раза) (таблица 9).

Таблица 9 – Структурно-функциональные свойства мембраны эритроцитов у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
α-спектрин, мг%	115,5 [110,3; 121,2]	97,8 ^{*1} [95,6; 102,4]	99,9 ^{*1} [95,4; 104,7]	75,8 ^{*1-3} [71,8; 77,9]
β-спектрин, мг%	110,2 [105,6; 116,2]	92,2 ^{*1} [90,2; 95,3]	75,5 ^{*1,2} [73,1; 78,8]	65,7 ^{*1-3} [62,2; 68,9]
Анионтран- спортный бе- лок, мг%	120,4 [116,3; 126,7]	63,5 ^{*1} [62,2; 65,7]	69,9 ^{*1} [68,2; 71,6]	39,3 ^{*1-3} [37,8; 42,1]
АТБ, мг%	186,8 [182,3; 196,3]	185,5 [180,3; 191,3]	242,2 ^{*1,2} [232,1; 254,2]	225,5 ^{*1,2} [218,5; 236,2]
4.1, мг%	44,1 [40,3; 47,2]	75,8 ^{*1} [73,2; 77,7]	54,1 ^{*1,2} [52,2; 56,8]	91,5 ^{*1-3} [85,9; 95,8]
Паллидин, мг%	55,9 [49,6; 57,7]	62,7 [60,1; 65,1]	47,1 ^{*1,2} [45,5; 49,3]	78,4 ^{*1-3} [73,3; 80,2]
4.5, мг%	97,5 [93,7; 102,3]	89,9 [87,8; 91,4]	128,8 ^{*1,2} [125,5; 131,5]	77,7 ^{*1-3} [72,2; 82,3]
Дематин, мг%	19,9 [18,8; 21,9]	37,4 ^{*1} [35,2; 40,2]	21,5 ^{*2} [19,6; 22,8]	49,8 ^{*1-3} [48,6; 53,4]
Актин, мг%	105,2 [102,1; 108,4]	109,9 [106,7; 112,4]	109,5 [99,8; 116,4]	132,3 ^{*1-3} [122,2; 140,3]
Г-3-ФД, мг%	38,2 [36,4; 40,1]	40,2 [37,8; 42,1]	21,3 ^{*1,2} [20,3; 23,1]	43,5 ^{*3} [40,0; 46,8]
Тропомиозин, мг%	67,9 [65,3; 69,7]	65,9 [62,1; 68,4]	68,9 [65,9; 70,3]	74,8 ^{*2} [71,7; 77,6]
Г-S-T, мг%	48,5 [46,3; 50,1]	56,9 [53,9; 58,2]	45,9 ^{*2} [43,2; 47,8]	57,6 ^{*1,3} [54,8; 59,9]
СЕГ, 10 ⁻¹² г/эр.	1,5 [1,2; 1,8]	1,2 ^{*1} [1,0; 1,4]	1,5 ^{*1,2} [1,4; 1,6]	1,5 ^{*1,2} [1,5; 1,6]
ССЭ, %	33,2 [31,6; 35,2]	23,2 ^{*1} [21,2; 25,3]	21,4 ^{*1} [20,0; 23,2]	19,9 ^{*1} [18,2; 20,4]

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в мембране эритроцитов повышена представительность лизофосфатидилхолина (на 23%), сфингомиелина (на 25%), фосфатидилинозитола (на 18%) и холестерина (на 11%) и снижена представительность фосфатидилхолина (на 18%), триглицерида (на 13,8%) и эфиров холестерина (на 26%) (таблица 10).

Таблица 10 – Представительность липидов в мембране эритроцитов у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
Лизофосфатидилхолин, мг/дл	5,2 [4,9; 5,5]	6,4* ¹ [6,2; 6,7]	7,6* ^{1,2} [7,3; 8,0]	9,9* ¹⁻³ [9,7; 10,3]
Сфингомиелины, мг/дл	11,1 [9,9; 12,0]	13,9* ¹ [12,5; 14,7]	11,5* ² [10,5; 12,7]	9,7* ¹⁻³ [9,4; 10,2]
Фосфатидилинозитол, мг/дл	19,8 [17,9; 20,2]	23,2* ¹ [21,7; 24,8]	22,9* ¹ [20,3; 24,7]	17,5* ¹⁻³ [16,2; 18,9]
Фосфатидилхолин, мг/дл	22,9 [21,5; 23,8]	18,7* ¹ [17,3; 20,1]	17,9* ¹ [16,3; 19,2]	17,9* ^{1,2} [16,3; 19,1]
Фосфатидилэтаноламин, мг/дл	24,1 [22,9; 25,4]	24,3 [23,0; 25,2]	19,7* ^{1,2} [18,6; 20,8]	19,8* ^{1,2} [18,2; 20,8]
Холестерин, мг/дл	48,2 [47,3; 49,6]	53,7* ¹ [52,2; 54,7]	54,8* ¹ [53,2; 56,7]	59,5* ¹⁻³ [58,1; 61,1]
Моноацилглицеролы и диацилглицеролы, мг/дл	9,7 [9,5; 9,9]	10,5 [9,2; 11,2]	11,4* ^{1,2} [10,7; 12,8]	11,7* ^{1,2} [10,5; 13,1]
Свободные жирные кислоты, мг/дл	2,7 [2,5; 3,0]	3,1 [2,9; 3,4]	3,0 [2,7; 3,3]	3,3 [3,0; 3,5]
Триацилглицеролы, мг/дл	13,8 [12,7; 14,2]	11,9* ¹ [10,6; 12,7]	14,9* ² [13,2; 16,1]	12,4* ^{1,3} [11,7; 14,1]
Эфиры холестерина, мг/дл	45,9 [43,8; 46,7]	33,9* ¹ [31,8; 34,7]	34,6* ¹ [32,8; 36,7]	30,9* ¹ [28,2; 32,1]

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных выше в мембране эритроцитов представительность лизофосфатидилхолина (на 46% выше контрольных значений), моно- и диглицеридов (на 17% выше контрольных значений) и снижена представительность фосфатидилэаноламина (на 18% ниже контрольных значений) (таблица 10).

У больных ЭАГ и АКС в эритроцитарной мембране выше от уровня у пациентов с ЭАГ с субклиническим ПОМ представительность лизофосфатидилхолина (почти в 2 раза выше контрольных значений) и холестерина (на 23% выше контрольных значений), но ниже представительность сфингомиелина (на 13% ниже контрольных значений) (таблица 10).

У пациентов с ЭАГ без ПОМ в эритроцитах до начала систематической антигипертензивной терапии повышена концентрация МДА (в 2,7 раза), АГП (в 2 раза), CM_{NO} (на 25%), активность СОД (на 52%) и снижена активность каталазы (в 1,6 раза) и ОАА (на 22%) (таблица 11).

Таблица 11 – Метаболический статус внутри эритроцитов у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени поражения органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые до- норы (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертензия		
		Без ПОМ (n=16)	Субклиническое ПОМ (n=85)	АКС (n=19)
	1	2	3	4
МДА, ммоль/л	0,7 [0,5; 0,8]	1,9 ^{*1} [1,7; 2,2]	1,6 ^{*1} [1,4; 1,8]	2,3 ^{*1-3} [2,1; 2,6]
АГП, усл. ед.	0,15 [0,11; 0,17]	0,3 ^{*1} [0,2; 0,35]	0,4 ^{*1} [0,3; 0,5]	0,5 ^{*1-3} [0,4; 0,7]
ОАА, %	27,0 [25,6; 28,7]	20,8 ^{*1} [18,8; 21,3]	21,9 ^{*1} [20,2; 23,1]	23,0 ^{*1} [21,2; 24,6]
СОД, усл. ед.	18,8 [17,2; 19,5]	28,7 ^{*1} [27,2; 29,6]	28,8 ^{*1} [27,4; 29,6]	27,8 ^{*1} [25,3; 29,2]
Каталаза, мкат/л	23,0 [22,1; 23,9]	13,8 ^{*1} [12,5; 14,7]	21,0 ^{*2} [19,4; 22,4]	25,7 ^{*2,3} [24,6; 27,8]
CM_{NO} , ммоль/л	5,9 [5,1; 6,6]	7,4 ^{*1} [6,8; 7,9]	5,2 ^{*1,2} [4,7; 5,5]	4,2 ^{*1-3} [4,0; 4,5]

У пациентов с ЭАГ и субклиническим ПОМ в отличие от предыдущей группы больных ниже внутри эритроцитов концентрация CM_{NO} (на 12% ниже контрольных значений) (таблица 11).

У больных ЭАГ и АКС выше от уровня у пациентов с ЭАГ с субклиническим ПОМ концентрация внутри эритроцитов МДА (в 3,3 раза выше контрольных значений) и АГП (в 3,3 раза выше) и ниже концентрация CM_{NO} (на 28% ниже контрольных значений) (таблица 11).

Таким образом, эссенциальная артериальная гипертензия сопровождается выраженной активацией не только иммунной системы, но и метаболического звена гомеостаза вплоть до изменения архитектоники клеточных мембран и имеет несколько функциональных отличий от других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний терапевтического профиля. Хроническое (неинфекционное) воспаление у пациентов с ЭАГ заметно особенно в группе пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней, по сравнению с пациентами с ЭАГ, у которых пока не выявляются лабораторными и инструментальными методами исследования поражения органов-мишеней.

У пациентов с ЭАГ и АКС изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов, концентраций цитокинов и компонентов системы комплемента в периферической крови и показателей метаболического статуса более выраженные. Учитывая, что в данной группе пациентов с ЭАГ уже имеет место клинически выраженные поражения органов-мишеней в виде отдельных нозологических форм (инфаркт миокарда, ХБП IV стадии, сердечная недостаточность и др.), мы должны не допустить переход ЭАГ из II в III стадию: если удастся хоть на 1% уменьшить частоту такого перехода, то это позволит спасти большое количество человеческих жизней.

Дальнейшее понимание изменений в представительности цитокинов, хемокинов, активности системы комплемента, функции клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и др.), установление сходства и различий между патогенезом эссенциальной артериальной гипертензии и атеро-

склерозом прольет свет на возможные новые терапевтические стратегии для ограничения сосудистых и почечных осложнений, сопровождающих ЭАГ.

Поэтому далее нами оценивалось состояние изучаемых параметров врожденного иммунитета и метаболического статусов у больных ЭАГ в зависимости от пораженного органа-мишени: гипертрофия миокарда левого желудочка, субклиническое (бессимптомное) поражение почек и субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов.

3.2. Нарушения врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней

Врожденный иммунитет – это система немедленного реагирования на сигналы опасности. Эти сигналы соответствуют молекулярным паттернам патогенных микроорганизмов (PAMP) или эндогенно генерированным сигналам клеточного стресса (связанные с опасностями молекулярные паттерны или DAMP). Они связываются с образ-распознающими рецепторами, которые задействуют внутриклеточные пути, что, в свою очередь, индуцирует сборку комплексов, активирующих каспазу-1, называемых инфламмасомами. Инфламмасомы индуцируют обработку и секрецию общего набора провоспалительных цитокинов, направленных на подавление вредного элемента, и вызывают форму гибели клеток, называемую пироптозом [329]. Среди образ-распознающих рецепторов Toll-подобные рецепторы являются единственной группой, которая, как показано в обзоре литературы, участвует в воспалении, связанном с эссенциальной артериальной гипертензией [92, 147]. Toll-подобные рецепторы экспрессируются Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, дендритными клетками и другими соматическими клетками, такими как: эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, при активации которых происходит активация генов, контролирующих компоненты инфламмасомы – сенсорная молекула NLRP3, прокаспаза, про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 [164, 165]. Активные формы данных цитокинов попадают во внеклеточное пространство и вызывают воспаление. Помимо немедленного защитного ответа, инфламмасома поддерживает эффективную презентацию антигена наивным Т-клеткам и тем самым способствует последующему приобретенному (адаптивному) иммунному ответу, направленному конкретно на соответствующий антиген [230, 266].

Адаптивная иммунная система характеризуется специфическим иммунным ответом, направленным на экзогенные или эндогенные антигены. Наиболее важными эффекторными клетками адаптивной иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты. Активация Т-клеток требует, чтобы антигены были представлены в контексте МНС посредством антиген-представляющих клеток. Т-клетки памяти ответственны за ускоренный защитный ответ на последующее воздействие антигена. Цитокины, продуцируемые активированными CD4⁺ Т-клетками, генерируют и поддерживают гуморальные иммунные ответы В-клетками [322].

Наивные CD4⁺ Т-клетки в зависимости от цитокинового окружения поляризованы по фенотипам Th1, Th2, Th17 или Т-регуляторы. Фенотип Th1 генерируется в среде ИЛ-12 и интерферона(ИНФ)- γ и преимущественно секретирует ИЛ-2, ФНО- α и ИНФ- γ . Фенотип Th2 генерируется в среде ИЛ-4 и преимущественно секретирует ИЛ-4 и ИЛ-10. Фенотип Th17 требует ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23, трансформирующего фактора роста- β и ИЛ-1 β , активируется альдостероном и секретирует ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22 [194]. Фенотип Т-регуляторных клеток генерируется в среде трансформирующего фактора роста (ТФР)- β с низкой концентрацией ИЛ-6, и его противовоспалительная активность проявляется за счет секреции иммуносупрессивных иммунных факторов, таких как: ИЛ-9, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 путем прямого межклеточного контакта [166, 224].

В данной главе мы постарались оценить изменения показателей, отражающих состояние врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней.

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация изученных цитокинов, таких как: ФНО (в 1,7 раза), ИЛ-1 α (в 1,9 раза), ИЛ-6 (на 33%), ИЛ-8 (в 1,9 раза), ИЛ-10 (в 11 раз), ИЛ-1Ra (в 4 раза), неоптерина (в 2,6 раза) и ИЛ-2 (в 3,2 раза) (таблица 12).

Таблица 12 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и субклиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=36)
		2	3	4
ФНО- α , пг/мл	3,4 [3,1; 3,7]	5,7 ^{*1} [5,5; 5,9]	7,5 ^{*1,2} [7,1; 7,8]	5,6 ^{*1,3} [5,4; 5,8]
ИЛ-1 α , пг/мл	4,8 [4,5; 5,1]	9,2 ^{*1} [8,9; 9,4]	9,1 ^{*1} [8,5; 9,5]	6,5 ^{*1-3} [6,3; 6,7]
ИЛ-6, пг/мл	5,7 [5,5; 6,0]	7,6 ^{*1} [7,4; 7,8]	8,4 ^{*1} [8,1; 8,9]	6,1 ^{*1,3} [5,8; 6,3]
ИЛ-8, пг/мл	4,6 [4,4; 4,8]	8,6 ^{*1} [8,4; 8,8]	7,8 ^{*1} [7,4; 8,1]	8,4 ^{*1} [8,2; 8,6]
ИЛ-10, пг/мл	0,9 [0,8; 1,0]	10,3 ^{*1} [10,1; 10,5]	8,1 ^{*1,2} [7,7; 8,4]	9,9 ^{*1,3} [9,7; 10,2]
ИЛ-1Ra, пг/мл	220,1 [211,7; 236,2]	875,5 ^{*1} [842,1; 905,2]	589,2 ^{*1,2} [549,1; 594,5]	865,4 ^{*1,3} [847,5; 886,2]
Неоптерин, пг/мл	1,5 [1,4; 1,7]	3,9 ^{*1} [3,7; 4,1]	4,2 ^{*1} [3,9; 4,4]	3,8 ^{*1} [7,6; 4,1]
ИЛ-2, пг/мл	0,9 [0,8; 1,1]	2,9 ^{*1} [2,7; 3,1]	5,9 ^{*1,2} [5,7; 6,2]	7,7 ^{*1-3} [7,4; 8,1]

У больных ЭАГ 2 степени, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в плазме крови выявлено большее повышение концентрации ИЛ-2 (в 6,5 раза выше уровня контрольной группы) и ФНО (в 2,2 раза) и меньшее повышение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-1Ra (таблица 12).

У больных с ЭАГ 2 степени с субклиническим поражением почек по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация ИЛ-2 (в 8,5 раза выше контрольных значений) и ниже уровень ИЛ-1 α , но выше уровня контрольной группы больных (таблица 12).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ в плазме крови была снижена концентрация C₃-компонента системы комплемента (на 16%) и повышены концентрации C_{5a} (на 35%), C₄ (на 25%) и фактора Н (на 20%) (таблица 13).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в плазме крови выявлено большее повышение концентрации C_{5a} (в 1,8 раза выше уровня контрольной группы), C_{3a} (на 31% выше уровня контрольной группы), C₅ (на 34%) и снижение концентрации фактора Н (более чем в 2 раза от уровня контрольной группы) (таблица 13).

У больных с ЭАГ II 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группами больных с ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация C_{5a}-компонента системы комплемента (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой), а в отличие от группы больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом выше концентрация фактора Н (таблица 13).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ из изученных показателей, отражающих функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, по сравнению с группой контроля выше значения НСТ-теста спонтанного (на 52% от уровня нормы) и НСТ-теста стимулированного (на 50% от уровня нормы), что, в свою очередь, повышает значения ФРН (на 50%), тогда как значения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови остаются в пределах нормы (таблица 14).

Таблица 13 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и суб- клиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III ста- дий, микроаль- буминурия (n=36)
	1	2	3	4
C ₃ , мг/дл	116,2 [110,1; 118,3]	97,5 ^{*1} [92,3; 100,1]	109,1 ^{*2} [96,3; 115,2]	98,3 ^{*1,3} [96,2; 100,1]
C _{3a} , нг/мл	65,0 [63,2; 67,8]	75,1 [72,2; 78,7]	85,2 ^{*1,2} [80,1; 89,6]	72,1 ^{*3} [69,1; 75,3]
C ₄ , мг/дл	38,8 [36,5; 40,1]	48,8 ^{*1} [45,6; 50,6]	49,4 ^{*1} [45,3; 52,6]	48,9 ^{*1} [46,2; 51,1]
C ₅ , нг/мл	38,9 [38,2; 40,1]	44,0 [42,1; 47,6]	52,1 ^{*1} [50,1; 54,1]	42,9 ^{*3} [40,4; 44,7]
C _{5a} , нг/мл	70,8 [68,2; 72,1]	95,1 ^{*1} [92,2; 98,7]	126,5 ^{*1,2} [118,7; 128,7]	189,6 ^{*1-3} [180,1; 198,4]
Фактор Н, нг/мл	220,2 [218,2; 229,4]	262,8 ^{*1} [249,2; 276,4]	103,6 ^{*1,2} [98,5; 106,1]	265,2 ^{*1,3} [252,5; 278,1]
C ₁ -ингибитор, нг/мл	28,8 [27,6; 29,8]	28,2 [27,1; 31,1]	29,6 [27,5; 30,2]	28,4 [27,1; 29,5]

У больных ЭАГ, у которых превалировало поражение органов – мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в крови в меньшей степени повышена кислородзависимая активность нейтрофилов, что проявляется умеренным повышением значений НСТ-теста спонтанного (на 30% от контрольных значений) (таблица 14).

Таблица 14 – Фагоцитарная и нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и суб- клиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=36)
		1	2	3
Фагоцитарный индекс, %	81,5 [79,2; 84,3]	78,3 [75,4; 82,3]	80,2 [78,1; 82,6]	85,9 ^{*2} [83,5; 87,8]
Фагоцитарное число, абс.	7,8 [7,4; 8,1]	7,9 [7,2; 8,3]	7,7 [7,4; 8,0]	7,9 [7,7; 8,2]
Индекс активности фагоцитов, абс.	6,3 [6,1; 7,0]	6,2 [5,9; 6,7]	6,2 [5,9; 6,5]	6,8 [6,5; 7,0]
НСТ-тест спонтанный, %	7,2 [7,1; 8,0]	11,0 ^{*1} [9,8; 11,9]	9,2 ^{*1,2} [8,5; 9,7]	8,7 ^{*1,2} [8,5; 9,0]
НСТ-тест после стимуляции, %	24,9 [22,8; 26,1]	37,5 ^{*1} [36,4; 39,8]	28,1 ^{*2} [26,8; 29,4]	32,1 ^{*1,3} [30,5; 33,8]
Функциональный резерв нейтро- филов, %	17,7 [16,8; 19,1]	26,5 ^{*1} [22,7; 28,2]	18,9 ^{*2} [17,6; 19,8]	23,4 ^{*1,3} [21,5; 25,1]
Индекс стимуля- ции нейтрофи- лов, абс.	3,5 [3,1; 3,9]	3,4 [3,0; 3,6]	3,1 [2,9; 3,3]	3,7 ^{*3} [3,5; 3,9]

У больных с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группой больных ЭАГ с ГМЛЖ повышен ФИ нейтрофилов (на 11%), а по отношению к группе пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом повышены значения НСТ-тестов, ФРН и ИСН (таблица 14).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ в плазме крови так же, как и у больных ЭАГ 2 степени, до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация изученных цитокинов, таких как: ФНО (в 2 раза), ИЛ-1 α (в 2,2 раза), ИЛ-6 (на 37%), ИЛ-8 (в 2,3 раза), ИЛ-10 (в 6,4 раза), ИЛ-1Ra (в 3 раза), неоптерина (в 2,8 раза) и ИЛ-2 (в 4,3 раза) (таблица 15).

Таблица 15 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и субклиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=35)
		2	3	4
ФНО- α , пг/мл	3,4 [3,1; 3,7]	6,8 ^{*1} [6,1; 7,3]	8,6 ^{*1,2} [8,1; 9,0]	6,2 ^{*1,3} [5,9; 6,5]
ИЛ-1 α , пг/мл	4,8 [4,5; 5,1]	10,2 ^{*1} [9,5; 10,7]	10,6 ^{*1} [10,1; 11,1]	6,7 ^{*1-3} [6,4; 7,0]
ИЛ-6, пг/мл	5,7 [5,5; 6,0]	7,8 ^{*1} [7,5; 8,2]	8,6 ^{*1} [8,4; 8,9]	5,3 ^{*2,3} [5,0; 5,7]
ИЛ-8, пг/мл	4,6 [4,4; 4,8]	10,6 ^{*1} [9,8; 11,1]	8,9 ^{*1} [8,6; 9,2]	5,2 ^{*2,3} [4,8; 5,5]
ИЛ-10, пг/мл	0,9 [0,8; 1,0]	5,8 ^{*1} [5,4; 6,0]	7,4 ^{*1,2} [7,0; 7,7]	12,3 ^{*1-3} [11,4; 12,9]
ИЛ-1Ra, пг/мл	220,1 [211,7; 236,2]	652,3 ^{*1} [632,6; 668,4]	1002,3 ^{*1,2} [945,2; 1092,2]	746,3 ^{*1,3} [718,2; 758,9]
Неоптерин, пг/мл	1,5 [1,4; 1,7]	4,2 ^{*1} [3,9; 4,5]	5,9 ^{*1,2} [5,7; 6,2]	4,3 ^{*1} [4,0; 4,6]
ИЛ-2, пг/мл	0,9 [0,8; 1,1]	3,9 ^{*1} [3,7; 4,1]	7,3 ^{*1,2} [6,9; 7,6]	7,1 ^{*1,2} [6,7; 7,6]

У больных ЭАГ 3 степени, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в плазме крови выявлено большее повышение концентрации ФНО, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 (таблица 15).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация ИЛ-10 (в 13,6 раз выше контрольных значений) и ниже уровень ИЛ-1 α , но выше уровня контрольной группы больных (таблица 15).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ в плазме крови была снижена концентрация C₃-компонента системы комплемента (на 27%) и повышены концентрации C_{3 α} (на 57%), C₄ (на 28%), C₅ (на 20%) и C_{5 α} (на 45%) компонентов системы комплемента (таблица 16).

У больных ЭАГ 3 степени с бессимптомным атеросклерозом в плазме крови выявлено большее повышение концентрации C_{5 α} (в 2,2 раза выше уровня контрольной группы), C_{3 α} (в 2,1 раза), C₅ (на 34% выше уровня контрольной группы) (таблица 16).

У больных с ЭАГ 3 степени и поражением почек по сравнению с группами больных ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация C_{5 α} -компонента системы комплемента (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой), а в отличие от группы больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом концентрация фактора Н выше (на 45% от уровня контрольной группы) (таблица 16). При этом у них уровень C_{3 α} и C₅ в плазме крови остается на уровне контрольной группы (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и суб- клиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III ста- дий, микроаль- бумин-урия (n=35)
	1	2	3	4
C ₃ , мг/дл	116,2 [110,1; 118,3]	85,6 ^{*1} [80,1; 89,2]	98,3 ^{*2} [93,7; 101,1]	91,8 ^{*1,3} [88,6; 95,2]
C _{3a} , нг/мл	65,0 [63,2; 67,8]	102,1 ^{*1} [96,2; 112,1]	136,6 ^{*1,2} [124,7; 142,8]	56,6 ^{*2,3} [53,8; 58,6]
C ₄ , мг/дл	38,8 [36,5; 40,1]	49,5 ^{*1} [46,7; 52,3]	50,4 ^{*1} [48,3; 52,1]	48,3 ^{*1} [45,8; 50,6]
C ₅ , нг/мл	38,9 [38,2; 40,1]	46,6 ^{*1} [44,6; 48,2]	47,6 ^{*1} [45,7; 49,4]	41,2 ^{*2,3} [38,8; 42,7]
C _{5a} , нг/мл	70,8 [68,2; 72,1]	102,3 ^{*1} [92,8; 109,2]	156,3 ^{*1,2} [148,3; 168,7]	190,6 ^{*1-3} [181,4; 203,5]
Фактор Н, нг/мл	220,2 [218,2; 229,4]	275,2 [268,1; 293,3]	152,3 ^{*1,2} [141,3; 160,2]	321,1 ^{*1,3} [306,4; 341,1]
C ₁ -ингибитор, нг/мл	28,8 [27,6; 29,8]	30,1 [28,9; 31,1]	26,3 [24,1; 27,6]	25,4 [23,6; 27,1]

У пациентов с АГ 3 степени с ГМЛЖ из показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови по сравнению с группой контроля достоверно выше значения НСТ-теста спонтанного (на 75% от уровня нормы) и НСТ-теста стимулированного (на 30% от уровня нормы), что, в свою очередь, снижает значение ИСН (на 26%), тогда как значения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови снижаются: ФИ (на 11%) и ИАФ (на 11%) (таблица 17).

Таблица 17 – Фагоцитарная и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и субклиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=35)
		1	2	3
Фагоцитарный индекс, %	81,5 [79,2; 84,3]	73,2 ^{*1} [69,6; 76,1]	75,6 ^{*1} [74,3; 77,8]	84,6 ^{*2,3} [81,1; 87,9]
Фагоцитарное число, абс.	7,8 [7,4; 8,1]	7,6 [7,3; 7,9]	7,5 [7,1; 7,8]	7,8 [7,3; 8,2]
Индекс активности фагоцитов, абс.	6,3 [6,1; 7,0]	5,6 ^{*1} [5,1; 6,0]	5,7 [5,4; 6,0]	6,6 ^{*2} [6,3; 6,9]
НСТ-тест спонтанный, %	7,2 [7,1; 8,0]	12,6 ^{*1} [11,8; 13,4]	10,2 ^{*1} [9,2; 11,2]	8,5 ^{*1-3} [8,0; 8,8]
НСТ-тест после стимуляции, %	24,9 [22,8; 26,1]	32,5 ^{*1} [29,8; 33,8]	25,6 ^{*2} [24,1; 26,9]	31,3 ^{*1,3} [29,2; 33,1]
Функциональный резерв нейтрофилов, %	17,7 [16,8; 19,1]	19,9 [18,2; 21,1]	15,4 [14,1; 16,8]	22,8 ^{*1,3} [20,9; 23,1]
Индекс стимуляции нейтрофилов, абс.	3,5 [3,1; 3,9]	2,6 ^{*1} [2,4; 2,8]	2,5 ^{*1} [2,3; 2,7]	3,7 ^{*2,3} [3,5; 4,0]

У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в крови в меньшей степени повышена кислородзависимая активность нейтрофилов, что проявляется умеренным повышением значений НСТ-теста спонтанного (таблица 17).

У больных с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурией по сравнению с группой больных ЭАГ в сочетании с ГМЛЖ и атеросклерозом остается на уровне контрольной группы ФИ и в меньшей степени повышается кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови (НСТ-сп. и НСТ-ст.) (таблица 17).

3.3. Метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней

Иммунокомпетентные клетки в очаге воспаления – мощные источники АФК [41, 70, 86, 311]. Многими, кто изучал ЭАГ, было установлено, что клетки, обеспечивающие поддержание врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа, потенцируют повышение АД и повреждение органов-мишеней, стимулируя выработку АФК в сердечно-сосудистых органах, включая сосудистую сеть, почки и нервную систему [35, 72, 110, 179, 180]. Другие же охарактеризовали обратную связь, при которой АФК, генерируемые в сердечно-сосудистых органах, могут способствовать активации циркулирующих иммунных клеток, что приведёт к патологической обратной связи, которая усиливает гипертензивные реакции после начального сигнала повреждения органов-мишеней. В случае ЭАГ выявление взаимосвязей между воспалением, АФК и повышением артериального давления представляет собой уменьшения влияния парадигмы роли почек в регулировании экскреции натрия и, следовательно, внутрисосудистого циркулирующего объема [51, 234, 288].

Таким образом, воспалительные реакции или окислительный стресс, локализованные в почках, предположительно могут быть причиной или результатом нарушений кровяного давления [13, 367].

В этой главе будут рассмотрены данные, полученные при оценке нарушений показателей, отражающих состояние антиокислительной системы (АОС) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от характера поражения органов-мишеней и определения взаимосвязи между измененными показателями иммунного и оксидантного статусов.

Так, у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 1,8 раза), СРБ (в 2,6 раза), АГП (в 2 раза), CM_{NO} (на 38%), α_2 -макроглобулина (на 22%) и снижена активность каталазы (на 31%), СОД (на 15%), ОАА (на 18%) и концентрация церулоплазмина (на 31%) (таблица 18).

Таблица 18 – Метаболический статус в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и суб- клиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбумин- урия (n=36)
		2	3	4
МДА, мкмоль/л	3,3 [3,0; 3,5]	6,0 ^{*1} [5,7; 6,3]	8,6 ^{*1,2} [8,4; 8,9]	7,6 ^{*1,2} [7,2; 7,9]
АГП, усл. ед.	0,3 [0,2; 0,5]	0,6 ^{*1} [0,4; 0,8]	0,7 ^{*1} [0,5; 0,9]	0,4 ^{*2,3} [0,3; 0,5]
Каталаза, мкат/л	18,7 [17,8; 19,2]	12,9 ^{*1} [11,6; 13,8]	12,9 ^{*1} [12,2; 14,1]	12,4 ^{*1} [11,2; 13,5]
СОД, усл. ед.	16,8 [15,7; 17,7]	14,3 ^{*1} [12,9; 15,2]	13,9 ^{*1} [12,8; 14,6]	12,1 ^{*1,2} [11,2; 12,9]
ОАА, %	40,5 [39,5; 41,6]	33,1 ^{*1} [32,5; 35,1]	25,6 ^{*1,2} [23,9; 27,1]	30,2 ^{*1,3} [28,5; 31,4]
CM_{NO} , мкмоль/л	2,6 [2,3; 2,8]	3,6 ^{*1} [3,4; 3,8]	5,2 ^{*1,2} [5,0; 5,5]	4,8 ^{*1,2} [4,5; 4,9]
α_1 -антитрипсин, г/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,5 [1,4; 1,7]	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,3; 1,7]
α_2 -макроглобулин, г/л	1,8 [1,5; 2,1]	2,2 ^{*1} [2,0; 2,4]	2,1 [1,9; 2,3]	2,3 ^{*1} [2,0; 2,6]
СРБ, мг/дл	2,3 [2,1; 2,5]	5,9 ^{*1} [5,5; 6,2]	6,5 ^{*1} [6,1; 6,8]	4,2 ^{*1-3} [3,8; 4,6]
Церулоплазмин, мг/дл	26,8 [25,1; 28,3]	18,4 ^{*1} [17,8; 18,9]	19,6 ^{*1} [18,6; 21,1]	20,2 ^{*1} [19,2; 21,6]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация МДА в плазме крови и CM_{NO} и ниже ОАА (таблица 18).

У больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в плазме крови ниже активность СОД, чем у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом (таблица 18).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ в эритроцитах до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,3 раза), АГП (в 2,6 раза) и снижена активность ОАА (на 19%) и уровень CM_{NO} (на 12%) (таблица 19).

Таблица 19 – Метаболический статус внутри эритроцитов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и субклиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=85)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=36)
		2	3	4
МДА, ммоль/л	0,7 [0,5; 0,8]	1,6 ^{*1} [1,4; 1,8]	1,7 ^{*1} [1,5; 1,9]	1,5 ^{*1} [1,3; 1,7]
АГП, усл. ед.	0,15 [0,11; 0,17]	0,4 ^{*1} [0,3; 0,5]	0,5 ^{*1} [0,4; 0,6]	0,4 ^{*1} [0,3; 0,6]
ОАА, %	27,0 [25,6; 28,7]	21,9 ^{*1} [20,2; 23,1]	18,5 ^{*1,2} [17,6; 19,4]	22,2 ^{*1,3} [21,1; 23,5]
СОД, усл. ед.	18,8 [17,2; 19,5]	28,8 ^{*1} [27,4; 29,6]	35,6 ^{*1,2} [34,2; 36,9]	19,6 ^{*2,3} [18,7; 20,8]
Каталаза, мкат/л	23,0 [22,1; 23,9]	21,0 [19,4; 22,4]	27,0 ^{*1} [25,5; 28,1]	22,0 ^{*1,3} [20,8; 23,1]
CM_{NO} , ммоль/л	5,9 [5,1; 6,6]	5,2 ^{*1} [4,7; 5,5]	5,3 [5,1; 5,5]	5,5 [5,2; 5,7]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы ниже внутри эритроцитов ОАА (на 32% ниже контрольных значений) и выше активность СОД (почти в 2 раза) (таблица 19).

У больных ЭАГ 2 степени и поражением почек активность внутри эритроцитов СОД, каталазы и ОАА не отличается от уровня контрольной группы (таблица 19).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,2 раза), АГП (в 2,3 раза), СРБ (в 2,9 раза), CM_{NO} (на 23%), α_2 -макроглобулина (на 39%) и снижена активность каталазы (на 45%), СОД (на 41%) и концентрация церулоплазмينا (на 24%) (таблица 20).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в плазме в отличие от предыдущей группы больных достоверно выше концентрация МДА, АГП, СРБ и CM_{NO} (таблица 20).

У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в плазме крови ниже активность СОД, чем у пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом и уровень СРБ, но выше контрольных значений (таблица 20).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ в эритроцитах до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация МДА (в 2,9 раза), АГП (в 4 раза), активность СОД (на 18,6%) и снижена ОАА (на 29%) и уровень CM_{NO} (на 12%) (таблица 21).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы ниже внутри эритроцитов ОАА (на 40% ниже контрольных значений) и выше активность СОД (на 75%) и концентрация МДА (в 3,1 раза) (таблица 21).

Таблица 20 – Метаболический статус в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Me [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и суб- клиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=35)
		1	2	3
МДА, мкмоль/л	3,3 [3,0; 3,5]	7,2 ^{*1} [6,8; 7,5]	9,8 ^{*1,2} [9,5; 10,3]	8,2 ^{*1-3} [7,9; 8,5]
АГП, усл. ед.	0,3 [0,2; 0,5]	0,7 ^{*1} [0,5; 0,9]	0,9 ^{*1} [0,7; 1,1]	0,6 ^{*1,3} [0,4; 0,7]
Каталаза, мкат/л	18,7 [17,8; 19,2]	10,3 ^{*1} [9,8; 10,6]	13,5 ^{*1,2} [12,3; 14,2]	10,4 ^{*1,3} [9,5; 11,3]
СОД, усл. ед.	16,8 [15,7; 17,7]	10,9 ^{*1} [9,7; 11,4]	11,5 ^{*1} [10,6; 12,3]	9,6 ^{*1} [9,2; 10,1]
ОАА, %	40,5 [39,5; 41,6]	31,2 ^{*1} [30,5; 32,2]	22,3 ^{*1,2} [21,1; 23,4]	28,7 ^{*1,3} [28,3; 30,1]
СМ _{NO} , мкмоль/л	2,6 [2,3; 2,8]	3,2 ^{*1} [3,0; 3,5]	5,9 ^{*1,2} [5,6; 6,3]	4,1 ^{*1-3} [3,8; 4,3]
α_1 -антитрипсин, г/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]
α_2 -акроглобулин, г/л	1,8 [1,5; 2,1]	2,5 ^{*1} [2,3; 2,7]	2,5 ^{*1} [2,2; 2,9]	2,2 [2,0; 2,4]
СРБ, мг/дл	2,3 [2,1; 2,5]	6,6 ^{*1} [6,3; 6,8]	7,6 ^{*1} [7,4; 7,9]	4,6 ^{*1-3} [4,6; 4,8]
Церулоплазмин, мг/дл	26,8 [25,1; 28,3]	20,4 ^{*1} [19,4; 21,1]	22,6 [21,7; 23,5]	19,6 ^{*1} [19,3; 19,9]

У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией активность внутри эритроцитов СОД не отличается от уровня контрольной группы, тогда как остальные показатели остаются на уровне группы больных ЭАГ и ГМЛЖ (таблица 21).

Таблица 21 – Метаболический статус внутри эритроцитов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (Ме [P25; P75]).

Показатели, ед. изм.	Здоровые доноры (n=24)	Эссенциальная артериальная гипертония и субклиническое поражение органов-мишеней		
		ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=35)
		2	3	4
МДА, ммоль/л	0,7 [0,5; 0,8]	2,0 ^{*1} [1,8; 2,2]	2,2 ^{*1} [2,0; 2,4]	1,4 ^{*1-3} [1,2; 1,6]
АГП, усл. ед.	0,15 [0,11; 0,17]	0,6 ^{*1} [0,5; 0,7]	0,8 ^{*1} [0,7; 1,0]	0,5 ^{*1} [0,4; 0,6]
ОАА, %	27,0 [25,6; 28,7]	19,2 ^{*1} [18,8; 19,8]	16,2 ^{*1,2} [15,2; 17,8]	19,3 ^{*1,3} [18,8; 20,8]
СОД, усл. ед.	18,8 [17,2; 19,5]	22,3 [21,7; 22,9]	32,8 ^{*1} [31,1; 33,9]	17,5 ^{*3} [16,7; 18,9]
Каталаза, мкат/л	23,0 [22,1; 23,9]	22,3 [21,5; 23,1]	18,6 ^{*1,2} [17,8; 19,3]	19,8 ^{*1,2} [17,9; 20,6]
СМ _{NO} , ммоль/л	5,9 [5,1; 6,6]	5,2 ^{*1} [4,9; 5,5]	6,2 ^{*2} [6,0; 6,5]	5,2 ^{*1,3} [5,0; 5,3]

Полученные результаты позволили нам прийти к заключению: у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза более выраженные изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, тогда как у больных ЭАГ с ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные изменения активности системы комплемента, оксидантного статуса и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови.

Установление данного факта свидетельствует о том, что характер поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, почек и др.), вероятно, обусловлен процессами, происходящими на самых начальных этапах патогенеза данного заболевания, скорее всего в период так называемой «предгипертонии», возможно, еще

до активации системы адаптивного иммунитета, когда только инициируются процессы стимуляции врожденного звена иммунитета.

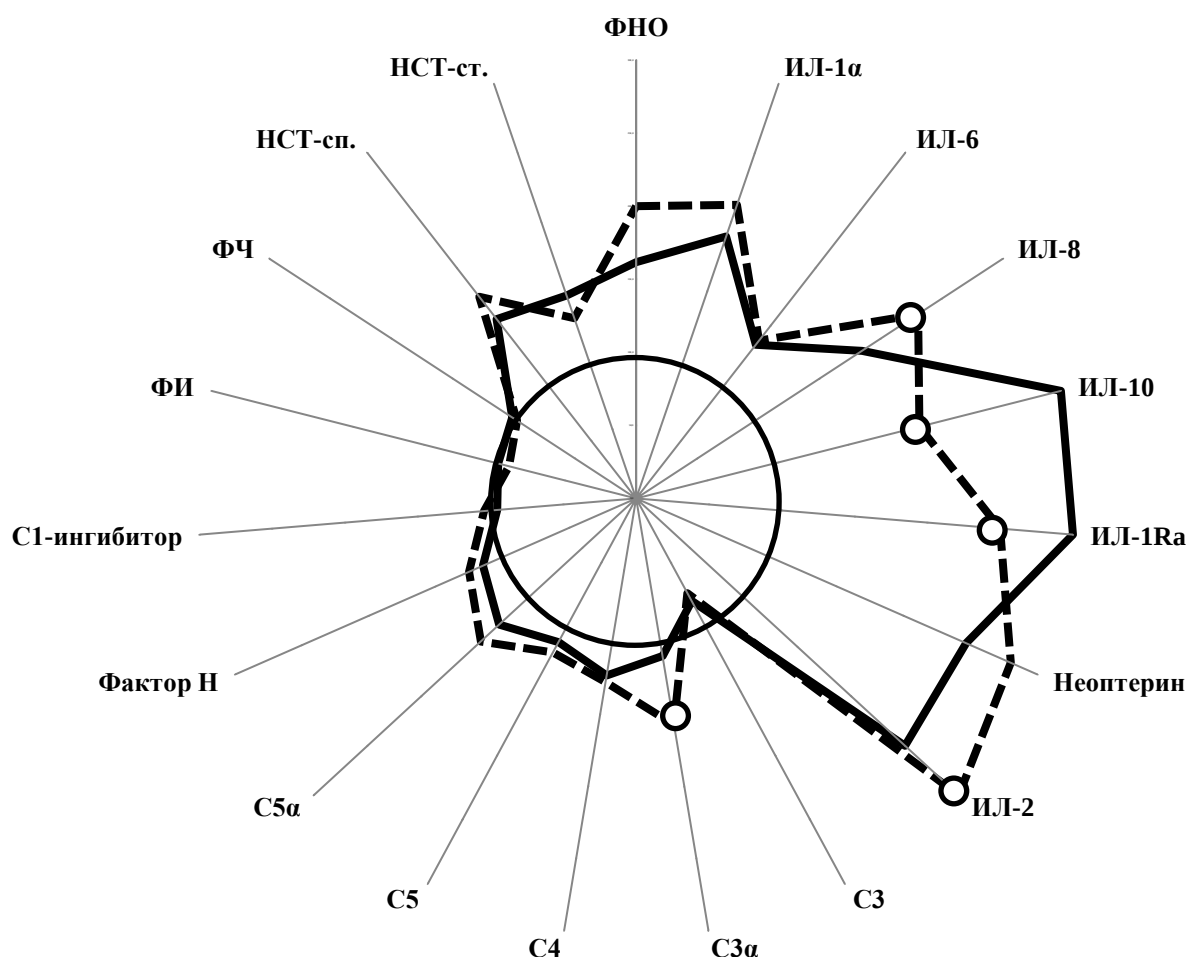
3.4. Иммунные и метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь при субклиническом поражении органов-мишеней в зависимости от степени артериальной гипертонии

ЭАГ – один из самых сильных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, его распространенность постоянно растет во всем мире [300]. Сегодня только 80 процентов людей знают о своем заболевании и показателях АД, а еще меньше следят за фармакологическим лечением [360]. Об адекватном контроле артериального давления сообщается примерно у 53% людей [211]. Высокая распространенность недиагностированной и неконтролируемой гипертонии связана с частым отсутствием конкретных клинических проявлений гипертонии (ее также называют «тихим убийцей»), низкой эффективностью лечения и приверженностью, несмотря на постоянное повышение осведомленности общественности об эссенциальной артериальной гипертонии и её осложнениях [303].

Это приводит к тому, что кардиологи и терапевты на практике не встречаются с ЭАГ 1 степени, реже диагностируют 2 степень ЭАГ, тогда как первым диагнозом более чем у 60% случаев является ЭАГ 3 степени [35].

Данная глава посвящена сравнительной оценке нарушений иммунного статуса и состояния АОС у пациентов с ЭАГ в зависимости от степени ЭАГ: 2 и 3 степени артериальной гипертонии и установлению взаимосвязи между метаболическими нарушениями и изменениями изученных показателей врожденного иммунитета у пациентов с ЭАГ.

Сравнивая показатели иммунного статуса и метаболического состояния на системном уровне, выявили, что у больных ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от уровня АД, т.е. от степени ЭАГ, установлены следующие различия в выраженности лабораторных изменений (рисунок 4).

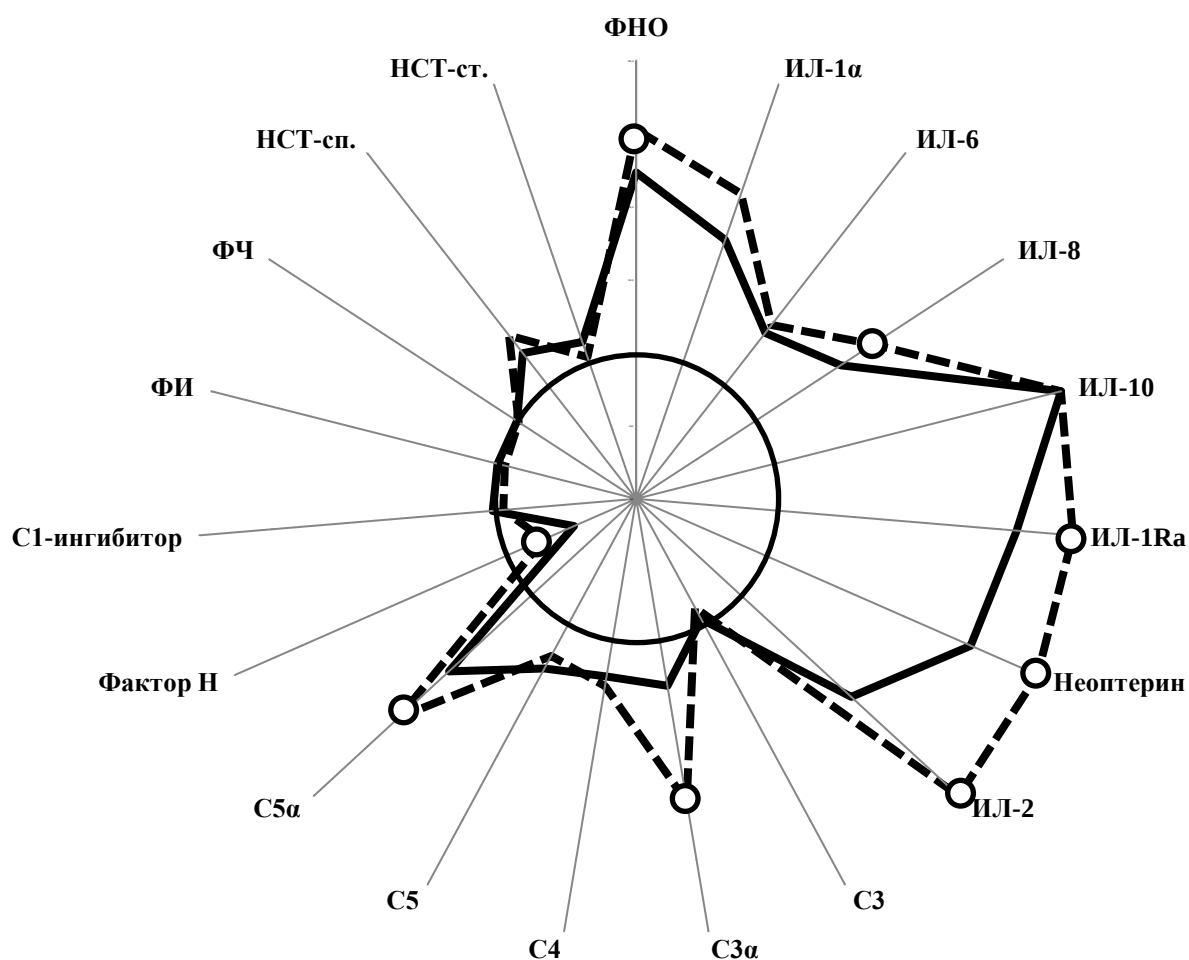


Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 4 – Показатели врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и ГМЛЖ в зависимости от степени артериальной гипертонии.

Так, у больных с ГМЛЖ с более высоким АД были установлены более высокие концентрации в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-2, С_{3 α} -компонента системы комплемента и меньшая концентрация ИЛ-10 и ИЛ-1Ra (рисунок 4).

У больных ЭАГ с преимущественным атеросклеротическим поражением сосудов в группе пациентов с 3 степенью ЭАГ по сравнению с группой пациентов со 2 степенью ЭАГ выше концентрация в плазме крови ФНО, ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и $C_{5\alpha}$ -компонента системы комплемента, фактора Н (рисунок 5).

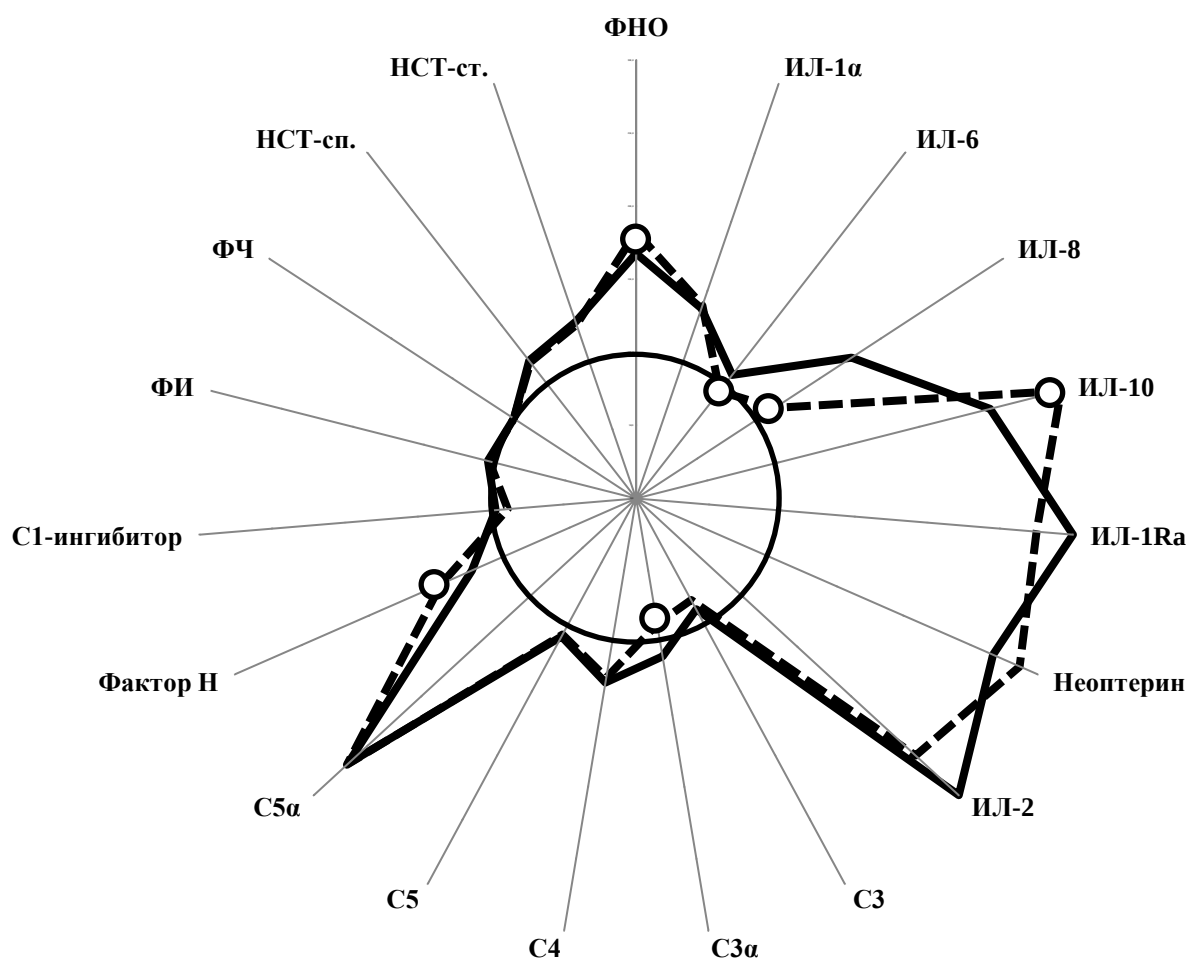


Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 5 – Показатели врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и бессимптомным атеросклерозом в зависимости от степени артериальной гипертензии.

При этом у пациентов с бессимптомным атеросклерозом с высокими значениями АД выявлено более низкие значения концентрации в плазме крови ИЛ-10 и уровня ФИ (рисунок 5).

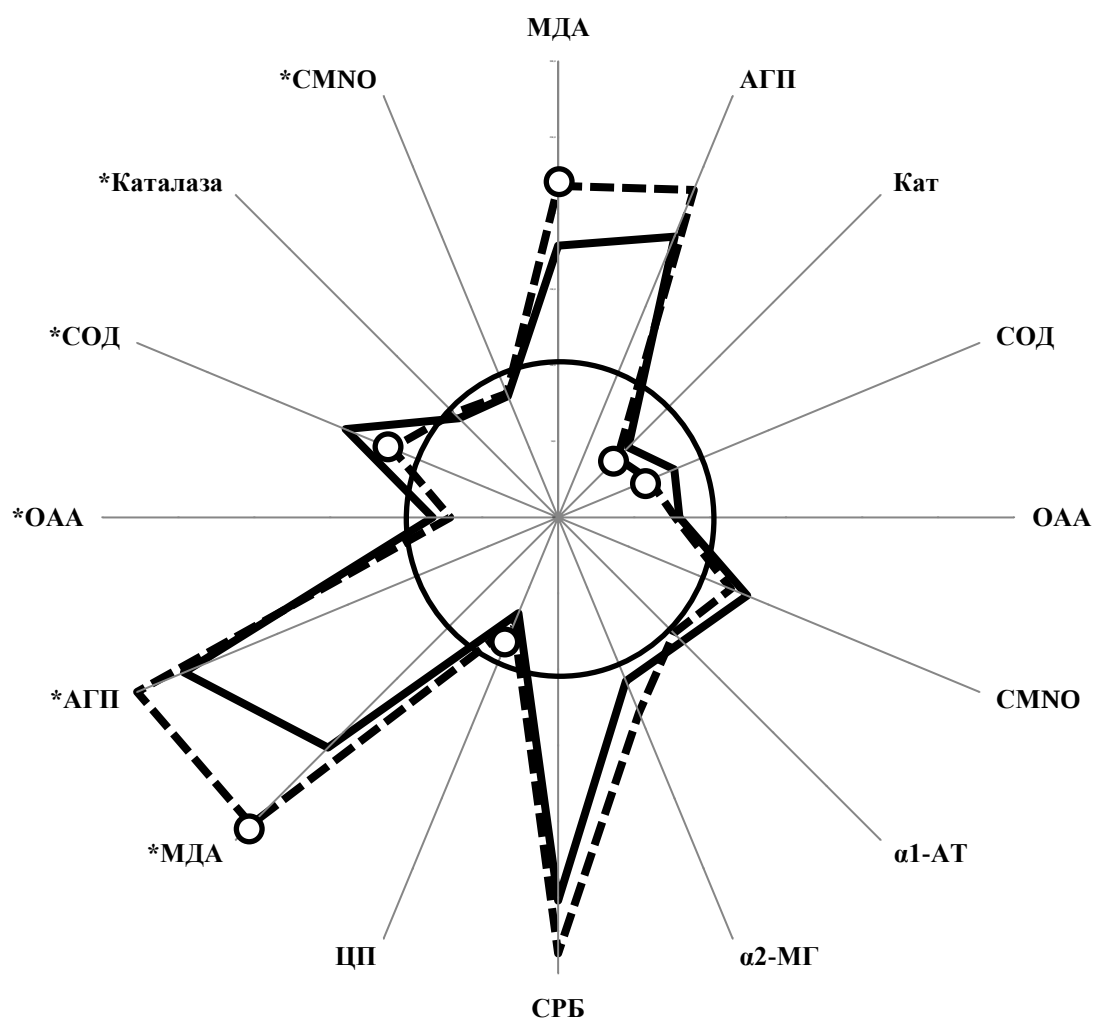
У больных АГ с поражением почек при более высоких значениях АД в плазме крови выше концентрация ФНО и фактора Н и ниже уровень ИЛ-6, ИЛ-8, $C_{3\alpha}$ (рисунок 6).



Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 6 – Показатели врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в зависимости от степени артериальной гипертензии.

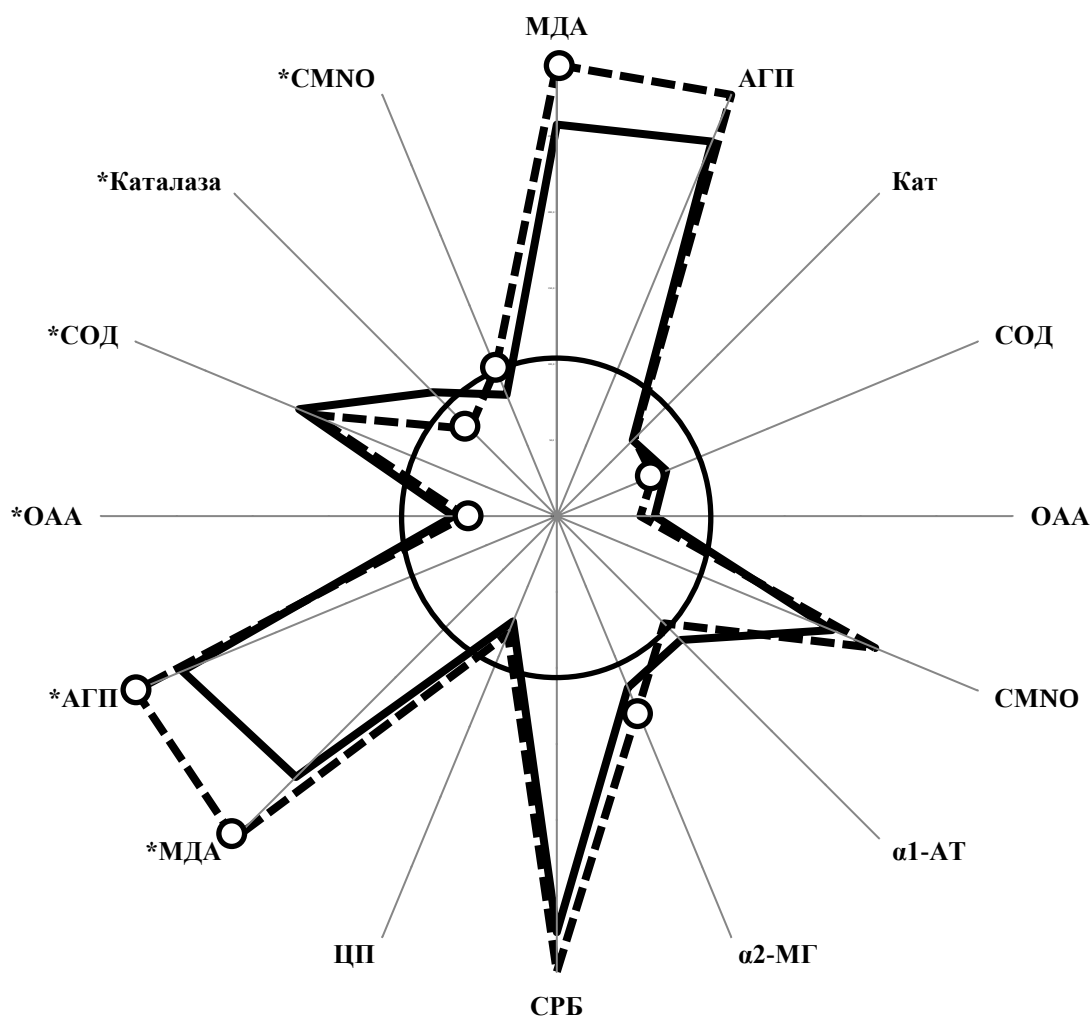
Сравнивая показатели метаболического статуса на системном уровне у больных ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от уровня АД, установили, что у пациентов с ГМЛЖ с более высокими значениями АД выше концентрации в плазме крови и внутри эритроцитов МДА, в плазме крови церулоплазмينا (рисунок 7). При этом у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ и высокими значениями АД в плазме крови активность СОД снижена по сравнению с пациентами с ЭАГ 2 степени (рисунок 7).



Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; * – показатели внутри эритроцитов; О – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 7 – Метаболический статус у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ГМЛЖ в зависимости от степени артериальной гипертензии.

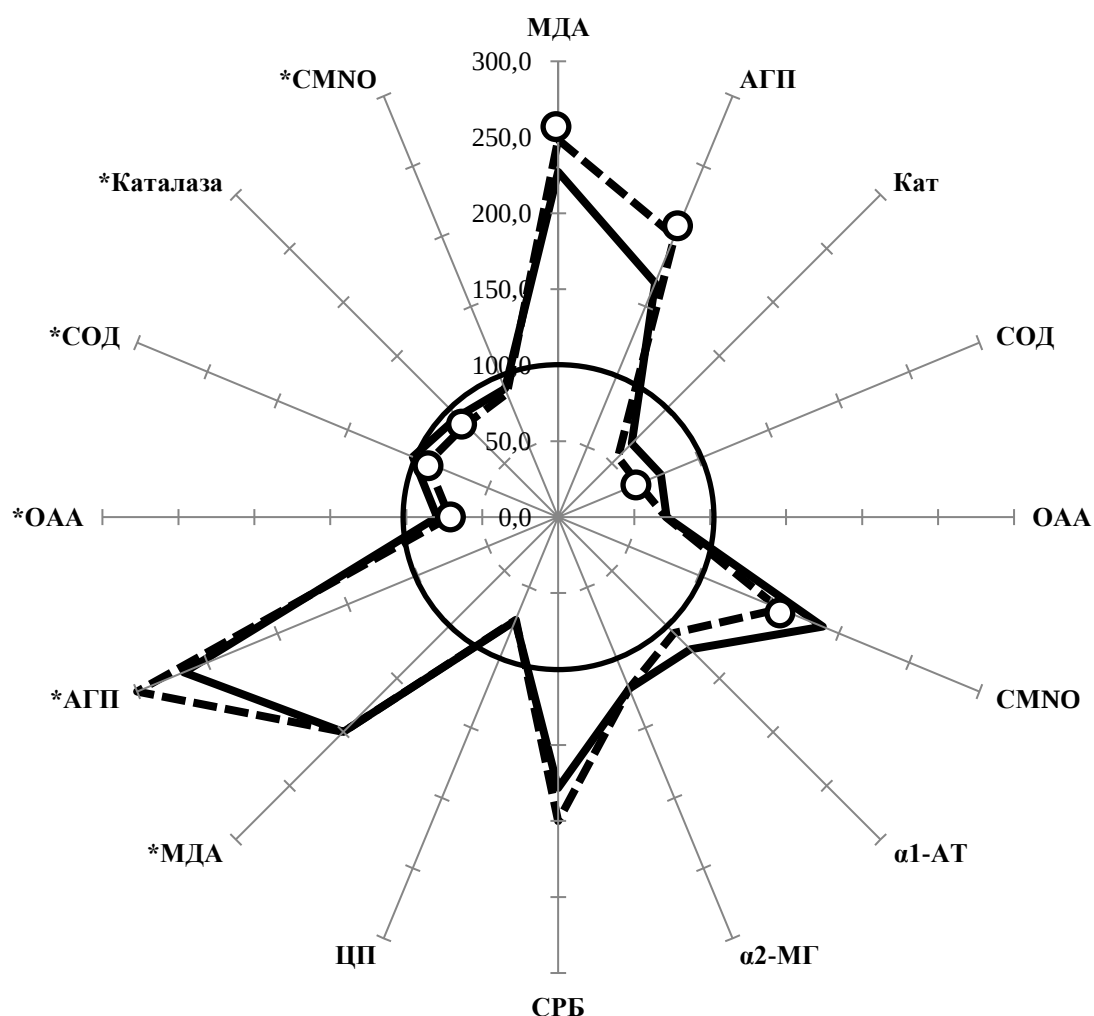
У больных с бессимптомным атеросклерозом и повышенным значением АД более высокие концентрации в плазме крови МДА, α_2 -макроглобулина и ниже в плазме крови активность СОД (рисунок 4). При этом у пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом и более высокими значениями АД внутри эритроцитов выше концентрация АГП, CM_{NO} и ниже внутри эритроцитов активность ОАА и активность каталазы (рисунок 8).



Примечание: радиус окружности – показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия – показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия – показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; * – показатели внутри эритроцитов; O – достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 8 – Метаболический статус у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и бессимптомным атеросклерозом в зависимости от степени артериальной гипертонии.

У больных ЭАГ 3 степенью и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с пациентами со 2 степенью ЭАГ в плазме крови более высокая концентрация продуктов ПОЛ (АГП и МДА), тогда как внутри эритроцитов уровень продуктов ПОЛ остается на уровне контрольных значений (рисунок 9).



Примечание: радиус окружности — показатели контрольной группы (1 группа); сплошная линия — показатели у пациентов ЭАГ 2 степени (2 группа); пунктирная линия — показатели у пациентов ЭАГ 3 степени; * — показатели внутри эритроцитов; О — достоверные отличия медиан между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Рисунок 9 – Метаболический статус у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в зависимости от степени артериальной гипертензии.

У данной категории пациентов в плазме крови снижена активность СОД и стабильных метаболитов оксида азота по сравнению с теми пациентами, у которых показатели АД ниже (рисунок 9). У пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией и более высокими значениями АД внутри эритроцитов ниже ОАА, активность каталазы и СОД (рисунок 9).

Для установления взаимосвязи между метаболическими нарушениями и изменениями иммунного статуса у пациентов с ЭАГ нами первоначально анализировалась матрица множественной корреляции Спирмена между концентрацией цитокинов и состоянием метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

Так, у пациентов с ЭАГ до лечения вне зависимости от характера поражения органов-мишеней установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови МДА и концентрацией неоптерина ($r=0,73$) и ИЛ-2 ($r=0,86$); концентрацией в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота и уровнем ИЛ-2 ($r=0,77$); концентрацией α_2 -макроглобулина и уровнем ФНО ($r=0,76$) и неоптерина ($r=0,73$); концентрацией в плазме крови СРБ и ФНО ($r=0,76$), ИЛ-1 α ($r=0,71$) и неоптерина ($r=0,83$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и в плазме крови концентрацией ФНО ($r=0,83$), ИЛ-1 α ($r=0,83$), ИЛ-6 ($r=0,70$), ИЛ-8 ($r=0,76$) и неоптерином ($r=0,75$); уровнем внутри эритроцита АГП и ФНО ($r=0,76$) и неоптерина ($r=0,83$) (таблица 22).

У больных ЭАГ до лечения выявлены отрицательные корреляционные связи между активностью СОД и уровнем ИЛ-2 ($r=-0,78$); ОАА в плазме крови и концентрацией ФНО ($r=-0,72$), неоптерина ($r=-0,77$) и ИЛ-2 ($r=-0,79$); ОАА внутри эритроцитов и уровнем неоптерина ($r=-0,72$) (таблица 22).

Таблица 22 – Матрица множественной корреляции Спирмена между уровнем цитокинов и показателями метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

Показатели	ФНО- α	ИЛ-1 α	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-1Ra	Неоптерин	ИЛ-2
МДА	0,58	0,18	0,01	0,08	0,20	0,49	0,73	0,86
АГП	0,30	0,35	0,21	0,26	-0,27	0,07	0,23	0,02
Каталаза	-0,12	-0,04	0,25	-0,18	-0,35	-0,29	-0,33	-0,42
СОД	-0,40	-0,11	0,10	-0,08	-0,33	-0,24	-0,53	-0,78
ОАА	-0,72	-0,24	-0,08	-0,06	-0,24	-0,53	-0,77	-0,79
CM _{NO}	0,59	0,26	0,29	0,12	0,13	0,53	0,58	0,77
α_1 -АТ	-0,26	-0,02	0,00	0,18	-0,06	-0,09	-0,34	-0,30
α_2 -МГ	0,76	0,57	0,44	0,54	0,49	0,52	0,73	0,39
СРБ	0,76	0,72	0,52	0,56	0,30	0,71	0,83	0,26
Церулоплазмин	-0,26	-0,47	-0,46	-0,40	-0,48	-0,42	-0,14	0,14
*МДА	0,83	0,83	0,70	0,76	0,18	0,58	0,75	0,24
*АГП	0,76	0,55	0,31	0,41	0,18	0,60	0,83	0,50
*ОАА	-0,60	-0,36	-0,10	-0,19	-0,07	-0,41	-0,72	-0,61
*СОД	0,49	0,58	0,56	0,38	-0,05	0,40	0,40	-0,07
*Каталаза	0,27	0,18	0,34	0,17	0,23	-0,04	0,08	0,00
*CM _{NO}	-0,30	-0,31	-0,33	-0,23	-0,70	-0,22	-0,27	0,02

Примечание (здесь и в таблице 23, 24): * – показатели метаболического статуса внутри эритроцитов; жирным курсивом выделены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

У пациентов с ЭАГ до лечения вне зависимости от характера поражения органов-мишеней установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови МДА и концентрацией $C_{5\alpha}$ ($r=0,77$); активностью каталазы в плазме крови и C_3 -компонентов системы комплемента ($r=0,80$); активностью СОД и C_3 -компонентом системы комплемента ($r=0,71$); концентрацией в плазме крови

α_2 -макроглобулина и уровнем C_4 -компонента системы комплемента ($r=0,71$); концентрацией в плазме крови СРБ и $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=0,76$), C_4 -компонента системы комплемента ($r=0,72$) и C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,72$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и в плазме крови концентрацией $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=0,73$), C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,75$); активностью внутри эритроцитов СОД и уровнем в плазме крови C_5 -компонента системы комплемента ($r=0,78$) (таблица 23).

Таблица 23 – Матрица множественной корреляции Спирмена между уровнем компонентов системы комплемента и состоянием метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

Показатели	C_3	$C_{3\alpha}$	C_4	C_5	$C_{5\alpha}$	Фактор Н	C_1 -ингибитор
МДА	-0,24	0,56	0,59	0,39	0,77	-0,43	-0,38
АГП	-0,17	0,43	0,16	0,10	-0,27	-0,26	0,08
Каталаза	0,80	-0,01	-0,56	-0,02	-0,42	-0,30	0,30
СОД	0,71	-0,21	-0,46	0,00	-0,74	-0,31	0,20
ОАА	0,12	-0,60	-0,57	-0,50	-0,73	0,53	0,41
CM_{NO}	0,20	0,48	0,43	0,43	0,40	-0,55	0,00
α_1 -АТ	-0,05	-0,32	-0,05	-0,31	-0,41	0,26	0,29
α_2 -МГ	-0,36	0,48	0,71	0,41	0,40	0,09	0,06
СРБ	-0,25	0,73	0,72	0,72	0,13	-0,38	-0,04
Церулоплазмин	0,21	0,31	-0,40	-0,27	0,25	-0,34	-0,53
*МДА	-0,34	0,71	0,70	0,75	-0,04	-0,20	0,40
*АГП	-0,39	0,73	0,65	0,39	0,37	-0,20	-0,21
*ОАА	0,32	-0,75	-0,55	-0,41	-0,39	0,43	0,35
*СОД	0,36	0,52	0,33	0,78	-0,33	-0,74	0,15
*Каталаза	0,40	-0,06	0,17	0,54	0,03	-0,28	0,31
* CM_{NO}	0,12	0,23	-0,38	-0,31	-0,15	-0,31	-0,21

У больных ЭАГ до лечения выявлены отрицательные корреляционные связи между активностью СОД и уровнем $C_{5\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=-0,74$); ОАА в плазме крови и концентрацией $C_{5\alpha}$ ($r=-0,73$); ОАА внутри эритроцитов и уровнем $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента ($r=-0,75$); активностью СОД внутри эритроцитов и концентрацией фактора Н ($r=-0,74$) (таблица 23).

У пациентов с АГ до лечения вне зависимости от характера поражения органов-мишеней установлены положительные корреляционные связи между уровнем в плазме крови СРБ и значениями НСТ-сп. ($r=0,71$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и НСТ-сп. ($r=0,77$) (таблица 24).

Таблица 24 – Матрица множественной корреляции Спирмена между функционально-метаболической активностью нейтрофилов и состоянием метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

Показатели	ФИ	ФЧ	НСТ-сп.	НСТ-ст.
МДА	-0,02	-0,15	0,00	-0,32
АГП	-0,43	-0,86	0,23	-0,35
Каталаза	0,04	-0,11	-0,42	-0,43
СОД	-0,03	0,10	-0,11	0,09
ОАА	0,06	0,03	-0,05	0,27
CM _{NO}	0,09	-0,32	-0,23	-0,72
α_1 -АТ	0,04	-0,49	0,04	0,20
α_2 -МГ	-0,31	0,15	0,34	0,16
СРБ	-0,72	0,01	0,71	0,12
Церулоплазмин	0,01	0,19	-0,32	-0,36
*МДА	-0,71	-0,42	0,77	-0,12
*АГП	-0,47	-0,22	0,37	-0,15
*ОАА	0,31	0,41	-0,26	0,27
*СОД	-0,46	-0,32	0,27	-0,14
*Каталаза	0,01	0,44	-0,09	0,09
*CM _{NO}	0,01	-0,56	-0,18	-0,55

У больных АГ до лечения установлены отрицательные корреляционные связи между уровнем в плазме крови АГП и значениями ФЧ ($r=-0,86$); уровнем в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота и значениями НСТ-ст. ($r=-0,72$); концентрацией в плазме крови СРБ и ФИ ($r=-0,72$); концентрацией внутри эритроцитов МДА и значением ФИ ($r=-0,71$) (таблица 24).

Кластеризация показателей состояния иммунитета и оксидантного статуса, основанная на проведенном кластерном анализе. У пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ выявили 5 отдельных кластеров: первый, отдельно стоящий, представленный одним показателем – фактор Н; второй – C_3 и C_{5a} -компоненты системы комплемента; третий – C_4 -компонент системы комплемента; четвертый – НСТ-ст., ОАА, церулоплазмин, ОАА и активность СОД внутри эритроцитов; пятый – остальные показатели (рисунок 10).

Анализируя результаты кластерного анализа, мы установили, что у больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом довольно большое количество отдельных кластеров: первый – фактор Н, C_{3a} и C_{5a} -компоненты системы комплемента; второй – C_4 , C_5 – компонент системы комплемента; третий, отдельно стоящий, представленный одним показателем – активность СОД внутри эритроцитов; четвертый – ОАА и активность каталазы внутри красных клеток крови; пятый – только ОАА внутри эритроцитов и так далее (рисунок 11).

Кластеризация показателей состояния иммунитета и оксидантного статуса, основанная на проведенном кластерном анализе, у пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией выявила большое количество отдельных кластеров: первый, отдельно стоящий, представленный одним показателем – фактор Н (аналогичный кластер был обнаружен у больных ЭАГ и ГМЛЖ); второй, тоже состоящий из одного показателя, – C_{5a} -компонент системы комплемента; третий – C_3 -компонент системы комплемента и ФИ; четвертый – C_4 -компонент системы комплемента; пятый – ОАА внутри эритроцитов и так далее (рисунок 12).

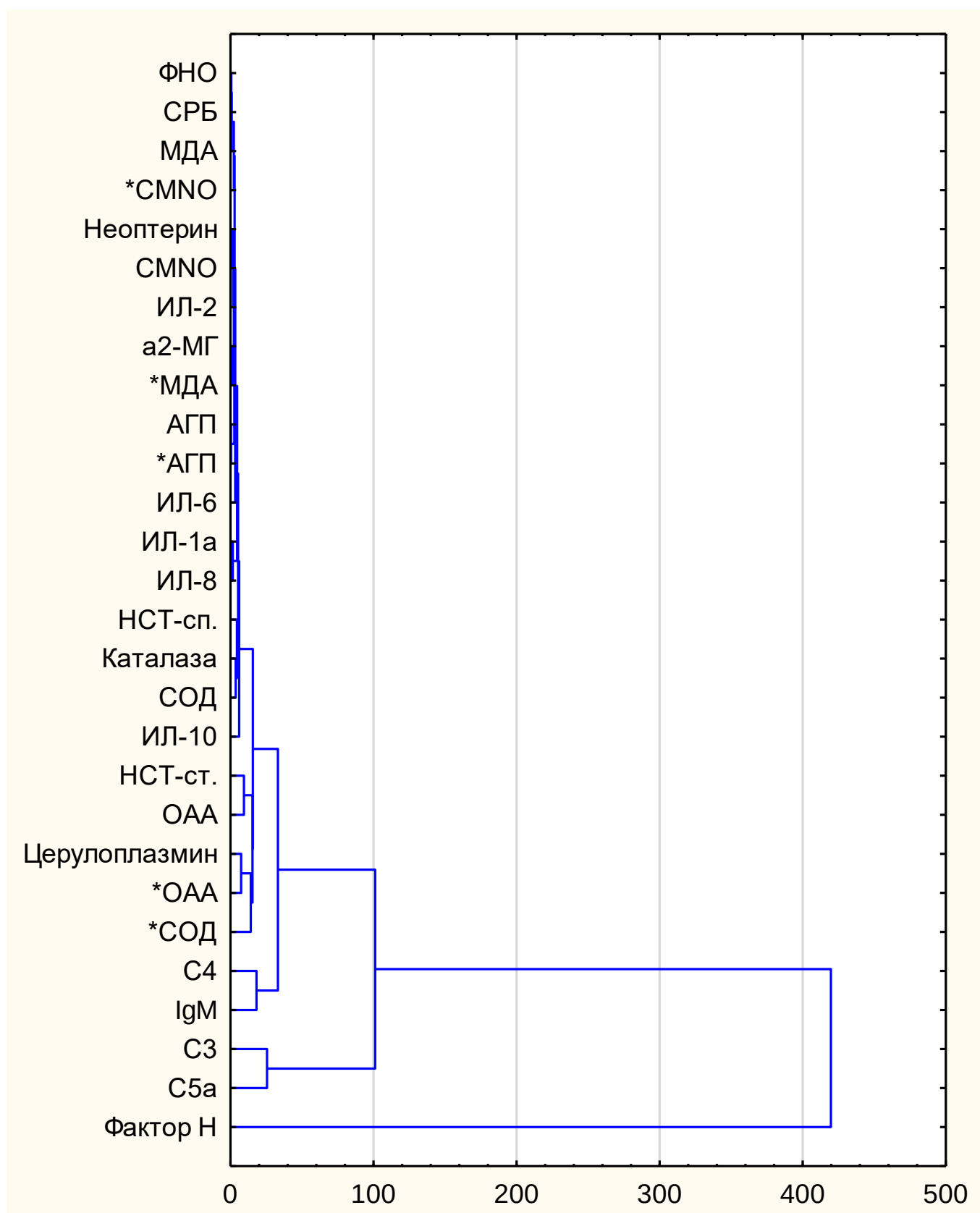


Рисунок 10 – Кластеризация показателей состояния врожденного иммунитета и оксидантного статуса у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ.

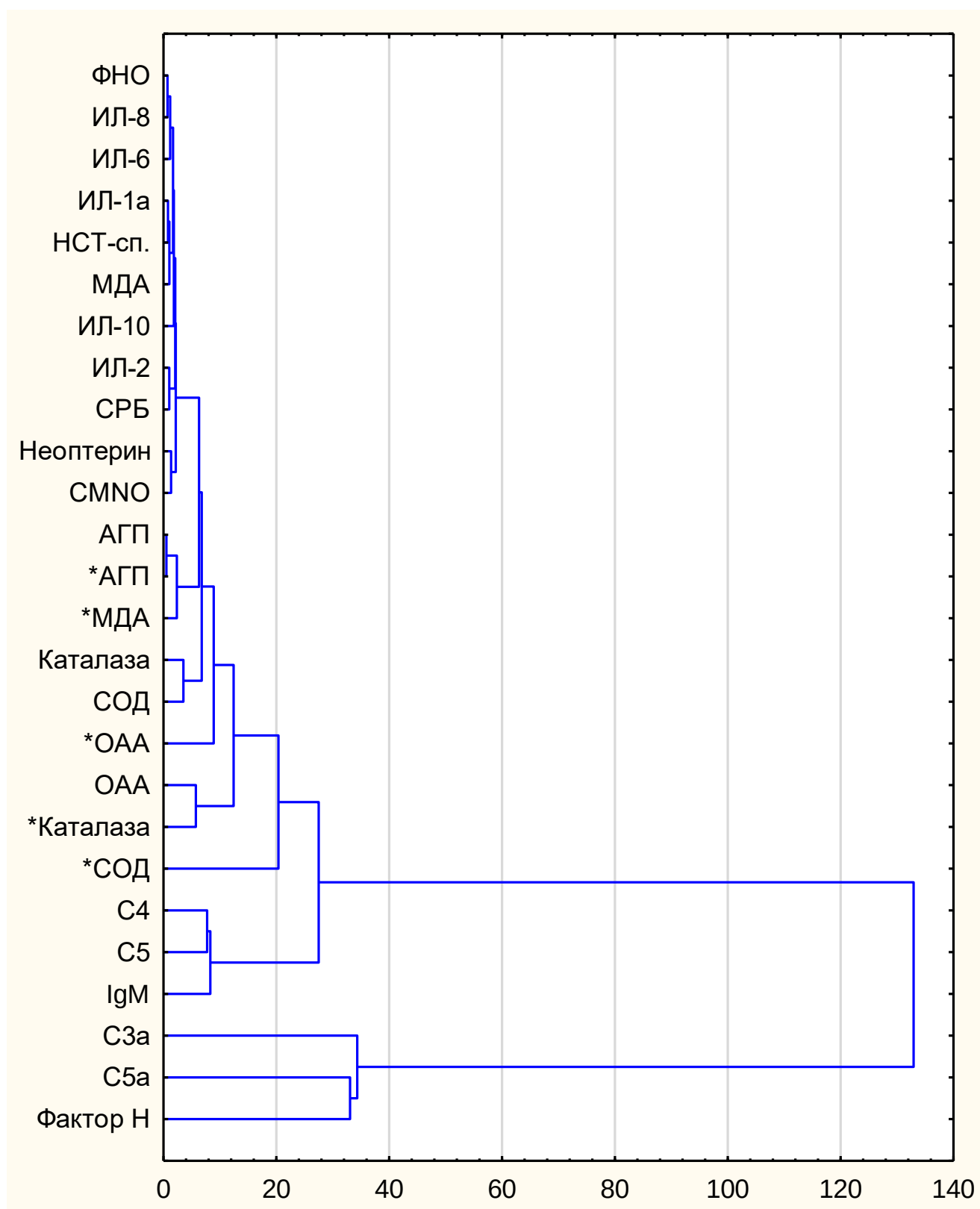


Рисунок 11 – Кластеризация показателей состояния врожденного иммунитета и оксидантного статуса у пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом.

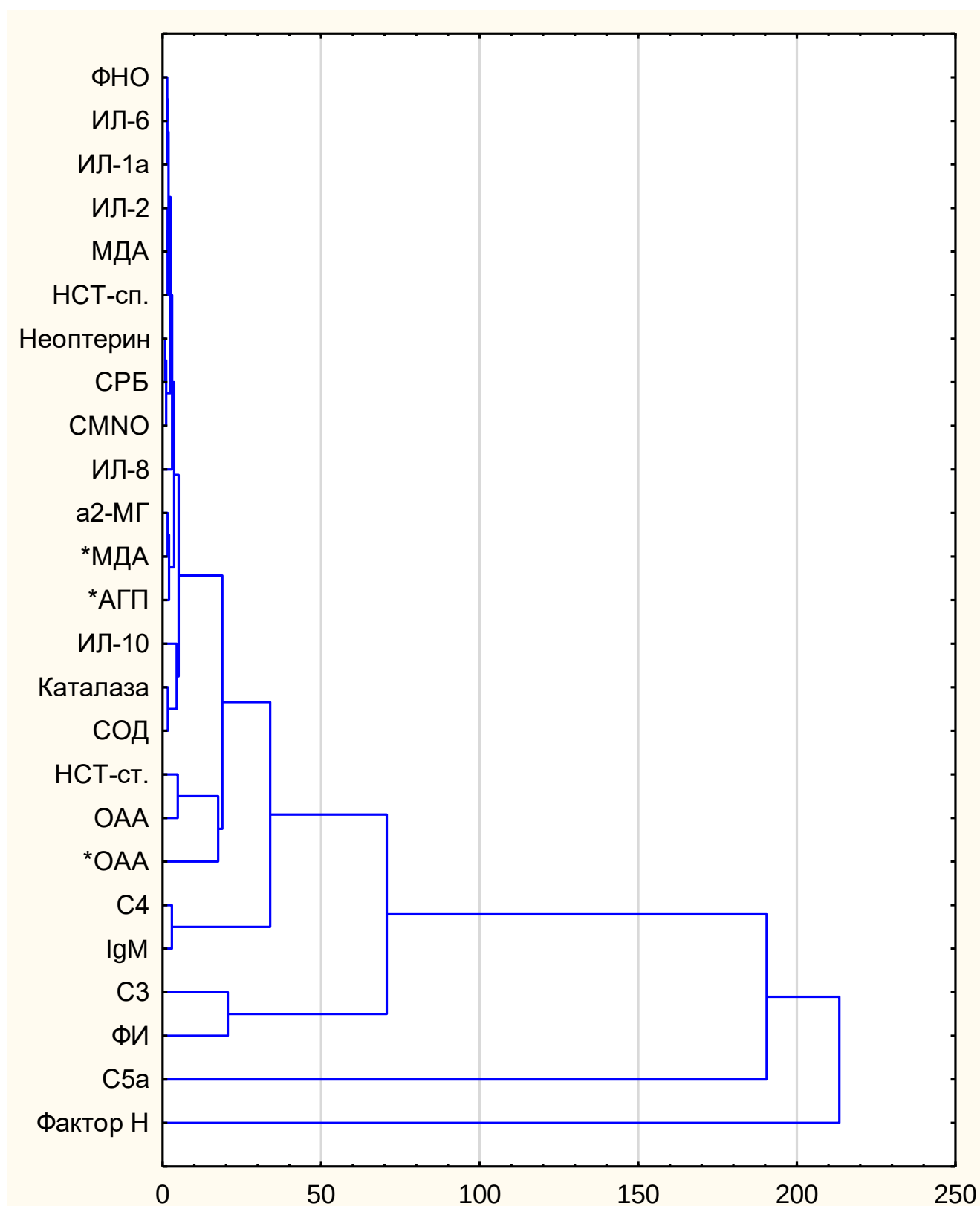


Рисунок 12 – Кластеризация показателей состояния врожденного иммунитета и оксидантного статуса у пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией.

Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней выявила их большее количество при поражении почек в виде ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, чем у больных с ЭАГ и ГМЛЖ и в сочетании с субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, что может свидетельствовать о большей напряженности данных звеньев гомеостаза у данной категории больных.

3.5. Эффективность коррекции иммунных нарушений антигипертензивной фармакотерапией у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и субклиническим поражением органов-мишеней

Эссенциальная артериальная гипертензия является основным фактором риска прогрессирования атеросклероза и ССЗ [178]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет ключевую роль в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии [156]. Помимо сосудосуживающих свойств ангиотензин II вызывает повышение активности симпатической нервной системы, а также стимуляцию секреции альдостерона и высвобождение целого ряда факторов роста, цитокинов, вазопрессина и эндотелина-1 [68, 178].

Эндотелий играет важную роль в регуляции артериального давления (АД) и в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии. Эндотелиальные клетки секретируют ряд биологически активных веществ, регулирующих тонус сосудистой стенки [81]. Факторы, вызывающие сокращение эндотелия, относятся ко второй группе, которая включает несколько сильнодействующих факторов, таких как: эндотелин-1 и ангиотензин II [338].

В течение последних десятилетий препараты, препятствующие РААС, использовались в качестве терапии первой линии артериальной гипертензии. Однако механизмы, лежащие в основе их сложных эффектов, полностью не выяснены. Лекарственные препараты, которые в настоящее время используются в фармакотерапии пациентов с ЭАГ, включают в себя несколько групп препаратов: прямой ингибитор ренина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа и тиазидные диуретики [35, 90, 93]. Если эффективность их использования в терапии пациентов с ЭАГ в коррекции АД широко известна, то иммунокорригирующие и/или иммуномодулирующие эффекты антигипертензивных препаратов вовсе не установлены [7, 76, 78, 80].

В связи с этим данная глава посвящена изучению иммунокорригирующих эффектов комбинаций двухкомпонентной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов мишеней.

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, наблюдается снижение в плазме крови ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с позателями до назначения систематической антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 25). Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ иАПФ и АК приводит к повышению концентрации противовоспалительного цитокина в плазме крови – ИЛ-10 (таблица 25).

Таблица 25 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени			
		ГМЛЖ (n=17)		ГМЛЖ (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК	До лечения	БРА + ТД
	1	2	3	4	5
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	5,5 ^{*1} [5,2; 5,8]	4,3 ^{*1,2} [4,0; 4,7]	5,9 ^{*1} [5,6; 6,2]	5,8 ^{*1} [5,4; 6,4]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	9,1 ^{*1} [8,8; 9,6]	8,2 ^{*1,2} [7,8; 8,8]	9,2 ^{*1} [8,8; 9,5]	8,6 ^{*1} [8,0; 9,1]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	7,6 ^{*1} [7,2; 8,1]	6,7 ^{*1,2} [6,5; 7,0]	7,8 ^{*1} [7,4; 8,2]	7,2 ^{*1} [6,7; 7,5]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,5 ^{*1} [7,9; 8,9]	5,9 ^{*1,2} [5,6; 6,2]	8,7 ^{*1} [8,4; 9,0]	6,3 ^{*1,4} [5,9; 6,7]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	10,2 ^{*1} [9,2; 11,0]	12,6 ^{*1,2} [11,2; 13,4]	10,5 ^{*1} [9,2; 11,1]	9,8 ^{*1} [9,5; 10,4]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	852,3 ^{*1} [812,5; 872,6]	523,6 ^{*1,2} [496,7; 541,1]	856,3 ^{*1} [821,1; 878,3]	636,2 ^{*1,4} [602,1; 662,7]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	3,7 ^{*1} [3,3; 4,1]	2,5 ^{*1,2} [2,3; 2,7]	3,8 ^{*1} [3,4; 4,1]	3,6 ^{*1} [3,4; 3,8]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	2,8 ^{*1} [2,5; 3,0]	1,8 ^{*1,2} [1,6; 2,0]	2,9 ^{*1} [2,7; 3,1]	2,2 ^{*1,4} [2,0; 2,4]

Применение у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА и ТД в отличие от предыдущей схемы фармакотерапии позволило снизить только концентрацию в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-1Ra ИЛ-2, но не до уровня нормы, тогда как на остальные измененные показатели цитокинового звена иммунитета данная антигипертензивная схема терапии не оказывает влияния (таблица 25).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ и АК установлена полная нормализация концентрации в плазме крови C_4 -компонента системы комплемента и $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента, значений НСТ-теста спонтанного, но не до уровня контрольной группы (таблица 26). У данной группы больных на фоне назначения иАПФ и АК еще в большей степени возрастает концентрация регуляторного компонента системы комплемента – фактора Н и в большей степени снижается уровень C_3 -компонента системы комплемента (таблица 26).

Применение у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА и ТД позволило нормализовать концентрацию C_4 -компонента и частично снизить значения НСТ-теста спонтанного, но при этом в большей степени возрастает уровень C_5 -компонента и снизилась концентрация C_3 -компонента системы комплемента (таблица 26).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с бессимптомным атеросклерозом на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, наблюдается частичная коррекция концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , неоптерина и ИЛ-2 по сравнению показателями до назначения систематической антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 27).

Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом иАПФ и АК приводит к более высокому повышению концентрации в плазме крови ФНО и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (таблица 27).

Таблица 26 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени			
		ГМЛЖ (n=17)		ГМЛЖ (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК	До лечения	БРА + ТД
	1	2	3	4	5
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	92,7* ¹ [88,7; 95,3]	81,1* ^{1,2} [76,8; 84,6]	96,7* ¹ [94,6; 98,8]	83,1* ^{1,4} [80,4; 86,1]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	71,1* ¹ [67,3; 72,9]	72,6* ¹ [69,3; 75,1]	74,5* ¹ [72,3; 76,1]	81,2* ¹ [79,2; 84,1]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	47,7* ¹ [45,1; 50,2]	37,6* ² [35,4; 39,2]	49,8* ¹ [46,9; 51,4]	38,7* ⁴ [36,8; 40,3]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	43,5 [39,9; 44,8]	40,1 [38,6; 42,2]	43,9 [41,2; 45,3]	49,2* ^{1,4} [47,2; 52,4]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	90,3* ¹ [85,6; 93,4]	80,2* ^{1,2} [76,2; 94,1]	93,7* ¹ [91,4; 96,2]	91,2* ¹ [88,3; 95,1]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	252,3* ¹ [238,9; 271,4]	302,2* ^{1,2} [286,8; 321,1]	268,8* ¹ [249,3; 280,1]	258,9* ¹ [236,6; 275,4]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	27,5 [25,3; 30,1]	28,3 [26,7; 30,1]	29,2 [28,1; 30,4]	30,3 [29,0; 33,2]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	79,5 [75,6; 83,2]	80,3 [76,6; 84,4]	77,9 [75,6; 80,1]	76,8 [73,2; 79,1]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,9 [7,5; 8,4]	7,8 [7,5; 8,3]	7,9 [7,5; 8,4]	8,0 [7,5; 8,4]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	11,2* ¹ [10,2; 12,1]	8,9* ^{1,2} [8,3; 9,2]	11,1* ¹ [9,8; 12,0]	9,8* ^{1,4} [9,5; 10,4]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	36,6* ¹ [34,3; 38,6]	34,4* ¹ [32,1; 36,4]	37,2* ¹ [35,1; 39,3]	35,2* ¹ [33,6; 38,2]

Таблица 27 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и бессимптомный атеросклероз (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	7,6 ^{*1} [7,2; 8,0]	8,2 ^{*1} [7,8; 8,5]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	9,0 ^{*1} [8,5; 9,4]	6,3 ^{*1,2} [6,0; 6,6]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	8,2 ^{*1} [7,8; 8,5]	7,1 ^{*1} [6,8; 7,5]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	7,7 ^{*1} [7,4; 7,9]	7,2 ^{*1} [6,9; 7,5]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	7,9 ^{*1} [7,6; 8,3]	9,6 ^{*1,2} [9,4; 9,9]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	575,3 ^{*1} [542,1; 602,3]	645,2 ^{*1} [615,2; 668,6]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,1 ^{*1} [3,8; 4,5]	3,2 ^{*1,2} [3,0; 3,5]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	5,7 ^{*1} [5,3; 6,0]	3,8 ^{*1,2} [3,5; 4,1]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК установлена частичная коррекция в плазме крови концентрации С₅, фактора Н, но при этом данная схема фармакотерапии ЭАГ повышает уровень в плазме крови С₁-ингибитора системы комплемента, что не наблюдалось до начала лечения (таблица 28).

Таблица 28 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и бессимптомный атеросклероз (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК
		2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	108,7 [105,3; 113,4]	106,6 [96,8; 102,2]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	84,3 ^{*1} [80,1; 86,7]	79,2 ^{*1} [76,3; 83,4]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	47,8 ^{*1} [45,2; 50,4]	53,6 ^{*1} [50,4; 56,2]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	51,3 ^{*1} [47,6; 53,8]	45,2 ^{*1,2} [40,2; 48,7]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	123,3 ^{*1} [112,4; 132,2]	118,6 ^{*1} [114,5; 123,1]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	102,2 ^{*1} [96,8; 109,7]	152,4 ^{*1,2} [148,7; 162,3]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	28,4 [26,3; 30,2]	34,2 ^{*1,2} [32,8; 36,6]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	79,9 [78,4; 81,1]	80,3 [78,3; 83,7]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,6 [7,2; 7,9]	7,7 [7,5; 8,0]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	9,1 ^{*1} [8,7; 9,5]	10,2 ^{*1} [9,7; 10,7]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	28,3 [26,7; 30,1]	25,6 [24,4; 26,3]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне антигипертензивной терапии, представленной БРА и ТД, наблюдается в плазме крови полная коррекция уровня ИЛ-6 и частичная коррекция концентрации ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra и ИЛ-2 по сравнению с показателями до назначения си-

стематической антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 28). Назначение БРА и ТД данной категории пациентов с ЭАГ и поражением почек приводит к еще большему повышению концентрации в плазме крови ФНО- α (таблица 29).

Таблица 29 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	5,7 ^{*1} [5,4; 6,1]	6,3 ^{*1} [5,9; 6,6]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	6,6 ^{*1} [6,2; 7,0]	5,4 ^{*1,2} [5,0; 5,8]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	6,1 ^{*1} [5,7; 6,3]	5,2 ^{*2} [4,8; 5,7]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,1 ^{*1} [7,6; 8,4]	6,9 ^{*1,2} [6,5; 7,3]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	10,2 ^{*1} [9,6; 10,9]	8,1 ^{*1,2} [7,6; 8,5]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	873,3 ^{*1} [867,3; 902,3]	636,7 ^{*1,2} [620,1; 673,4]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,0 ^{*1} [3,6; 4,7]	3,3 ^{*1} [2,8; 3,7]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	7,8 ^{*1} [7,5; 8,2]	6,1 ^{*1,2} [5,7; 6,5]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА и ТД установлена полная нормализация функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови и частичная коррекция в плазме крови концентрации $C_{5\alpha}$, но при этом данная схема фармако-

терапии ЭАГ снизила уровень в плазме крови C_3 -компонента системы комплемента (таблица 30).

Таблица 30 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД
	1	2	3
C_3	116,2 [110,1; 118,3]	100,2 ^{*1} [96,5; 109,7]	86,2 ^{*1,2} [84,7; 88,6]
$C_{3\alpha}$	65,0 [63,2; 67,8]	71,3 [66,4; 75,2]	66,6 [64,8; 68,6]
C_4	38,8 [36,5; 40,1]	49,6 ^{*1} [46,8; 53,4]	42,1 ^{*2} [40,2; 43,3]
C_5	38,9 [38,2; 40,1]	41,8 [36,8; 44,6]	40,8 [38,2; 42,2]
$C_{5\alpha}$	70,8 [68,2; 72,1]	190,1 ^{*1} [181,1; 201,4]	145,2 ^{*1,2} [132,1; 152,1]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	270,3 ^{*1} [256,6; 291,1]	290,7 ^{*1} [286,6; 302,4]
C_1 - ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	27,8 [25,2; 31,1]	26,3 [25,3; 27,9]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	85,4 [83,1; 88,7]	83,3 [81,1; 86,7]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,8 [7,5; 8,2]	7,7 [7,4; 8,1]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	8,6 ^{*1} [8,1; 9,2]	7,2 ^{*2} [6,8; 7,6]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	31,8 ^{*1} [28,7; 33,1]	26,6 [24,6; 29,9]

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, наблюдается снижение в плазме крови ФНО,

ИЛ-6, ИЛ-1Ra и неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с позателями до назначения систематической антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 31).

Таблица 31 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ (n=16)	
		До лечения	иАПФ + АК
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	6,5 ^{*1} [6,1; 7,0]	5,2 ^{*1,2} [4,8; 5,5]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	10,4 ^{*1} [9,8; 10,8]	9,6 ^{*1} [9,1; 10,2]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	7,7 ^{*1} [7,4; 8,0]	6,8 ^{*1,2} [6,3; 7,2]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	11,6 ^{*1} [10,7; 12,1]	9,1 ^{*1} [8,6; 9,7]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	5,7 ^{*1} [5,2; 6,1]	6,3 ^{*1} [5,9; 6,6]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	660,5 ^{*1} [640,3; 683,4]	456,3 ^{*1,2} [439,8; 472,3]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,1 ^{*1} [3,8; 4,7]	3,2 ^{*1,2} [2,9; 3,5]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	4,0 ^{*1} [3,7; 4,2]	3,5 ^{*1} [3,3; 3,7]

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ и АК установлена частичная нормализация концентрации $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента, $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента, но не до уровня контрольной группы, что не оказало значимого влияния на остальные измененные показатели (таблица 32).

Таблица 32 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ (n=16)	
		До лечения	иАПФ + АК
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	86,8 ^{*1} [83,2; 90,6]	90,1 ^{*1} [88,6; 92,1]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	103,2 ^{*1} [95,8; 109,3]	92,3 ^{*1,2} [89,6; 94,3]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	50,1 ^{*1} [48,7; 54,3]	49,6 ^{*1} [47,8; 51,1]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	43,2 ^{*1} [40,2; 46,6]	42,1 ^{*1} [39,8; 43,8]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	104,3 ^{*1} [96,2; 111,2]	87,8 ^{*1,2} [82,8; 92,1]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	280,4 [253,6; 302,2]	296,6 ^{*1} [275,6; 318,1]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	29,4 [27,7; 32,3]	30,1 [27,6; 33,6]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	72,4 ^{*1} [69,9; 75,3]	71,1 ^{*1} [69,4; 74,2]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,4 [7,1; 7,8]	7,3 [6,8; 7,6]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	11,9 ^{*1} [11,2; 12,8]	10,9 ^{*1} [9,5; 11,4]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	33,1 ^{*1} [31,2; 34,1]	32,3 ^{*1} [29,8; 33,6]

Применение у пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом иАПФ и АК позволило снизить в плазме крови концентрации всех изученных цитокинов, за исключением уровня ФНО, но не до уровня здоровых доноров (таблица 33).

Таблица 33 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и бессимптомный атеросклероз (n=19)	
		До лечения	иАПФ + АК
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	8,4 ^{*1} [8,0; 8,8]	9,2 ^{*1} [8,8; 9,7]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	11,2 ^{*1} [10,6; 11,7]	8,2 ^{*1,2} [7,7; 8,7]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	8,8 ^{*1} [8,4; 9,3]	6,7 ^{*1,2} [6,4; 7,1]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,5 ^{*1} [8,0; 9,1]	7,1 ^{*1,2} [6,4; 7,8]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	7,2 ^{*1} [6,7; 7,6]	5,6 ^{*1,2} [5,4; 6,0]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	1065,0 ^{*1} [987,3; 1123,1]	846,3 ^{*1,2} [816,4; 876,3]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	5,8 ^{*1} [5,5; 6,2]	4,8 ^{*1,2} [4,5; 5,1]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	7,1 ^{*1} [6,8; 7,5]	5,8 ^{*1,2} [5,5; 6,2]

Назначение данной категории больных иАПФ и АК позволило нормализовать концентрацию C₄-компонента системы комплемента и частично корректировать уровень C_{5a}, фактора Н (таблица 34).

У больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией назначение БРА и ТД позволило снизить в плазме крови не до уровня нормы концентрации противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-1Ra и уровень неоптерина и ИЛ-2 (таблица 35).

Таблица 34 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и бессимптомный атеросклероз (n=19)	
		До лечения	иАПФ + АК
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	100,1 [96,4; 106,2]	98,6 [96,5; 100,1]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	128,6 ^{*1} [118,6; 140,2]	108,9 ^{*1} [102,1; 113,5]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	48,6 ^{*1} [45,6; 51,1]	38,7 ^{*2} [35,1; 39,7]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	49,1 ^{*1} [47,6; 52,8]	50,1 ^{*1} [48,7; 53,2]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	157,8 ^{*1} [150,2; 163,3]	127,4 ^{*1,2} [119,6; 131,1]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	149,6 ^{*1} [132,4; 158,4]	174,6 ^{*1,2} [168,8; 193,7]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	25,3 [23,8; 27,1]	26,7 [25,3; 30,4]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	77,3 ^{*1} [75,5; 80,9]	78,2 ^{*1} [75,6; 82,1]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,4 [7,1; 7,9]	7,3 [6,8; 7,6]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	10,4 ^{*1} [9,5; 11,3]	9,8 ^{*1} [9,5; 10,6]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	24,6 [22,8; 26,1]	25,1 [24,3; 27,1]

Таблица 35 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	6,1 ^{*1} [5,7; 6,4]	5,8 [5,5; 6,2]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	6,9 ^{*1} [6,5; 7,3]	5,8 ^{*1} [5,2; 6,2]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	5,1 [4,7; 5,3]	5,5 [5,2; 5,9]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	5,5 [5,2; 5,8]	6,1 ^{*1} [5,8; 6,6]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	12,8 ^{*1} [11,8; 13,5]	7,8 ^{*1,2} [7,5; 8,1]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	723,4 ^{*1} [703,1; 746,2]	426,3 ^{*1,2} [401,1; 446,3]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,2 ^{*1} [3,9; 4,6]	3,5 ^{*1,2} [3,3; 3,8]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	6,9 ^{*1} [6,6; 7,3]	5,1 ^{*1,2} [4,8; 5,4]

Установлено, что у данной категории пациентов назначение БРА и ТД еще больше повышает концентрацию C₄-компонента системы комплемента, частично корректируя концентрацию C_{5a}, не оказывая влияние на остальные измененные показатели активности системы комплемента (таблица 36).

Таблица 36 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, мик- роальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	93,2 ^{*1} [90,8; 96,2]	90,2 ^{*1} [86,3; 93,5]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	58,1 [54,4; 60,3]	60,3 [56,9; 62,8]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	47,2 ^{*1} [45,1; 51,1]	56,8 ^{*1,2} [52,9; 58,7]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	40,3 [38,6; 42,1]	39,7 [38,2; 41,1]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	185,6 ^{*1} [169,9; 192,4]	145,2 ^{*1,2} [129,9; 153,3]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	318,3 ^{*1} [303,3; 324,1]	268,7 ^{*1} [248,7; 293,2]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	24,7 [22,5; 26,1]	26,7 [25,1; 28,4]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	85,6 [81,1; 87,2]	90,2 [86,7; 93,2]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,6 [7,4; 8,0]	7,9 [7,5; 8,5]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	8,4 ^{*1} [7,9; 8,7]	9,0 ^{*1} [8,7; 9,4]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	32,1 ^{*1} [30,1; 34,1]	28,7 ^{*1} [26,3; 30,2]

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенный курс антигипертензивной фармакотерапии не нормализовал большую часть измененных до начала систематической терапии оцениваемых показателей иммунного статуса у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней.

По лабораторной иммунокорректирующей эффективности использование иАПФ и АК более эффективно у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и ГМЛЖ или с субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, а назначение БРА и ТД – у пациентов с поражением почек в виде ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией.

3.6. Показатели иммунного статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при включении в антигипертензивную фармакотерапию цитопротектора

Недавние отчеты ВОЗ показывают, что только 54% пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в 2009–2012 гг. знали (и контролировали) свою артериальную гипертонию [207]. Помимо изменений в диете и образе жизни, антигипертензивные средства, которые, в первую очередь, лечат симптомы, а не причину ЭАГ, были первой линией терапии, но эти подходы эффективны не в полной мере [289]. Это указывает на явную необходимость определения новых стратегий лечения. В главах 3.1-3.4, среди прочего, суммирована роль иммунной системы и, в первую очередь, врожденного иммунитета и воспаления в прогрессировании ЭАГ, степени и видов поражения органов-мишеней. Как уже говорили другие авторы [202], апробирование в этой работе и других клинических исследований иммунодепрессантов, иммуномодуляторов и/или ингибиторов цитокинов, которые могли бы быть использованы в дополнение к антигипертензивной терапии у пациентов с ЭАГ, в настоящее время невозможно по двум причинам:

- данные препараты, вероятно, будут иметь те же нежелательные побочные эффекты, что и иммуносупрессивные методы лечения при других заболеваниях;
- существование федеральных клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» [4], у которых данная группа препаратов не выделена в качестве средств, используемых в лечении ЭАГ.

Целью данной главы является определение эффективности включения дополнительно к антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с ЭАГ цитопротектора – этилметилгидроксипиридина сукцината.

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, дополненной цитопротектором, наблюдается нормализация концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , ИЛ-6 и снижение в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2, но не до уровня контрольной группы (таблица 37).

Таблица 37 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Пока- затели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени			
		ГМЛЖ (n=16)		ГМЛЖ (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор	До лечения	БРА + ТД + цитопротектор
	1	2	3	4	5
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	5,8* ¹ [5,5; 6,1]	4,5* ^{1,2} [4,3; 4,8]	5,6* ¹ [5,4; 5,8]	5,2* ¹ [4,8; 5,5]
ИЛ-1α	4,8 [4,5; 5,1]	9,4* ¹ [9,0; 9,8]	5,0* ² [4,7; 5,3]	9,0* ¹ [8,7; 9,3]	6,1* ^{1,2} [5,8; 6,4]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	7,5* ¹ [7,1; 8,0]	6,2* ² [5,8; 6,4]	7,5* ¹ [7,2; 7,8]	6,0* ² [5,8; 6,3]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,9* ¹ [8,5; 9,4]	5,6* ^{1,2} [5,3; 6,0]	8,4* ¹ [8,0; 8,7]	6,2* ^{1,2} [5,8; 6,5]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	10,1* ¹ [9,7; 10,5]	12,6* ^{1,2} [12,1; 13,4]	10,4* ¹ [10,1; 10,9]	9,2* ¹ [8,8; 9,5]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7;236,2]	889,6* ¹ [863,3;903,4]	352,3* ^{1,2} [339,9;362,1]	894,7* ¹ [879,6;909,6]	463,3* ^{1,2} [452,1;486,7]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,0* ¹ [3,7; 4,2]	2,5* ^{1,2} [2,2; 2,8]	4,1* ¹ [3,8; 4,4]	3,5* ¹ [3,3; 3,8]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	3,0* ¹ [2,8; 3,2]	1,5* ^{1,2} [1,3; 1,7]	2,7* ¹ [2,5; 3,0]	2,3* ¹ [2,1; 2,6]

Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ иАПФ, АК и цитопротектора приводит к повышению концентрации противовоспалительного цитокина в плазме крови – ИЛ-10 (таблица 37).

Применение у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА, ТД и цитопротектора в отличие от предыдущей схемы фармакотерапии позволило нормализовать уровень ИЛ-6 и снизить концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , ИЛ-8 и ИЛ-1Ra, но не до уровня нормы, не оказывая достоверного влияния на другие нарушенные показатели цитокинового звена иммунитета (таблица 37).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ, АК и цитопротектора установлены полная нормализация концентрации в плазме крови C₃, C_{3 α} , C₄-компонента системы комплемента и значений НСТ-стимулированного и повышение концентрации фактора Н выше значений до лечения и частичная коррекция уровня C_{5 α} , НСТ-теста спонтанного, но не до уровня контрольной группы (таблица 38).

Применение у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ БРА, ТД и цитопротектора позволило нормализовать концентрацию C_{3 α} -компонента, частично кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови (значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного) (таблица 38).

У пациентов с ЭАГ 2 степени с бессимптомным атеросклерозом на фоне антигипертензивной терапии, представленной иАПФ и АК, дополненной цитопротектором, наблюдается полная нормализация в плазме крови ИЛ-1 α и ИЛ-6, и частичная коррекция концентрации в плазме крови ФНО, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению позателями до назначения данной фармакотерапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 39).

Таблица 38 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показа- тели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени			
		ГМЛЖ (n=16)		ГМЛЖ (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор	До лечения	иАПФ + ТД + цитопротектор
	1	2	3	4	5
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	101,1* ¹ [98,6; 106,2]	120,3* ² [116,9; 124,3]	98,2* ¹ [96,4; 102,1]	100,3* ¹ [96,8; 105,2]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	72,9* ¹ [70,1; 74,5]	62,8* ² [60,3; 65,4]	76,4* ¹ [72,6; 80,3]	61,1* ² [57,4; 64,2]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	50,6* ¹ [48,6; 52,2]	40,3* ² [38,6; 42,4]	47,1* ¹ [45,1; 50,2]	39,6 [371; 41,6]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	44,8 [42,1; 46,1]	45,6 [42,6; 47,3]	45,7 [42,7; 49,6]	46,7 [43,8; 48,2]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	92,1* ¹ [90,3; 93,1]	80,1* ^{1,2} [78,1; 83,2]	98,8* ¹ [94,6; 101,1]	90,5* ¹ [85,8; 93,2]
Фактор Н	220,2 [218,2;229,4]	271,1* ¹ [252,1;290,1]	326,6* ^{1,2} [309,3;347,1]	264,3* ¹ [250,2;287,6]	304,1* ¹ [295,3;321,1]
C ₁ - ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	28,1 [26,9; 29,3]	29,1 [28,6; 30,4]	27,6 [25,3; 29,4]	30,2 [28,5; 32,1]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	77,5 [75,3; 78,6]	89,9* ² [87,8; 91,2]	78,4 [75,9; 80,5]	80,1 [76,9; 85,4]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,8 [7,5; 8,1]	8,6 [8,3; 9,0]	7,7 [7,3; 7,9]	7,8 [7,5; 8,2]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	10,9* ¹ [9,6; 11,4]	8,6* ^{1,2} [8,4; 8,9]	11,3* ¹ [10,6; 11,7]	9,2* ^{1,2} [8,9; 9,6]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	38,2* ¹ [37,2; 40,2]	25,1* ² [23,8; 27,1]	37,6* ¹ [25,6; 39,5]	30,1* ^{1,2} [28,6; 31,7]

Таблица 39 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и бессимптомный атеросклероз (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	7,5 ^{*1} [7,3; 7,9]	4,5 ^{*1,2} [4,2; 4,8]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	9,2 ^{*1} [8,6; 9,6]	5,1 ^{*2} [4,8; 5,4]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	8,5 ^{*1} [8,2; 8,8]	6,0 ^{*2} [5,7; 6,4]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,0 ^{*1} [7,5; 8,6]	5,9 ^{*1,2} [5,6; 6,3]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	8,2 ^{*1} [7,8; 8,7]	4,5 ^{*1,2} [4,1; 4,8]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	893,4 ^{*1} [876,4; 908,6]	369,6 ^{*1,2} [351,2; 384,2]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,4 ^{*1} [4,2; 4,6]	2,9 ^{*1,2} [2,7; 3,2]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	6,0 ^{*1} [5,7; 6,4]	4,1 ^{*1,2} [3,8; 4,5]

Назначение данной категории пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом иАПФ, АК и цитопротектора приводит к еще большему повышению фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявляется повышением значений ФИ и полной нормализации в плазме крови C_{3a}, C₄, C_{5a}-компонентов системы комплемента и частичной коррекции уровня фактора Н (таблица 40).

Таблица 40 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и бессимптомный атеросклероз (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	111,1 [102,2; 123,1]	112,6 [109,6; 118,4]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	87,7 ^{*1} [84,2; 91,5]	62,7 ^{*2} [58,9; 65,8]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	50,2 ^{*1} [48,5; 52,7]	40,3 ^{*2} [38,4; 43,2]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	53,4 ^{*1} [50,6; 55,8]	42,1 [39,5; 45,7]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	129,4 ^{*1} [126,8; 132,4]	78,9 ^{*2} [76,5; 80,6]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	105,3 ^{*1} [100,2; 107,4]	164,2 ^{*1,2} [152,2; 172,2]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	30,1 [28,2; 31,5]	29,6 [27,5; 31,3]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	81,0 [75,6; 83,2]	80,2 [76,8; 82,8]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,8 [7,5; 8,2]	8,9 ^{*1,2} [8,2; 9,4]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	9,2 ^{*1} [8,8; 9,5]	10,2 ^{*1} [9,6; 10,8]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	27,8 [25,6; 30,2]	29,8 [27,6; 30,5]

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне назначения цитопротектора и антигипертензивной терапии, представленной БРА и ТД, наблюдается в плазме крови полная нормализация концентрации ФНО и ИЛ-1 α и частичная коррекция концентрации ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 по сравнению с позателями до назначения систематической антигипертензивной терапии, но не до уровня контрольной группы (таблица 41).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА, ТД и цитопротектора установлена полная нормализация уровня C₃-компонента системы комплемента и фактора Н и частичная нормализация концентрации C_{5 α} (таблица 42).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне фармакотерапии, представленной иАПФ, АК и цитопротектором, наблюдается в плазме крови снижение до уровня контрольной группы концентрации ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-8, при этом не до уровня контроля концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2 (таблица 43).

У пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ на фоне приема иАПФ, АК и цитопротектора установлена полная нормализация уровня ФМА нейтрофилов периферической крови, что проявляется нормализацией ФИ, НСТ-сп., НСТ-ст. и частичной нормализацией концентрации C_{3 α} -компонента системы комплемента, но не до уровня контрольной группы, но повышается при этом концентрацию фактора Н (таблица 44).

У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение иАПФ, АК и цитопротектора позволило снизить до контрольных значений концентрацию в плазме крови ИЛ-1 α и концентрацию остальных изученных цитокинов, но не до уровня контрольной группы (таблица 45).

Таблица 41 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД + цитопротектор
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	5,5 ^{*1} [5,2; 8,7]	3,6 ^{*2} [3,4; 3,9]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	6,4 ^{*1} [6,0; 6,7]	5,1 ^{*2} [4,8; 5,4]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	6,1 ^{*1} [5,8; 6,4]	5,9 [5,6; 6,2]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	8,7 ^{*1} [8,4; 9,1]	5,9 ^{*1,2} [5,6; 6,3]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	9,6 ^{*1} [9,1; 10,4]	5,6 ^{*1,2} [5,1; 5,9]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	857,5 ^{*1} [840,2; 875,6]	456,2 ^{*1,2} [435,6; 482,1]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	3,6 ^{*1} [3,3; 3,9]	2,9 ^{*1,2} [2,5; 3,3]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	7,6 ^{*1} [7,2; 8,1]	2,7 ^{*1,2} [2,4; 3,1]

Таблица 42 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=18)	
		До лечения	БРА + ТД + цитопротектор
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	96,4 ^{*1} [93,2; 98,7]	111,3 ^{*2} [109,2; 115,4]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	72,9 [68,9; 74,5]	64,2 [60,1; 65,9]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	48,2 ^{*1} [45,5; 51,2]	40,6 [38,2; 42,4]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	44,0 [42,6; 45,7]	45,5 [42,6; 47,1]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	189,1 ^{*1} [169,3; 201,2]	100,2 ^{*1,2} [96,3; 105,4]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	260,1 ^{*1} [252,3; 276,4]	234,1 ^{*2} [224,5; 240,5]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	29,0 [28,0; 30,2]	30,2 [28,6; 31,8]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	86,4 [82,5; 88,6]	82,2 [80,1; 85,4]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	8,0 [7,5; 8,4]	8,6 [8,2; 9,1]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	8,8 ^{*1} [8,1; 9,4]	9,0 ^{*1} [8,6; 9,4]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	32,4 ^{*1} [28,6; 35,4]	33,1 ^{*1} [30,8; 34,5]

Таблица 43 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	7,1 ^{*1} [6,6; 7,3]	5,8 ^{*1,2} [5,5; 6,0]
ИЛ-1α	4,8 [4,5; 5,1]	10,0 ^{*1} [9,2; 10,4]	5,2 ^{*2} [4,7; 5,5]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	7,9 ^{*1} [7,5; 8,5]	6,6 ^{*1,2} [6,4; 6,9]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	9,6 ^{*1} [9,2; 9,9]	5,0 ^{*2} [4,7; 5,3]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	5,9 ^{*1} [5,5; 6,3]	3,8 ^{*1,2} [3,5; 4,0]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	644,1 ^{*1} [623,5; 667,1]	457,7 ^{*1,2} [438,7; 472,5]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,3 ^{*1} [4,1; 4,5]	3,8 ^{*1} [3,5; 4,0]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	3,8 ^{*1} [3,5; 4,1]	2,9 ^{*1,2} [2,7; 3,2]

Таблица 44 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ (n=17)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	84,4 ^{*1} [81,1; 86,7]	90,8 ^{*1} [85,4; 93,4]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	101,0 ^{*1} [95,5; 107,4]	80,2 ^{*1,2} [76,2; 83,4]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	48,9 ^{*1} [45,3; 50,4]	47,7 [45,3; 50,2]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	50,0 ^{*1} [47,6; 53,2]	45,8 [42,1; 47,6]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	100,3 ^{*1} [96,4; 107,6]	89,3 ^{*1} [85,6; 92,4]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	270,0 [263,4; 274,1]	286,6 ^{*1} [274,5; 301,2]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	30,8 [28,6; 31,7]	29,7 [27,6; 30,6]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	74,0 ^{*1} [71,6; 76,9]	80,6 ^{*2} [76,5; 84,7]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,8 [7,2; 8,4]	7,5 [7,1; 8,0]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	13,3 ^{*1} [12,6; 14,8]	8,5 ^{*2} [8,1; 9,0]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	31,9 ^{*1} [30,1; 33,1]	26,2 ^{*2} [25,2; 27,4]

Таблица 45 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и бессимптомный атеросклероз (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
		2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	8,8 ^{*1} [8,4; 9,2]	5,8 ^{*1,2} [5,5; 6,1]
ИЛ-1 α	4,8 [4,5; 5,1]	10,0 ^{*1} [9,5; 10,6]	5,0 ^{*2} [4,7; 5,4]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	8,4 ^{*1} [7,8; 8,9]	7,2 ^{*1,2} [6,7; 7,6]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	9,3 ^{*1} [8,7; 9,7]	5,9 ^{*1,2} [5,5; 6,3]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	7,6 ^{*1} [7,2; 8,0]	4,7 ^{*1,2} [4,5; 5,0]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	939,3 ^{*1} [918,6; 953,1]	357,3 ^{*1,2} [342,8; 371,2]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	6,0 ^{*1} [5,7; 6,4]	4,1 ^{*1,2} [3,7; 4,4]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	7,5 ^{*1} [7,1; 7,9]	3,8 ^{*1,2} [3,5; 4,1]

У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение цитопротектора дополнительно к иАПФ и АК позволило нормализовать концентрации в плазме крови C₄, C_{5 α} , фактора Н, ФИ и НСТ-теста спонтанного и частично корректировать концентрации C_{3 α} -компонентов системы комплемента (таблица 46).

Таблица 46 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и бессимптомный атеросклероз (n=18)	
		До лечения	иАПФ + АК + цитопротектор
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	96,5 [92,6; 100,2]	99,6 [97,5; 103,4]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	144,6 ^{*1} [132,4; 157,5]	82,4 ^{*1,2} [79,6; 83,8]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	52,2 ^{*1} [48,6; 55,2]	40,2 ^{*2} [38,6; 42,7]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	46,1 ^{*1} [43,2; 47,2]	42,2 [40,8; 43,7]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	154,8 ^{*1} [146,5; 160,2]	85,6 ^{*2} [82,6; 88,7]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	155,0 ^{*1} [150,2; 163,2]	235,1 ^{*2} [225,6; 247,1]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	27,3 [25,6; 29,1]	30,3 [28,6; 31,7]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	73,9 ^{*1} [70,6; 75,2]	77,7 ^{*2} [74,6; 80,6]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	7,6 [7,1; 8,2]	7,5 [7,1; 8,2]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	10,0 ^{*1} [9,2; 10,7]	8,0 ^{*2} [7,5; 8,5]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	26,6 [24,6; 28,1]	25,1 [23,8; 26,4]

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА, ТД и цитопротектора установлена частичная нормализация уровня ФНО, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2, но не до уровня контрольной группы (таблица 47).

У данной категории пациентов назначение БРА, ТД и цитопротектора нормализует уровень в плазме крови C₄-компонента системы комплемента и значение НСТ-теста спонтанного, снижая при этом не до уровня нормы C_{5a}-компонента системы комплемента и фактор Н (таблица 48).

Таблица 47 – Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=17)	
		До лечения	БРА + ТД + цитопротектор
	1	2	3
ФНО	3,4 [3,1; 3,7]	6,3 ^{*1} [6,0; 6,7]	5,1 ^{*1,2} [4,7; 5,4]
ИЛ-1α	4,8 [4,5; 5,1]	6,5 ^{*1} [6,1; 6,8]	6,2 ^{*1} [5,9; 6,5]
ИЛ-6	5,7 [5,5; 6,0]	5,5 [5,1; 5,8]	5,5 [5,1; 5,7]
ИЛ-8	4,6 [4,4; 4,8]	4,9 [4,6; 5,3]	5,0 [4,7; 5,4]
ИЛ-10	0,9 [0,8; 1,0]	11,8 ^{*1} [11,1; 13,1]	5,6 ^{*1,2} [5,1; 6,2]
ИЛ-1Ra	220,1 [211,7; 236,2]	769,2 ^{*1} [747,2; 781,6]	365,5 ^{*1,2} [351,5; 374,6]
Неоптерин	1,5 [1,4; 1,7]	4,4 ^{*1} [4,1; 4,8]	3,1 ^{*1,2} [2,8; 3,3]
ИЛ-2	0,9 [0,8; 1,1]	7,3 ^{*1} [6,9; 7,5]	2,5 ^{*1,2} [2,2; 2,8]

Таблица 48 – Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП) на фоне антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором (Ме [P25; P75]).

Показатели	Здоровые доноры (n=24)	ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=17)	
		До лечения	БРА + ТД + цитопротектор
	1	2	3
C ₃	116,2 [110,1; 118,3]	90,4 ^{*1} [87,9; 93,4]	92,2 ^{*1} [90,1; 95,2]
C _{3α}	65,0 [63,2; 67,8]	55,1 [53,7; 58,2]	63,3 [61,1; 67,2]
C ₄	38,8 [36,5; 40,1]	49,4 ^{*1} [47,5; 53,1]	39,6 ^{*2} [37,5; 42,1]
C ₅	38,9 [38,2; 40,1]	42,1 [40,3; 45,2]	40,2 [37,9; 42,1]
C _{5α}	70,8 [68,2; 72,1]	195,6 ^{*1} [189,6; 206,2]	93,3 ^{*1,2} [90,6; 96,4]
Фактор Н	220,2 [218,2; 229,4]	323,9 ^{*1} [308,5; 337,4]	263,9 ^{*1,2} [252,3; 281,4]
C ₁ -ингибитор	28,8 [27,6; 29,8]	26,1 [25,3; 27,8]	27,4 [25,4; 29,4]
ФИ	81,5 [79,2; 84,3]	83,6 [82,2; 85,7]	85,5 [82,9; 88,9]
ФЧ	7,8 [7,4; 8,1]	8,0 [7,6; 8,3]	8,2 [7,6; 8,8]
НСТ-сп.	7,2 [7,1; 8,0]	8,6 ^{*1} [8,1; 9,2]	7,7 ^{*2} [7,4; 8,1]
НСТ-ст.	24,9 [22,8; 26,1]	30,5 ^{*1} [28,5; 32,1]	26,6 [24,7; 28,4]

Таким образом, по лабораторной эффективности (иммунокорректирующей) у больных ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней дополнительное к антигипертензивной терапии назначение цитопротектора (этилметилгидроксид-)

пиридина сукцината) позволило более эффективно корректировать нарушенные показатели иммунного статуса у пациентов при поражении сосудов (субклинический атеросклероз) и почек (ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурия) по сравнению с преимущественным поражением сердца (ГМЛЖ).

3.7. Суммарная оценка клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией при использовании схем лечения, включающих антигипертензивную фармакотерапию и цитопротектор

Для оценки клинического состояния пациентов с ЭАГ при использовании схем лечения, включающих антигипертензивную фармакотерапию и цитопротектор, нами проводился суточный мониторинг АД. Так, суточное (дневное и ночное) ССАД у больных ЭАГ 2 степени существенно превысило норму во всех группах (таблица 49) и составило от $164,8 \pm 4,6$ мм рт. ст. у больных ХБП I–III стадий, микроальбуминурией до $169,8 \pm 5,8$ мм рт. ст. у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, дневного – от $168,2 \pm 12,8$ мм рт. ст. у пациентов с ХБП I–III стадий, микроальбуминурией до $171,1 \pm 14,2$ мм рт. ст. у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, ночного – от $142,4 \pm 12,2$ мм рт. ст. у больных с ГМЛЖ до $156,6 \pm 11,8$ мм рт. ст. у пациентов с бессимптомным атеросклерозом (таблица 49). Группы пациентов с ГМЛЖ, бессимптомным атеросклерозом и ХБП I–III стадий, микроальбуминурией не имели отличий по уровню суточного ССАД до начала систематической антигипертензивной фармакотерапии (таблица 49).

Уровень СДАД за сутки, как и показатель ССАД, превысил значения здоровых пациентов во всех группах больных. Суточное СДАД изменялось от $94,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. до $97,1 \pm 2,2$ мм рт. ст., дневное – от $101,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. до $103,6 \pm 10,1$ мм рт. ст., ночное – от $89,6 \pm 7,8$ мм рт. ст. до $92,7 \pm 8,5$ мм рт. ст. Существенных отличий в исследуемых группах пациентов с ЭАГ по значениям уровня суточного СДАД установлено не было (таблица 49).

Рассматриваемые группы пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ, бессимптомным атеросклерозом или ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до начала лечения не имели отличий по уровню как максимального САД, так и максимального ДАД (таблица 49). Их средний уровень составил от $187,5 \pm 17,2$ мм рт. ст. до $192,9 \pm 17,6$ мм рт. ст., максимального ДАД от $123,0 \pm 11,2$ мм рт. ст. до $129,5 \pm 11,1$ мм рт. ст. (таблица 49).

Таблица 49 – Анализ параметров СМАД у пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов мишеней до начала лечения ($M \pm m$).

Показатели	Группы больных ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов мишеней		
	ГМЛЖ (n=68)	Бессимптомный атеросклероз (n=35)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=36)
Суточные			
ССАД	167,7 $\pm$ 5,3	169,8 $\pm$ 5,8	164,8 $\pm$ 4,6
СДАД	94,6 $\pm$ 1,9	97,1 $\pm$ 2,2	96,2 $\pm$ 2,5
ИВСАД	88,5 $\pm$ 7,6	88,9 $\pm$ 7,5	85,0 $\pm$ 7,6
ИВДАД	85,4 $\pm$ 6,5	83,3 $\pm$ 7,6	81,3 $\pm$ 7,5
ИПСАД	25,9 $\pm$ 2,2	27,5 $\pm$ 2,5	25,6 $\pm$ 2,1
ИПДАД	18,9 $\pm$ 1,5	19,8 $\pm$ 1,5	17,5 $\pm$ 1,5
Максимальное САД	187,5 $\pm$ 17,4	192,9 $\pm$ 17,6	187,6 $\pm$ 17,2
Максимальное ДАД	123,0 $\pm$ 11,2	129,5 $\pm$ 11,1	123,8 $\pm$ 11,4
Дневные			
ССАД	169,4 $\pm$ 12,5	171,1 $\pm$ 14,2	168,2 $\pm$ 12,8
СДАД	102,7 $\pm$ 8,9	103,6 $\pm$ 10,1	101,2 $\pm$ 9,4
ИВСАД	89,5 $\pm$ 7,5	89,0 $\pm$ 7,8	86,8 $\pm$ 7,8
ИВДАД	86,4 $\pm$ 7,1	85,1 $\pm$ 7,9	84,0 $\pm$ 8,1
ИПСАД	24,2 $\pm$ 2,2	25,6 $\pm$ 2,2	24,5 $\pm$ 2,1
ИПДАД	18,3 $\pm$ 1,7	18,9 $\pm$ 1,7	16,7 $\pm$ 1,2
Ночные			
ССАД	142,4 $\pm$ 12,2	156,6 $\pm$ 11,8	151,0 $\pm$ 12,4
СДАД	91,7 $\pm$ 8,6	92,7 $\pm$ 8,5	89,6 $\pm$ 7,8
ИВСАД	90,7 $\pm$ 8,4	92,0 $\pm$ 8,9	86,9 $\pm$ 8,2
ИВДАД	88,9 $\pm$ 8,3	86,9 $\pm$ 7,8	81,8 $\pm$ 7,5
ИПСАД	29,3 $\pm$ 2,5	31,1 $\pm$ 2,8	28,2 $\pm$ 2,6
ИПДАД	20,0 $\pm$ 1,7	21,2 $\pm$ 2,0	18,8 $\pm$ 1,7

Средние значения индексов времени во всех группах больных ЭАГ 2 степени были выше нормы. Суточный ИВСАД изменялся от $85,0 \pm 7,6\%$ до $88,9 \pm 7,5\%$, дневной – от $86,8 \pm 7,8\%$ до $89,5 \pm 7,5\%$, ночной – от $86,9 \pm 8,2\%$ до $92,0 \pm 8,9\%$ (таблица 49). Уровень суточного ИВДАД составил – $81,3 \pm 7,5\%$ – $85,4 \pm 6,5\%$, дневного – $84,0 \pm 8,1\%$ – $86,4 \pm 7,1\%$, ночного – $81,8 \pm 7,5\%$ – $88,9 \pm 8,3\%$ (таблица 49). Исследуемые группы пациентов не имели отличий по средним величинам ИВСАД и ИВДАД в зависимости от пораженного органа-мишени (таблица 49).

Все группы пациентов с ЭАГ 2 степени по значениям суточных ИПСАД и ИПДАД до начала фармакотерапии не имели отличий (таблица 49). Суточный ИПСАД составлял от $25,9 \pm 2,2$ мм рт. ст. до $27,5 \pm 2,5$ мм рт. ст., дневной – от $24,2 \pm 2,2$ мм рт. ст. до $25,6 \pm 2,2$ мм рт. ст., ночной – от $28,2 \pm 2,6$ мм рт. ст. до $31,1 \pm 2,8$ мм рт. ст. Средние значения ИПДАД были, соответственно, суточные – $17,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. – $19,8 \pm 1,5$ мм рт. ст., дневные – $16,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. – $18,9 \pm 1,7$ мм рт. ст., ночные – $18,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. – $21,2 \pm 2,0$ мм рт. ст. (таблица 49).

Уровень дневного и ночного ССАД у больных ЭАГ 3 степени превышал не только норму во всех группах, но и значение суточного ССАД у предыдущей группы (таблица 50). У больных ЭАГ 3 степени он составлял от $188,5 \pm 5,1$ мм рт. ст., у больных ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до $189,8 \pm 6,4$ мм рт. ст., у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, дневной – от $173,6 \pm 16,2$ мм рт. ст., у пациентов с ГМЛЖ до $175,3 \pm 16,7$ мм рт. ст. у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, ночной – от $190,6 \pm 15,4$ мм рт. ст. у больных с бессимптомным атеросклерозом до $198,1 \pm 14,6$ мм рт. ст. у пациентов с ГМЛЖ (таблица 50). Группы пациентов с ГМЛЖ, бессимптомным атеросклерозом и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией не имели отличий по уровню суточного, дневного и ночного, ССАД до начала систематической антигипертензивной фармакотерапии (таблица 50).

Таблица 50 – Анализ параметров СМАД у пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов мишеней до начала лечения ($M \pm m$).

Показатели	Группы больных ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов мишеней		
	ГМЛЖ (n=33)	Бессимптомный атеросклероз (n=37)	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия (n=35)
Суточные			
ССАД	189,7 $\pm$ 5,3	189,8 $\pm$ 6,4	188,5 $\pm$ 5,1
СДАД	114,5 $\pm$ 2,2	113,8 $\pm$ 2,4	115,1 $\pm$ 2,7
ИВСАД	89,1 $\pm$ 6,2	89,8 $\pm$ 7,6	86,7 $\pm$ 7,2
ИВДАД	87,1 $\pm$ 8,6	84,4 $\pm$ 7,4	82,8 $\pm$ 7,1
ИПСАД	26,2 $\pm$ 3,1	28,3 $\pm$ 2,1	26,1 $\pm$ 2,1
ИПДАД	19,2 $\pm$ 1,6	19,1 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 1,5
Максимальное САД	208,2 $\pm$ 18,7	214,2 $\pm$ 19,4	208,3 $\pm$ 18,1
Максимальное ДАД	136,6 $\pm$ 12,4	143,7 $\pm$ 12,5	137,4 $\pm$ 11,7
Дневные			
ССАД	173,6 $\pm$ 16,2	175,3 $\pm$ 16,7	173,7 $\pm$ 16,7
СДАД	114,0 $\pm$ 9,8	115,0 $\pm$ 11,5	112,3 $\pm$ 10,6
ИВСАД	88,4 $\pm$ 7,5	91,1 $\pm$ 7,9	87,8 $\pm$ 7,5
ИВДАД	88,1 $\pm$ 7,6	86,3 $\pm$ 7,5	84,5 $\pm$ 7,1
ИПСАД	26,3 $\pm$ 2,1	27,1 $\pm$ 2,1	25,9 $\pm$ 2,1
ИПДАД	19,1 $\pm$ 1,4	19,2 $\pm$ 2,0	17,9 $\pm$ 1,1
Ночные			
ССАД	198,1 $\pm$ 14,6	190,6 $\pm$ 15,4	196,5 $\pm$ 12,1
СДАД	101,8 $\pm$ 9,7	102,9 $\pm$ 9,8	99,4 $\pm$ 8,7
ИВСАД	91,4 $\pm$ 8,6	93,1 $\pm$ 8,6	88,1 $\pm$ 7,7
ИВДАД	89,3 $\pm$ 7,6	87,4 $\pm$ 4,7	83,2 $\pm$ 7,6
ИПСАД	28,8 $\pm$ 3,0	32,2 $\pm$ 2,9	27,8 $\pm$ 2,4
ИПДАД	22,2 $\pm$ 1,8	22,1 $\pm$ 2,1	19,5 $\pm$ 1,5

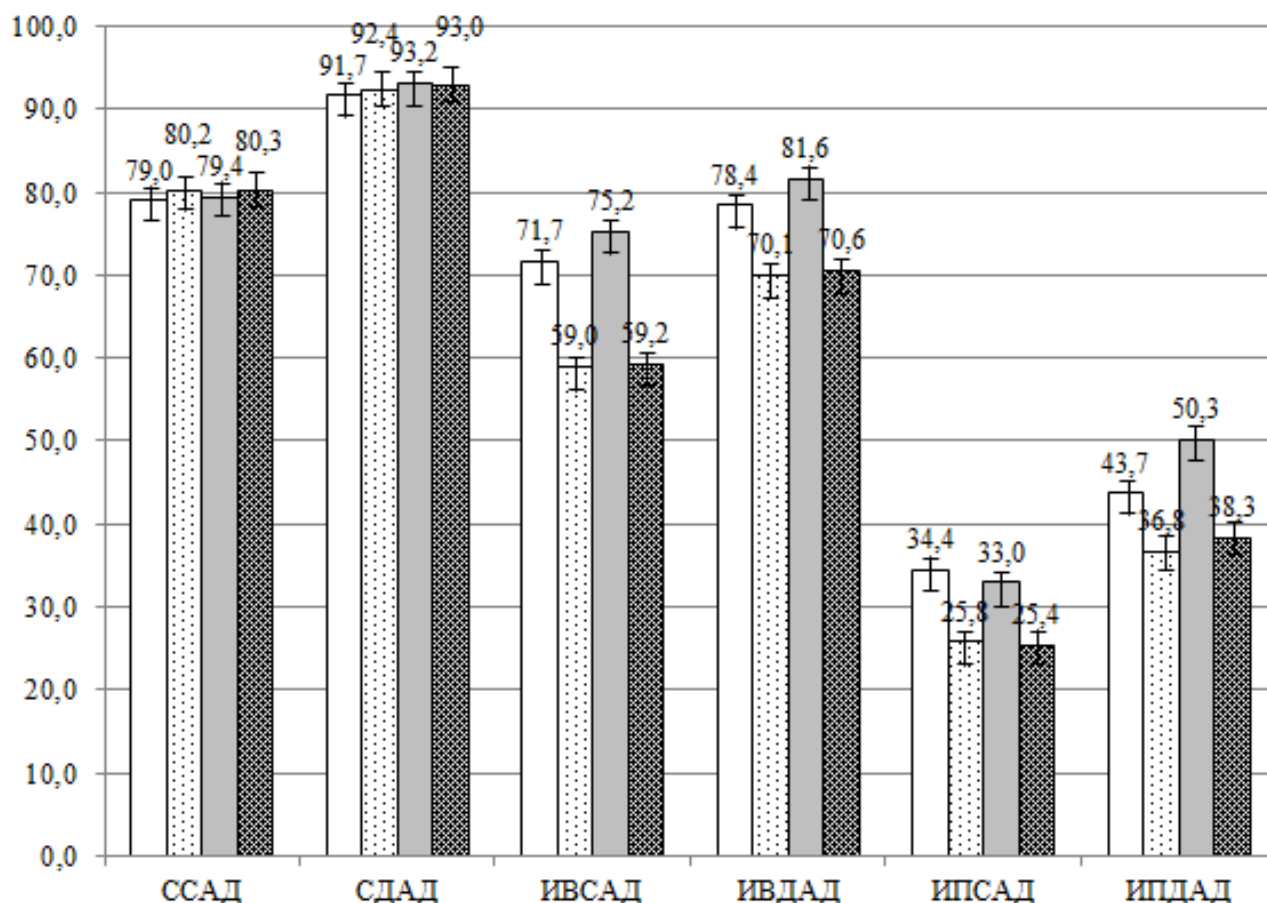
Уровень СДАД за сутки, в дневное и ночное время, как и показатель ССАД, превышал значения здоровых пациентов во всех группах больных ЭАГ 3 степени. Суточное СДАД изменялось от $113,8 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $115,1 \pm 2,7$ мм рт. ст., дневное – от $112,3 \pm 10,6$ мм рт. ст. до $115,0 \pm 11,5$ мм рт. ст., ночное – от $99,4 \pm 8,7$ мм рт. ст. до $102,9 \pm 9,8$ мм рт. ст. (таблица 50). Существенных отличий исследуемых групп пациентов с ЭАГ 3 степени по значениям уровня суточного СДАД установлено не было (таблица 50).

Рассматриваемые группы пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ, бессимптомным атеросклерозом или ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до начала лечения не имели отличий по уровню как максимального САД, так и максимального ДАД (таблица 50). Средний уровень максимального САД составлял от $208,2 \pm 18,7$ мм рт. ст. до $214,2 \pm 19,4$ мм рт. ст., максимального ДАД от $136,6 \pm 12,4$ мм рт. ст. до $143,7 \pm 12,5$ мм рт. ст. (таблица 50).

Средние значения индексов времени во всех группах больных ЭАГ 3 степени были выше нормы (таблица 50). Суточный уровень ИВСАД изменялся от $86,7 \pm 7,2\%$ до $89,8 \pm 7,6\%$, дневной – от $87,8 \pm 7,5\%$ до $91,1 \pm 7,9\%$, ночной – от $88,1 \pm 7,7\%$ до $93,1 \pm 8,6\%$ (таблица 50). Уровень суточного ИВДАД составлял – $82,8 \pm 7,1\%$ – $87,1 \pm 8,6\%$, дневной – $84,5 \pm 7,1\%$ – $88,1 \pm 7,6\%$, ночной – $83,2 \pm 7,6\%$ – $89,3 \pm 7,6\%$ (таблица 50). Исследуемые группы больных ЭАГ 3 степени не имели отличий по средним величинам ИВСАД и ИВДАД в зависимости пораженного органа-мишени (таблица 50).

Группы пациентов с ЭАГ 3 степени по значениям суточных (дневных и ночных) ИПСАД и ИПДАД до начала фармакотерапии не имели значимых отличий (таблица 50). Уровень ИПСАД составил от $26,1 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $28,3 \pm 2,1$ мм рт. ст., дневной – от $25,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $27,1 \pm 2,1$ мм рт. ст., ночной – от $27,8 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $32,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. Средние значения ИПДАД были, соответственно, суточные – $18,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. – $19,2 \pm 1,6$ мм рт. ст., дневные – $17,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. – $19,2 \pm 2,0$ мм рт. ст., ночные – $19,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. – $22,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. (таблица 50).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии снижается до 79,0–80,3% и 91,7–93,2%, соответственно, от уровня до начала систематического лечения уже через 1 месяц после начала терапии (рисунок 13).



Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ и АК (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ, АК и цитопротектором (2 группа);
3 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА и ТД (3 группа);
4 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА, ТД и цитопротектором (4 группа);

Рисунок 13 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 71,7–75,2% и 78,4–81,6%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получав-

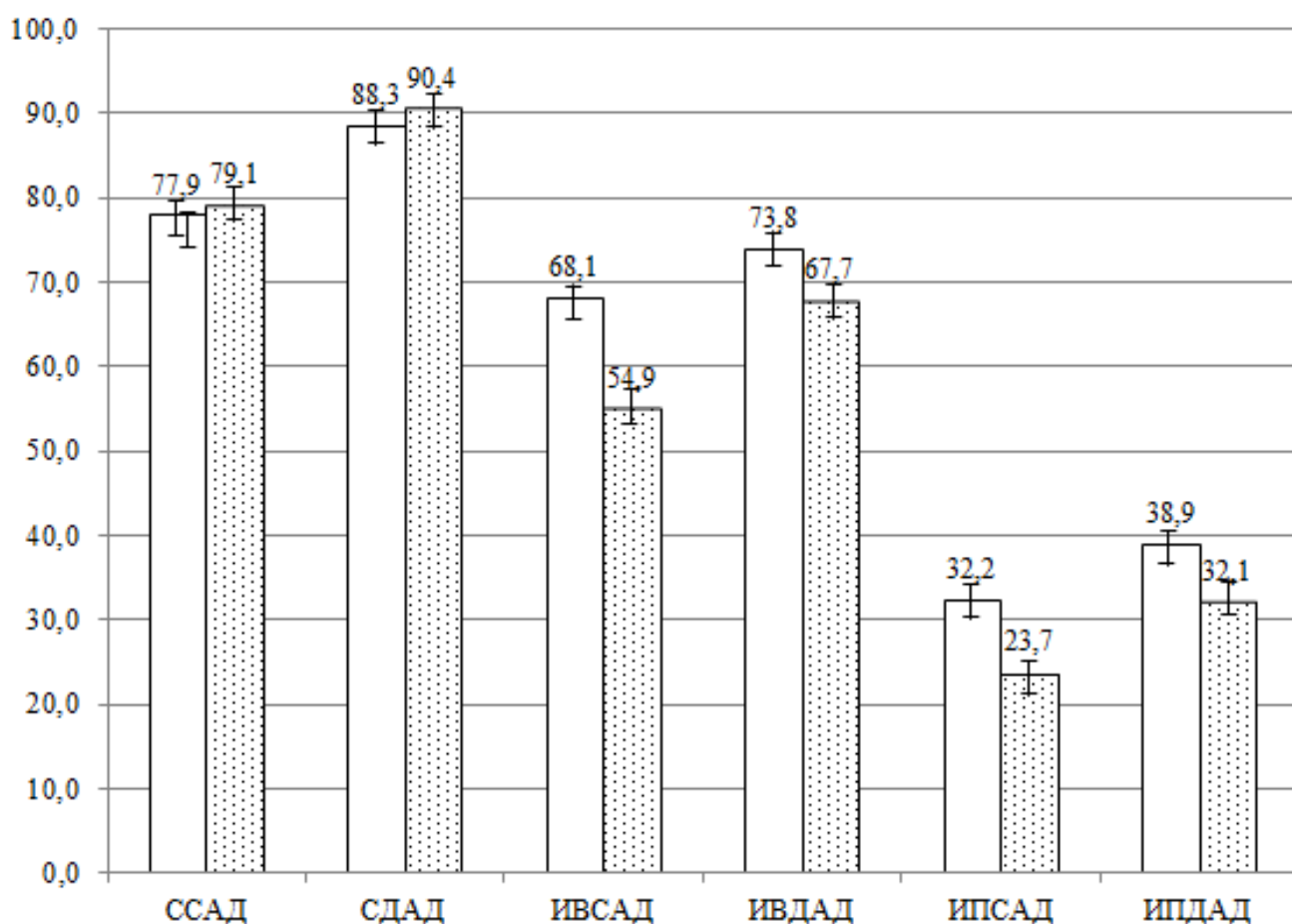
ших дополнительно цитопротектора, значения ИВСАД и ИВДАД снизились до 59,0–59,2% и 70,1–70,6%, что существенно ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 13).

Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии снижался до 34,4–33,0% и 43,7–50,3%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИПСАД и ИПДАД снижались до 25,4–25,8% и 36,8–38,3%, что ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 13).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК уже через 1 мес. после начала терапии снижается до 77,9% и 88,9%, соответственно, от уровня до начала систематического лечения (рисунок 14).

Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 68,1% и 73,8%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор значения ИВСАД и ИВДАД снижались до 54,9% и 67,7%, при этом уровень ИВСАД ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 14).

Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК снижается до 32,2% и 38,9%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИПСАД и ИПДАД снизились до 23,7% и 32,1%, соответственно (рисунок 14).



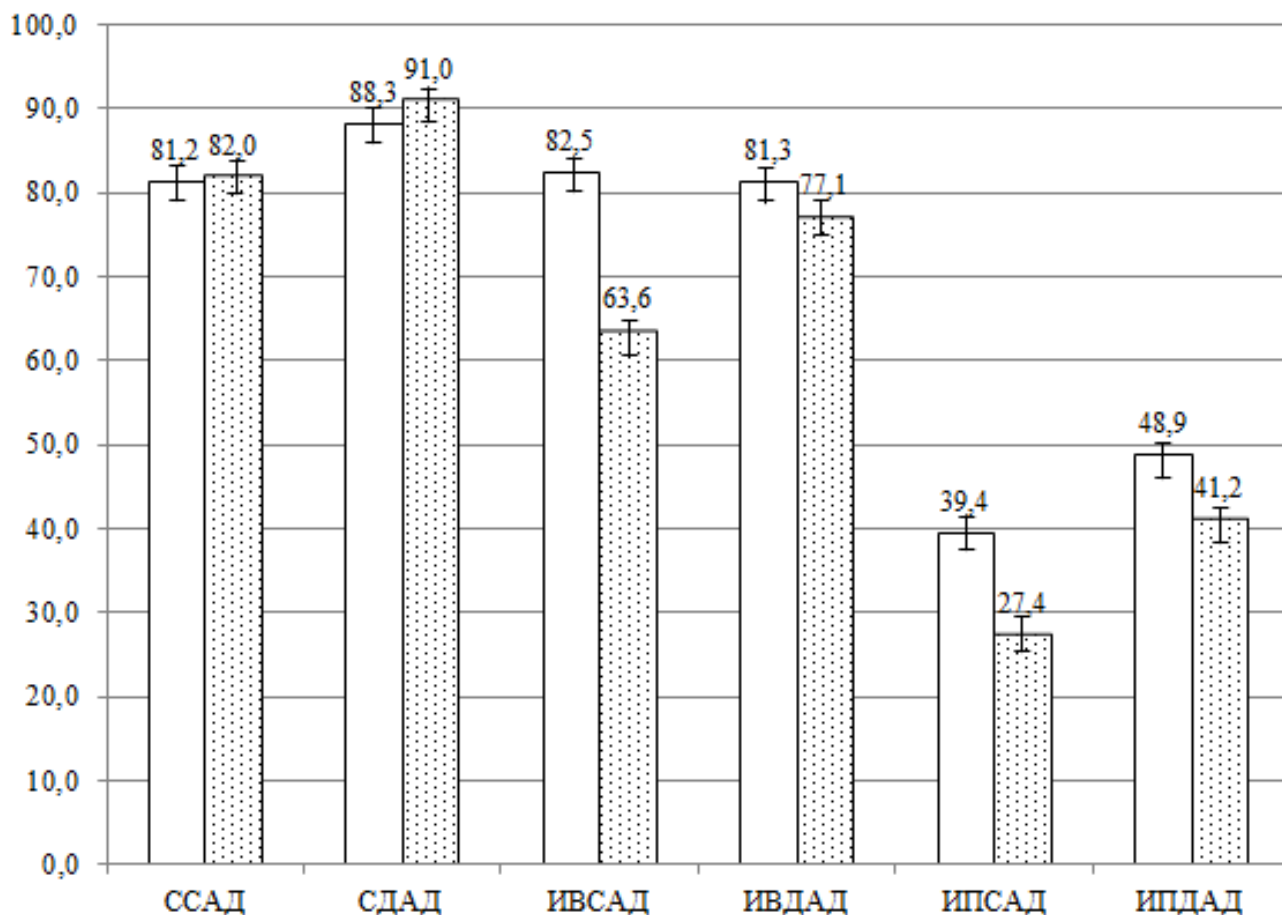
Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ и АК (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ, АК и цитопротектором (2 группа).

Рисунок 14 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БПА и ТД уже через 1 мес. после начала терапии снижается до 81,2% и 88,3%, от уровня до начала систематического лечения (рисунок 15).

Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 82,5% и 81,3%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИВСАД и

ИВДАД снижались до 63,6% и 77,1%, при этом уровень ИВСАД ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 15).

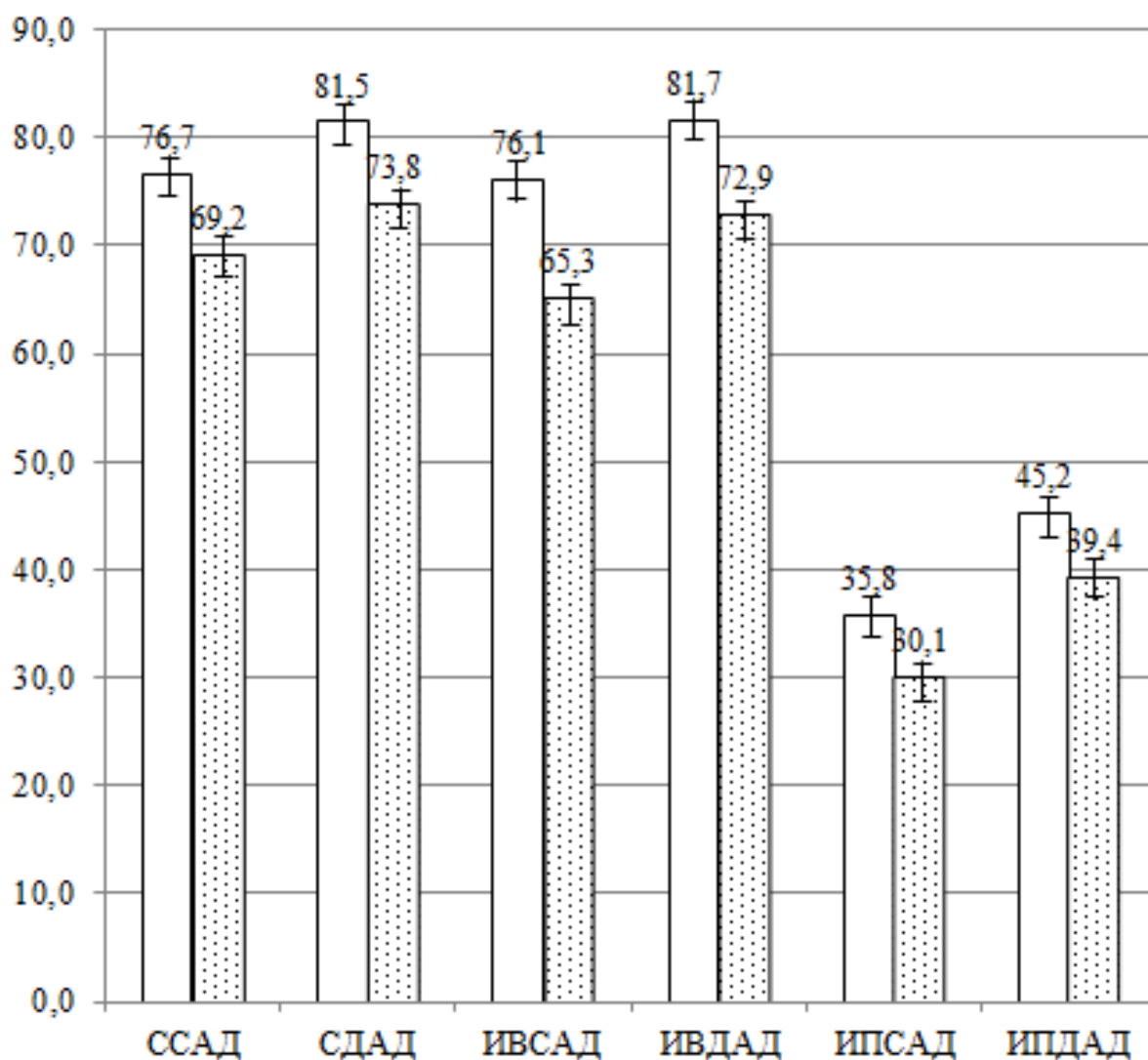


Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА и ТД (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА, ТД и цитопротектором (2 группа).

Рисунок 15 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП I–III стадий, микроальбуминурия) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 2 степени и ХБП 3 стадии на фоне приема БРА и ТД снижается до 39,4% и 48,9% от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИПСАД и ИПДАД снижались до 27,4% и 41,2%. Значения ИПСАД ниже группы больных, не получавших дополнительно цитопротектор (рисунок 15).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии иАПФ и АК уже через месяц после начала терапии снижается до 76,7% и 81,5%, естественно, от уровня до начала систематического лечения, тогда как больных ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, данные показатели снизились до 69,2% и 73,8% от уровня до лечения соответственно (рисунок 16).



Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ и АК (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ, АК и цитопротектором (2 группа).

Рисунок 16 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

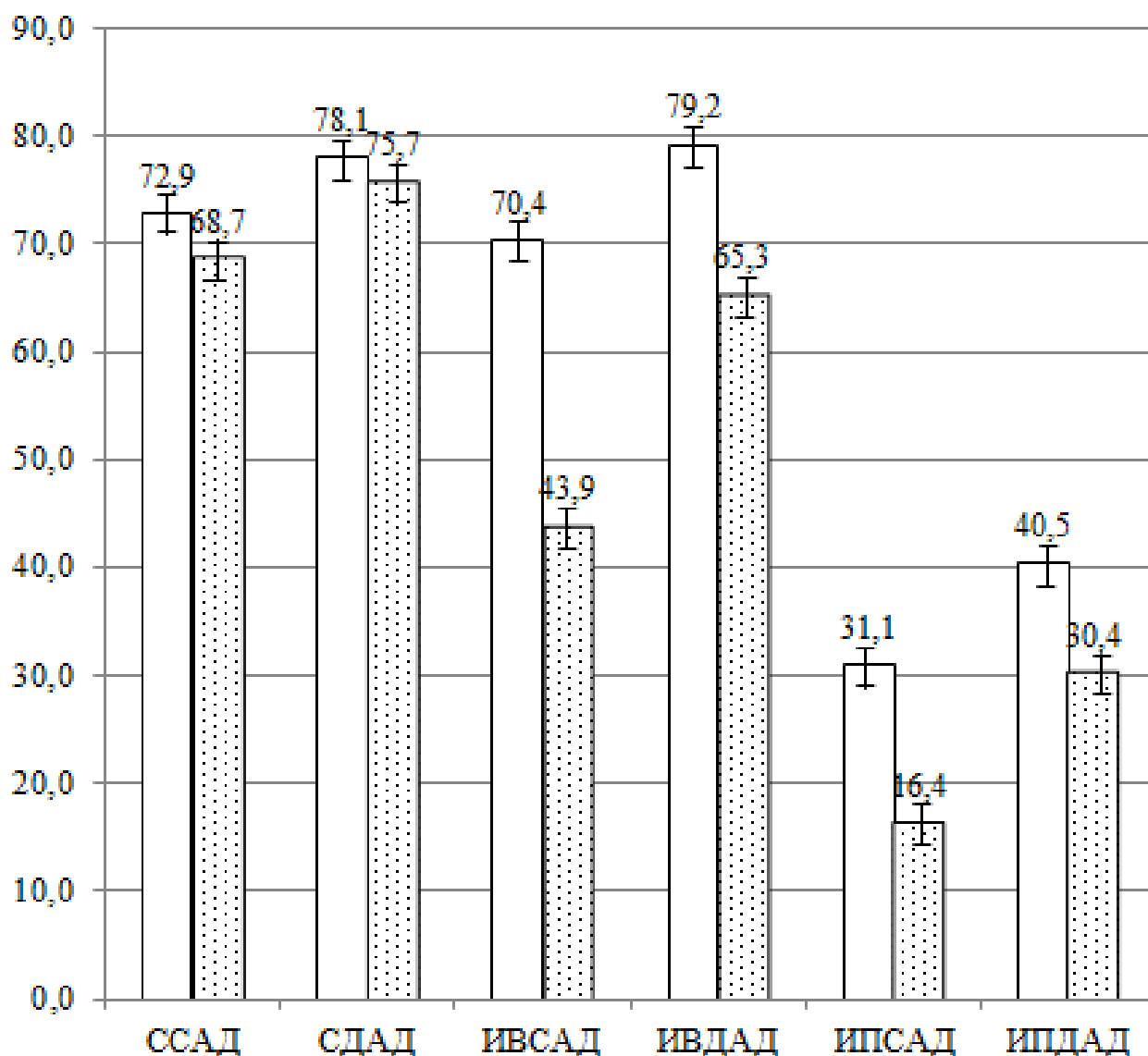
Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 76,1% и 81,7%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИВСАД и ИВДАД снизились до 65,3% и 72,9%, что ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 16).

Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ на фоне антигипертензивной терапии снижается до 35,8% и 45,2%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИПСАД и ИПДАД снижались до 30,1 и 39,4%, что незначительно ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 16).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК уже через 1 мес. после начала терапии снижается до 72,9% и 68,7%, соответственно, от уровня до начала систематического лечения, а дополнительное назначение цитопротектора уменьшает значения данных показателей до 68,7% и 75,7%, соответственно (рисунок 17).

Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 70,4% и 79,2%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектора, значения ИВСАД и ИВДАД снижались до 43,9% и 65,3%, при этом уровень ИВСАД достоверно ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 17).

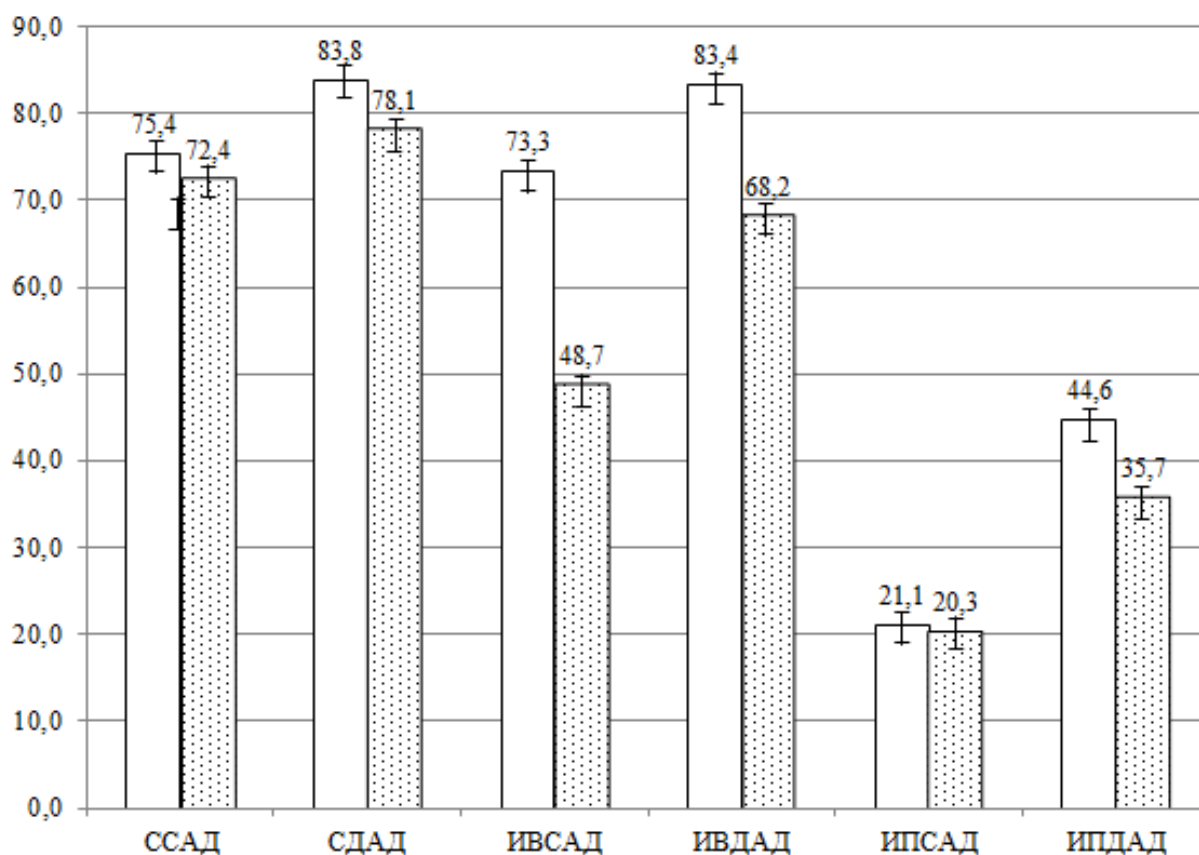
Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне приема иАПФ и АК снижается до 31,1% и 40,5%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектора, значения ИПСАД и составили 16,4% и 30,4% от первоначальных значений до лечения (рисунок 17).



Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ и АК (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения иАПФ, АК и цитопротектором (2 группа).

Рисунок 17 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

Уровень суточного ССАД и СДАД у больных ЭАГ 3 степени и ХБП 3 стадии на фоне приема БРА и ТД уже через 1 мес. после начала терапии снижается до 75,4% и 83,8%, соответственно, от уровня до начала систематического лечения, а после дополнительного использования препарата цитопротектора данные показатели составили 72,4% и 78,1% от исходных значений (рисунок 18).



Примечание: 1 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА и ТД (1 группа);
2 столбик – показатели у больных ЭАГ после лечения БРА, ТД и цитопротектором (2 группа).

Рисунок 18 – Показатели суточного профиля АД у больных ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурия) на фоне проводимой фармакотерапии (% от исходного).

Значения ИВСАД и ИВДАД у больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне антигипертензивной терапии снижаются до 73,3% и 83,4%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе пациентов, получавших дополнительно цитопротектора, значения ИВСАД и ИВДАД снижались до 48,7% и 68,2%, при этом уровень ИВСАД и ИВДАД ниже значений в группе пациентов, получавших только антигипертензивную терапию (рисунок 18).

Уровень ИПСАД и ИПДАД у больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией на фоне приема БРА и ТД снижается до 21,1% и 44,6%, соответственно, от уровня до начала терапии, но при этом в группе паци-

ентов, получавших дополнительно цитопротектор, значения ИПСАД и ИПДАД снижались до 20,3% и 35,7%, при этом значения ИПДАД ниже группы больных, не получавших дополнительно цитопротектор (рисунок 18).

Одним из важных показателей эффективности антигипертензивной терапии у пациентов ЭАГ является число эпизодов дестабилизации АД и количество пациентов, которым для достижения целевых значений АД потребовалось дополнительное повышение дозы антигипертензивной терапии.

Так, у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ после схемы лечения в виде иАПФ и АК эпизоды дестабилизации АД выявлены были у 7 пациентов, что составило 41,2% от общего числа больных в данной группе, тогда как в аналогичной группе пациентов АГ, получавших дополнительно цитопротектор, таких эпизодов было 5 (31,3% случаев) (таблица 51).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ после схемы лечения в виде БРА и ТД эпизоды дестабилизации артериального давления констатировались у 7 пациентов, что составило 38,9% от общего числа больных в данной группе, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, такие эпизоды имели место у 5 случаях (29,4%) (таблица 51).

В группе больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом после назначения иАПФ и АК эпизоды дестабилизации АД выявлены были у 8 пациентов, что составило 44,4% от общего числа, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно еще и цитопротектор, такие эпизоды наблюдались в 6 случаях, то есть 35,3% (таблица 51).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией после схемы лечения в виде БРА и ТД эпизоды дестабилизации АД выявились у 7 пациентов, а это 38,9% от общего числа больных в данной группе, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, такие эпизоды имели место у 5 больных (27,8% случаев) (таблица 51).

Таблица 51 – Число эпизодов дестабилизации АД и пациентов с ЭАГ, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии после 30-дневной фармакотерапии (абс./%).

Группы больных АГ в зависимости от схемы фармакотерапии	Количество пациентов в группе	Число эпизодов дестабилизации АД	Число пациентов ЭАГ, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии
ЭАГ 2 степени			
ГМЛЖ + иАПФ + АК	17	7 / 41,2	2 / 11,8
ГМЛЖ + иАПФ + АК + цитопротектор	16	5 / 31,3	–
ГМЛЖ + БРА + ТД	18	7 / 38,9	1 / 5,6
ГМЛЖ + БРА + ТД + цитопротектор	17	5 / 29,4	–
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК	18	8 / 44,4	2 / 11,1
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК + цитопротектор	17	6 / 35,3	1 / 5,9
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД	18	7 / 38,9	2 / 11,1
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД + цитопротектор	18	5 / 27,8	–
ЭАГ 3 степени			
ГМЛЖ + иАПФ + АК	16	10 / 62,5	5 / 31,3
ГМЛЖ + иАПФ + АК + цитопротектор	17	7 / 41,2	1 / 5,9
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК	19	12 / 63,2	4 / 21,1
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК + цитопротектор	18	8 / 44,4	1 / 5,6
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД	18	13 / 72,2	4 / 22,2
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД + цитопротектор	17	8 / 47,1	1 / 5,9

Число пациентов ЭАГ 2 степени с ГМЛЖ, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии, в группе после лечения иАПФ и АК составило 2 человека (11,8% от общего числа в группе), а после БРА и ТД – 1 случай (5,6%) (таблица 51). В группах больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ, получавших дополнительно к антигипертензивной терапии еще и цитопротектор, таких случаев зафиксировано не было (таблица 51).

Пациентов ЭАГ 2 степени с бессимптомным атеросклерозом, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии, в группе после лечения иАПФ и АК было два человека (11,1% от общего числа в группе), а после лечения иАПФ, АК и цитопротектором – 1 (5,9%), двум пациентам с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией после применения БРА и ТД потребовалось повышение дозы антигипертензивной фармакотерапии, а это 11,1% от всей группы (таблица 51).

Больных с ЭАГ 3 степени, у которых фиксировались эпизоды дестабилизации АД, было больше: у пациентов с ГМЛЖ после схемы лечения в виде иАПФ и АК эпизоды дестабилизации АД выявлены были у 10 пациентов, что составило 62,5% от общего числа больных в данной группе, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, такие эпизоды фиксировались только у 7 человек, а это 41,2% случаев (таблица 51).

В группе пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом после назначения иАПФ и АК эпизоды дестабилизации АД выявлены были у 12 человек, что составляет 63,2% от общего числа, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, такие эпизоды наблюдались у 8, то есть 44,4% случаев (таблица 51).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией после схемы лечения в виде БРА и ТД эпизоды дестабилизации АД выявлялись у 13, что составило 72,2% от общего числа, тогда как в аналогичной группе пациентов ЭАГ, получавших дополнительно цитопротектор, такие эпизоды имели место у 8 человек, это 47,1% случаев (таблица 51).

Число пациентов с ЭАГ 3 степени с ГМЛЖ, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии, в группе после лечения иАПФ и АК составило 5 человек (31,3% от общего числа), а после иАПФ, АК и цитопротектора – один случай (5,9%) (таблица 51).

Количество пациентов с ЭАГ 3 степени с бессимптомным атеросклерозом, которым потребовалось повышение дозы антигипертензивной терапии, в группе после лечения иАПФ и АК, составило 4 человека (21,1% от общего числа в группе), а после лечения иАПФ, АК и цитопротектором – один случай (5,6%), у 4 пациентов (22,2%) с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и микроальбуминурией после применения БРА и ТД возникла необходимость повышения дозы антигипертензивной фармакотерапии (таблица 51).

Еще не менее важным, а, может быть, и самым главным, клиническим критерием эффективности лечения у пациентов с ЭАГ, особенно у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней, является количество случаев выявления АКС на фоне или после проведенной фармакотерапии (таблица 52).

В группе пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ, получавших иАПФ и АК, у которых в течение года после начала систематической фармакотерапии имело место выявление АКС в 3 случаях (17,6%), а после назначения иАПФ, АК и цитопротектора зафиксированы только у 1 пациента из группы (6,3%) (таблица 52).

Если после назначения БРА и ТД больным ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ АКС зафиксированы в 4 случаях, тогда как после дополнительного назначения цитопротектора – только в 1 случае (5,9%) (таблица 52).

После применения иАПФ и АК у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в первый год АКС выявлены у 4 пациентов (22,2%), тогда как после назначения дополнительного цитопротектора аналогичной группе пациентов – только у 1 пациента (5,9%) (таблица 52).

Таблица 52 – Число пациентов ЭАГ, у которых в течение года после начала систематической фармакотерапии имело место выявление АКС (абс./%).

Группы больных ЭАГ в зависимости от схемы фармакотерапии	Количество пациентов в группе	Число пациентов ЭАГ, у которых были выявлены АКС
ЭАГ 2 степени		
ГМЛЖ + иАПФ + АК	17	3 / 17,6
ГМЛЖ + иАПФ + АК + цитопротектор	16	1 / 6,3
ГМЛЖ + БРА + ТД	18	4 / 22,2
ГМЛЖ + БРА + ТД + цитопротектор	17	1 / 5,9
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК	18	4 / 22,2
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК + цитопротектор	17	1 / 5,9
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД	18	3 / 16,7
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД + цитопротектор	18	2 / 11,1
ЭАГ 3 степени		
ГМЛЖ + иАПФ + АК	16	5 / 31,3
ГМЛЖ + иАПФ + АК + цитопротектор	17	1 / 5,9
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК	19	6 / 31,6
Бессимптомный атеросклероз + иАПФ + АК + цитопротектор	18	2 / 11,1
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД	18	5 / 27,8
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия + БРА + ТД + цитопротектор	17	3 / 17,6

В группе больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, получавших БРА и ТД, в первый год АКС были выявлены у 3 пациентов (16,7%), тогда как после назначения аналогичной группе пациентов дополнительного цитопротектора – только у 2 больных (11,1%) (таблица 52).

Если после назначения иАПФ и АК больным ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ АКС зафиксированы у 5 пациентов (31,3% от пациентов в группе), то после дополнительного назначения цитопротектора – только у 1 пациента (5,9%) (таблица 52).

После применения иАПФ и АК больным ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом в первый год АКС выявлены у 6 пациентов (31,6%), тогда как после назначения аналогичной группе пациентов дополнительного цитопротектора – только у 2 больных (11,1%) (таблица 52).

В группе больных ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией, получавших иАПФ и АК, в первый год АКС выявлены у 5 пациентов (27,8%), тогда как после назначения дополнительного цитопротектора – только у трех больных (17,6%) (таблица 52).

Для оценки взаимосвязи между клиническими показателями и изученными лабораторными иммунологическими параметрами нами была проанализирована матрица множественной корреляции Спирмена между иммунными показателями и показателями суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией на фоне проведенных фармакологических схем антигипертензивной терапии и цитопротектора (таблица 53).

Достоверные отрицательные взаимосвязи были получены между динамикой уровня в плазме крови ФНО и ИВСАД (-0,76), ИВДАД (-0,71); ИЛ-10 и ИПСАД (-0,77); между концентрацией неоптерина в плазме крови и ИВСАД (-0,71), ИВДАД (-0,72), ИПСАД (-0,71) и ИПДАД (-0,72); концентрацией ИЛ-2 и ИВДАД (-0,72); концентрацией компонента системы комплемента C_4 и ИВСАД (-0,70), ИВДАД (-0,74), ИПСАД (-0,71) и ИПДАД (-0,73); C_5 -компонентом и СДАД (-0,73); значением НСТ-спонтанного и ССАД (-0,76) и ИВДАД (-0,72) (таблица 53).

Таблица 53 – Матрица множественной корреляции Спирмена между показателями врожденного иммунитета и суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов мишеней.

Показатели	ССАД	СДАД	ИВСАД	ИВДАД	ИПСАД	ИПДАД
ФНО- α	-0,36	-0,28	-0,76	-0,71	-0,39	-0,43
ИЛ-1 α	-0,10	-0,17	-0,02	-0,03	-0,03	-0,06
ИЛ-6	-0,15	-0,39	-0,03	-0,08	0,07	-0,01
ИЛ-8	-0,01	-0,24	0,19	0,16	0,13	0,07
ИЛ-10	-0,55	-0,07	-0,46	-0,47	-0,77	-0,59
ИЛ-1Ra	-0,42	-0,31	-0,40	-0,39	-0,42	-0,41
Неоптерин	-0,51	-0,28	-0,71	-0,72	-0,71	-0,72
ИЛ-2	-0,26	-0,08	-0,39	-0,72	-0,39	-0,42
C ₃	-0,07	-0,21	-0,03	-0,14	0,08	0,01
C _{3α}	-0,19	-0,27	-0,24	-0,23	-0,16	-0,20
C ₄	-0,59	-0,43	-0,70	-0,74	-0,71	-0,73
C ₅	-0,41	-0,73	-0,33	-0,45	-0,24	-0,35
C _{5α}	-0,38	-0,06	-0,46	-0,48	-0,56	-0,55
Фактор Н	0,20	0,37	0,17	0,26	0,03	0,13
ФИ	0,02	0,13	0,03	0,00	-0,03	-0,01
ФЧ	-0,76	-0,55	-0,58	-0,72	-0,66	-0,66
НСТ-сп.	-0,10	-0,22	0,09	0,10	0,02	0,01
НСТ-ст.	-0,32	-0,12	-0,05	-0,06	-0,28	-0,22

Примечание: жирным курсивом выделены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

Анализ корреляционных связей позволил нам сделать следующий вывод: наибольшую информативность в коррекционной эффективности проводимой антигипертензивной фармакотерапии иммунных показателей, отражающих состояние врожденного иммунитета, и клинических показателей при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней имеет

оценка в периферической крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, C_{3a}-компонента системы комплемента и НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

3.8. Персонализированная фармакотерапия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней

Основная цель лечения эссенциальной артериальной гипертонии в России в настоящее время – снижение артериального давления до физиологического уровня и предотвращение риска ССЗ и связанного с артериальной гипертонией поражения органов-мишеней [299].

Несмотря на снижение основных факторов риска и доступность множества эффективных антигипертензивных препаратов, контроль артериального давления до целевых значений все еще недостаточен из-за множества факторов, включая очевидную лекарственную устойчивость и несоблюдение режима лечения. Учет конкретных факторов риска, генетического фенотипа, фармакокинетических характеристик и нарушений иммунного статуса, уникального для каждого пациента, позволит использовать индивидуальный подход к лечению заболевания. Таким образом, персонализированная медицина представляет собой адаптацию медицинского подхода и лечения к индивидуальным характеристикам каждого пациента и, как ожидается, станет парадигмой здравоохранения в будущем [65].

Развитие исследований в области клинической иммунологии, генетики и кардиологии, быстрое развитие технологий с высокой пропускной способностью, а также определение различных биомаркеров будут способствовать переходу в современных биологических и медицинских исследованиях от традиционных моделей, основанных на гипотезах, к исследованиям, основанным на данных, а также к развитию персонализированной или точной медицины хронических заболеваний, в первую очередь – эссенциальной артериальной гипертонии [54].

С целью разработки подходов персонализированной фармакотерапии у пациентов с ЭАГ нами проведена сравнительная оценка иммунокорректирующей эффективности использованных антигипертензивных схем фармакотерапии как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором.

Первоначально нами оценивалась иммунокорректирующая эффективность схем фармакотерапии у пациентов с ЭАГ по количеству показателей, которые пришли к нормальным (контрольным) значениям и которые корректировались не до контрольных значений.

Если у пациентов ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ до начала фармакотерапии имели место изменения в 15 из 22 изученных показателей иммунного статуса (68,2% показателей), то после назначения иАПФ и АК таковых осталось 14 (63,6%). Только один достиг контрольных значений (нормализовался) (4,5%), но при этом в данной группе пациентов 10 показателей (45,5%) на фоне проводимой антигипертензивной фармакотерапии корректировались, но не достигли контрольных значений (таблица 54).

У больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ после назначения иАПФ и АК и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 7, что составило 31,8%; 8 показателей нормализовались (36,4%) и 7 корректировались (31,8%), но не достигли контрольных значений (таблица 54).

Применение БРА и ТД у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ позволило снизить количество показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, до 14 (63,6% показателей), нормализовав при этом только 1 (4,5%) и корректировав 4 лабораторных иммунных показателя (18,2% показателей) (таблица 54).

Таблица 54 – Сравнительная иммунокорректирующая эффективность фармакотерапии у пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ 2 степени	Измененные показатели от значений кон- трольной груп- пы до лечения		Показатели после фармакотерапии					
			нормали- зованные		корректи- рованные		не изме- ненные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГМЛЖ								
иАПФ + АК	15	68,2	1	4,5	10	45,5	14	63,6
иАПФ + АК + цитопро- тектор	15	68,2	8	36,4	7	31,8	7	31,8
БРА + ТД	15	68,2	1	4,5	4	18,2	14	63,6
БРА + ТД + цитопро- тектор	15	68,2	2	9,1	6	27,3	13	59,1
Бессимптомный атеросклероз								
иАПФ + АК	15	68,2	–	–	5	22,7	15	68,2
иАПФ + АК + цитопро- тектор	15	68,2	5	22,7	8	36,4	10	45,5
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия								
БРА + ТД	16	72,7	2	9,1	6	27,3	14	63,6
БРА + ТД + цитопро- тектор	16	72,7	4	18,2	7	31,8	12	54,5

Назначение дополнительной к антигипертензивной фармакотерапии цитопротектора аналогичной группе пациентов позволило снизить количество измененных иммунных лабораторных показателей до 13 (59,1%), нормализовав 2 показателя (9,1%) и корректировав 6 показателей (27,3%) (таблица 54).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом до начала фармакотерапии имело место изменение в 15 из 22 изученных показателей им-

мунного статуса (68,2%), то после назначения иАПФ и АК таковых осталось это же количество, но при этом в данной группе пациентов 5 показателей (22,7%) на фоне проводимой антигипертензивной фармакотерапии корригировались, но не достигли контрольных значений (таблица 54).

У больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом после назначения иАПФ и АК и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 10, что составило 45,5%: 5 показателей нормализовались (22,7%) и 8 корригировались (36,4%), но не достигли контрольных значений (таблица 54).

У больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до начала антигипертензивной фармакотерапии имели место изменения в 16 из 22 изученных показателей иммунного статуса (72,7%), а после схемы лечения, включающей БРА и ТД, таковых осталось 14 (63,6%), но при этом в данной группе пациентов 2 показателя (9,1%) нормализовались полностью, а 6 (27,3%) на фоне проводимой антигипертензивной фармакотерапии корригировались, но не достигали контрольных значений (таблица 54).

У больных ЭАГ 2 степени и и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией после назначения БРА и ТД и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 12, что составило 54,5%: 4 показателя нормализовались (18,2%) и 7 корригировались (31,8%), но не достигали контрольных значений (таблица 54).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ до начала антигипертензивной фармакотерапии имело место изменение 17 показателей иммунного статуса (77,3%), а после схемы лечения, включающей иАПФ и АК, количество таковых не изменилось, но при этом в данной группе пациентов 7 показателей (31,8%) корригировались, но не достигали контрольных значений (таблица 55).

Таблица 55 – Сравнительная иммунокорректирующая эффективность фармакотерапии у пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ 3 степени	Измененные показатели от значений контрольной группы до лечения		Показатели после фармакотерапии					
			нормализованные		корректированные		не измененные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГМЛЖ								
иАПФ + АК	17	77,3	–	–	7	31,8	17	77,3
иАПФ + АК + цитопротектор	17	77,3	6	27,3	7	31,8	11	50,0
Бессимптомный атеросклероз								
иАПФ + АК	16	72,7	1	4,5	10	45,5	15	68,2
иАПФ + АК + цитопротектор	16	72,7	6	27,3	9	40,9	10	45,5
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия								
БРА + ТД	15	68,2	–	–	2	9,1	15	68,2
БРА + ТД + цитопротектор	15	68,2	5	22,7	7	31,8	13	59,1

У больных ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ после назначения иАПФ и АК и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 11, что составило 50,0%: 6 показателей нормализовалось (27,7%) и 7 корректировались (31,8%), но не достигали контрольных значений (таблица 55).

Если у пациентов ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом до начала фармакотерапии имело место изменение 15 показателей иммунного статуса (68,2%), то после назначения иАПФ и АК таковых осталось это же количество, но при этом в данной группе пациентов 1 показатель нормализовался (4,5%), а 10

(45,5%) на фоне проводимой антигипертензивной фармакотерапии корригировались, но не достигли контрольных значений (таблица 55).

У больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом после назначения иАПФ и АК и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 10, что составило 45,5%: 6 показателей нормализовались (27,3%) и 9 корригировались (40,9%), но не достигли контрольных значений (таблица 55).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до начала антигипертензивной фармакотерапии имело место изменение 15 показателей иммунного статуса (68,2%), а после схемы лечения, включающей БРА и ТД, их суммарное количество не изменилось, но в данной группе пациентов 2 показателя на фоне проводимой антигипертензивной фармакотерапии корригировались, но не достигали контрольных значений (таблица 55).

У больных ЭАГ 2 степени и и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией после назначения БРА и ТД и цитопротектора показателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, осталось 13, что составило 59,1%: 5 показателей нормализовались (22,7%) и 7 корригировались (31,8% показателей), но не достигали контрольных значений (таблица 55).

Изменения в уровне лабораторного показателя у пациентов с ЭАГ как сам факт изменения не могут полностью показать выраженность нарушений, так как не отражают степени изменений, в связи с чем нами оценивалась выраженность изменений лабораторных иммунных показателей по степени иммунных расстройств у пациентов с ЭАГ на фоне проводимого лечения.

Если из 15 измененных показателей иммунного статуса у пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ 7 были с III СИР, 3 – со II СИР и 5 – с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК или БРА и ТД показателей с III СИР становится 5 и 6, со II СИР – 3 и 4 показателя и с I СИР – 6 и 4 показателя, соответственно (таблица 56).

Таблица 56 – Иммунокорригирующая эффективность фармакотерапии у пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ	Измененные показатели		Из них:					
			I степенью иммунных расстройств		II степенью иммунных расстройств		III степенью иммунных расстройств	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГМЛЖ								
Перед терапией	15	68,2	5	22,7	3	13,6	7	31,8
иАПФ + АК	14	63,6	6	27,3	3	13,6	5	22,7
иАПФ + АК + цитопротектор	7	31,8	2	9,1	4	18,2	1	4,5
БРА + ТД	14	63,6	4	18,2	4	18,2	6	27,3
БРА + ТД + цитопротектор	13	59,1	9	40,9	3	13,6	1	4,5
Бессимптомный атеросклероз								
Перед терапией	15	68,2	4	18,2	3	13,6	8	36,4
иАПФ + АК	15	68,2	6	27,3	3	13,6	6	27,3
иАПФ + АК + цитопротектор	10	45,5	5	22,7	2	9,1	3	13,6
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия								
Перед терапией	16	72,7	7	31,8	2	9,1	7	31,8
БРА + ТД	14	63,6	7	31,8	1	4,5	6	27,3
БРА + ТД + цитопротектор	12	54,5	7	31,8	1	4,5	4	18,2

После назначения дополнительно к антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК или БРА и ТД цитопротектора пациентам со 2 степенью ЭАГ и ГМЛЖ показателей с III СИР становится по одному, со II СИР – 4 и 3 и с I СИР – 2 и 9, соответственно (таблица 56).

Если из 15 измененных показателей иммунного статуса у пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом 8 показателей с III СИР, 3 со II СИР и 4 с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК показателей с III СИР становится 6, со II СИР – 3 и с I СИР – 6, соответственно, а дополнительное назначение цитопротектора уменьшает количество показателей с III СИР до 3, со II СИР – до 2, а с I СИР до 5 (таблица 56).

У больных с ЭАГ 2 степени и и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией до начала фармакотерапии 16 измененных показателей иммунного статуса представлены 7 показателями с III СИР, 2 – со II СИР и 7 – с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии БРА и ТД показателей с III СИР становится 6, со II СИР – 1 и с I СИР – 7, соответственно, а дополнительное назначение цитопротектора уменьшает их количество с III СИР до 4, со II СИР – до 1, а с I СИР до 7 (таблица 56).

Если из 17 измененных показателей иммунного статуса у пациентов с ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ 7 было с III СИР, 4 – со II СИР и 6 – с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК показателей с III СИР становится 6, со II СИР – 3 и с I СИР – 6, соответственно (таблица 57).

После назначения дополнительно к антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК цитопротектора пациентам с 3 степенью ЭАГ и ГМЛЖ показателей с III СИР становится 4, со II СИР – 1 и с I СИР – 6 (таблица 57).

Таблица 57 – Иммунокорригирующая эффективность фармакотерапии у пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ	Измененные показатели		Из них:					
			I степенью иммунных расстройств		II степенью иммунных расстройств		III степенью иммунных расстройств	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГМЛЖ								
Перед терапией	17	77,3	6	27,3	4	18,2	7	31,8
иАПФ + АК	17	77,3	8	36,4	3	13,6	6	27,3
иАПФ + АК + цитопротектор	11	50,0	6	27,3	1	4,5	4	18,2
Бессимптомный атеросклероз								
Перед терапией	16	72,7	4	18,2	3	13,6	9	40,9
иАПФ + АК	15	68,2	5	22,7	2	9,1	8	36,4
иАПФ + АК + цитопротектор	10	45,5	5	22,7	2	9,1	3	13,6
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия								
Перед терапией	15	68,2	6	27,3	3	13,6	6	27,3
БРА + ТД	15	68,2	7	31,8	2	9,1	6	27,3
БРА + ТД + цитопротектор	13	59,1	8	36,4	2	9,1	3	13,6

Если из 15 измененных показателей иммунного статуса у пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом 9 с III СИР, 3 – со II СИР и 4 – с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии иАПФ и АК показателей с III СИР становится 8, со II СИР – 2 и с I СИР – 5, а дополнительное назначение цитопротектора уменьшает их количество с III СИР до 3, со II СИР – до 2, а с I СИР до 5 (таблица 57).

У больных с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией стадии до начала фармакотерапии 15 измененных показателей иммунного статуса представлены 6 показателями с III СИР, 3 – со II СИР и 6 – с I СИР, то после назначения антигипертензивной фармакотерапии БРА и ТД показателей с III СИР оставалось 6, со II СИР – 2 и с I СИР – 7, а дополнительное назначение цитопротектора уменьшает количество с III СИР до 3, со II СИР – до 2, и с I СИР до 8 (таблица 57).

Формула расстройств иммунной системы у пациентов ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней 2 степени представлена самыми измененными показателями иммунного статуса. Анализируя представленные данные, мы обратили внимание на наличие в ФРИС у пациентов с ЭАГ 2 степени 4 лабораторных показателей: концентрацию в плазме крови ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2 и неоптерина, при этом максимально измененной от уровня нормы является концентрация ИЛ-10, который занимает первое место среди ФРИС во всех исследуемых группах пациентов (таблица 58).

При этом у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ ФРИС представлена преимущественно ИЛ-10⁺, ИЛ-1Ra⁺ и ИЛ-2⁺, тогда как у больных с бессимптомным атеросклерозом вместо ИЛ-1Ra в ФРИС представлен неоптерин, а у пациентов с поражением почек ФРИС полностью представлена ИЛ-10⁺, ИЛ-2⁺ и ИЛ-1Ra⁺ (таблица 58).

Таблица 58 – Формула расстройств иммунной системы у пациентов с ЭАГ 2 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ	ФРИС		
ГМЛЖ			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³	ИЛ-2 ⁺³
иАПФ + АК	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³	ИЛ-2 ⁺³
иАПФ + АК + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	Неоптерин ⁺³	ИЛ-2 ⁺³
БРА + ТД	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³	ИЛ-2 ⁺³
БРА + ТД + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
Бессимптомный атеросклероз			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³
иАПФ + АК	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
иАПФ + АК + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
БРА + ТД	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
БРА + ТД + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³

Анализируя представленные данные у больных ЭАГ 3 степени, мы обратили внимание на наличие в ФРИС 5 лабораторных показателей: концентрации в плазме крови ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-1α и неоптерина, при этом максимально измененной от уровня нормы является концентрация ИЛ-10, который занимает первое место среди ФРИС во всех исследуемых группах пациентов, за исключением группы больных ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом на фоне лечения иАПФ и АК, где на первом месте в ФРИС занимает ИЛ-2 (таблица 59).

Таблица 59 – Формула расстройств иммунной системы у пациентов с ЭАГ 3 степени и субклиническим поражением органов мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ	ФРИС		
ГМЛЖ			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
иАПФ + АК	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1α ⁺³
иАПФ + АК + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³
Бессимптомный атеросклероз			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
иАПФ + АК	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
иАПФ + АК + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия			
Перед терапией	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	ИЛ-1Ra ⁺³
БРА + ТД	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³
БРА + ТД + цитопротектор	ИЛ-10 ⁺³	ИЛ-2 ⁺³	Неоптерин ⁺³

Оценивая сумму коэффициентов коррекции использованных фармакологических схем коррекции у пациентов с ЭАГ II стадии 2 и 3 степени, мы получили следующие результаты (таблица 60).

Если у больных ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ назначение антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 327 для схемы лечения иАПФ и АК и 370 для схемы БРА и ТД, то назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает её почти в 2 раза: 625 и 649 (таблица 60).

Таблица 60 – Сумма коэффициентов коррекции использованных фармакологических схем коррекции у пациентов ЭАГ 2 и 3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (абс./%).

Группы пациентов с ЭАГ	Сумма коэффициентов коррекции
ЭАГ 2 степени	
ГМЛЖ	
иАПФ + АК	327
иАПФ + АК + цитопротектор	625
БРА + ТД	370
БРА + ТД + цитопротектор	649
Бессимптомный атеросклероз	
иАПФ + АК	41
иАПФ + АК + цитопротектор	992
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия	
БРА + ТД	752
БРА + ТД + цитопротектор	1700
ЭАГ 3 степени	
ГМЛЖ	
иАПФ + АК	337
иАПФ + АК + цитопротектор	903
Бессимптомный атеросклероз	
иАПФ + АК	630
иАПФ + АК + цитопротектор	1623
ХБП I–III стадий, микроальбуминурия	
БРА + ТД	1055
БРА + ТД + цитопротектор	1883

Если у больных ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 41 для схемы лечения иАПФ и АК, то назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает сумму показателей коррекции более чем в 20 раз – 992 (таблица 60).

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией назначение антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 752 для схемы лечения БРА и ТД, а назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает сумму показателей коррекции более чем в 2 раза – 1700 (таблица 60).

Если у больных ЭАГ 3 степени и ГМЛЖ назначение антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 337 для схемы лечения иАПФ и АК, тогда как назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает сумму показателей коррекции почти в 3 раза – 903 (таблица 60).

Если у пациентов с ЭАГ 3 степени и бессимптомным атеросклерозом назначение антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 630 для схемы лечения иАПФ и АК, то назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает её более чем в 2 раза – 1623 (таблица 60).

У пациентов с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией стадии назначения антигипертензивной фармакотерапии обладает иммунокорригирующей эффективностью, представленной суммой показателей коррекции 1055 для схемы лечения БРА и ТД, а назначение дополнительно в данной группе больных цитопротектора увеличивает её почти в 2 раза – 1883 (таблица 60).

Для выявления независимых факторов в поддержании показателей иммунного и метаболического гомеостаза в группах пациентов с эссенциальной артери-

альной гипертонией в зависимости от пораженного органа-мишени мы провели факторный анализ.

При ГМЛЖ, бессимптомном атеросклерозе и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией выявили как одинаковые по значимости факторы, так и совершенно различные в зависимости от пораженного органа-мишени (таблица 61).

Таблица 61 – Факторные нагрузки у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов мишеней.

Показатели	ГМЛЖ	Бессимптомный атеросклероз	ХБП I–III стадий, микроальбуминурия
ФНО- α	0,92	0,90	0,72
ИЛ-1 α	0,09	-0,60	-0,19
ИЛ-6	0,76	0,75	0,71
ИЛ-8	-0,30	-0,50	-0,12
ИЛ-10	-0,80	-0,50	-0,40
ИЛ-1Ra	0,63	0,03	0,69
Неоптерин	-0,80	-0,50	-0,83
ИЛ-2	0,65	0,85	0,52
C ₃	0,05	0,40	-0,02
C _{3α}	0,28	0,95	0,96
C ₄	0,51	0,60	0,56
C ₅	-0,73	-0,53	-0,45
C _{5α}	0,49	0,30	0,90
Фактор Н	0,46	0,31	0,39
C ₁ -ингибитор	0,06	0,12	0,09
ФИ	0,77	0,52	0,65
ФЧ	-0,41	-0,43	-0,42
НСТ-сп.	0,85	0,90	0,24
НСТ-ст.	0,12	0,80	0,08
Общ. дисп.	10,2	12,3	9,9
Доля общ., %	0,45	0,43	0,41

У больных ЭАГ с ГМЛЖ наиболее значимыми из показателей иммунного статуса являются концентрация в плазме крови ФНО, ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного (таблица 61).

У пациентов с бессимптомным атеросклерозом по данным факторного анализа наиболее значимыми являются концентрации ФНО, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови (НСТ-тест спонтанный и стимулированный) (таблица 61).

У лиц с ЭАГ и и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по результатам факторного анализа наиболее значимыми являются концентрации неоптерина, $C_{3\alpha}$, $C_{5\alpha}$ (таблица 61).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертония встречается более чем у одного миллиарда человек, и ее распространенность, по-видимому, поражает примерно 40% населения в целом, с увеличением возраста от 7% у более молодых людей (18–39 лет) до 65% у лиц, старше 59 лет [203, 299]. ЭАГ представляет собой наиболее значимый фактор риска смерти и инвалидности во всем мире, вызывая 9,4 миллиона смертей ежегодно [199, 208, 299]. Она является причиной сердечно-сосудистых заболеваний в 3,5 раза больше, чем курение, и в 1,6 раза больше, чем гиперхолестеринемия. В проспективных когортных исследованиях сообщается о непрерывной экспоненциальной связи между артериальным давлением и сосудистыми событиями, начиная со значений 115/75 мм рт.ст. без видимого порога [146, 185, 207]. Бремя артериальной гипертонии и связанных с ней осложнений со стороны органов-мишеней растет по мере увеличения численности, возраста и ожирения населения [91, 244]; эта связь, по-видимому, существует среди разных групп населения с установленным сосудистым заболеванием и без него [134]. Во всем мире она является серьёзным недугом, но следует отметить, что в странах Западной Европы наблюдается тенденция к её снижению, в отличие от стран Восточной Европы, где мы видим рост смертности от инсульта [321].

Несмотря на распространенность эссенциальной артериальной гипертонии, полный контроль артериального давления остается труднодостижимым у большинства пациентов [198]. Поскольку артериальная гипертония является ключевым фактором риска инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности. Поэтому улучшение медикаментозной терапии эссенциальной артериальной гипертонии имеет решающее значение для снижения предотвратимой смертности и заболеваемости [185, 207, 208]. В то время как потребность в эффективном снижении АД четко определена, неполное понимание патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии затрудняет попытки разработать более эффективные фармакологические препараты. Изучение влияния ключевых сердечно-сосудистых центров контроля, включая почки, сосудистую сеть, централь-

ную нервную систему, дает ключевое понимание механизмов, ответственных за возникновение артериальной гипертензии [155, 284].

Этиология ЭАГ включает сложные взаимодействия между генетическими, экологическими и патофизиологическими факторами, которые влияют на многие регуляторные системы [94]. Патогенез ЭАГ обусловлен сосудистой дисфункцией, ремоделированием сердечно-сосудистой системы, дисфункцией почек и стимуляцией симпатической нервной системы [286]. Новые данные указывают на то, что иммунная система, в первую очередь, врожденный иммунитет, важны и что активированные иммунные клетки мигрируют и накапливаются в тканях, способствуя воспалению, фиброзу и повреждению органов-мишеней. Общим для всех этих процессов является окислительный стресс, определяемый как дисбаланс между окислителями и антиоксидантами в пользу окислителей, что приводит к нарушению окислительно-восстановительной передачи сигналов, контроля и развитию повреждения. Физиологически АФК действуют как сигнальные молекулы и влияют на функцию клеток посредством строго регулируемой редокс-чувствительной передачи сигнала. При ЭАГ окислительный стресс способствует посттрансляционной модификации (окислению и фосфорилированию) белков и нарушению передачи сигналов с последующим повреждением клеток и тканей. Многие ферментные системы генерируют АФК, но НАДФН-оксидазы (Nox) являются основными источниками в клетках сердца, сосудов, почек и иммунной системы. Экспрессия и активность Nox увеличиваются при ЭАГ и являются основными системами, ответственными за окислительный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время можно предположить, что окислительный стресс является общим медиатором, лежащим в основе патофизиологических процессов при гипертензии [100]. Имеются данные, что АФК влияют на функцию сосудов, действие альдостерона / минералокортикоидов и иммунное воспаление – все важные процессы, которые способствуют развитию эссенциальной артериальной гипертензии [210, 298].

У больных с ЭАГ, вероятно, изменения врожденного звена иммунитета наблюдаются задолго до появления первых проявлений ЭАГ и нельзя исключить,

что данные изменения могут являться предшественниками повышения значений АД.

При анализе показателей иммунного и метаболического статусов у пациентов без субклинического поражения органов-мишеней в плазме крови до начала систематической антигипертензивной терапии была повышена концентрация ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина и ИЛ-2, значения НСТ-теста спонтанного, МДА, АГП, СМ_{NO}, α_1 -антитрипсина и снижена активность каталазы, СОД, ОАА, α_2 -макроглобулина, церулоплазмина, концентрация С₃ и С_{5a}-компонентов системы комплемента.

В условиях субклинического поражения органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в отличие от предыдущей группы больных выше концентрации ИЛ-10, ИЛ-1Ra и неоптерина, α_2 -макроглобулина, СРБ, НСТ-ст., С_{5a}, С₄ и фактора Н, ниже активность ОАА.

Когда у пациентов с ЭАГ и АКС наблюдаются клинически значимые (самостоятельные заболевания) поражения органов-мишеней, то изменения иммунного и АОС на системном уровне еще более выраженные, что проявляется более высокими концентрациями ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-2, ИЛ-10, неоптерина и ИЛ-1Ra, фактора Н, С₅-компонента системы комплемента, С₁-ингибитора, СМ_{NO} и α_2 -макроглобулина и низкой активностью СОД и концентрации церулоплазмина.

Изменения иммунного и метаболического статусов у пациентов эссенциальной артериальной гипертонией на системном уровне – это не что иное, как отражение состояния гомеостаза на локальном (местном) уровне, где налицо развитие воспаления, инициированное врожденным иммунитетом, выброс АФК и окислительный стресс.

Данное заключение подтверждается наблюдаемыми изменениями показателей метаболического статуса внутри эритроцитов как главных индикаторов состояния гомеостаза всего организма, так и периферических органов и тканей в частности.

У пациентов с ЭАГ и без ПОМ в эритроцитах повышена концентрация МДА, АГП, СМ_{NO}, активность СОД и снижена активность каталазы и ОАА, при

субклиническом поражении органов-мишеней она ниже, больше возрастают концентрации МДА и АГП и снижается уровень SM_{NO} .

Наблюдаемые у больных ЭАГ с различной выраженностью поражений органов-мишеней изменения метаболического статуса внутри эритроцитов, в плазме крови, развивающиеся на фоне воспалительной реакции, что подтверждается изменениями показателей цитокинового звена иммунитета, активностью системы комплемента и ФМА-нейтрофилов периферической крови, вероятно, вызывают нарушение в организации архитектоники мембраны клеток органов-мишеней. Косвенным подтверждением данного факта является наблюдаемые изменения представительности в мембране эритроцитов белков и липидов.

Активированные моноциты и макрофаги реагируют на неопознанные сигналы опасности в виде периодического повышения АД, что сопровождается в наших исследованиях возрастанием кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, особенно у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней. Вероятно, повышение их активности способствует сужению сосудов и задержке натрия в циркулирующей крови. Несущие неоантигены дендритные клетки, подвергшиеся воздействию окислительного стресса в плазме крови, участвуют в адаптивных иммунных реакциях в регуляции АД путем стимуляции Т-лимфоцитов в головном мозге, сосудистой сети и почках. Миелоидные клетки и Т-лимфоциты модулируют кровяное давление за счет выработки цитокинов (ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-2) и генерации АФК (в нашем случае мы оценивали косвенно, по изменению концентрации продуктов ПОЛ), которые оказывают непосредственное влияние на органы-мишени. Повышение АД может изменить фенотип моноцитов и Т-клеток, чтобы подтолкнуть их к более провоспалительным фенотипам, что должно усугубить гипертонию.

Именно данную гипотезу патогенеза ЭАГ, отраженную в литературе, подтверждают проведенные нами исследования. Так, с утяжелением ЭАГ, т.е. сначала у больных без поражения органов мишеней (ЭАГ без ПОМ), затем у пациентов с субклиническим поражением (ЭАГ и ПОМ) и далее с необратимыми изменени-

ями в органах-мишенях (больные с АКС) наблюдается усугубление выраженности изменений изучаемых показателей врожденного иммунитета и АОС.

С другой стороны, воздействие высоких концентраций соли на дендритные клетки может ограничивать артериальную гипертензию, снижая их способность активировать прогипертензивные Т-клетки [321]. Данное предположение объясняет градиентное повышение противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, концентрация которого пропорционально увеличивается степени поражения органов-мишеней.

В итоге миелоидные клетки, Т-клетки и хлорид натрия выступают в роли главных причин, способствуя повышению АД. Учитывая, что важнейшей функцией врожденного иммунитета является обеспечение ключевых (начальных) этапов защиты от инфекции, можно предположить, что прогипертензивные эффекты иммунной системы могли развиваться для предотвращения шока, который может угрожать организму при сепсисе [115, 154, 173]. Таким образом, даже несмотря на то что несоответствующая активация ренин-ангиотензиновой системы является одним из наиболее мощных двигателей чувствительной к соли гипертензии, два механизма ингибирующей обратной связи, вовлекающие ренин-ангиотензиновую-иммунную ось, ограничивают артериальную гипертензию и последующее повреждение органа-мишени.

Во-первых, системные сосудистые рецепторы АТ1 в меньшей степени способствуют гомеостазу артериального давления, тем самым ограничивая удержание соли, что, по-видимому, усиливает прогипертензивное действие миелоидных клеток, когда артериальное давление повышено.

Во-вторых, активация рецепторов АТ1 непосредственно на иммунные клетки [102, 103] подавляет воспаление и тем самым ограничивает повреждение почек, чья соответствующая функция может облегчить неизбежное удержание соли.

Сравнивая изменения в показателях иммунного и оксидантного статусов у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от того, какой из органов-мишеней поражен в большей степени, что было сделано

впервые по данным отечественной и зарубежной литературы, были получены следующие данные.

У пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней 2 степени и ГМЛЖ в плазме повышена концентрация изученных цитокинов, таких как: ФНО, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, C_{5a}, C₄ и фактора Н, значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного, но снижена концентрация C₃-компонента системы комплемента.

У больных ЭАГ, у которых превалировало поражение органов-мишеней в виде бессимптомного атеросклероза, в плазме крови выявлено большее повышение концентрации ИЛ-2, ФНО, C_{5a}, C_{3a}, C₅ и меньшее повышение концентрации ИЛ-10, ИЛ-1Ra, кислородзависимой активности нейтрофилов и снижение концентрации фактора Н.

У больных с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с группами больных с ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом повышена концентрация ИЛ-2, C_{5a}-компонента системы комплемента, ФИ нейтрофилов и ниже уровень ИЛ-1 α .

Предполагая, что первичным звеном поражения органов-мишеней является окислительный стресс, который возникает в сосудах микроциркуляторного русла и уже вторично провоцирует воспаление в органах-мишенях, изменения АОС должны быть однотипные вне зависимости от пораженного органа-мишени. Но в нашей работе помимо отличий в показателях иммунного статуса у пациентов с ЭАГ в зависимости от превалирования поражения того или иного органа-мишени установлены достоверные отличия в значениях показателей, отражающих состояние метаболического статуса.

У пациентов с ЭАГ 2 степени и ГМЛЖ до начала систематической антигипертензивной терапии на системном уровне повышена концентрация МДА, СРБ, АГП, CM_{NO}, α_2 -макроглобулина и снижена активность каталазы, СОД, ОАА и концентрация церулоплазмина, а внутри эритроцитов повышена концентрация МДА, АГП и снижена активность ОАА и уровень CM_{NO}.

У пациентов с ЭАГ 2 степени и бессимптомным атеросклерозом в отличие от предыдущей группы больных выше концентрация МДА в плазме крови и CM_{NO} и ниже ОАА, а внутри эритроцитов снижена ОАА и выше активность СОД.

У больных ЭАГ 2 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией в плазме крови ниже активность СОД, чем у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ или бессимптомным атеросклерозом.

Помимо установленных различий в выраженности изменений в показателях иммунного и метаболического статусов, у больных ЭАГ с субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ, бессимптомным атеросклерозом и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурия) видны отличия в зависимости от цифр АД, т.е. в зависимости от степени АГ.

Так, у больных с ГМЛЖ с высокими значениями АД установлены более высокие концентрации в плазме крови ИЛ-8, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента и меньшие концентрации ИЛ-10 и ИЛ-1Ra.

У больных ЭАГ с преимущественным атеросклеротическим поражением сосудов в группе пациентов с 3 степенью ЭАГ по сравнению с группой пациентов со 2 степенью ЭАГ выше концентрация в плазме крови ФНО, ИЛ-8, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и $C_{5\alpha}$ -компонента системы комплемента, фактора Н. При этом у пациентов с бессимптомным атеросклерозом с более высокими значениями АД выявлено очень низкие значения концентрации в плазме крови ИЛ-10 и уровня ФИ. У больных ЭАГ с поражением почек при высоких значениях АД в плазме крови выше концентрация ФНО и фактора Н и ниже уровень ИЛ-6, ИЛ-8, $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента.

Сравнивая показатели метаболического статуса на системном уровне у больных ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от уровня АД установлено, что у больных с ГМЛЖ и с более высокими значениями АД выше концентрация в плазме крови и внутри эритроцитов МДА, а в плазме крови церулоплазмина.

У больных с бессимптомным атеросклерозом и более высокими значениями АД выше концентрации в плазме крови МДА, α_2 -макроглобулина и ниже актив-

ность СОД. При этом у пациентов с ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом и 3 степенью ЭАГ внутри эритроцитов выше концентрация АГП, CM_{NO} и ниже внутри эритроцитов активность ОАА и каталазы.

У больных с ЭАГ 3 степени и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с пациентами со 2 степенью ЭАГ в плазме крови более высокая концентрация в плазме крови АГП и МДА, тогда как внутри эритроцитов уровень продуктов ПОЛ остается на уровне контрольных значений. У данной категории пациентов с высокими значениями АД в плазме крови снижена активность СОД и стабильных метаболитов оксида азота, по сравнению с пациентами, у которых значения АД ниже. У пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией и 3 степенью внутри эритроцитов ниже ОАА, активность каталазы и СОД.

О тесной взаимосвязи и взаимообусловленности иммунных нарушений и изменений в АОС у пациентов с ЭАГ в зависимости от характера и степени поражения органов-мишеней помимо литературных экспериментальных данных убедительно говорят о себе и полученные нами результаты, что крайне важно в клинических наблюдениях.

Так, у пациентов с ЭАГ до лечения вне зависимости от характера поражение органов-мишеней установлены положительные корреляционные связи между показателями АОС как в крови, так и внутри эритроцитов и показателями цитокинового звена иммунитета, активности системы комплемента и ФМА нейтрофилов периферической крови в виде наличия положительной и отрицательной корреляционных связей.

Кластеризация показателей состояния иммунитета и оксидантного статуса, основанная на проведенном кластерном анализе, у пациентов с ЭАГ и ГМЛЖ выявило 5 отдельных кластеров: первый, отдельно стоящий, представленный одним показателем – фактор Н; второй – C_3 и C_{5a} -компоненты системы комплемента; третий – C_4 -компонент системы комплемента; четвертый – НСТ-ст., ОАА, церулоплазмин, ОАА и активность СОД внутри эритроцитов; пятый – остальные показатели.

Анализируя результаты кластерного анализа, мы выявили, что у больных ЭАГ и бессимптомным атеросклерозом много отдельных кластеров: первый – фактор Н, C_{3a} и C_{5a} -компоненты системы комплемента; второй – C_4 , C_5 – компонент системы комплемента; третий, отдельно стоящий, представленный одним показателем – активность СОД внутри эритроцитов; четвертый – ОАА и активность каталазы внутри красных клеток крови; пятый – только ОАА внутри эритроцитов и так далее.

Кластеризация показателей состояния иммунитета и оксидантного статуса, основанная на проведенном кластерном анализе, у пациентов с ЭАГ и ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией выявила множество отдельных кластеров: первый, отдельно стоящий, представленный одним показателем – фактор Н (аналогичный кластер был обнаружен у больных ЭАГ и ГМЛЖ); второй, тоже состоящий из одного показателя, – C_{5a} -компонент системы комплемента; третий – C_3 -компонент системы комплемента и ФИ; четвертый – C_4 -компонент системы комплемента; пятый – ОАА внутри эритроцитов и так далее.

Полученные результаты представляют картину взаимодействия между иммунными механизмами (системой врожденного иммунитета), оксидантным стрессом и прогрессированием заболевания у пациентов с ЭАГ и последующим поражением органов-мишеней. Исследования, обобщенные в этой работе, демонстрируют постоянное стремление к более конкретным молекулярным медиаторам и их мишеням, которыми можно было бы манипулировать для достижения наилучших клинических результатов. И успех в решении этой новой научной и практической проблем, вероятно, будет определяться растущим пониманием медиаторов, механизмов и взаимодействий, в первую очередь, врожденных звеньев иммунной системы при ЭАГ [63, 64].

В нашей работе у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней впервые установлены иммунорригирующие, а порой иммуномодулирующие эффекты антигипертензивной фармакотерапии в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

Согласно последней редакции клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» [4] из 5 классов основных антигипертензивных препаратов: ингибитора АПФ (иАПФ), блокаторы рецептора ангиотензина-II (БРА), бета-адреноблокатора, блокатора кальциевых каналов (АК) и диуретика (ТД), – нами были выбраны 4 класса, за исключением бета-адреноблокаторов, т.к. последние рекомендованы, в первую очередь, при наличии особых клинических показаний: стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и др., что относится к АКС и является уже критерием III стадии эссенциальной артериальной гипертензии.

Антигипертензивная терапия была двухкомпонентной и включала 2 комбинации:

- сочетание иАПФ – периндоприла и АК – амлодипина;
- сочетание БРА – лозартана и ТД – гидрохлоротиазида.

Назначение иАПФ и АК больным с ЭАГ 2 степени снижает количество измененных иммунных показателей от уровня нормы с 68,2% до 63,6% при ГМЛЖ и не изменяет их количество у пациентов с бессимптомным атеросклерозом. Использование БРА и ТД у больных с ЭАГ 2 степени снижает количество измененных иммунных показателей от уровня нормы с 68,2% до 63,6% при ГМЛЖ и с 72,7% до 63,6% у пациентов с ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией.

Назначение иАПФ и АК больным с ЭАГ 3 степени не снижает количество измененных иммунных показателей от уровня нормы при ГМЛЖ и поражении почек, но незначительно снижает у пациентов с бессимптомным атеросклерозом с 72,7% до 68,2%.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной иммунокорригирующей эффективности антигипертензивной фармакотерапии у данной категории больных ЭАГ, так как в терапию не вовлечены самые важные патогенетические звенья поражения органов-мишеней при ЭАГ – воспаление на фоне оксидантного стресса, последний из которых является не менее важным, чем система врожденного иммунитета, компонентом всей патогенетической цепи прогрессирования поражения органов-мишеней.

Персонализированная медицина при эссенциальной артериальной гипертензии продолжает оставаться более сложной в решении проблемой, чем при других заболеваниях, поскольку при принятии решений необходимо учитывать биологические, небιологические и экологические факторы, которых гораздо больше при ЭАГ, чем, например, при терапии онкозаболеваний, где геномные факторы могут играть центральную роль. При сложных заболеваниях, таких как эссенциальная артериальная гипертензия, периферические (фенотипические) компоненты биологической сети с большей вероятностью будут способствовать развитию болезни, чем генетические детерминанты, которые также более вероятны, чем детерминистичны для развития заболевания. Таким образом, при ЭАГ генетические или молекулярные маркеры нельзя считать изолированными от других причин неконтролируемой гипертензии, которые включают чувствительность к соли, чрезмерное употребление алкоголя, апноэ во сне, стеноз почечной артерии и сопутствующие заболевания, такие как: ожирение, диабет и хроническое заболевание почек. Кроме того, индивидуальная вариабельность уровней артериального давления тоже может влиять на «отвечаемость» на антигипертензивную фармакотерапию. Наконец, окружающая среда и личный выбор, безусловно, влияют на повседневное поведение пациента и результаты лечения.

В качестве дополнительно компонента в коррекции иммунных и оксидантных нарушений у пациентов с ЭАГ нами был сделан выбор в сторону оценки эффективности использования одного из представителей группы препаратов-цитопротекторов (антигипоксанты и антиоксиданты) – это этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающий, по данным литературы, иммуномодулирующим эффектом [48, 96, 97].

Назначение иАПФ и АК вместе с цитопротектором больным с ЭАГ 2 степени снижает количество измененных иммунных показателей от уровня нормы до 50% при ГМЛЖ, 45,5 – при бессимптомном атеросклерозе, а применение иАПФ и ТД в сочетании с цитопротектором снижает количество измененных иммунных показателей от уровня нормы до 59,1%.

Формула расстройств иммунной системы у пациентов ЭАГ представлена самыми измененными показателями иммунного статуса. Анализируя представленные данные, мы обращаем внимание на наличие в ФРИС у пациентов со 2 степенью ЭАГ вне зависимости от пораженных органов-мишеней 4 лабораторных показателей: концентрации в плазме крови ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2 и неоптерина, при этом максимально измененным от уровня нормы является концентрация ИЛ-10, который занимает первое место среди ФРИС во всех исследуемых группах пациентов так же, как и в группах пациентов с 3 степенью ЭАГ.

Интерлейкин-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, который был первоначально обнаружен на основе его способности ингибировать продукцию ИЛ-2 и ИНФ- γ [258]. Различные клетки, почти все лимфоциты, моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки могут продуцировать ИЛ-10 с целью подавления продукции цитокинов Т-клетками и моноцитами/макрофагами и снижать созревание дендритных клеток, уменьшая презентацию антигена, МНС и экспрессию костимулирующих факторов роста.

Данные в нашей работе и в экспериментальных исследованиях на мышах свидетельствуют о том, что ИЛ-10 выполняет защитную функцию при эссенциальной артериальной гипертензии и является одним из «защитников органов-мишеней» от гиперпродукции АФК и провоспалительных цитокинов.

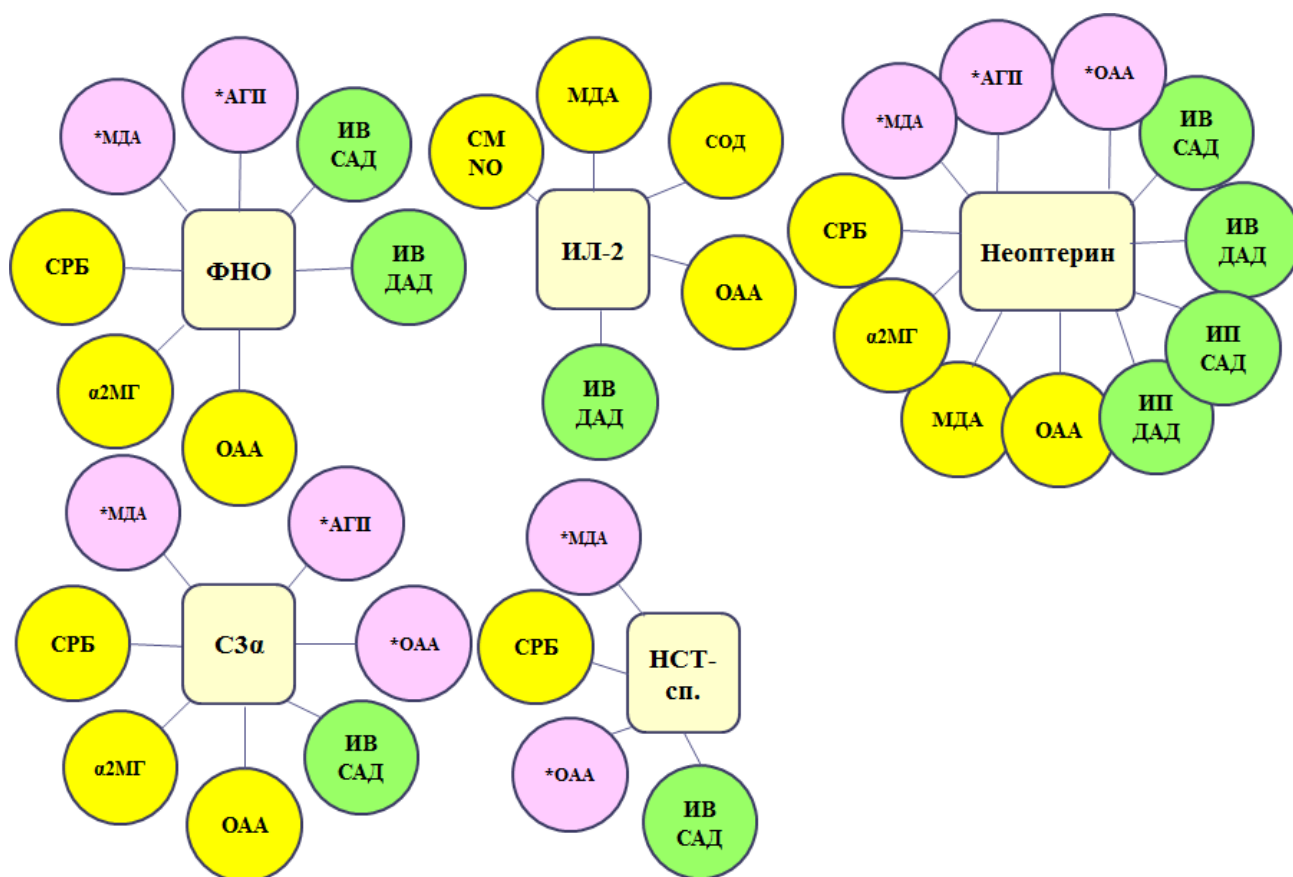
Эффективность использования цитопротектора в качестве иммунокоригирующей составляющей антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с ЭАГ подтверждается не только лабораторной эффективностью, но и, что самое главное, клинической эффективностью. Помимо снижения некоторых показателей суточного мониторирования АД у пациентов с ЭАГ со 2 и, что более заметно, с 3 степенью ЭАГ, а особенно у пациентов с бессимптомным атеросклерозом и поражением почек (ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурия) дополнительное назначение цитопротектора позволило снизить число эпизодов дестабилизации АД и количество пациентов, которым для достижения целевых значений АД потребовалось дополнительное повышение дозы антигипертензивной терапии. Дан-

ный факт говорит о пролонгированном, возможно, потенциирующим результате цитопротектора у пациентов с ЭАГ в отношении АД.

Еще очень важным, возможно, самым главным клиническим критерием эффективности лечения у пациентов с ЭАГ, особенно у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней (так называемой – «обратимой» стадией) является количество случаев выявления АКС после проведенной фармакотерапии. И по данному показателю дополнительное применение цитопротектора позволило уменьшить количество пациентов с ЭАГ без АКС, то есть, другими словами, уберечь органы-мишени от дальнейшего повреждения.

По лабораторной иммунометаболической эффективности и изменениям клинико-инструментальных показателей при эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней применение дополнительно к антигипертензивной терапии цитопротектора оказалось предпочтительным при 3 степени артериальной гипертонии вне зависимости от поражения органа-мишени, а при 2 степени артериальной гипертонии назначение цитопротектора результативнее при поражении почек или с атеросклеротическим поражением сосудов.

Иммунокорригирующая эффективность цитопротектора у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней объясняется тем, что у пациентов с артериальной гипертонией на фоне проведенных фармакологических схем терапии нами установлены взаимосвязи между клиническими показателями суточного профиля АД, отражающими суточную динамику АД, и изученными лабораторными иммунологическими параметрами, отражающими состояние приобретенного и врожденного иммунитета, представленных на рисунке (рисунок 19).



Примечание: * – показатели внутри эритроцитов.

Рисунок 19 – Взаимосвязь между иммунными, оксидантными и инструментальными показателями у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней.

Анализируя взаимосвязи между изученными лабораторными показателями (иммунными и оксидантными) и инструментальными (СМАД), мы установили, что наибольшую информативность в коррекции иммунных и метаболических показателей и результатов клинко-инструментальных методов исследования при эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней имеет определение в крови концентрации ФНО-α, неоптерина, ИЛ-2, С_{3α}-компонента системы комплемента и значения НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

Анализируя результаты проведенного факторного анализа по установлению значимости того или иного лабораторного показателя иммунного статуса в прогнозе развития АКС, мы выявили у пациентов с ЭАГ и субклиническим поражением органов-мишеней, что у пациентов с эссенциальной артериальной гиперто-

нией и ГМЛЖ – уровень в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и НСТ-теста спонтанного; у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – концентрацию ФНО- α , ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного; у больных ХБП I–III стадий и/или микроальбуминурией – концентрацию неоптерина, $C_{3\alpha}$ и $C_{5\alpha}$ свидетельствует о высоком риске клинически значимого поражения органов-мишеней, что необходимо учитывать при применении персонализированного подхода не только к назначению антигипертензивной фармакотерапии у данной категории пациентов, но и для оценки прогноза и составления риска ССЗ.

Многое было изучено об иммунологической основе патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии за последнее десятилетие, и дальнейшие исследования иммунных механизмов, участвующих в патогенезе артериальной гипертонии, могут открыть новые стратегии в лечении этого заболевания. Анализируя литературу и полученные результаты, можно резюмировать основные проблемы и перспективные направления в понимании механизмов патогенеза и фармакотерапии ЭАГ, которым необходимо уделять большее внимание:

1. Выявление генетических признаков, которые чаще встречаются у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и, кроме того, связаны с иммунным ответом. Актуальность данного направления может быть исследована экспериментально, т.к. этот подход уже оказался успешным в нескольких независимых исследованиях [258, 277].

2. Идентификация антигенных детерминант при эссенциальной артериальной гипертонии способны активировать реакции адаптивного иммунитета – Т- и В-иммунного ответа. Эти исследования могут привести к стратегиям, направленным на минимизацию их генерации или селективное подавление иммунных реакций, вызванных этими антигенами с целью прерывания патогенетической цепочки поражения органов-мишеней.

3. Оценка механизмов вовлечения врожденного иммунитета при артериальной гипертонии и определение того, приводит ли подавление воспалительной активации к профилактике или коррекции экспериментальной гипертонии. Наличие соединений, которые ингибируют активацию воспаления с относительно не-

значительными побочными эффектами [106], делают эту линию исследований более привлекательной.

4. Изучение возможности использования короткого периода иммуносупрессии в качестве ценного дополнения к антигипертензивным препаратам в отдельных случаях у пациентов с тяжелой резистентной гипертонией, что является колоссальной проблемой в кардиологии.

Безусловно, доступные в настоящее время антигипертензивные препараты предлагают эффективное и безопасное лечение у большинства пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией без осложнений длительной иммуносупрессии. Тем не менее, есть исключительные случаи тяжелой артериальной гипертонии, которые не поддаются лечению. У этих пациентов хирургические методы лечения (почечная денервация) используются с переменным успехом [307, 311].

В будущих клинических исследованиях необходимо до конца выяснить роль врожденного иммунитета при артериальной гипертонии и оценить изменения адаптивного иммунитета у человека. Доклинические данные, касающиеся участия иммунных клеток и хлорида натрия в гомеостазе артериального давления, накапливаются с поразительной скоростью. При рассмотрении иммуномодулирующих средств для лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией риск нецелевых иммуносупрессивных эффектов должен быть сопоставлен с риском катастрофических сердечно-сосудистых осложнений, возникающих в результате стойкой и/или тяжелой артериальной гипертонии.

Таким образом, в пилотных исследованиях на людях изучение механизмов активации врожденного и адаптивного иммунитета может позволить нацелить иммуномодулирующие агенты на тех пациентов, которые, скорее всего, получают пользу от вмешательства. Учитывая, что иммуноопосредованное повреждение почек не всегда вызывает задержку солей на ранних стадиях заболевания, вполне вероятно, что некоторые иммуномодулирующие агенты при гипертонии могут помочь защитить органы-мишени от прогрессирующего повреждения даже без улучшения контрольных цифр АД.

Таким образом, разделение зависимых от артериального давления и независимых преимуществ новых иммуномодулирующих агентов при эссенциальной артериальной гипертонии потребует как тщательного фенотипирования наших больных, так и исследований на людях достаточной продолжительности для расчета долгосрочных эффектов иммуномодуляции при артериальной гипертонии и последующее повреждение органов-мишеней.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучить нарушения врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и клинически выраженными поражениями органов-мишеней и без них в сравнении с пациентами с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

2. Провести сравнительное изучение иммунных нарушений показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с симптоматической артериальной гипертонией.

3. Провести поиск эффективных средств фармакологической коррекции иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией при появлении клинически значимых изменений со стороны органов-мишеней.

4. Разработать практические рекомендации по персонализированной фармакологической коррекции лабораторных иммунных, метаболических параметров и артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

ВЫВОДЫ

1. При эссенциальной артериальной гипертонии без поражения органов-мишеней, с субклиническим поражением и с ассоциированными клиническими состояниями выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra) цитокинов, неоптерина, ИЛ-2, C_{3a}, C_{5a}, C₄, фактора Н, кислородзависимой активности нейтрофилов и снижение концентрации C₃-компонента системы комплемента пропорционально выраженности поражения органов-мишеней.

2. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при 3 степени артериальной гипертонии в большей степени повышается кислородзависимая активность нейтрофилов, возрастает концентрация провоспалительных цитокинов и активируется система комплемента, чем у пациентов со 2 степенью артериальной гипертонии вне зависимости от характера поражения органов-мишеней.

3. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов и гипертрофией миокарда левого желудочка более выраженные иммунные нарушения в представительности цитокинов, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные нарушения показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, системы комплемента и оксидантного статуса.

4. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными показателями врожденного иммунитета и метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней выявила их большее количество у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией по сравнению с пациентами с гипертрофией миокарда левого желудочка и субклиническим атеросклерозом сосудов.

5. Проведенный курс антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка или хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией, включавший лозартан и гидрохлоротиазид, а у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка или бессимптомным атеросклерозом – периндоприл и амлодипин не корригировал до уровня здоровых доноров при 2 и 3 степени заболевания, соответственно 74,1% и 72,3% измененных до лечения исследованных параметров врожденного иммунитета и метаболического статуса, что диктует необходимость применения в комплексной фармакотерапии уже при субклиническом поражении органов-мишеней препаратов с цитопротективной и/или иммуномодулирующей активностью.

6. По лабораторной иммунокорректирующей эффективности и изменениям клинико-инструментальных показателей при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней применение дополнительно к антигипертензивной терапии цитопротектора (этилметилгидроксипиридина сукцинат) оказалось более эффективным при 3 степени артериальной гипертонии вне зависимости от поражения органа-мишени, а при 2 степени артериальной гипертонии у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией или с атеросклеротическим поражением сосудов.

7. Наибольшую информативность в оценке эффективности коррекции иммунных показателей и показателей клинико-инструментальных методов исследования у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней имеет определение в крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ -компонента системы комплемента и значения НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

8. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и ГМЛЖ высокие концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – высокая концентрация ФНО- α , ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного, а у лиц с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией –

высокая концентрация неоптерина, $C_{3\alpha}$, $C_{5\alpha}$ свидетельствуют о высоком риске клинически значимого поражения органов-мишеней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания об участии в патогенезе поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии врожденного иммунитета в зависимости от степени повышения артериального давления и стадии заболевания.

2. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии эссенциальной артериальной гипертонии 2–3 степени и субклиническим поражением сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка) и сосудов (бессимптомный атеросклероз) периндоприла (5–10 мг/сут), амлодипина (5–10 мг/сут) и этилметилгидроксипиридина сукцината (по 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца).

3. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии эссенциальной артериальной гипертонии 2–3 степени и субклиническим поражением почек (хроническая болезнь почек I–III стадий и/или микроальбуминурия) лозартана (50–100 мг/сут), гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) и этилметилгидроксипиридина сукцината (по 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно 10 суток, затем по 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 1 месяца).

4. Использовать в учебном процессе медицинских вузов и факультетов знания о способах дополнительной фармакологической коррекции и реабилитации пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией комбинациями различных классов антигипертензивных препаратов совместно с цитопротекторами в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

5. Для оценки эффективности лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней рекомендовать определение в крови концентрации ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, C_{3a} -компонента системы комплемента и НСТ-теста спонтанного нейтрофилов.

6. Для использования персонализированного подхода в назначении фармакотерапии больным с эссенциальной артериальной гипертонией до начала лечения у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка оценивать уровень в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – концентрации ФНО- α , ИЛ-2, $C_{3\alpha}$ и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного, а у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией – концентрации неоптерина, $C_{3\alpha}$ и $C_{5\alpha}$ -компонентов системы комплемента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГП – ацилгидроперекиси, усл. ед.

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)

АКС – ассоциированные клинические состояния

АОС – антиоксидантная система

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТБ – анионтранспортный белок

АФК – активные формы кислорода

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

Г-S-T – глутатион-S-трансфераза

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИАФ – индекс активации фагоцитов, абс.

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВДАД – индекс времени диастолического артериального давления, %

ИВСАД – индекс времени систолического артериального давления, %

ИЛ-1RA – рецепторный антагонист IL-1, пг/мл

ИЛ-1 α , 2, 4, 6, 8, 10 – интерлейкин-1 α , 2, 4, 6, 8, 10, пг/мл

ИПДАД – индекс площади диастолического артериального давления, мм рт. ст.

ИПСАД – индекс площади систолического артериального давления, мм рт. ст.

ИСН – индекс стимуляции нейтрофилов, абс.

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МДА – малоновый диальдегид, мкмоль/л

МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости

НАДФН – никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидаза

НСТ-сп. – НСТ-тест спонтанный, %

НСТ-ст. – НСТ-тест стимулированный, %

ОАА – общая антиокислительная активность, %

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОМ – поражение органов-мишеней

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

С₁-инг. – ингибитор системы комплемента, нг/мл

С₃, 3a, 4, 5, 5a – компонент комплемента С₃, 3a, 4, 5, 5a, мг/дл

САД – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.

СДАД – среднее диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

СЕГ – сорбционная емкость гликокаликса, 10⁻¹² г/эр.

СИР – степень иммунных расстройств

СМ_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота, мкмоль/л

СОД – супероксиддисмутаза, усл. ед.

СРБ – С-реактивный белок, мг/дл

ССАД – среднее систолическое артериальное давление, мм рт. ст.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССЭ – сорбционная способность эритроцитов, %

ТД – тиазидные диуретики

УЗИ – ультразвуковое исследование

Фактор Н – регуляторный компонент системы комплемента, нг/мл

ФИ – фагоцитарный индекс, %

ФМА – функционально-метаболическая активность

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, пг/мл

ФРИС – формула расстройств иммунной системы

ФРН – фагоцитарный резерв нейтрофилов, %

ФЧ – фагоцитарное число, абс.

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦП – церулоплазмин, мг/дл

ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертония

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

NO – оксид азота

TLR – Toll-подобные рецепторы

α_1 -АТ – α_1 -антитрипсин, г/л

α_2 -МГ – α_2 -макроглобулин, г/л

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Н.Н. Влияние общей анестезии на структурно-функциональные свойства эритроцитов при лапароскопической холецистэктомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Н.Н. Авдеева. – М., 2018. – 112 с.
2. Агабабян, И.Р. Воспаление жировой ткани – основной предиктор в развитии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / И.Р. Агабабян, Ж.А. Исмаилов, А.С. Адилов // Достижения науки и образования. – 2020. – № 3 (57). – С. 88–91.
3. Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы / А.В. Мелехов, А.И. Агаева, В.А. Кузнецова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 43–52.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
5. Артериальная гипертензия: когда, чем и как лечить? / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Е.В. Складная [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 38–48.
6. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертонией и артериальной гипертонией / О.Н. Антропова, С.Б. Силкина, И.Г. Полякова, Т.В. Перевозчикова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 73–78.
7. Биомеханические факторы риска поражения сосудов у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от ультразвуковой морфологии атеросклероза периферических артерий / В.В. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева, И.И. Шапошник // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 46–52.
8. Бокарев, И.Н. Артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2015. – № 8. – С. 65–70.

9. Бубнова, М.А. Особенности показателей суточного мониторинга электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 38–44.
10. Будяков, С.В. Патогенетическое обоснование коррекции иммунных и оксидантных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / С.В. Будяков. – Курск, 2011. – 241 с.
11. Воробьева, О.В. Окислительный стресс – целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертензией / О.В. Воробьева // Нервные болезни. – 2020. – № 2. – С. 80–84.
12. Воронина, Е.Ю. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертензионной болезни: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Е.Ю. Воронина. – Курск, 2016. – 126 с.
13. Выхристенко, Л.Р. Влияние системы иммунитета на формирование артериальной гипертензии (обзор литературы) / Л.Р. Выхристенко, А.И. Счастливленко, Н.Р. Прокошина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 17–27.
14. Гаврилюк, В.П. Иммунометаболические нарушения при аппендикулярном перитоните у детей и разработка способов их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / В.П. Гаврилюк. – Курск, 2013. – 259 с.
15. Галактионова, Л.П. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.П. Галактионова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10–14.

16. Ганиев, А. Современные методы диагностики гипертонии у подростков с артериальной гипертензией / А. Ганиев, А. Абдурашидов, А. Санакулов // *Danish Scientific Journal*. – 2020. – № 37–1. – С. 13–16.
17. Гипертоническая болезнь. Вторичные артериальные гипертензии / М.Е. Стаценко, Н.А. Корнеева, М.В. Деревянченко [и др.] – Волгоград, 2019. – 120 с.
18. Горетая, М.О. Иммуномодулирующая эффективность мексикора и милдроната при эссенциальной артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / М.О. Горетая. – Курск, 2007. – 112 с.
19. Горшунова, Н.К. Патогенетическое значение маркеров субклинического воспаления и апоптоза при эссенциальной артериальной гипертензии у женщин пожилого возраста / Н.К. Горшунова, Ю.Ф. Шевченко // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – Т. 19, № 1 (73). – С. 47–52.
20. Горяинова, Г.Н. Факторы риска артериальной гипертонии в зависимости от расовой и гендерной принадлежности / Г.Н. Горяинова, Е.С. Литвинова // *Региональный вестник*. – 2020. – № 6 (45). – С. 6–8.
21. Греков, И.С. Клинико-диагностические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков (обзор литературы) / И.С. Греков, А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 96–104.
22. Гринштейн, Ю.И. Диагностика и лечение резистентной артериальной гипертонии / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин // *Медицинский алфавит*. – 2018. – Том № 1, № 3. – С. 37–42.
23. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.

24. Дерюгина, А.В. Эффективность цитофлавина при экспериментальной артериальной гипертензии / А.В. Дерюгина, Е.А. Грачева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 2. – С. 8–11.
25. Заключение рабочей группы по артериальной гипертензии. Место сартанов в терапии артериальной гипертензии в XXI веке / А.О. Конради, О.Н. Жданова, О.П. Ротарь [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С. 76–81.
26. Земсков, А.М. Клиническая иммунология: учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
27. Земсков. А.М. Неортодоксальная иммунология // А.М. Земсков – М.: Триада-Х, 2013. – 223 с.
28. Зинкин, В. Ю. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В.Ю. Зинкин, В.Г. Годков // Клинич. и лаб. диагностика. – 2004. – № 2. – С. 27–31.
29. Изменения содержания белков в мембранах эритроцитов при аденомиозе; коррекция нарушений / А.А. Конопля, О.А. Суняйкина, Н.А. Быстрова, В.О. Крестинин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 31–37.
30. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией / И.И. Чукаева, Л.В. Ганковская, Н.В. Орлова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 7. – С. 439–444.
31. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (4). – С. 53–60.
32. Кандилова, В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения / В.Н. Кандилова // Клинист. – 2020. – Т. 14, № 1–2. – С. 62–72.
33. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / под ред. А.М. Земского. – Воронеж: ВГМУ, 2016. – 288 с.

34. Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, В.М. Бахтин, М.А. Шамбатов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 206–212.
35. Кобалава, Ж.Д. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции / Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая, Э.Л. Колесник // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15 (1). – С. 105–114.
36. Коваль, С.Н. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные поражения: эпидемиологические, клинические, терапевтические и профилактические аспекты (обзор литературы и современных рекомендаций) / С.Н. Коваль, О.В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 10–19.
37. Конопля, А.А. Молекулярно-генетическое исследование местного иммунитета при вагинитах: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.03.09, 14.01.01 / А.А. Конопля. – М., 2010. – 251 с.
38. Конопля, Е.Н. Иммунные и метаболические параметры плазмы крови и эритроцитов у больных внебольничной пневмонией / Е.Н. Конопля, Д.В. Поляков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 3. – С. 38–46.
39. Кошимбаева, Л.А. Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией / Л.А. Кошимбаева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 1. – С. 179–187.
40. Крылов, В.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В.И. Крылов, А.Ф. Виноградов, С.И. Ефремова // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 205–206.
41. Кузник, Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Взаимоотношение отдельных популяций лейкоцитов и деятельность сердечно-сосудистой системы у женщин, страдающих гипертонической болезнью / Б.И. Кузник, С.О. Да-

- выдов, Е.С. Гусева // Системные гипертензии. – 2017. – № 14 (4). – С. 32–37.
42. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М., 1980. – 75 с.
 43. Липидный спектр у больных эссенциальной артериальной гипертензией и здоровых людей, имеющих разные аллельные вариации гена NOS2 / Л.В. Топчиева, В.А. Корнева, О.В. Балан [и др.] // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2020. – № 3. – С. 112–120.
 44. Маль, Г.С. Артериальная гипертония и метаболический статус: возможности фармакологической коррекции / Г.С. Маль, Л.Л. Квачахия // Символ науки. – 2020. – № 1. – С. 85–88.
 45. Маммаев, С.Н. Гендерные особенности эндотелия при гипертонической болезни / С.Н. Маммаев, Х.И. Ибрагимова. – Махачкала, 2020. – 180 с.
 46. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
 47. Механизм действия этоксида на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии / В.Г. Кулес, О.К. Парфенова, Б.К. Романов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 67–73.
 48. Михин, В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы / В.П. Михин // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 90–95.
 49. Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе / А. М. Земсков. – М.: Триада-Х, 2015. – 703 с.
 50. Небиеридзе, Д.В. Возможности агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертонии / Д.В. Небиеридзе // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – № 1(II). – С. 83–86.
 51. Новые цели и старые средства лечения артериальной гипертонии / С.Р. Гиляревский, Н.Г. Бенделиани, М.В. Голшмид и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 5. – С. 46–52.

52. Особенности нарушения ритма сердца в условиях эксперимента / В.В. Усков, М.В. Усков, В.М. Усков, А.В. Звягинцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 376.
53. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин в зависимости от психосоматического статуса пациента / Н.П. Величко, А.Я. Величко, Г.А. Усенко [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина // 2020. – № 1 (74). – С. 89–96.
54. От персонализированной к точной медицине / К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова, А.В. Перфильев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (1). – С. 69–79.
55. Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / Е.В. Крюков, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов, Е.Г. Захарова // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341, № 4. – С. 66–67.
56. Пёхова, К.А. Иммунометаболические нарушения и структурно-функциональные свойства эритроцитов у больных гипертонической болезнью: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / К.А. Пёхова. – Курск, 2012. – 117 с.
57. Подзолков, В.И. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 449–456.
58. Полиморфный ЛОКУС RS17577 гена MMP9, ассоциированный с развитием эссенциальной гипертензии у мужчин / М.И. Москаленко, И.В. Пономаренко, А.В. Полоников, М.И. Чурносков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 39–42.
59. Полозова, Э.И. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / Э.И. Полозова, Е.В. Пузанова, А.А. Сеськина // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 221–230.

60. Преимущества комбинированного лечения артериальной гипертензии / В.В. Кузьменкова, Е.В. Семенченко, Е.И. Коляда [и др.] // Молодой ученый. – 2020. – № 14 (304). – С. 106–108.
61. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 июня 2007 г. №419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)».
62. Принципы и алгоритмы фармакотерапии артериальной гипертензии / Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, С.В. Гонтаренко, Е.Р. Кузьмина. – М., 2017. – 88 с.
63. Радаева, О.А. Особенности циркадианных ритмов синтеза цитокинов у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.А. Радаева, А.С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т.12 (21). – № 4. – С. 730–732.
64. Радаева, О.А. Цитокины в патогенезе и диагностике эссенциальной артериальной гипертензии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / О.А. Радаева. – Саранск, 2019. – 396 с.
65. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, Ю.В. Олефир, А.Б. Прокофьев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 14–17.
66. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю.И. Гринштейн, М.М. Петрова, В.В. Шабалин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Том 22, № 6. – С. 551–559.
67. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

68. Розанов, А.В. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии / А.В. Розанов, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 88–90.
69. Роль генетических факторов в формировании артериальной гипертензии у молодых пациентов с метаболическим синдромом / Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, С.Е. Семаев, В.Н. Максимов // Справочник врача общей практики. – 2020. – № 4. – С. 23–32.
70. Роль форменных элементов крови в формировании гемокоагуляционных сдвигов при гипертонической болезни / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, Е.С. Гусева [и др.] / Патологическая физиология и экспериментальная. Терапия. – 2018. – № 4. – С. 84–92.
71. Сабиров, И.С. Дислипидемическая гипертензия: возможности комбинации статинов и эзетимиба (обзор литературы) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 59–69.
72. Сведения об уровне изученности проблемы поражения органов-мишеней у лиц с артериальной гипертензией в Монголии / Т.М. Максикова, Ц. Барсурэн, А.Н. Калягин, Е.Б. Бабанская // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 25–39.
73. Семко, Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе / Г.А. Семко // Укр. биохим. журн. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113–118.
74. Смирнова, М.Д. Артериальная гипертензия «Urgency» против «Emergency»: вопросы терминологии, дифференциальной диагностики и лечения / М.Д. Смирнова // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – № 1 (II). – С. 77–82.
75. Спектр корреляционной связи показателей периферической крови с факторами риска при артериальной гипертензии III стадии / Л.Н. Коричкина, О.Б.

- Поселюгина, В.Н. Бородина [и др.]// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1 (73). – С. 72–75.
76. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. II (XIV). – Р. 55–61.
 77. Структурный анализ больных страдающих артериальной гипертензией / С.Г. Дорофеева, Е.Н. Конопля, О.В. Мансимова [и др.] // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2020. – Т. 2. – С. 26–28.
 78. Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами роста / И.Г. Беяева, Г.А. Грицаенко, А.М. Терегулова, Л.Н. Мингазетдинова // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 6. – С. 10–13.
 79. Сусллова, Ю.И. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений у больных гипертонической болезнью: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Ю.И. Сусллова. – Курск, 2014. – 111 с.
 80. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / З.Ф. Хараева, Т.М. Хоконова, З.А. Камбачокова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 10. – С. 626–629.
 81. Сысоев, К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни / К.А. Сысоев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 447–456.
 82. Тимашева, Я.Р. Иммунологические аспекты эссенциальной гипертензии / Я.Р. Тимашева // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 407–418.
 83. Тогайбаев, А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

84. Фактор сосудистой жесткости при формировании и течении артериальной гипертензии у детей и подростков / Д.Ф. Коденко, И.И. Трунина, А.С. Шарыкин, И.М. Османов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 220–225.
85. Федоришина, О.В. Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ / О.В. Федоришина, К.В. Протасов, А.М. Торунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 213–220.
86. Форменные элементы крови и их влияние на состояние липидного спектра у женщин с эссенциальной гипертензией / Б.И. Кузник, Е.С. Гусева, С.О. Давыдов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 3349.
87. Хурса, Р.В. Артериальная гипертензия: гемодинамический фенотип и эффективность амбулаторного медикаментозного лечения / Р.В. Хурса, И.Л. Месникова // Медицинские новости. – 2020. – № 2 (305). – С. 51–57.
88. Цыганкова, Д.П. Отдельные социально-экономические аспекты риска артериальной гипертензии / Д.П. Цыганкова, Н.В. Федорова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 155–162.
89. Цыганкова, О.В. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году. Об общеизвестном, дискутабельном и неожиданном / О.В. Цыганкова, М.С. Трошина, Л.Д. Латынцева // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 64–73.
90. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 3–30.
91. Чазова, И.Т. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) / И.Т. Чазова, Л.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №1. – С. 4–12.

92. Шебеко, В. И. Ангиотензин II и «сигналы опасности» для иммунной системы / В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 2. – С. 76–83.
93. Шепелева, Н.Е. Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии / Н.Е. Шепелева, А.В. Родионов, В.В. Фомин // Терапевтический архив. – 2018. – №4. – С. 4–7.
94. Шестаков, А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья: дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / А.М. Шестаков. – М., 2010. – 170 с.
95. Шишова, А.С. Иммунные нарушения и жесткость сосудистого русла при артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом и возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / А.С. Шишова, – Курск, 2013. – 23 с.
96. Шульгинова, А.А. Иммунные и метаболические нарушения у больных с хронической ишемией мозга; способы фармакологической дифференцированной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / А.А. Шульгинова. – М., 2019. – 323 с.
97. Шульгинова, А.А. Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при хронической ишемии мозга / А.А. Шульгинова, Н.А. Быстрова, А.В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – №1. – С. 25–30.
98. Щербаков, В. И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лабораторное дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
99. Эль Шариф, М.А. Иммунные нарушения у больных гипертонической болезнью и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36, 14.00.06 / М.А. Эль Шариф, – Курск, 2005. – 23 с.
100. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

101. A novel autoantibody in patients with primary hypertension: antibody against L-type Ca^{2+} channel / Z.H. Zhou, J. Wang, H. Xiao [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2008. – Vol. 121 (16). – P. 1513–1517.
102. A novel role for type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes to limit target organ damage in hypertension / J.D. Zhang, M.B. Patel, Y.S. Song [et al.] // Circulation Research. – 2012. – Vol. 110. – P. 1604–1617.
103. A role for angiotensin II type 1 receptors on bone marrow-derived cells in the pathogenesis of angiotensin II-dependent hypertension / S.D. Crowley, Y.S. Song, G. Sprung [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 99–108.
104. Angiotensin II-mediated increases in damage-associated molecular patterns during acute mental stress: Erratum // Psychosom Med. – 2018. – Vol. 80. – P. 590.
105. A salt-sensing kinase in T lymphocytes, SGK1, drives hypertension and hypertensive end-organ damage / A.E. Norlander, M.A. Saleh, A.K. Pandey [et al.] // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2. – P. 92801.
106. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases / R.C. Coll, A.A. Robertson, J.J. Chae [et al.] // Nature Medicine. – 2015. – Vol. 21. – P. 248–255.
107. ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71. – P. e13–e115.
108. ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71 (19). – P. e127–e248.
109. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit / M. Rosas-Ballina, P.S. Olofsson, M. Ochani [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 334. – P. 98–101.

110. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm, H. Schumacher, K.K. Teo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3105–3114.
111. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans / H.A. Itani, W.G. McMaster, M.A. Saleh [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68(1). – P. 123–132.
112. Allison, E.N. The immunology of hypertension / E.N. Allison, S.M. Meena, G.H. David // *Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 215 (1). – P. 21–33.
113. Almasan, A. Apo2L/TRAIL: apoptosis signaling, biology, and potential for cancer therapy / A. Almasan, A. Ashkenazi // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2003. – Vol. 14. – P. 337–348.
114. Alpha1AMPK deletion in myelomonocytic cells induces a pro-inflammatory phenotype and enhances angiotensin II-induced vascular dysfunction / T. Jansen, S. Kroller-Schon, T. Schonfelder [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114 (14). – P. 1883–1893.
115. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney / S.D. Crowley, S.B. Gurley, M.J. Herrera [et al.] // *PNAS*. – 2006. – Vol. 103, – P. 17985–17990.
116. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice / D.L. Lee, L.C. Sturgis, H. Labazi [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 290. – P. H935–H940.
117. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity / A.H. Siddiqui, R.A. Irani, S.C. Blackwell [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55(2). – P. 386–393.
118. Annet, K. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension / K. Annet, F. Vanessa, P.C. Ana de Faria // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124 (10). – P. 4642–4656.

119. Antihypertensive effect of neonatal thymectomy in the genetically hypertensive LH rat / A. Bataillard, J.C. Freiche, M. Vincent [et al.] // *Thymus*. – 1986. – Vol. 8. – P. 321–330.
120. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – P. 1119–1131.
121. Antioxidant therapy: current status and future prospects / O. Firuzi, R. Miri, M. Tavakkoli, L. Saso // *Current Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 18. – P. 3871–3888.
122. APE/Ref-1 and the mammalian response to genotoxic stress / G. Fritz, S. Grosch, M. Tomicic, B. Kaina // *Toxicology*. – 2003. – Vol. 193. – P. 67–78.
123. Asghar, M. Inflammation compromises renal dopamine D1 receptor function in rats / M. Asghar, G. Chugh, M.F. Lokhandwala // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2009. – Vol. 297. – P. F1543–F1549.
124. Association of plasma antibodies against the inducible Hsp70 with hypertension and harsh working conditions / T. Wu, J. Ma, S. Chen [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2001. – Vol. 6 (4). – P. 394–401.
125. Association of T cell and macrophage activation with arterial vascular health in HIV / H.N. Grome, L. Barnett, C.C. Hagar [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2017. – P/ 33. – P. 181–186.
126. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites / M.D. Hughson, G.C. Gobe, W.E. Hoy [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2008. – Vol. 52. – P. 18–28.
127. Autoantibodies against AT1-receptor and alpha1-adrenergic receptor in patients with hypertension / Y.H. Liao, Y.M. Wei, M. Wang [et al.] // *Hypertension Research*. – 2002. – Vol. 25 (4). – P. 641–646.
128. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension / M.L. Fu, H. Herlitz, W. Schulze [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2000. – Vol. 18 (7). – P. 945–953.

129. Baba, S.P. Role of thiols in oxidative stress / S.P. Baba, A. Bhatnagar // *Current Opinion in Toxicology*. – 2018. – Vol. 7. – P. 133–139.
130. B-cell deficiency lowers blood pressure in mice / L.S. Dingwell, E.A. Shikatani, R. Besla [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73 (3). – P. 561–570.
131. Befani, C. Hypoxia upregulates integrin gene expression in microvascular endothelial cells and promotes their migration and capillary-like tube formation / C. Befani, P. Liakos // *Cell Biology International*. – 2017. – Vol. 41 (7). – P. 769–778.
132. Bernardo, R.I. Role of the Immune System in Hypertension / R.I. Bernardo, P. Hector, J.J. Richard // *Physiological Reviews*. – 2017. – Vol. 97 (3). – P. 1127–1164.
133. Bhatt, D.L. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension / D.L. Bhatt, D.E. Kandzari, W.W O'Neill // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. P. 1393–1401.
134. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1899–1911.
135. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis / J. Sundström, H. Arima, R. Jackson [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 162 (3). – P. 184–191.
136. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 591–598.
137. Bosch, J. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes / J. Bosch, S. Yusuf, H.C. Gerstein // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – P. 1551–1562.
138. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension / P. Shi, C. Diez-Freire, J.Y. Jun [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 297–303.

139. Bromfield, S. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs / S. Bromfield, P. Muntner // *Current Hypertension Reports*. – 2013. – Vol. 15. – P. 134–136.
140. Camargo, L.L. Vascular Nox (NADPH oxidase) compartmentalization, protein hyperoxidation, and endoplasmic reticulum stress response in hypertension / L.L. Camargo, A.P. Harvey, F.J. Rios // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 7. – P. 235–246.
141. CaR activation increases TNF production by mTAL cells via a Gi-dependent mechanism / H.I. Abdullah, P.L. Pedraza, J.C. McGiff [et al.] // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2008. – Vol. 294. – P. F345–F354.
142. Cave, A. Selective targeting of NADPH oxidase for cardiovascular protection / A. Cave // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 208–213.
143. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension / P.J. Marvar, S.R. Thabet, T.J. Guzik [et al.] // *Circulation Research*. – 2010. – Vol. 107. – P. 263–270.
144. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system / C.K. Ganta, N. Lu, B.G. Helwig [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2005. – Vol. 289. – P. H1683–H1691.
145. Chan, S.H.H. Mitochondria and reactive oxygen species contribute to neurogenic hypertension / S.H.H. Chan, J.Y.H. Chan // *Physiology (Bethesda)*. – 2017. – Vol. 3. – P. 308–321.
146. Changes in the geographic patterns of heart disease mortality in the United States 1973 to 2010 / M. Casper, M.R. Kramer, H. Quick [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 1171–1180.
147. Chen, J. Inflammation and apparent treatment-resistant hypertension in patients with chronic kidney disease: the results from the CRIC Study / J. Chen // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 785–793.

148. Childhood and adult dietary vitamin E intake and cardiovascular risk factors in mid-life in the 1946 British Birth Cohort / G.D. Mishra, N.S. Malik, A.A. Paul [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – Vol. 57. – P. 1418–1425.
149. Chloroquine suppresses the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats / C.G. McCarthy, C.F. Wenceslau, S. Gouloupoulou [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 30. – P. 173–181.
150. Chronic NF- κ B blockade reduces cytosolic and mitochondrial oxidative stress and attenuates renal injury and hypertension in SHR / C.M. Elks, N. Mariappan, M. Haque [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2009. – Vol. 296. – P. F298–F305.
151. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease / A.C. Diamantino Soares, L.S. Araujo Passos, C. Sable, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 289. – P. 107–109.
152. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension / A.G. Pockley, U. De Faire, R. Kiessling [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20(9). – P. 1815–1820.
153. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study / B. Martire, R. Rondelli, A. Soresina [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 126. – P. 155–164.
154. Coffman, T.M. Kidney in hypertension: Guyton redux / T.M. Coffman, S.D. Crowley // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 811–816.
155. Coffman, T.M. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension / T.M. Coffman // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17. – P. 1402–1409.
156. Comparative evaluation of ACE inhibitors with or without statins in the treatment of essential hypertension in a tertiary care teaching hospital at Dehradun, Uttarakhand / S. Bawa, S. Dutta, A. Varma [et al.] // *International Journal of Medical Sciences Public Health*. – 2016. – Vol. 5. – P. 2036–2040.

157. Comparison of the Performance of Three Commonly Used Electrocardiographic Indexes for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Black Hypertensive Patients with Reduced Kidney Function Managed at a Tertiary Healthcare Hospital: A Post-Hoc Analysis / F.B. Lepira, C.M.B. Mpembe, F.I.N. Mbutiwi [et al.] // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 105-118.
158. Complement 3 activates the renal renin-angiotensin system by induction of epithelial-to-mesenchymal transition of the nephrotubulus in mice / X. Zhou, N. Fukuda, H. Matsuda [et al.] // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2013. – Vol. 305. – P. F957–F967.
159. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage / E. Shagdasuren, M. Wellner, J.H. Braesen [et al.] // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 97. – P. 716–724.
160. Correlation between HLA-DRB1, HLA-DQB1 polymorphism and autoantibodies against angiotensin AT(1) receptors in Chinese patients with essential hypertension / F. Zhu, Y. Sun, M. Wang [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2011. – Vol. 34 (5). – P. 302–308.
161. Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function / A. Daiber, F. Di Lisa, M. Oelze, S. Kröller-Schön [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2017. – Vol. 174 (12). – P. 1670–1689.
162. Crosswhite, P. Ribonucleic acid interference knockdown of interleukin 6 attenuates cold-induced hypertension / P. Crosswhite, Z. Sun // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1484–1491.
163. Crowley, S.D. Targeting cytokine signaling in salt-sensitive hypertension / S.D. Crowley, A.D. Jeffs // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2016. – Vol. 311 (6). – P. F1153–F1158.
164. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression /

- F.G. Bauernfeind, G. Horvath, A. Stutz [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 183. – P. 787–791.
165. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome / F. Bauernfeind, E. Bartok, A. Rieger [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 187. – P. 613–617.
 166. Dai, X. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key? / X. Dai // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 42, N 1. – P. 3–12.
 167. Dale, D.C. The phagocytes: neutrophils and monocytes / D.C. Dale, L. Boxer, W.C. Liles // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – P. 935–945.
 168. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in l-NAME-induced hypertension / D. Sollinger, R. Eißler, S. Lorenz [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2014. – Vol. 101. – P. 464–472.
 169. Dataset on significant role of Candesartan on cognitive functions in rats having memory impairment induced by electromagnetic waves / M. Nasser, P. Chedid, A. Salami [et al.] // *Data in Brief*. – 2018. – Vol. 21. – P. 2390–2394.
 170. DC isoketal-modified proteins activate T-cells and promote hypertension / A. Kirabo, V. Fontana, A.P.C. de Faria // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124 (10). – P. 4642–4656.
 171. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1439–1441.
 172. Differential phenotypes of tissue-infiltrating T cells during angiotensin II-induced hypertension in mice / Z. Wei, I. Spizzo, H. [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e114895.
 173. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system / S.D. Crowley, S.B. Gurley, M.I. Oliverio [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115. – P. 1092–1099.

174. Dodge, G. T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1963. – Vol. 100. – P. 119–130.
175. Dominiczak, A. Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension / A. Dominiczak, C. Delles, S. Padmanabhan // Hypertension. – 2017. – Vol. 69. – P. e10–e13.
176. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // Physiological Reviews. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.
177. Dunkelberger, J.R. Complement and its role in innate and adaptive immune responses / J.R. Dunkelberger, W.C. Song // Cell Research. – 2010. – Vol. 20. – P. 34–50.
178. Effects of combined statin and ACE inhibitor therapy on endothelial function and blood pressure in essential hypertension – a randomised double-blind, placebo controlled crossover study / P. Ruszkowski, A. Masajtis-Zagajewska, M. Nowicki // JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2019, Vol. 20 (3): 1470320319868890.
179. Effects of Intensive BP Control in CKD / A.K. Cheung, M. Rahman, D.M. Reboussin [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2017. – Vol. 28 (9). – P. 2812–2823.
180. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial / S. Beddhu, M.V. Rocco, R. Toto [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2017. – Vol. 167 (6). – P. 375–383.
181. Elevated serum level of interleukin 17 in a population with prehypertension / W. Yao, Y. Sun, X. Wang, K. Niu // Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 17 (10). – P. 770–774.
182. Elmarakby, A.A. Imig tumor necrosis factor alpha blockade increases renal Cyp2c23 expression and slows the progression of renal damage in salt-sensitive hypertension / A.A. Elmarakby, J.E. Quigley, D.M. Pollock, J.D. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 557–562.

183. Endothelium-derived C-type natriuretic peptide contributes to blood pressure regulation by maintaining endothelial integrity / K. Nakao, K. Kuwahara, T. Nishikimi [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69 (2). P. 286–296.
184. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36 (10). – P. 1953–2041.
185. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025 / G.A. Roth, G. Nguyen, M.H. Forouzanfar [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 1270–1282.
186. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.
187. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina / G. Caligiuri, G. Paulsson, A. Nicoletti [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1114–1119.
188. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats / B. Rodríguez-Iturbe, Y. Quiroz, A. Ferrebuz [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2004. – Vol. 24. – P. 587–594.
189. Fagard, R. Relation of cardiac output at rest and during exercise to age in essential hypertension / R. Fagard, J. Staessen // *American Journal of Cardiology*. – 1991. – Vol. 67. – P. 585–589.
190. Fairbanks, G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G. Fairbanks, T. Steck, D. F. Wallach // *Biochemistry*. – 1971. – Vol. 10, Iss. 13. – P. 2606–2617.
191. Feelisch, M. Long-lasting blood pressure lowering effects of nitrite are NO-independent and mediated by hydrogen peroxide, persulfides, and oxidation of protein kinase G1 α redox signaling / M. Feelisch, T. Akaike, K. Griffiths // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 1. – P. 51–62.

192. Forouzanfar, M.H. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M.H. Forouzanfar // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 1659–1724.
193. Fuchs, S.C. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial / S.C. Fuchs // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – P. e004248.
194. Gaffen, S.L. Recent advances in the IL-17 cytokine family / S.L. Gaffen // *Current Opinion in Immunology*. – 2011. – Vol. 23. – P. 613–619.
195. Garjón, J. First line combination therapy versus first line monotherapy for primary hypertension / J. Garjón, L.C. Saiz, A. Azparren // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 2017 (1). – P. CD010316.
196. Gauer, R. Severe Asymptomatic Hypertension: Evaluation and Treatment / Gauer R. // *American Family Physician*. – 2017. – Vol. 95 (8). – P. 492–500.
197. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease / B.H. Segal, T.L. Leto, J.I. Gallin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2000. – Vol. 79. – P. 170–200.
198. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K.T. Mills, J.D. Bundy, T.N. Kelly [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 441–50.
199. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupation, and metabolic risk factors or clusters of risk in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M.H. Forouzanfar, L. Alexander, H.R. Anderson [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 2287–2323.
200. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Bur-

- den of Disease Study 2017 // *Lancet*. – 2018. – Vol. 10, 392, № 10159. – P. 1923–1994.
201. Goligorsky, M.S. Duality of nitric oxide in acute renal injury / M.S. Goligorsky, E. Noiri // *Seminars in Nephrology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 263–271.
 202. Gooch, J.L. Targeting the immune system to treat hypertension: where are we? / J.L. Gooch, A.C. Sharma // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2014. – Vol. 23. – P. 473–479.
 203. Hajjar, I. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 / I. Hajjar, T.A. Kotchen // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2003. – Vol. 290. – P. 199–206/
 204. Hawkins, C.L. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications / C.L. Hawkins, M.J. Davies // *Journal of Biological Chemistry*. – 2019. – Vol. 2. – P. 19683–19708.
 205. He, J. Inhibition of mitochondrial oxidative damage improves reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells via SIRT3 (Sirtuin 3) – enhanced SOD2 (superoxide dismutase 2) deacetylation in hypertension / J. He, X. Liu, C. Su // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 3. – P.1682–1698.
 206. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects / G.C. Roush, M.E. Ernst, J.B. Kostis [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 1041–1046.
 207. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. P. 447–454.
 208. Heart disease and stroke statistics–2016 update. A report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 133. – P. e38–360.
 209. Henkart, PA. CD8⁺-effector cells / P.A. Henkart, M. Catalfamo // *Advances in Immunology*. – 2004. – Vol. 83. – P. 233–252.

210. Hypertension / S. Oparil, M.A. Czarina, L.G. Bakris [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 4. – P. 18014.
211. Hypertension among adults in the United States; 2009–2010 / S.S. Yoon, V. Burt, T. Louis, M.D. Carroll // NCHS Data Brief. – 2012. – Vol. 107. – P. 1–7.
212. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide / R. Loperena, J.P. Van Beusecum, H.A. Itani [et al.] // Cardiovascular Research. – 2018. – Vol. 114(11). – P. 1547–1563.
213. Hypertension in the elderly / N. Lionakis, D. Mendrinos, E. Sanidas [et al.] // World Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 4. – P. 135–147.
214. Hypertension induced morphological and physiological changes in cells of the arterial wall / P. Martinez-Quinones, C.G. McCarthy, S.W. Watts [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 31. P. 1067–1078.
215. Hypoxia and aerobic metabolism adaptations of human endothelial cells / A. Koziel, W. Jarmuszkiewicz // Pflugers Archiv European Journal of Physiology. – 2017. – Vol. 469 (5–6). – P. 815–827.
216. Inflammation, Immunity and Oxidative Stress in Hypertension- Partners in Crime? / I.R Barrows, R. A. Ramezani, S.R. Dominic // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2019. – Vol. 26 (2). – P. 122–130.
217. Imhoff, B.R. Extracellular redox status regulates Nrf2 activation through mitochondrial reactive oxygen species / B.R. Imhoff, J.M. Hansen // Biochemical Journal. – 2009. – Vol. 424. – P. 491–500.
218. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension / U. Wenzel, J.E. Turner, C. Krebs [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2016. – Vol. 27 (3). – P. 677-686.
219. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension / E.C. Viel, C.A. Lemarié, K. Benkirane [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2010. – Vol. 298. – P. H938–H944.

220. Immunosenescent CD8⁺ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension / J.C. Youn, H.T. Yu, B.J. Lim [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 126–133.
221. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage / D.N. Muller, E. Shagdarsuren, J.K. Park [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 161. – P. 1679–1693.
222. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney/ M. Franco, E. Tapia, R. Bautista [et al.] // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2013. – Vol. 304. – P. F982–F990.
223. Incalza, M.A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. d’Oria, A. Natalicchio // *Vascular Pharmacology*. – 2018. – Vol. 1. – P. 1–19.
224. Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress / Y. Sun, T. Zhang, L. Li, J. Wang // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2015. – T. 40. – №. 1. – C. 41–51.
225. Induction of hypertension and peripheral inflammation by reduction of extracellular superoxide dismutase in the central nervous system / H.E. Lob, P.J. Marvar, T.J. Guzik [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 277–283.
226. Infiltrating T lymphocytes in the kidney increase oxidative stress and participate in the development of hypertension and renal disease / C. De Miguel, C. Guo, H. Lund [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2011. – Vol. 300. – P. F734–F742.
227. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice / S.M. Krishnan, J.K. Dowling, Y.H. Ling [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2016. – Vol. 173. – P. 752–765.
228. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase / J. Wu, S.R. Thabet, A. Kirabo [et al.] // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – P. 616–625.

229. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage / G.W. McMaster, A. Kirabo, S.M. Madhur [et al.] // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116 (6). – P. 1022–1033.
230. Innate immunity in CKD-associated vascular diseases / S. Zewinger, T. Schumann, D. Fliser, T. Speer // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2016. – Vol. 31. – P. 1813–1821.
231. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage / L. Marko, H. Kvakan, J.K. Park [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60(6). – P. 1430–1436.
232. Interleukin 17A and Toll-like receptor 4 in patients with arterial hypertension / T. Simundic, B. Jelakovic, A. Dzumhur [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2017. – Vol. 42 (1). – P. 99–108.
233. Interleukin-1 Receptor Activation Potentiates Salt Reabsorption in Angiotensin II-Induced Hypertension via the NKCC2 Co-transporter in the Nephron / J. Zhang, N.P. Rudemiller, M.B. Patel [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 23. – P. 360–368.
234. Interleukin-10 produced by myeloid-derived suppressor cells is critical for the induction of tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice / M.J. Park, S.H. Lee, E.K. Kim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 3753.
235. Interleukin-12p35 knockout promotes macrophage differentiation, aggravates vascular dysfunction and elevates blood pressure in angiotensin II-infused mice / J. Ye, B. Que, Y. Huang [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115 (6). – P. 1102–1113.
236. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension / H. Nguyen, V.L. Chiasson, P. Chatterjee [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2013. – Vol. 97. – P. 696–704.
237. Interleukin-17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / M.S. Madhur, H.E. Lob, L.A. McCann [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55 (2). – P. 500–507.

238. Interferon- γ ablation exacerbates myocardial hypertrophy in diastolic heart failure / A.G. Garcia, R.M. Wilson, J. [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2012. – Vol. 303. – P. H587–H596.
239. Interleukin-17A regulates renal sodium transporters and renal injury in angiotensin II-induced hypertension / A.E. Norlander, M.A. Saleh, N.V. Kamat [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 68. – P. 167–174.
240. Interleukin-1 β , but not interleukin-6, enhances renal and systemic endothelin production in vivo / E.I. Boesen, J.M. Sasser, M.A. Saleh [et al.] // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2008. – Vol. 295. – P. F446–F453.
241. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in rupp rats / J.N. Cottrell, L.M. Amaral, A. Harmon [et al.] // American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology. – 2019. – Vol. 316 (2). – P. R165–R171.
242. Interleukin-6 stimulates epithelial sodium channels in mouse cortical collecting duct cells / K. Li, D. Guo, H. Zhu [et al.] // American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology. – 2010. – Vol. 299. – P. R590–R595.
243. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy / S. Sriramula, M. Haque, D.S.A. Majid, J. Francis // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1345–1351.
244. Ischemic heart disease worldwide, 1990 to 2013: estimates from the Global Burden of Disease Study 2013 / D. Shepard, A. Van der Zanden, A. Moran [et al.] // Circulation. Cardiovascular quality and outcomes. – 2015. – Vol. 8. – P. 455–456.
245. James, P.A. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults / P.A. James, S.Oparil, B.L. Carter // JAMA – Journal of the American Medical Association. – 2014. – Vol. 311. – P. 507.

246. James. W.P.T. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects / W.P.T. James // *New England Journal of Medicine*. 2010. – Vol. 363. P. 905–917.
247. Joint effects of antibody to heat shock protein 60, hypertension, and diabetes on risk of coronary heart disease in Chinese / X. Zhang, M.A. He, L. Cheng [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol. 54 (6). – P. 1046–1052.
248. Julius, S. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker / S. Julius // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354. – P. 1685–97.
249. Kassem, K.M. Interleukin 4: Its Role in Hypertension, Atherosclerosis, Valvular, and Nonvalvular Cardiovascular Diseases / K.M. Kassem, M. Ali, N.E. Rhaleb // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 7–14.
250. Knock, G.A. NADPH oxidase in the vasculature: expression, regulation and signalling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension / G.A. Knock // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 1. – P. 385–427.
251. Koju, N. Pharmacological strategies to lower crosstalk between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and mitochondria / N. Koju, A. Taleb, J. Zhou // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1478–1498.
252. Lack of effect of acute oral ingestion of vitamin C on oxidative stress, arterial stiffness or blood pressure in healthy subjects / R.P. Kelly, Y.K. Poo, H.B. Isaac [et al.] // *Free Radical Research*. – 2008. – Vol. 42. – P. 514–522.
253. Liu, C. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci / C. Liu, A.T. Kraja, J.A. Smith // *Nature Genetics*. 2016. – Vol. 48. – P. 1162–1170.
254. Liu, H. Redox-dependent transcriptional regulation / H. Liu, R. Colavitti, I.I. Rovira, T. Finkel // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 97. – P. 967–974.

255. Long-Term Effects of Incident Diabetes Mellitus on Cardiovascular Outcomes in People Treated for Hypertension / J.I. Barzilay, B.R. Davis, S.L. Pressel [et al.] // *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. – 2012, Mar. – Vol. 5 (2). – P. 153–162.
256. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease / S.M. Nidorf, J.W. Eikelboom, C.A. Budgeon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – P. 404–410.
257. Lüders, S. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League / S. Lüders // *Journal of Hypertension*. 2008. – Vol. 26. – P. 1487–96.
258. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation / M.A. Saleh, W.G. McMaster, J. Wu [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125. – P. 1189–1202.
259. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension / S.D. Crowley, Y.S. Song, E.E. Lin [et al.] // *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2010. – Vol. 298. – P. R1089–R1097.
260. Lysine pyrrolation is a naturally-occurring covalent modification involved in the production of DNA mimic proteins / H. Miyashita, M. Chikazawa, N. Otaki [et al.] // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4. – P. 5343.
261. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction/clinical perspective / P. Wenzel, M. Knorr, S. Kossmann [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 1370–1381.
262. Macrophage depletion accelerates angiotensin II-induced target organ damage / H. Kvakan, A. Dahlman, A. Machnik [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. e45.
263. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism / A. Machnik,

- W. Neuhofer, J. Jantsch [et al.] // *Nature Medicine*. – 2009. – Vol. 15. – P. 545–552.
264. Madhur, M.S. Senescent T cells and hypertension: new ideas about old cells / M.S. Madhur, D.G. Harrison // *Hypertension*. 2013. – Vol. 62 (1). – P. 13–15.
 265. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
 266. Martinon, F. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases / F. Martinon, J. Tschopp // *Cell*. – 2004. – Vol. 117. P. 561–574.
 267. Martinvalet, D. Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis / D. Martinvalet, P. Zhu, J. Lieberman // *Immunity*. – 2005. – Vol. 22. – P. 355–370.
 268. Mattson, D.L. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage / D.L. Mattson // *Nature Reviews Nephrology*. – 2019. – Vol. 1. – P. 290–300.
 269. McCarthy, C.G. Paying the toll for inflammation: Immunoreceptor-mediated vascular dysfunction in hypertension / C.G. McCarthy, S. Goulopoulou, R.W. Clinton // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73 (3). – P. 514–521.
 270. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells / N.F. Jufri, A. Mohamedali, A. Avolio, M.S. Baker // *Vascular Cell*. – 2015. – Vol. 7. – P. 8–10.
 271. Mikolajczyk, T.P. Adaptive Immunity in Hypertension / T.P. Mikolajczyk, T.J. Guzik // *Current Hypertension Reports*. – 2019. – Vol. 21 (9). – P. 68.
 272. Mitochondrial complex I deactivation is related to superoxide production in acute hypoxia / P. Hernansanz-Agustín, E. Ramos, E. Navarro [et al.] // *Redox Biology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1040–1051.
 273. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in angiotensin II-induced inflammation and hypertension: regulation of oxidative stress / T.

- Ebrahimian, M.W. Li, C.A. Lemarié [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 245–254.
274. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension / E.M. Mervaala, D.N. Muller, J.K. Park [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 389–395.
 275. Mosser, D.M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 958–969.
 276. Multicenter AIDS Cohort Study . Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003 / E.C. Seaberg, A. Muñoz, M. Lu [et al.] // *AIDS*. – 2005. – Vol. 19. – P. 953–960.
 277. Mutation of SH2B3 (LNK), a genome-wide association study candidate for hypertension, attenuates Dahl salt-sensitive hypertension via inflammatory modulation / N.P. Rudemiller, H. Lund, J.R. Priestley [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 1111–1117.
 278. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure / B. Rodríguez-Iturbe, H. Pons, Y. Quiroz [et al.] // *Kidney International*. – 2001. – Vol. 59. – P. 2222–2232.
 279. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis / J. Herrera, A. Ferrebuz, E.G. MacGregor, B. Rodriguez-Iturbe // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, Suppl 3. – P. S218–S225.
 280. MyD88-dependent, superoxide-initiated inflammation is necessary for flow-mediated inward remodeling of conduit arteries / P.C.Y Tang, L. Qin, J. Zielonka [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2008. – Vol. 205. – P. 3159–3171.
 281. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets / Y. Zhang, P. Murugesan, K. Huang, H. Cai // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – P. 170–194.

282. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases / A.B. García-Redondo, A. Aguado, A.M. Briones, M. Salaices // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 114. – P. 110–120.
283. Na-magnetic resonance imaging of tissue sodium / C. Kopp, P. Linz, L. Wachsmuth [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 167–172.
284. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group report on salt in human health and sickness: building on the current scientific evidence / Y.S. Oh, L.J. Appel, Z.S. Galis [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – P. 281–288.
285. Navar, L.G. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension / L.G. Navar // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 65. – P. 1522–1532.
286. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 37–55.
287. Neurohormonal modulation of the innate immune system is proinflammatory in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat, a genetic model of essential hypertension / S.C. Harwani, M.W. Chapleau, K.L. Legge [et al.] // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111. – P. 1190–1197.
288. Norlander, A.E. The immunology of hypertension / A.E. Norlander, M.S. Madhur, D.G. Harrison // *Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 215, № 1. – P. 21.
289. Novel Adaptive and Innate Immunity Targets in Hypertension / J.M. Abais-Battad, J.H. Dasinger, D.J. Fehrenbach, D.L. Mattson // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 120. – P. 109–115.
290. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase / K. Schröder, M. Zhang, S. Benkhoff [et al.] // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 110. – P. 1217–1225.
291. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension / C.T. Chan, C.G. Sobey, M. Lieu [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66(5). – P. 1023–1033.

292. Oke, S.L. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies / S.L. Oke, K.J. Tracey // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1172. – P. 172–180.
293. Okuda, T. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells / T. Okuda, A. Grollman // *Tex Rep Biol Med*. – 1967. – Vol. 25. – P. 257–264.
294. Olsen, F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man / F. Olsen // *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 1972. – Vol. 80. – P. 253–256.
295. Oparil, S. Hypertension / S. Oparil, M.C. Acelajado, G.L. Bakris // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. – P. 18014–18020.
296. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension / M.K. Verma, A. Jaiswal, P. Sharma y[et al.] // *Journal of medicine and life*. – 2019. – Vol. 1. – P. 253–259.
297. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein / K. Yasunari, K. Maeda, M. Nakamura, J. Yoshikawa // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 777–780.
298. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension / R.M. Touyz, F.J. Rios, R.A. Lopes [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020, May. – Vol. 36 (5). – P. 659–670.
299. Personalized medicine – a modern approach for the diagnosis and management of hypertension / C. Savoia, M. Volpe, G. Grassi [et al.] // *Clinical Science*. – 2017. – Vol. 131 (22). – P. 2671–2685.
300. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights. / G.H. Oliveira-Paula, S.C. Pereira, J.E. Tanus-Santos, R. Lacchini // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2019. – Vol. 12. – P.341–359.
301. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment / J. Rysz, B. Franczyk, M. Rysz-Górzyńska, A.Głuba-Brzózka // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020, Jul. – Vol. 21 (13). – P. 4709.

302. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children / E. Bernard, S. Goutelle, Y. Bertrand, N. Bleyzac // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 48. – P. 1580–1584.
303. Pharmacotherapy for mild hypertension / D. Diao, J.M. Wright, D.K. Cundiff, F. Gueyffier // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 8. – P. CD006742.
304. Preventing autoimmunity protects against the development of hypertension and renal injury / K.W. Mathis, K. Wallace, E.R. Flynn [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. – P. 792–800.
305. Ramseyer, V.D. Tumor necrosis factor alpha decreases nitric oxide synthase type 3 expression primarily via Rho/Rho kinase in the thick ascending limb / V.D. Ramseyer, N.J. Hong, J.L. Garvin // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1145–1150.
306. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage / H. Kvakan, M. Kleinewietfeld, F. Qadri [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2904–2912.
307. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective / R. Iliescu, T.E. Lohmeier, I. Tudorancea [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2015. – Vol. 309. – P. F583–F594.
308. Renal Denervation Prevents Immune Cell Activation and Renal Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension / L. Xiao, A. Kirabo, J. Wu [et al.] // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 117. – P. 547–557.
309. Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3- Inflammasome / Q. Wang, A. So, J. Nussberger, A. Ives [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 3. – P. 187.
310. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice / E.A. Ko, F. Amiri, N.R. Pandey [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 292. – P. H1789–H1795.

311. Rodriguez-Iturbe, B. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension / B. Rodriguez-Iturbe // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – P. 477–483.
312. Rodriguez-Iturbe, B. Impaired pressure natriuresis is associated with interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension / B. Rodriguez-Iturbe, M. Franco, R.J. Johnson // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2013. – Vol. 22. – P. 37–44.
313. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – Vol. 204. – P. 2449–2460.
314. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension / T.P. Mikolajczyk, R. Nosalski, P. Szczepaniak [et al.] // *FASEB Journal*. – 2016. – Vol. 30. – P. 1987–1999.
315. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension / T.D. Liao, X.P. Yang, Y.H. Liu [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 256–263.
316. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow / A.W. Cowley, T. Mori, D. Mattson, A.P. Zou // *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2003. – Vol. 284. – P. R1355–R1369.
317. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension / H.E. Lob, D. Schultz, P.J. Marvar [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. – P. 382–387.
318. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – Vol. 204. – P. 2449–2460.
319. Rossman, M.J. Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults / M.J. Rossman, J.R. Santos-Parker, C.A.C. Steward // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 7. – P. 1056–1063.

320. Roush, G.C. Chlorthalidone Compared With Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events: Systematic Review and Network Meta-Analyses / G.C. Roush, T.R. Holford, A.K. Guddati // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1110–1117.
321. Rucker, A.J. Salt, Hypertension, and Immunity / A.J. Rucker, N.P. Rudemiller, S.D. Crowley // *Annual Review of Physiology*. – 2018. – Vol. 80. – P. 283–307.
322. Rudemiller, N.P. Interactions between the immune and renin angiotensin systems in hypertension / N.P. Rudemiller, S.D. Crowley // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68 (2). – P. 289–296.
323. Ryan, M.J. Immune Mechanisms of Hypertension / M.J. Ryan // *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 1-86.
324. Sahoo, S. NADPH oxidases: key modulators in aging and age-related cardiovascular diseases? / S. Sahoo, D.N. Meijles, P.J. Pagano // *Clinical Science*. – 2016. – Vol. 130 (5). – P. 317–35.
325. Saik, O. V. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks / O.V. Saik, P.S. Demenkov, T.V. Ivanisenko [et al.] // *BMC Medical Genomics*. – 2018. – T. 11. – №. 1. – C. 15.
326. Saleh, M.A. Inhibition of Interleukin 17-A but not Interleukin-17F Signaling Lowers Blood Pressure and Reduces End-organ Inflammation in Angiotensin II-induced Hypertension / M.A. Saleh, A.E. Norlander, M.S. Madhur // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2016. – Vol. 1. – P. 606–616.
327. Salt sensitivity in response to renal injury requires renal angiotensin-converting enzyme / J.F. Giani, K.E. Bernstein, T. Janjulia [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – P. 534–542.
328. Sanders, V.M. The beta2-adrenergic receptor on T- and B-lymphocytes: do we understand it yet? / V.M. Sanders // *Brain, Behavior and Immunity*. – 2012. – Vol. 26. – P. 195–200.

329. Schroder, K. The inflammasomes / K. Schroder, J. Tschopp // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – P. 821–832.
330. Shahid, M. Majid Involvement of tumor necrosis factor- α in natriuretic response to systemic infusion of nitric oxide synthase inhibitor in anesthetized mice / M. Shahid, J. Francis, K. Matrougui // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2010. – Vol. 299. – P. F217–F224.
331. Shahid, M. Tumor necrosis factor- α induces renal vasoconstriction as well as natriuresis in mice / M. Shahid, J. Francis, D.S.A. Majid // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2008. – Vol. 295. – P. F1836–F1844.
332. Sies, H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development / H. Sies // *Current Opinion in Toxicology*. – 2018. – Vol. 7. – P. 122–126.
333. Silva, M.T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system / M.T. Silva // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2010. – Vol. 87. – P. 93–106.
334. Skoko, J.J. Signals getting crossed in the entanglement of redox and phosphorylation pathways: phosphorylation of peroxiredoxin proteins sparks cell signaling / J.J. Skoko, S. Attaran, C.A. Neumann // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8. – P. 29.
335. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells / M. Kleinewietfeld, A. Manzel, J. Titze [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 496. – P. 518–522.
336. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry / L.B. Jones, P. McGrogan, T.J. Flood [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2008. – Vol. 152. – P. 211–218.
337. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T-lymphocytes /

- C.A. Amador, V. Barrientos, J. Pena [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63 (4). – P. 797–803.
338. Stanley, C.P. Singlet molecular oxygen regulates vascular tone and blood pressure in inflammation / C.P. Stanley, G.J. Maghzal, A. Ayer // *Nature*. – 2019. – Vol. 5. – P. 548–552.
339. Steven, D.C. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension / D.C. Steven // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20, №1. – P. 102–120.
340. Stimulation of lymphocyte responses by angiotensin II promotes kidney injury in hypertension / S.D. Crowley, C.W. Frey, S.K. Gould [et al.] // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2008. – Vol. 295. – P. F515–F524.
341. Stimulation of NADPH oxidase by angiotensin II in human neutrophils is mediated by ERK, p38 MAP-kinase and cytosolic phospholipase A2 / I. Hazan-Halevy, T. Levy, T. Wolak [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 23. – P. 1183–1190.
342. Svendsen, U.G. The role of thymus for the development and prognosis of hypertension and hypertensive vascular disease in mice following renal infarction / U.G. Svendsen // *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 1976. – Vol. 84. – P. 235–243.
343. Sylvester, M.A. Sex-specific mechanisms in inflammation and hypertension / M.A. Sylvester, H.L. Brooks // *Current Hypertension Reports*. – 2019. – Vol. 2. – P. 53–59.
344. Taniyama, Y. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms / Y. Taniyama, K.K. Griendling // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1075–1081.
345. T-Cell Mineralocorticoid Receptor Controls Blood Pressure by Regulating Interferon-Gamma / X.N. Sun, C. Li, Y. Liu [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120. – P. 1584–1597.

346. T-cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T-cell receptor stimulation / S.H. Jackson, S. Devadas, J. Kwon [et al.] // *Nature Immunology*. – 2004. – Vol. 5. – P. 818–827.
347. The absence of intrarenal ACE protects against hypertension / R.A. Gonzalez-Villalobos, T. Janjoulia, N.K. Fletcher [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123. – P. 2011–2023.
348. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. / G.B. Ehret, T. Ferreira, D.I. Chasman [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 1171–1184.
349. The human microcirculation. Regulation of flow and beyond / D.D. Gutterman, D.S. Chabowski, A.O. Kadlec [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118 (1). – P.157–72.
350. The Immunological Basis of Hypertension / B. Rodríguez-Iturbe, H. Pons, Y. Quiroz, R.J. Johnson // *American Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 27 (11). – P. 1327–1337.
351. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension / V.C. Biancardi, G.F. Bomfim, W.L. Reis [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 120. – P. 88–96.
352. The pathophysiological role of NOX2 in hypertension and organ damage / M. Forte, C. Nocella, E. De Falco [et al.] // *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*. – 2016. – Vol. 23 (4). – P.355–364.
353. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue / T.J. Guzik, D.S. Skiba, R.M. Touyz, D.G. Harrison // *Cardiovascular Research*. – 2017. – Vol. 113 (9). – P. 1009–1023.
354. The Spleen: A Hub Connecting Nervous and Immune Systems in Cardiovascular and Metabolic Diseases / A. Lori, M. Perrotta, G. Lembo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – P. E1216.
355. TNF-alpha inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats / A.A. Elmarakby, J.E. Quigley, J.D. Imig [et al.] // *American Journal of Physiology*.

- ogy – Regulatory Integrative and Comparative Physiology. – 2008. – Vol. 294. – P. R76–R83.
356. TNFR1-deficient mice display altered blood pressure and renal responses to ANG II infusion / C.C. Chen, P.L. Pedraza, S. Hao [et al.] // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2010. – Vol. 299. – P. F1141–F1150.
 357. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats / G.F. Bomfim, R.A. Dos Santos, M.A. Oliveira [et al.] // Clinical Science. – 2012. – Vol. 122. – P. 535–543.
 358. Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and inflammatory response in a genetic model of hypertension / R.B. Dange, D. Agarwal, R. Teruyama, J. Francis // Journal of Neuroinflammation. – 2015. – Vol. 12. – P. 31.
 359. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension / C.G. McCarthy, S. Goulopoulou, C.F. Wenceslau [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2014. – Vol. 306. – P. H184–H196.
 360. Torrellas, C. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension / C. Torrellas, J.C. Carril, R. Cacabelos // J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics. – 2014. – Vol. 5. – P.126.
 361. Touyz, R.M. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways / R.M. Touyz, E.L. Schiffrin // Journal of Hypertension. – 2001. – Vol. 19. – P. 1245–1254.
 362. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque / K. Sato, A. Niessner, S.L Kopecky [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2006. – Vol. 203. – P. 239–250.
 363. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension / P. Surendran, F. Drenos, R. Young [et al.] // Nature Genetics. – 2016. – Vol. 48. – P. 1151–1161.

364. T-regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury / D.A. Kasal, T. Barhoumi, M.W. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 324–330.
365. T-regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury / T. Barhoumi, D.A. Kasal, M.W. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 469–476.
366. T-regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury / T. Barhoumi, D.A. Kasal, M.W. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 469–476.
367. Trofimiuk, E. Candesartan, angiotensin II type 1 receptor blocker is able to relieve age-related cognitive impairment / E. Trofimiuk, P. Wielgat, J.J. Braszko // *Pharmacological Reports*. – 2018. – Vol. 70. – P. 87–92.
368. Tumor necrosis factor- α antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus / M. Venegas-Pont, M.B. Manigrasso, S.C. Grifoni [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 643–649.
- 369.** Tumor necrosis factor- α is an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick ascending limb / S. Battula, S. Hao, P.L. Pedraza [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2011. – Vol. 301. – P. F94–F100.
370. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension / J. Zhang, M.B. Patel, R. Griffiths [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. – P. 1275–1281.
371. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials / F. Turnbull // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1527–1535.
372. Vaka, V.R. Blockade of endogenous angiotensin II type I receptor agonistic autoantibody activity improves mitochondrial reactive oxygen species and hypertension in a rat model of preeclampsia / V.R. Vaka, M.W. Cunningham, E. Deer

- // American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology. – 2020. – Vol. 3. – P. R256–R262.
373. Vascular endothelial cell specific NF- κ B suppression attenuates hypertension-induced renal damage / N. Henke, R. Schmidt-Ullrich, R. Dechend [et al.] // Circulation Research. – 2007. – Vol. 101. – P. 268–276.
 374. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications / A. Harvey, A.C. Montezano, R.A. Lopes [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 32 (5). – P. 659–68.
 375. Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt / M.J. Somers, K. Mavromatis, Z.S. Galis, D.G. Harrison // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1722–1728.
 376. Vascular tone regulation induced by C-type natriuretic peptide: differences in endothelium-dependent and independent mechanisms involved in normotensive and spontaneously hypertensive rats / C. Caniffi, F.M. Cerniello, M.N. Gobetto [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (12). – P. e0167817.
 377. Vascular type 1A angiotensin II receptors control blood pressure by regulating renal blood flow and urinary sodium excretion / M.A. Sparks, J. Stegbauer, D. Chen [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2015. – Vol. 26. – P. 2953–2962.
 378. Vaziri, N.D. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension / N.D. Vaziri, B. Rodriguez-Iturbe // Nat Clin Pract Nephrol. – 2006. – Vol. 2. – P. 582–593.
 379. Verma, S. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C.H. Wang, S.H. Li // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 913–919.
 380. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890–1896.
 381. Wang, C.H. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle / C.H. Wang, S.H. Li, R.D. Weisel // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1783–1790.

- 382. Wenzel, P. Monocytes as immune targets in arterial hypertension / P. Wenzel // *British Journal of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1966–1977.
- 383. White, F.N. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney / F.N. White, A. Grollman // *Nephron*. – 1964. – Vol. 1. – P. 93–102.
- 384. Wilcox, C.S. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? / C.S. Wilcox // *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2005. – Vol. 289. – P. R913–R935.
- 385. Yusuf, S. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events / S. Yusuf // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
- 386. Zhang, J. Role of T lymphocytes in hypertension / J. Zhang, S.D. Crowley // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2015. – Vol. 21. – P. 14–19.