

ЦИТОКИНОВОЕ ЗВЕНО И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

© Михин В.П.¹, Гаврилюк Е.В.¹, Конопля А.И.², Аникин В.В.³

¹ Кафедра внутренних болезней № 2, ² кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета, Курск; ³ кафедра пропедевтики внутренних болезней Тверского государственного медицинского университета, Тверь

E-mail: ganneta@list.ru

Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов и компонентов системы комплемента у больных с артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней. Больные артериальной гипертонией 2 степени, риск 3, были разделены на 3 группы в зависимости от поражения органов-мишеней: 21 пациент, у которых имела место гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), 20 пациентов с ГЛЖ и бессимптомным атеросклерозом и 21 пациент с ГЛЖ и хронической болезнью почек 3 стадии. У больных артериальной гипертонией с субклиническим поражением органов-мишеней выявлены изменения представительности цитокинового звена иммунитета и системы комплемента: более выраженные изменения цитокинового звена у пациентов, сочетающих гипертрофию миокарда левого желудочка с бессимптомным атеросклерозом, тогда как для пациентов, сочетающих гипертрофию миокарда левого желудочка и хроническую болезнь почек, характерны более выраженные изменения показателей системы комплемента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, цитокины, система комплемента.

CYTOKINE LINK OF IMMUNITY AND COMPLEMENT SYSTEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INTERACTION WITH THE INVOLVEMENT OF TARGET ORGANS

Mikhin V.P.¹, Gavriluk E.V.¹, Konoplya A.I.², Anikhin V.V.³

¹ Department of Internal Medicine N 2, ² Department of Biological Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk; ³ Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Tver State Medical University, Tver

The aim of the study was to assess the level of cytokines and components of the complement system in patients with arterial hypertension, depending on the nature of the damage to target organs. Patients with arterial hypertension of grade 2, risk 3 were divided into 3 groups depending on the target organ damage: 21 patients who had the left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), 20 patients with LVH and asymptomatic atherosclerosis and 21 patients with LVH and chronic stage 3 kidney disease. In patients with arterial hypertension with subclinical lesions of target organs, changes in the representativeness of the cytokine immunity and the complement system were found: more pronounced changes in the cytokine link in patients who combined the left ventricular hypertrophy with asymptomatic atherosclerosis; patients combining the left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease are characterized by more pronounced changes in exponent of the system of complement.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, cytokines, complement system.

Артериальная гипертония (АГ) в XXI веке является одним из самых распространенных мультифакториальных полиэтиологических заболеваний, поражающих 1/3 взрослого населения планеты [3, 14]. Важность изучения АГ обуславливается тем, что она является одним из первостепенных факторов риска таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность, поражение глаз, тромбоз сосудов и др., представляющих собой не только медицинскую, но и социально-демографическую проблему [4, 5, 14]. Особенно остро стоит вопрос поиска при АГ средств и способов предотвращения перехода субклинического поражения органов-мишеней в сердечно-сосудистые заболевания и/или хроническую болезнь почек [1, 15].

В настоящее время неоспоримым является факт того, что одним из механизмов, обеспечивающим прогрессирование АГ и более выраженное поражение органов-мишеней, является эндо-

телиальная дисфункция, которая запускает целый каскад иммунологических (в первую очередь система цитокинового звена иммунитета и система комплемента) [2, 6, 8] и метаболических взаимодействий, в итоге приводящих к уменьшению влияния эндотелий-релаксирующих факторов и усилению влияния сосудосуживающих факторов (ангиотензин II и эндотелин) [10, 11, 16]. Эти изменения провоцируют и способствуют повреждению микроциркуляторного русла (ремоделирование сосудов, снижение длины капилляров и их количества), развитию и прогрессированию повреждения органов-мишеней, что, в свою очередь, поддерживает высокие цифры артериального давления (АД) [9, 12, 13].

Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов и компонентов системы комплемента у больных с артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» под постоянным наблюдением находилось 62 пациента с верифицированным, согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2016) [7] и рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013), диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 3 (высокий), основанным на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Критерии включения пациентов в проводимое исследование:

- возраст 30-50 лет;
- гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, с включением 1 и более субклинических поражений следующих органов-мишеней;
- гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), подтвержденная электрокардиографическими признаками: индекс Соколова-Лайона > 35 мм; корнельский показатель для мужчин ≥ 28 мм, для женщин ≥ 20 мм, корнельское произведение > 2440 мм $\times$ мс, – и/или эхокардиографическими признаками при использовании ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах: индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин > 115 г/м², у женщин > 95 г/м²;
- бессимптомный атеросклероз, подтвержденный результатами дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и обнаружения утолщения стенки сосудов (комплекс интимамедиа $\geq 0,9$ мм) или атеросклеротической бляшки в брахиоцефальных, почечных и/или подвздошно-бедренных артериях; повышением скорости пульсовой волны («каротидно-фemorальной») > 10 м/сек и/или снижением лодыжечно-плечевого индекса систолического давления $< 0,9$;
- хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии со скоростью клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м² (Modification of Diet in Renal Disease – формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта);
- анамнез заболевания 5 лет и более;
- наличие в анамнезе несистемного приема антигипертензивных препаратов.

Критериями исключения служили симптоматическая АГ, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в фазе обострения, сахарного диабета, злокачественных новообразований и болезней крови, хронических заболеваний бронхолегочной системы с нарушением функций дыхательной системы.

Всем пациентам назначалась стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5-10 мг/сут) + амлодипин (5-10 мг/сут) (дозы препаратов определялись эффективностью терапии) и через 4 недели от начала исследования проводилось двукратное «офисное» измерение артериального давления (АД) с целью контроля достижения целевого АД.

При этом пациенты с АГ были разделены на 3 группы в зависимости от наличия поражения органов-мишеней: 21 пациент с АГ, у которых имела место изолированная ГЛЖ (1 группа), 20 больных АГ, у которых ГЛЖ сочеталась с бессимптомным атеросклерозом (2 группа), и 21 пациент с АГ, сочетающие ГЛЖ с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии (3 группа). В качестве контроля использовались показатели 22 здоровых доноров (10 женщин и 12 мужчин), средний возраст которых составил $38,9 \pm 3,2$ года (табл. 1).

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 09.02.2018 г.). От всех больных и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

В плазме крови определялся уровень цитокинов фактора некроза опухолей (ФНО), ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) и компонентов системы комплемента C₃, C₄, C_{3a}, C₅, C_{5a}, фактора Н и C₁-ингибитора с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа в первые сутки поступления и через 4 недели после начала антигипертензивной терапии.

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 (М) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов
с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени, риск 3 (M±m)

Параметры	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=21)
Мужчин, абс. / %	11/52,0	10/50,0	10/48,0
Возраст, лет	45,9±1,9	41,9±1,7	43,8±1,7
Длительность АГ, лет	6,2±2,3	5,8±2,0	6,1±1,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	168,9±5,8	167,9±5,9	167,7±5,0
Диастолическое АД, мм рт.ст.	95,4±2,1	96,2±2,3	97,2±2,81
Частота сердечных сокращений, уд/мин	77,9±6,0	76,3±7,1	78,2±6,9
Курение, абс. / %	9/43,0	11/55,0	10/48,0
Дислипидемия, абс. / %	5/23,8	12/60,0	4/19,0
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (101-125 мг/дл), абс. / %	3/14,3	4/20,0	2/9,5
Нарушение толерантности к глюкозе (7,8-11,0 ммоль/л), абс. / %	6/28,6	5/25,0	6/28,6
Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²)	18/85,7	16/80,0	15/71,4
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин), абс. / %	17/81,0	16/80,0	16/76,2
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин), абс./%	15/71,4	18/90,0	15/71,4
Электрокардиографические признаки ГЛЖ, абс./%	15/76,2	16/80,0	16/76,2
Эхокардиографические признаки ГЛЖ, абс./%	18/85,7	18/90,0	18/85,7
Утолщение стенки сонных артерий, абс. / %	–	18/90,0 ^{*1}	– ^{*2}
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной») >10 м/сек, абс. / %	–	16/80,0 ^{*1}	– ^{*2}
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления < 0,9, абс. / %	–	17/85,0 ^{*1}	– ^{*2}
ХБП 3 стадии, абс. / %	–	–	12/57,1 ^{*1,2}
Микроальбуминурия, абс. / %	–	–	18/85,7 ^{*1,2}

Примечание: * – отмечены достоверные различия ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении исходного уровня у пациентов с АГ и ГЛЖ (группа 1) в плазме крови выявлено повышение уровня ФНО, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-2, C_{3a}, C₅ и C_{5a}-компонента системы комплемента, но снижение уровня C₃-компонента (табл. 2).

У больных АГ с ГЛЖ и бессимптомным атеросклерозом (2 группа) в плазме крови до начала антигипертензивной терапии повышена концентрация не только ФНО, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-2, C_{3a}, C₅ и C_{5a}-компонента системы комплемента, но и РАИЛ, C₄-компонента системы комплемента, при этом концентрация ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-6 достоверно выше значений у пациентов 1-й группы (табл. 2).

У больных АГ с ГЛЖ и ХБП в плазме крови до начала лечения повышена концентрация всех изученных цитокинов, за исключением уровня ИЛ-6, концентрация которого достоверно не отличается от уровня здоровых доноров (табл. 2). Обращает внимание тот факт, что у больных АГ в плазме крови достоверно выше концентрация C_{5a}-компонента системы комплемента при неиз-

мененных значениях уровня C₃-компонента системы комплемента (табл. 2).

Использование антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с АГ в 1 группы сопровождалось снижением в плазме крови, но не до уровня группы здоровых доноров, концентрации ФНО, ИЛ-10 и ИЛ-2, нормализуется концентрация ИЛ-1α (рис. 1).

Назначение антигипертензивной фармакотерапии пациентам с АГ из 2 группы позволило снизить, но не до уровня нормы, концентрацию в плазме крови ФНО, ИЛ-1α, ИЛ-2, при этом возрастает дополнительно уровень ИЛ-10 и РАИЛ (рис. 1).

У больных АГ из 3 группы в плазме крови на фоне проводимой антигипертензивной терапии нормализуется концентрация ИЛ-1α, ИЛ-6 и корригируется, но не до уровня группы здоровых доноров, уровень РАИЛ, ИЛ-2 и ИЛ-10 (рис. 1).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ из 1-й группы снижается концентрация C₃-компонента системы комплемента и возрастает уровень C₅-компонента системы комплемента и нормализуется концентрация C₄-компонента комплемента и фактора Н (рис. 2).

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с АГ до начала антигипертензивной терапии (Ме [P25; P75])

Показатели	Здоровые	1 группа	2 группа	3 группа
	1	2	3	4
ФНО, пг/мл	3,5 [3,1; 3,8]	5,2 ^{*1} [4,7; 5,6]	7,5 ^{*1,2} [6,8; 7,6]	5,6 ^{*1,3} [5,1; 6,3]
ИЛ-1α, пг/мл	4,3 [4,0; 4,6]	5,6 ^{*1} [5,2; 6,0]	9,1 ^{*1,2} [8,6; 10,3]	6,5 ^{*1,3} [6,0; 7,1]
ИЛ-6, пг/мл	5,5 [5,1; 5,9]	4,9 ^{*1} [4,6; 5,3]	8,4 ^{*1,2} [7,9; 9,0]	6,1 ^{*2,3} [5,7; 6,6]
ИЛ-8, пг/мл	4,3 [3,9; 4,7]	6,3 ^{*1} [5,8; 6,6]	7,8 ^{*1,2} [7,3; 8,3]	8,4 ^{*1,2} [7,5; 9,0]
ИЛ-10, пг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	5,2 ^{*1} [4,9; 5,5]	8,1 ^{*1,2} [7,6; 8,6]	9,9 ^{*1,2} [9,3; 10,4]
РАИЛ, пг/мл	436,1 [428; 456]	468,3 [423,6; 489,2]	589,2 ^{*1,2} [539,6; 623,3]	865,4 ^{*1-3} [786,3; 923,7]
ИЛ-2, пг/мл	0,9 [0,7; 1,1]	4,6 ^{*1} [4,2; 4,9]	5,9 ^{*1,2} [5,5; 6,3]	7,7 ^{*1-3} [6,9; 8,4]
С ₃ , мг/дл	122,1 [109,2; 126,3]	103,6 ^{*1} [98,3; 106,8]	109,1 ^{*1} [97,7; 112,6]	98,3 ^{*1} [92,3; 103,6]
С _{3a} , нг/мл	60,7 [56,3; 62,9]	86,4 ^{*1} [82,4; 90,2]	85,2 ^{*1} [80,3; 93,6]	72,1 ^{*1} [68,2; 77,9]
С ₄ , мг/дл	37,2 [35,6; 40,3]	43,5 [38,6; 45,6]	49,4 ^{*1} [45,1; 53,6]	48,9 ^{*1} [46,9; 53,4]
С ₅ , нг/мл	37,3 [35,7; 40,2]	52,6 ^{*1} [49,1; 55,2]	52,1 ^{*1} [48,7; 55,7]	42,9 ^{*2,3} [39,4; 46,7]
С _{5a} , нг/мл	71,7 [68,7; 74,3]	109,4 ^{*1} [101,3; 115,3]	126,5 ^{*1} [118,2; 136,6]	189,6 ^{*1-3} [178,5; 203,2]
Фактор Н, нг/мл	202,9 [186,9; 216,1]	156,8 ^{*1,2} [149,7; 169,3]	103,6 ^{*1,2} [96,1; 110,4]	265,2 ^{*1-3} [243,6; 284,1]
С ₁ -ингибитор, нг/мл	27,8 [25,2; 28,4]	27,3 [25,3; 30,1]	29,6 [33,6; 36,5]	28,4 [26,5; 30,4]

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

У больных АГ из 2-й группы на фоне проводимой фармакотерапии нормализуется уровень С₄ и С₅-компонента системы комплемента, корректируется уровень фактора Н и еще больше возрастает концентрация С₁-ингибитора (рис. 2).

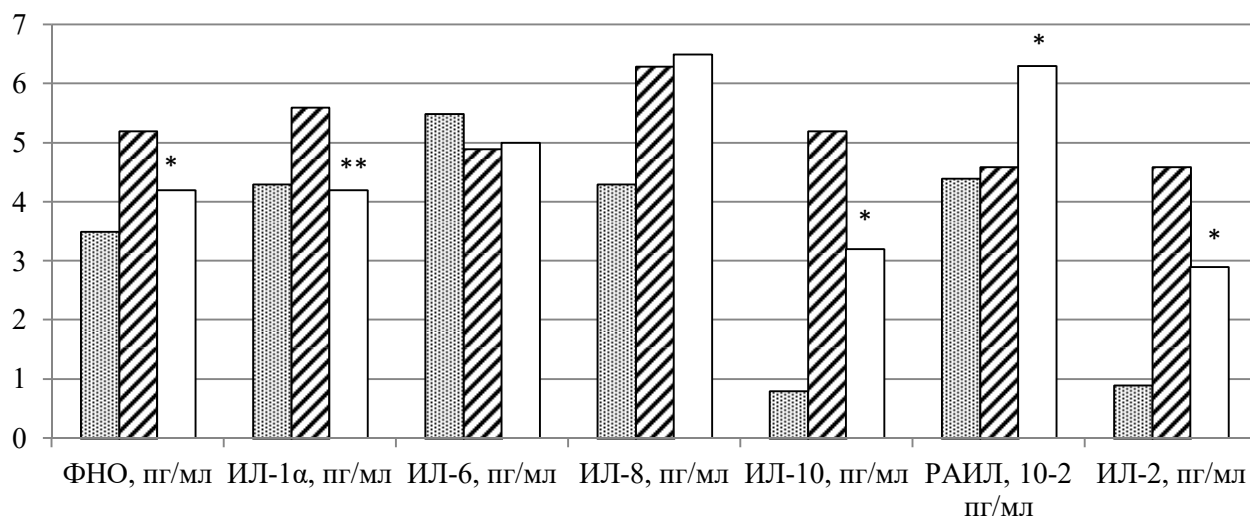
У больных АГ 3-й группы в плазме крови снижается концентрация фактора Н, С₁-ингибитора и корректируется уровень С_{5a}-компонента системы комплемента (рис. 2).

Полученные результаты подтверждают данные литературы о взаимообусловленности поражения органов-мишеней при АГ и нарушениями иммунного гомеостаза, проявляющимися активацией системы комплемента и изменениями про- и противовоспалительных цитокинов [3, 10].

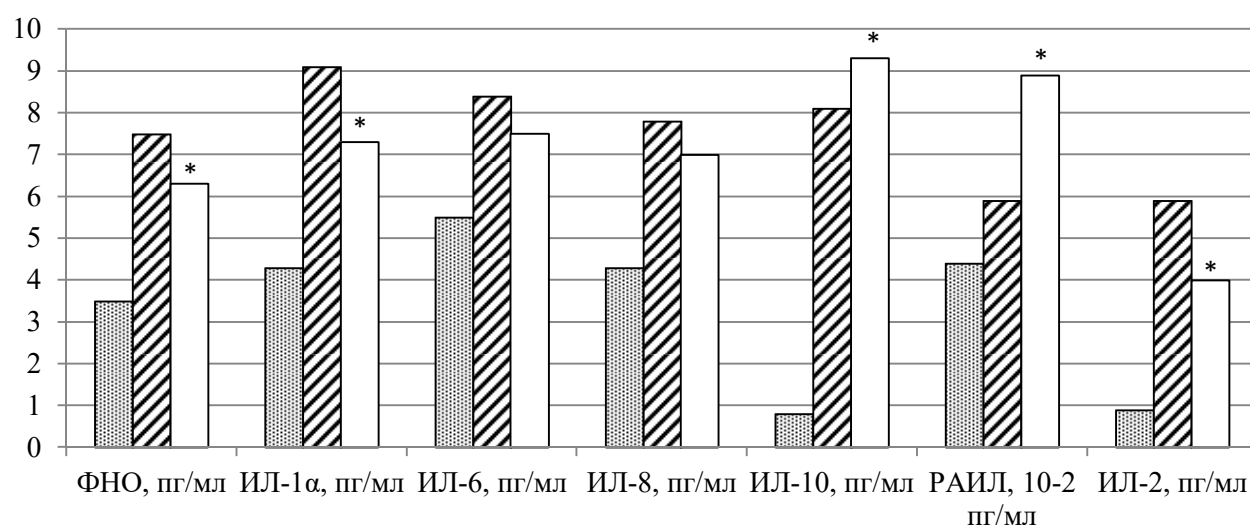
Анализируя показатели цитокинового звена иммунитета и активность системы комплемента у больных АГ, можно говорить о более выраженных изменениях цитокинового звена иммунитета у пациентов с АГ, у которых помимо ГЛЖ имело

место атеросклеротическое поражение сосудов, тогда как у больных АГ с ГЛЖ и ХБП имеют место более выраженные изменения изученных показателей компонентов системы комплемента.

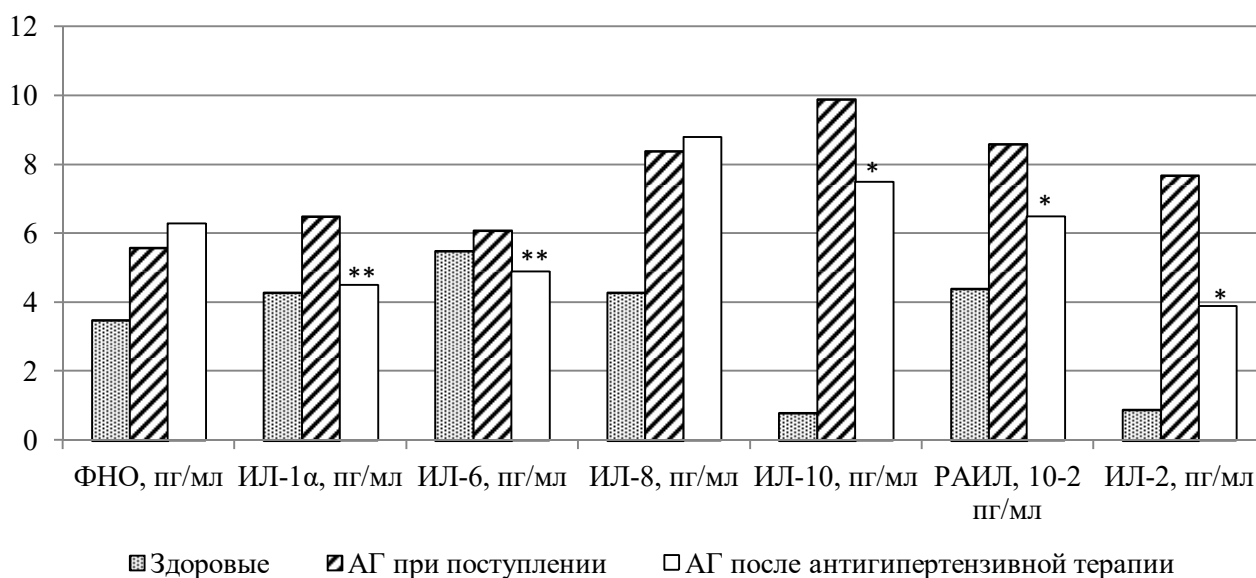
Полученные результаты соответствуют существующей концепции патогенеза атеросклеротического процесса, сопровождающегося процессами последовательных взаимообусловленных изменений сосудистой стенки воспалительного характера, начинающихся с дисфункции и повреждения эндотелия. Все это морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур, которые, привлекая макрофаги, активируют выброс ими провоспалительных цитокинов [6].



А.



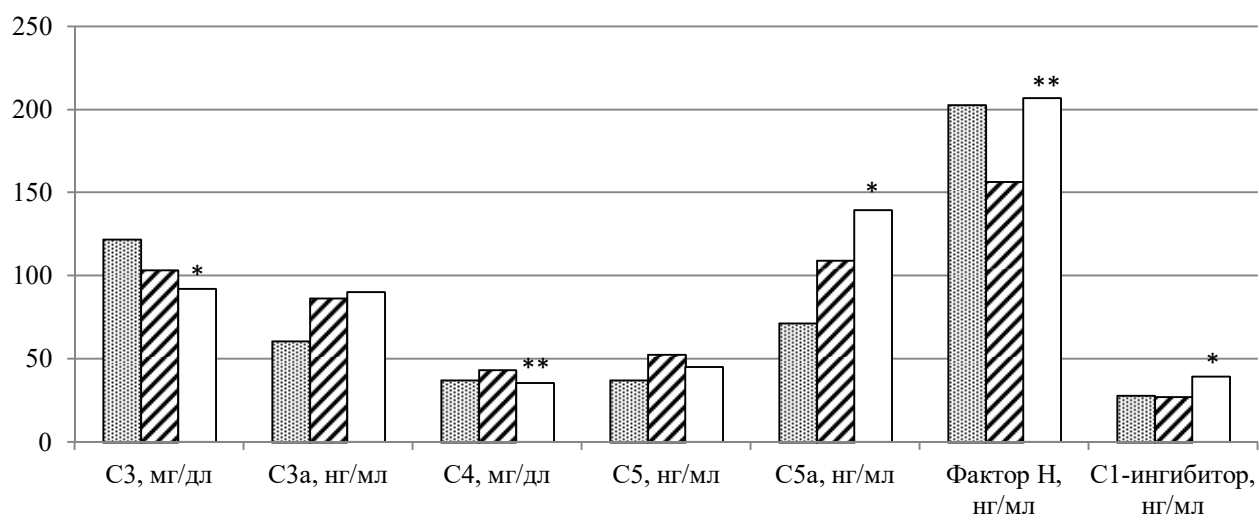
Б.



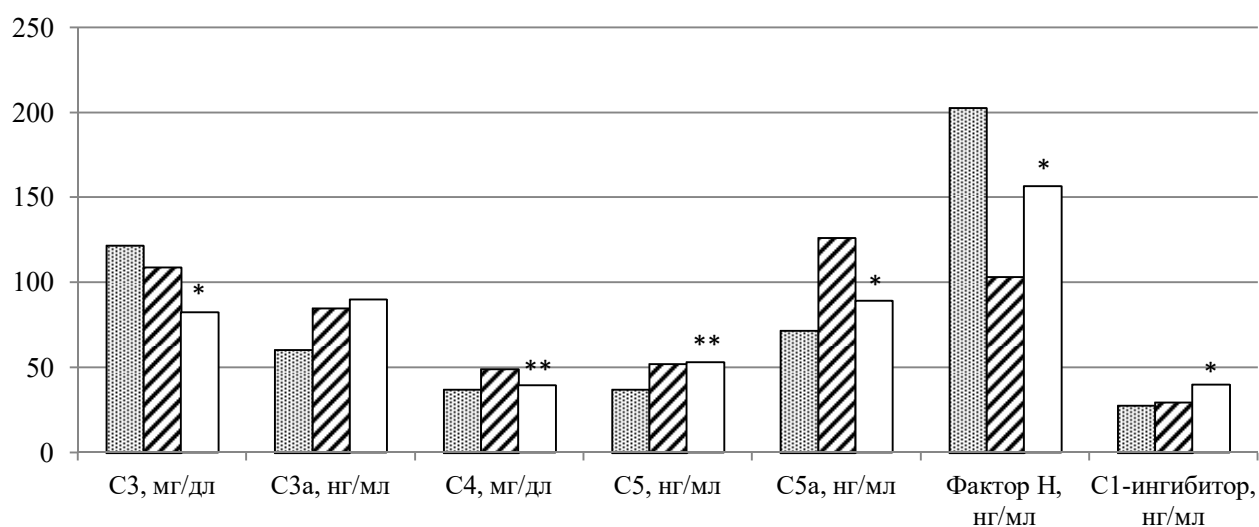
В.

Рис. 1. Уровень цитокинов в плазме крови у пациентов с АГ 1-й, 2-й и 3-й группы на фоне антигипертензивной терапии (А, Б, В соответственно) (Ме [P25; P75]).

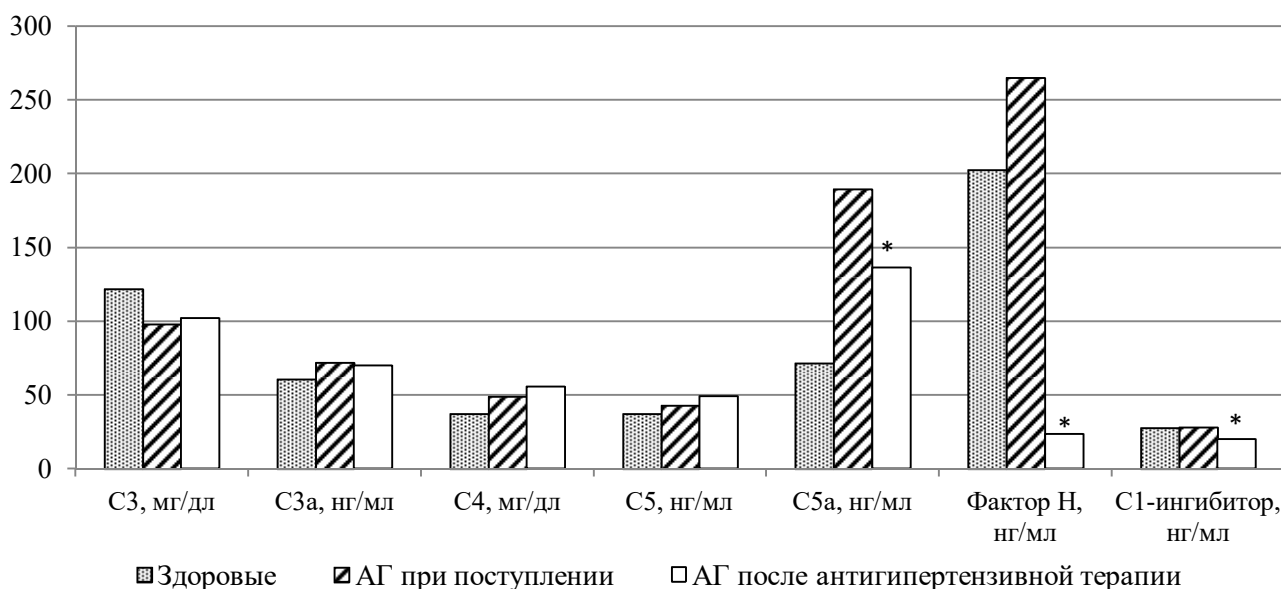
Примечание: * – $p < 0,05$ к группе до лечения; ** – $p < 0,05$ к группе здоровых доноров.



А.



Б.



В.

Рис. 2. Уровень компонентов системы комплемента в плазме крови у пациентов с АГ 1-й, 2-й, 3-й группы на фоне антигипертензивной терапии (А, Б, В соответственно) (Ме [P25; P75]).

Примечание: * – $p < 0,05$ к группе до лечения; ** – $p < 0,05$ к группе здоровых доноров.

Более выраженное вовлечение в патогенез АГ системы комплемента, вероятно, ведет к поражению дополнительно паренхимы почек за счет образующихся мембран атакующих комплексов, что обуславливает субклиническое поражение почек в виде ХБП 3 стадии [3, 7].

Данные о состоянии цитокинового звена иммунитета и активности системы комплемента диктуют необходимость более детального изучения иммунных механизмов поражения органов-мишеней при АГ и открывает перспективное направления профилактики перехода субклинического поражения органов-мишеней в сердечно-сосудистые заболевания и ХБП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева И.Г., Грицаенко Г.А., Тергулова А.М., Мингазетдинова Л.Н. Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 6. – С. 10-13. [Belyaeva I.G., Grizaenko G.A., Teregulova A.M., Mingazetdinova L.N. Sub-clinical inflammation and status of cytokines in patients of an arterial hypertension with metabolic factors. Sovremennyye naukoymkiye tekhnologii. 2012; (6): 10-13 (in Russ.)].
2. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29-35. – DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35 [Gavriliuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertension. Immunologiya. 2016; 37(1): 29-35. (in Russ.)].
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseyev V.S. Hypertension: the keys to diagnosis and treatment. M. : GEOTAR-Media; 2009: 864 (in Russ.)].
4. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н. Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 191-194. [Mansimova O.V., Gavriliuk E.V., Konoplya E.N. Immune and cardioprotective effects of mildronat and mexicor at patients with the acute coronary syndrome. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2010; 9(1): 191-194 (in Russ.)].
5. Мансимова О.В., Дорофеева С.Г., Конопля Е.Н., Гаврилюк Е.В. Ишемическая болезнь сердца и иммунометаболические нарушения // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т. 1, № 7. – С. 74-75. [Mansimova O.V., Dorofeeva S.G., Konoplya E.N., Gavriliuk E.V. Coronary heart disease and immunometabolic disorders. Uchenyye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye, tekhnicheskiye i meditsinskiye nauki. 2014; 1(7): 74-75 (in Russ.)].
6. Павлов О.Н. Роль инфекции в патогенезе атерогенного воспалительного процесса // Клиницист. – 2013. – № 1. – С. 9-13. [Pavlov O.N. The role of infection in pathogenesis of atherogenous inflammatory process. Klinitsist. 2013; (1): 9-13 (in Russ.)].
7. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 7-94. [Recommendations for the treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2014; 19(1): 7-94 (in Russ.)].
8. Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2-1. – С. 124-127. [Safronenko A.V., Maklyakov Y.S., Kharseyeva G.G. Immunological aspects of resistant arterial hypertension. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012; (2-1): 124-127 (in Russ.)].
9. Суслова Ю.И., Михин В.П., Быстрова Н.А., Гаврилюк Е.В. Иммунокорригирующая эффективность мексикора и галавита при лечении гипертонической болезни // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 1149-1152. [Suslova Y.I., Mikhin V.P., Byistrova N.A., Gavriliouk E.V. Immunocorective efficiency of mexicor and galavit at treatment of essential arterial hypertension. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2013; 12(4): 1149-1152. (in Russ.)].
10. Филиппов Е.В. Возможности престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 4. – С. 14-19. [Filippov E.V. Possibilities of Prestanza in the correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2017; (4): 14-19 (in Russ.)].
11. Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И. Цитокины и артериальная гипертензия // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 264-268. [Shinetova L.E., Omar A., Elubayeva L., Akparova A.Y., Bersimbay R.I. Cytokines and hypertension. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2017; (1): 264-268 (in Russ.)].
12. Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I. Chu Y., Faraci F.M. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, N 3. – P. 619-624. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137158.

13. *Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S.* Roles of inflammation, oxidative stress and vascular dysfunction in hypertension // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 406960. – DOI: 10.1155/2014/406960.
14. *Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J.* Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, N 6. – P. 441-450. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
15. *Uurtuya S., Kotani K., Koibuchi H., Miyamoto M., Kario K., Yamada T., Taniguchi N.* The relationship between serum C-reactive protein and daily physical activity in Japanese hypertensive patients // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2010. – Vol. 32, N 8. – P. 517-522. – DOI: 10.3109/10641963.2010.496512.
16. *Xu T., Ju Z., Tong W., Hu W., Liu Y., Zhao L., Zhang Y.* Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolian people, China // *Circ J*. – 2008. – Vol. 72, N 8. – P. 1324-1328.

Поступила в редакцию 01.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018