



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27>
УДК 616.12-008.331-097

Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии

В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, И.К. Доржиева,
А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) остается основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на совершенствование методов фармакотерапии. Это обуславливает необходимость более углубленного изучения патогенетических механизмов заболевания и разработки на этой основе новых методов его лечения. Появляется все больше данных, свидетельствующих о существенной роли иммуно-воспалительных нарушений в патогенезе заболевания. В статье представлены основные современные данные, касающиеся изучения этой проблемы. Подробно проанализированы работы, посвященные роли нарушений клеточных факторов иммунитета, в значительной степени обусловленной их способностью продуцировать провоспалительные цитокины. Особое внимание уделено влиянию современных методов эндоваскулярного лечения на изменения степени выраженности иммуно-воспалительных процессов у пациентов с резистентной к фармакотерапии формой АГ. Обсуждены возможные механизмы терапевтического действия ренальной денервации и перспективы дальнейшего клинического использования данного метода.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия, хроническое низкоинтенсивное воспаление, цитокины, лимфоциты, клеточный иммунитет.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	источник финансирования: гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: AAA-A15-115123110026-3 от 31.12.2015.
Для цитирования:	Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Доржиева И.К., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Фальковская А.Ю. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):21–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27 .

The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension

Victor F. Mordovin, Irina V. Zyubanova, Musheg A. Manukyan,
Irina K. Dorzhieva, Anastasia A. Vtorushina, Simzhit A. Khunkhinova,
Alla Yu. Falkovskaya

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Hypertension remains the main risk factor of cardiovascular diseases despite the improvement of pharmacotherapy methods. This provides rationale for an in-depth study of pathogenetic mechanisms and development of new methods for the treatment of hypertension. There is increasingly more evidence for the essential role of immune-inflammatory disorders in the pathogenesis of hypertension. The article reviews the current state of knowledge on this problem. The authors provide a detailed analysis of the studies focusing on the role of abnormal factors of cellular immunity essentially associated with cell abilities to produce pro-inflammatory cytokines. Particular attention is paid to the effects of state-of-the-art methods of endovascular treatment

on the changes in degree of severity of immune-inflammatory processes in patients with pharmacotherapy resistant form of hypertension. Possible mechanisms of the therapeutic action of renal denervation and the prospects for further clinical use of this method are discussed.

Keywords:	hypertension, chronic low-intensity inflammation, cytokines, lymphocytes, cellular immunity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported in a framework of state assignment for Cardiology Research Institute of Tomsk NRCMC (state registration # AAAA-A15-115123110026-3 from December 31, 2015).
For citation:	Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Dorzhieva I.K., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Falkovskaya A.Yu. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):21–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27 .

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, затрагивающим 30–40% населения и вызывающим 7,5 млн случаев смерти во всем мире, несмотря на совершенствование методов гипотензивной терапии. В связи с этим особое внимания заслуживают данные, свидетельствующие о том, что в механизмах развития этого заболевания существенное значение имеет повышение активности иммуно-воспалительных процессов [1–4].

Первые сообщения о роли иммунных факторов в развитии АГ относятся к 1972 г., когда у людей с различными причинами заболевания было обнаружено воспаление сосудов, проявлявшееся клеточной инфильтрацией мононуклеарными клетками, проникающими с поверхности эндотелия сосудов в среднюю оболочку и адвентицию [5].

Последующие многочисленные исследования убедительно подтвердили значимую роль клеточных факторов иммунитета в развитии АГ. Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги, накапливаясь в адвентиции сосудов и их периваскулярном пространстве, селезенке, а также в мозговом и корковом веществе почек, обладают способностью продуцировать провоспалительные цитокины, непосредственно участвующие в патогенезе АГ вследствие выраженного влияния на функцию сосудов и почек [6–10].

Особенно большое значение в последние годы придается провоспалительной активности периваскулярной жировой ткани (ПЖТ), состоящей из адипоцитов, преадипоцитов, мезенхимальных стволовых клеток, фибробластов и воспалительных клеток, обладающих способностью увеличивать секрецию моноцитами, лейкоцитами и макрофагами фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 12, а также эндотелина 1, следствием чего является развитие сосудистого фиброза и повышение сосудистой жесткости [11–13].

Предполагается, что основной участок начального воспаления при гипертензии находится в пределах ПЖТ на ее границе с адвентицией [14]. Воспаление ПЖТ приводит к возникновению сосудистой дисфункции, повышению периферического сосудистого сопротивления и возникновению АГ. В развитии этих процессов существенное значение придается провоспалительным цитокинам ИЛ-6 и 17, а также ФНО, продуцируемыми набором CD4⁺ Т-клеток, некоторых В-клеток и NKT-клеток естественных киллеров [15–20].

Значительное повышение уровня ИЛ-17 в сыворотке крови обнаружено не только у пациентов с АГ, но также и у людей с предгипертензией, причем возрастание его уровня сопровождалось дальнейшим увеличением показателей артериального давления (АД), а сохранение

повышенных уровней АД оказывало самостоятельное стимулирующее влияние на уровни ИЛ-17 в сыворотке крови. Следует отметить, что при проведении этого исследования когорты пациентов с предгипертензией была разделена на квартили Q1 ($\leq 3,5$ нг/л), Q2 (от 3,60 до 6,10 нг/л), Q3 (от 6,20 до 10,00 нг/л) и Q4 ($\geq 10,10$ нг/л) на основе уровней ИЛ-17. В группах Q2 и Q4 отношение шансов наличия предгипертензии было выше по сравнению с группой Q1. Исходя из этого, авторы делают достаточно обоснованное заключение, что повышенный сывороточный уровень ИЛ-17 связан с предгипертензией, при этом его повышение сопровождалось возрастанием уровней систолического АД [21].

Механизмы участия ИЛ-17 в патогенезе АГ продолжают изучаться [22–24]. С клинической точки зрения важно отметить связь повышения уровней провоспалительных цитокинов с увеличением степени гипертензии, развитием патологических изменений органов-мишеней, в том числе формированием диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка, независимо от уровней АД [25–28].

Кроме того, обнаружена значимая связь между уровнями ИЛ-6 и показателями эндотелиальной дисфункции коронарных артерий у пациентов с АГ. В этом исследовании определение миокардиального кровотока проводили с помощью позитронно-эмиссионной томографии в покое и во время холодовой прессорной пробы, при этом коронарное сосудистое сопротивление использовалось как маркер функции коронарного эндотелия. В результате этого исследования было отмечено значительно более выраженное повышение показателей коронарного сосудистого сопротивления у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами, которое, кроме того, коррелировало с уровнями ИЛ-6 ($r = 0,46$; $p < 0,02$) и ФНО- α ($r = 0,39$; $p < 0,05$) [29]. На этой основе разрабатываются новые подходы к лечению острых коронарных синдромов [30].

Не менее существенное значение в механизмах формирования АГ имеет возрастание уровня провоспалительного цитокина ФНО [31–34].

Значительный интерес в этой связи представляют появившиеся в последние годы данные, свидетельствующие о том, что значительную роль при этом играет фермент, превращающий ФНО- α TACE, также известный как ADAM17 (disintegrin and metalloproteinase domain 17 в зарубежной литературе или дезинтегрин металлопротеаза 17 – в переводе). Его основное значение заключается в отщеплении мембранного фрагмента ФНО и переводе этого цитокина в растворимое состояние, поэтому ранее он обозначался как ФНО-конвертирующий фермент [35].

Важно отметить, что среди > 80 связанных с мембраной молекул, расщепленных ADAM17, выявлена дисрегуляция иммунологических цитокинов ФНО- α , интерферона- γ , трансформирующего фактора роста- β , ИЛ-4, 1 β , 13 и рецепторов цитокинов, вызывающих воспаление [36].

Хроническая активация ренин-ангиотензиновой системы и повышенное связывание ангиотензина-II (Ang-II) с рецептором Ang-II типа 1 является ключевым механизмом, ведущим к активации ADAM17, способствующей воспалению и развитию АГ [37]. Происходящее при этом повышение уровня ADAM17 в головном мозге приводит к возникновению симпатической гиперактивации и развитию нейрогенной гипертензии [38].

Обнаружено также, что Ang-II и проренин увеличивают выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , 6 и ФНО- α при одновременном снижении продукции ИЛ-10 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и ростральном вентральном латеральном отделе продолговатого мозга, тем самым дополнительно повышая опосредованный ADAM17 вклад воспалительных цитокинов в возрастание симпатического вазомоторного тонуса и развитие АГ [39]. В связи с этим можно отметить выявленные противовоспалительные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, с которыми связывают как выраженный антигипертензивный эффект, так и улучшение эластических свойств сосудов на фоне терапии лизиноприлом у пациентов с АГ в сочетании с ревматоидным артритом [40].

Таким образом, имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что провоспалительные цитокины являются значимым компонентом патофизиологии АГ и связаны с возникновением органических осложнений этого заболевания [39]. В этой связи особого внимания заслуживает тот факт, что динамика изменений их содержания в крови в значительной степени определяется изменениями показателей активности вегетативной нервной системы [40].

Основное значение в активации иммунной системы придается повышению активности симпатической нервной системы, что может формироваться на стадии предгипертензии и определяет последующее прогрессирование заболевания [41, 42].

На этой основе сформулирована концепция, согласно которой не только ситуационное, стресс-индуцированное, но и длительно сохраняющееся повышение уровней АД является следствием возрастания активности симпатической нервной системы, реализуемое через повышение активности иммуно-воспалительных процессов. Дополнительным подтверждением обоснованности этой концепции являются данные, свидетельствующие о том, что гипотензивная активность парасимпатической нервной системы ассоциирована с ее угнетающим влиянием на выраженность иммуно-воспалительных процессов [43, 44].

Аналогичное подавление иммуно-воспалительной активности, согласно экспериментальным исследованиям, достигается с помощью эндоваскулярного воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы. В клинике с этой целью все более широко используется проведение катетерной симпатической денервации почечных артерий.

Первые результаты использования этого метода SYMPPLICITY HTN1 и 2 продемонстрировали двукратное снижение офисных показателей АД [45], однако много-

центровое рандомизированное шам-контролируемое исследование SYMPPLICITY HTN 3 не выявило дополнительных преимуществ при использовании этого метода по сравнению с медикаментозной терапией [46].

Post-hoc анализ исследования SYMPPLICITY HTN3 выявил его значительные недостатки, такие как неадекватная техника аблации, неоднородный опыт операторов в проведении вмешательства, частые неконтролируемые изменения в назначенной антигипертензивной терапии. Последующие исследования, проводившиеся с улучшенным дизайном и усовершенствованным, анатомически оптимизированным способом выполнения процедуры в дистальных отделах почечных артерий, подтвердили ее гипотензивную эффективность [47–51].

Не менее важно отметить, что проведение ренальной денервации (РД) оказывает выраженное органопротективное действие. Использование эхокардиографии выявило снижение массы миокарда левого желудочка через 6 мес. на 6,9% ($p = 0,015$) и индекса массы миокарда левого желудочка на 5,5% ($p = 0,020$). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) объем субэндокардиального повреждения миокарда уменьшался через 6 мес. на 29% ($p = 0,031$), через 12 мес. на 41,4% ($p = 0,008$), а масса миокарда левого желудочка статистически значимо регрессировала через 12 мес. на 18,3% ($p = 0,008$) [52].

Весьма примечательно, что уменьшение объема субэндокардиального повреждения миокарда происходило при использовании метода дистальной денервации и не наблюдалось при использовании стандартной методики с воздействием в основных ветвях почечных артерий [53].

При проведении метаанализа 17 основных исследований были получены аналогичные результаты, показавшие, что под влиянием РД происходило уменьшение массы миокарда на 14,17 г (95% ДИ от –18,33 до –10,01; $p < 0,001$) и на 4,75 г (95% ДИ от –7,83 до –1,67; $p = 0,003$) по данным эхокардиографии и МРТ соответственно [54].

Механизмы терапевтической эффективности РД остаются недостаточно изученными. Ранее были получены данные, согласно которым значительное снижение уровней АД под влиянием процедуры сопровождается понижением уровней моноцитарного хемотаксического белка-1, ИЛ-6, 1 β и 12, а также ФНО- α через 3 и 6 мес. после вмешательства [55, 56].

При изучении отдаленных результатов РД было обнаружено, что снижение концентраций С-реактивного белка (СРБ), альдостерона и активного ренина сохраняется на протяжении 2 лет после оперативного лечения и ассоциируется с уменьшением массы миокарда левого желудочка. Весьма примечательным было отсутствие корреляции регрессии гипертрофии левого желудочка со степенью снижения АД, что свидетельствует о прямом кардиопротективном действии РД [57].

Следует также отметить, что статистически значимое снижение АД и уровней ФНО- α и СРБ под влиянием РД сопровождалось повышением содержания в крови адипонектина и лептина, а изменение уровней ФНО- α было связано со снижением вариабельности систолического АД, тогда как изменение уровней СРБ, адипонектина и лептина не зависело от степени антигипертензивного эффекта вмешательства [58].

У пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца наблюдалась только тенденция к снижению уровней АД и СРБ, при этом у больных с наиболее выраженным коронарным атеросклерозом исходно наблюдались более

высокие уровни ФНО- α , а антигипертензивное действие РД у них было менее выражено [59].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что в течение длительного времени вопросы нейрогуморального и иммуно-воспалительного взаимодействия были предметом изучения специалистов в области клинической патофизиологии. Вместе с тем в результате значительного прогресса в определении роли этих процессов

в механизмах формирования АГ изучение этих вопросов перестало быть предметом только теоретических исследований и стало основой для разработки и внедрения в клиническую практику новых перспективных, высокотехнологичных и патофизиологически обоснованных методов лечения этого заболевания, проводимых с использованием эндоваскулярного воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы.

References

- Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.* 2018;215(1):21–33. DOI: 10.1084/jem.20171773.
- Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(12):100. DOI: 10.1007/s11906-018-0900-0.
- Jayed A., Rahimi K., Bautista L.E., Nazarzadeh M., Zargar M.S., Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019;105(9):686–692. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314216.
- Khan S.I., Andrews K.L., Jennings G.L., Sampson A.K., Chin-Dusting J.P.F. Y chromosome, hypertension and cardiovascular disease: Is inflammation the answer? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(12):2892. DOI: 10.3390/ijms20122892.
- Olsen F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* 1972;80(2):253–256.
- Вострикова Н.В., Фёдоров Д.В., Климова Е.Е., Бишевский К.М. Прогностическая значимость маркеров воспаления (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. *Бюллетень медицинской науки.* 2019;1(13):4345. [Vostrikova N.V., Fyodorov D.V., Klimova E.E., Bishevsky K.M. Prognostic importance of inflammation markers (c-reactive protein and interleukin-6) in patients with arterial hypertension. *Bulletin of Medical Science.* 2019;1(13):39–41. (In Russ.). DOI: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).43-45.
- Ясюкайт Н.В., Павлова О.С. Роль воспаления и оксидативного стресса в развитии артериальной гипертензии. *Кардиология в Беларуси.* 2021;13(4):608615. [Yasyukaits N., Pavlova O. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Development of Arterial Hypertension. *Cardiology in Belarus.* 2021;13(4):608–615. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2021.13.4.009.
- Tanase D.M., Gosav E.M., Radu S., Ouatu A., Rezus C., Ciocoiu M. et al. Arterial hypertension and interleukins: Potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int. J. Hypertens.* 2019;3159283. DOI: 10.1155/2019/3159283.
- Wen Y., Crowley S.D. Renal effects of cytokines in hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1165:443–454. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_21.
- Caillon A., Paradis P., Schiffrin E.L. Role of immune cells in hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176(12):1818–1828. DOI: 10.1111/bph.14427.
- Петелина Т.И., Авдеева К.С., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Леонович С.В., Зуева Е.В. и др. Биохимические параметры в диагностике поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(3):60–60. [Petelina T.I., Avdeeva K.S., Musikhina N.A., Gapon L.I., Leonovich S.V., Zueva E.V., Valeeva L.L. Biochemical parameters in the diagnosis of target organ damage in patients with hypertension and abdominal obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(3):60–60. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278.
- Nosalski R., Guzik T.J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(20):3496–3513. DOI: 10.1111/bph.13705.
- Queiroz M., Sena C.M. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease. *Ageing Res. Rev.* 2020;59:101040. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101040.
- Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P., Budzyn K., Osmenda G., Skiba D. et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *The FASEB J.* 2016;30(5):1987–1999. DOI: 10.1096/fj.201500888R.
- Кологривова И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Винницкая И.В., Кравченко Е.С., Трубаева О.А. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2018;5:27–33. [Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Vinnitskaya I.V., Kravchenko E.S., Trubacheva O.A. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):27–33. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-27-33.
- Тимашева Я.Р. Иммунологические аспекты эссенциальной гипертензии. *Медицинская иммунология.* 2019;21(3):407–418. [Timasheva Y.R. Immunological aspects of essential hypertension. *Medical Immunology.* 2019;21(3):407–418. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-407-418.
- Журавлёва Л.В., Куликова М.В. Роль воспаления в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2019;34(3):45–52. [Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of inflammation in the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2019;34(3):45–52. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-45-52.
- Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(9):1009–1023. DOI: 10.1093/cvr/cvx108.
- Simundic T., Jelakovic B., Dzumhur A., Turk T., Sahinovic I., Dobrosevic B. et al. Interleukin 17A and toll-like receptor 4 in patients with arterial hypertension. *Kidney Blood Pres. Res.* 2017;42(1):99–108. DOI: 10.1159/000471900.
- Shao Y., Saredy J., Yang W.Y., Sun Y., Lu Y., Saaoud F. et al. Vascular endothelial cells and innate immunity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(6):138–152. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314330.
- Yao W., Sun Y., Wang X., Niu K. Elevated serum level of interleukin 17 in a population of prehypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2015;17(10):770–774. DOI: 10.1111/jch.12612.
- Patrick D.M., Van Beusecum J.P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr. Opin. Physiol.* 2021;19:92–98. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.09.016.
- Welsh P., Grassia G., Botha S., Sattar N., Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(22):3898–3913. DOI: 10.1111/bph.13818.
- Maranduca M.A., Tanase D.M., Branisteanu D.C., Serban D.N., Branisteanu D.E., Serban I.L. Involvement of proinflammatory cytokines in angiotensin II-induced hypertension in rat. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(4):3541–3545. DOI: 10.3892/etm.2020.9100.
- Xiao L., Harrison D.G. Inflammation in hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2020;36(5):635–647. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.01.013.
- Полупанов А.Г., Залова Т.Б., Рысмазова Ф.Т., Дуишеналиева М.Т., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(5):540–548. [Polupanov A.G., Zalova T.B., Rysmatova F.T., Duishenalieva M.T., Romanova T.A., Dzhumagulova A.S. Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up. *Arterial Hypertension.* 2019;25(5):540–548. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548.
- Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Камбачокова З.А., Барокова Е.Б., Накова Л.В. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(10):626–629. [Kharaeva Z.F., Khokonova T.M., Cambazola Z.A., Barakova E.B., Na-

- кова L.V. Serum values of cytokines in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(10):626–629. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629.
28. Small H.Y., Migliarino S., Czesnikiewicz-Guzik M., Guzik T.J. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;125:104–115. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085.
29. Naya M., Tsukamoto T., Morita K., Kato C., Furumoto T., Fujii S. et al. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2007;30(6):541–548. DOI: 10.1291/hypres.30.541.
30. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. Применение полипенолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2018;33(2):21–25.
[Tsoi E.I., Vyshlov E.V., Trusov V.B. The using of polyphenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(2):21–25. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25.
31. Loperena R., Van Beusecum J.P., Itani H.A., Engel N., Laroumanie F., Xiao L. et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(11):1547–1563. DOI: 10.1093/cvr/cvy112.
32. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология*. 2020;22(2):221–230.
[Polozova E.I., Puzanova E.V., Seskina A.A. Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Medical Immunology*. 2020;22(2):221–230. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926.
33. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Особенности циркадианных ритмов синтеза цитокинов у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(4):730–732.
[Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Peculiarities of cytokine synthesis circadian rhythms in patients with essential arterial hypertension. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(4):730–732. (In Russ.). DOI: 10.31857/S102872210002655-5.
34. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., Sobey C.G. Immune mechanisms of hypertension. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19(8):517–532. DOI: 10.1038/s41577-019-0160-5.
35. Groth E., Pruessmeyer J., Babendreyer A., Schumacher J., Pasqualon T., Dreytmueller D. et al. Stimulated release and functional activity of surface expressed metalloproteinase ADAM17 in exosomes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1863(11):2795–2808. DOI: 10.1016/j.bbamacr.2016.09.002.
36. Zunke F., Rose-John S. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1864(11):2059–2070. DOI: 10.1016/j.bbamacr.2017.07.001.
37. Mukerjee S., Gao H., Xu J., Sato R., Zsombok A., Lazartigues E. ACE2 and ADAM17 interaction regulates the activity of presympathetic neurons. *Hypertension*. 2019;74(5):1181–1191. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13133.
38. Xu J., Molinas A.J.R., Mukerjee S., Morgan D.A., Rahmouni K., Zsombok A. et al. Activation of ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17) on glutamatergic neurons selectively promotes sympathoexcitation. *Hypertension*. 2019;73(6):1266–1274. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12832.
39. Dominguez-Garcia S., Castro C., Geribaldi-Doldan N. ADAM17/TACE: A key molecule in brain injury regeneration. *Neural Regen. Res.* 2019;14(8):1378–1379. DOI: 10.4103/1673-5374.253517.
40. Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. и др. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):661–666.
[Sarkisova O.L., Rebroya N.V., Bogomolova I.I., Anisimova E.A., Karpov R.S., Mordovin V.F. et al. Effect of lisinopril on 24-hour blood pressure and arterial stiffness in patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):661–666. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-661-666.
41. Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Горьянова С.В., Хорева М.В. и др. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(7):439–444.
[Chukaeva I.I., Gankovskaya L.V., Orlova N.V., Havka N.N., Goryaynova S.V., Khoreva M.V. et al. Study of cytokine profile in men with hypertension. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(7):439–444. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444.
42. Chavan S.S., Pavlov V.A., Tracey K.J. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*. 2017;46(6):927–942. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.008.
43. Reardon C., Murray K., Lomax A.E. Neuroimmune communication in health and disease. *Physiol. Rev.* 2018;98(4):2287–2316. DOI: 10.1152/physrev.00035.2017.
44. Carnevale D. Neural control of immunity in hypertension: Council on hypertension mid career award for research excellence. *Hypertension*. 2020;76(3):622–628. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14637.
45. Carnevale D., Perrotta M., Pallante F., Fardella V., Iacobucci R., Fardella S. et al. A cholinergic-sympathetic pathway primes immunity in hypertension and mediates brain-to-spleen communication. *Nat. Commun.* 2016;7:13035. DOI: 10.1038/ncomms13035.
46. Ramos-Martinez I.E., Rodriguez M.C., Cerbon M., Ramos-Martinez J.C., Ramos-Martinez E.G. Role of the cholinergic anti-inflammatory reflex in central nervous system diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13427. DOI: 10.3390/ijms222413427.
47. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Böhm M. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
48. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1393–1401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
49. Пекарский С.Е., Баев А.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Личикаки В.А. и др. Анатомически оптимизированная дистальная ренальная денервация стойкий гипотензивный эффект в течение 3 лет после вмешательства. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3S):98–107.
[Pekarskiy S.E., Baev A.E., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A. et al. Anatomically optimized distal renal denervation sustained blood pressure lowering efficacy during 3 years after the intervention. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3S):98–107. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-98-107.
50. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S. et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–2355. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
51. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., Weber M.A., Daemen J., Davies J. et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): A multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335–2345. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
52. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Pocock S., Weber M.A. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): A randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
53. Mahfoud F., Mancia G., Schmieder R., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M. et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(23):2879–2888. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.036.
54. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Личикаки В.А. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46–59.
[Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarski S.E., Ryabova T.R., Lichikaki V.A., Falkovskaya A.Yu., Mochula O.V., Usov V.Yu., Baev A.E. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):46–59. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59.
55. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2225.

- [Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Baev A.E., Ryabova T.R., Mochula O.V., Usov V.Yu. Distal renal denervation: cardioprotection in patients with resistant hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2225. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2225.
56. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P., Tsioufis C., Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2018;36(8):1614–1621. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
57. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25 (4):423–432. [Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423–432. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
58. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):118–127. [Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(4):118–127. (In Russ.).] DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118–127.
59. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):28–37. [Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):28–37. (In Russ.).] DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37.

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф. – выбор концепции статьи, подбор литературных источников, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Зюбанова И.В. – подбор литературных источников, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Манукян М.А. – подбор литературных источников, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Доржиева И.К. – редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Вторушина А.А. – редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Хунхинова С.А. – редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта.

Фальковская А.Ю. – выбор концепции статьи, подбор литературных источников, утверждение окончательного варианта.

Information on author contributions

Mordovin V.F. – choice of article concept, selection of literature sources, writing the manuscript, and approval of the final version of manuscript for publication.

Zyubanova I.V. – selection of literature sources, writing the manuscript, and approval of the final version of manuscript for publication.

Manukyan M.A. – selection of literature sources, manuscript revision, and approval of the final version of manuscript for publication.

Dorzheva I.K. – manuscript revision and approval of the final version of manuscript for publication.

Vtorushina A.A. – manuscript revision and approval of the final version of manuscript for publication.

Khunkhinova S.A. – manuscript revision and approval of the final version of manuscript for publication.

Falkovskaya A.Yu. – choice of article concept, selection of literary sources, and approval of the final version of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Доржиева Ирина Кимовна, клинический ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2781-7662.

E-mail: kimrin001@gmail.com.

Вторушина Анастасия Анатольевна, клинический ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: nastusa@mail.2000.ru.

Information about the authors

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Irina K. Dorzhieva, Clinical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2781-7662.

E-mail: kimrin001@gmail.com.

Anastasia A. Vtorushina, Clinical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1192-0489.

E-mail: nastusa@mail.2000.ru.

Simzhit A. Khunkhinova, Clinical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,

Хунхинова Симжит Андреевна, клинический ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5000-4216.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

 **Зюбанова Ирина Владимировна**, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5000-4216.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

 **Irina V. Zyubanova**, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Received April 01, 2022

Поступила 01.04.2022