

А.В. Барсуков, М.С. Таланцева, А.Е. Коровин,
М.А. Мирохина, В.Т. Дыдышко, В.Н. Васильев

Эссенциальная гипертензия и воспаление

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены современные представления об участии воспалительного процесса в патогенезе гипертонической болезни. Отмечена роль хронического субклинического сосудистого воспаления как связующего звена эссенциальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза. Представлены данные, отражающие важность особенностей сопутствующей патологии в формировании воспалительного фенотипа у пациентов с гипертонической болезнью. Показана значимость метаболического синдрома с точки зрения его участия в поддержании активности системного воспалительного процесса. Так, доля лиц с артериальной гипертензией, у которых присутствуют критерии метаболического синдрома, в отдельных популяциях достигает 80%. Ключевая роль в патогенезе этого синдрома принадлежит инсулинорезистентности, которая индуцирует развитие компенсаторной гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии и висцерального (абдоминального) ожирения. Частым спутником метаболического синдрома является нарушение пуринового обмена. Установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови – это важный независимый фактор риска системной гипертензии, кардиоваскулярных событий. Высокая концентрация в сыворотке мочевой кислоты может индуцировать развитие гипертензии посредством стимуляции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Степень урикемии коррелирует с содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина 6 и фактора некроза опухолей. Рассмотрены провоспалительные эффекты гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной гипертензии и метаболическом синдроме. Приведены данные о плейотропной противовоспалительной эффективности антигипертензивной терапии, основанной на применении антагонистов рецепторов ангиотензина-II и альдостерона.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, воспаление, фактор риска, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, метаболический синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой не только весьма распространенное самостоятельное заболевание, но и важнейший фактор риска развития ассоциированного с атеросклерозом поражения сердечно-сосудистой системы. В течение последних двух десятилетий в научных изданиях активно обсуждается проблема воспаления при кардиоваскулярных заболеваниях, его патогенетическое и прогностическое значение. Твёрдо доказано, что неспецифическое субклиническое воспаление, наблюдаемое при гипертонической болезни, ассоциировано с поражением органов-мишеней – гипертрофией левого желудочка [58], атеросклерозом аорты и крупных артерий [63], почечной дисфункцией [47]. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, являющегося одним из маркеров хронического субклинического воспаления, коррелирует с риском развития нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений [24, 53]. Высказывается суждение о том, что повышенный уровень артериального давления (АД) – элемент воспалительного процесса [57].

Роль модифицируемых факторов риска гипертензии с точки зрения их значения в патогенезе этого заболевания активно обсуждается. Так, в экспериментальных исследованиях было установлено, что избыточное употребление поваренной соли сопровожда-

ется не только гемодинамическими последствиями, связанными с увеличением объема циркулирующей крови, периферического сосудистого сопротивления, но и присутствием воспалительных изменений в сосудистой стенке. Вместе с тем, показано, что резкое ограничение содержания хлорида натрия в рационе у пациентов с АГ ассоциировано с приростом уровня в плазме крови провоспалительных цитокинов – прокальцитонина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), уменьшением уровня противовоспалительного цитокина адипонектина [39].

Наряду с точкой зрения о том, что гипертензия служит компонентом воспалительного процесса, накоплено достаточно экспериментальных и клинических данных, подтверждающих потенциально важную роль воспаления в развитии гипертензии. Например, хронический периодонтит, сопряженный с наличием лабораторных признаков субклинического воспаления, известен как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний [40]. Проспективное исследование здоровья женщин в менопаузе (women's health study), имевших нормотензию на исходном этапе, показало, что женщины, у которых в течение 7 лет наблюдения развилась гипертензия, в отличие от тех, у кого сохранились нормальные величины кровяного давления, изначально обладали достоверно большим уровнем С-реактивного белка в крови [15].

Проблему воспалительных изменений у больных АГ нельзя рассматривать изолированно. Воспалительный фенотип характерен для сопутствующих гипертензии состояний (атеросклероз, метаболический синдром, сердечная недостаточность). По образному выражению академика А.Л. Мясникова – автора фундаментальной монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», вышедшей в свет в 1965 г., «атеросклероз следует за гипертонией как тень за человеком» [6]. В соответствии с современными взглядами, наряду с дислипидемией, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление представляют собой основу развития и прогрессирования атеросклероза [37]. Эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, провоспалительных и протромботических процессов посредством продукции многочисленных факторов, включая оксид азота, цитокины, протромботические агенты и антикоагулянтные факторы. В нормальных условиях существует баланс в секреции этих субстанций, что и обеспечивает целостность сосудистой стенки [13]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется преобладанием вазоконстрикции, адгезией лейкоцитов, готовностью к тромбообразованию. Присутствие факторов сердечно-сосудистого риска, таких как гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия, курение, нарушает структурно-функциональное состояние эндотелиоцитов. Длительно существующая на фоне вялотекущего воспаления эндотелиальная дисфункция сопровождается уменьшением эластичности аорты и крупных артерий и возрастанием скорости пульсовой волны у больных АГ [33].

Повышенный уровень АД ассоциирован с оксидативным стрессом. Наблюдается дисбаланс между продукцией свободных радикалов кислорода и показателями антиоксидантной защиты. Содержание в крови малонового диальдегида, 8-изопростана, 8-оксо-7,8-дегидро-2-деоксигуанозина увеличены у пациентов с гипертензией [51]. Накопление продуктов перекисного окисления липидов стимулирует активацию транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего экспрессию генов, вовлеченных в воспалительный ответ, основанный на участии цитокинов [35]. Воспаление сосудистой стенки привлекает циркулирующие лейкоциты. Этому процессу способствует усиление экспрессии молекул адгезии и цитокинов [13]. В условиях воспаления наблюдается эндотелиальная активация таких воспалительных медиаторов, как интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактор некроза опухолей (ФНО- α), С-реактивный белок, которые в свою очередь усиливают эндотелиальную дисфункцию, замыкая порочный круг [46].

Клинические и экспериментальные исследования позволили установить взаимосвязь между высокими величинами АД и различными маркерами и медиаторами воспаления, показав тем самым, что гипертензия представляет собой субклинический воспалительный процесс. L.E. Bautista et al. [12] показали, что эссенциальная гипертензия, встречаемость

которой в среднем составляет 30% среди взрослого населения, распространена значительно шире среди субъектов с нахождением уровня С-реактивного белка в верхнем квартиле (60% популяции) относительно субъектов с уровнем С-реактивного белка, соответствующим нижнему квартилю (14% популяции). В ходе этого исследования была также установлена корреляция содержания С-реактивного белка в крови и величин систолического, пульсового АД, которая оказалась независимой от наличия других факторов кардиоваскулярного риска (возраст, пол, отягощенная наследственность, индекс массы тела, натошковая гликемия, малоподвижный образ жизни) [12]. Ассоциация величин АД в пределах нормотензии и гипертензивного диапазона с уровнем С-реактивного белка была подтверждена и рядом других исследователей даже после уравнивания по известным факторам сердечно-сосудистого риска [14, 29]. Собственные наблюдения за группой молодых мужчин с предгипертензией и без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, отнесенных по Фремингемской шкале к низкому или среднему кардиоваскулярному риску, показали различия не только среднесуточных величин кровяного давления, частоты сердечных сокращений, атерогенных фракций липопротеидов, но и значений некоторых лабораторных маркеров воспаления [3].

Установлено, что больные гипертензией характеризуются более высоким уровнем в крови ИЛ-6, молекул адгезии (sICAM-1), чем нормотензивные субъекты. Отмечена практически линейная зависимость значений этих показателей и величин АД [20]. По сравнению с С-реактивным белком, ИЛ-6 и молекулами адгезии ИЛ-1 β характеризуется менее строгой связью со степенью гипертензии, но достаточно сильной ассоциацией с атерогенными показателями липидного обмена [48].

Взгляды на участие ФНО- α в поддержании воспалительного процесса при эссенциальной гипертензии носят противоречивый характер. В части исследований установлен более высокий уровень этого цитокина у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными испытуемыми, однако в некоторых работах подобный факт подтвержден не был [14]. Обнаруженная повышенная экспрессия воспалительных маркеров в стенке артерий (ИЛ-6, молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1) доказывает то, что гипертензия сопровождается воспалительным процессом на сосудистом уровне, ускоряющим развитие атеросклероза.

Относительно недавно описано участие провоспалительного цитокина ИЛ-17 при гипертензии. Этот цитокин продуцируют клетки CD4+, CD8+, нейтрофилы, Т-клетки киллеры. Известно, что ИЛ-17 имеет важное значение в патогенезе псориаза, ревматоидного артрита, воспалительных болезней органов дыхания, кишечника. В эксперименте установлено, что мыши, лишённые этого цитокина, не способны к поддержанию устойчивого уровня АД в отличие от контроля [34]. Обнаружено, что применение цитокина ИЛ-17, активирующего RhoA/Rho-киназу, способно

уменьшать эндотелий-зависимую вазодилатацию и вызывать прирост систолического АД в эксперименте, а введение в кровотоки лабораторных животных, нейтрализующих этот цитокин антител, сопровождается нормализацией кровяного давления и восстановлением функционального состояния эндотелия [45]. В экспериментальных условиях установлено, что дефицит ИЛ-4 – цитокина с противовоспалительными свойствами – может играть существенную роль в развитии гипертензивной эклампсии [17]. Важную роль в формировании провоспалительного фенотипа сосудистой стенки играет упомянутый выше ядерный фактор коррекции лёгких цепей каппа активированных В-клеток (NF-κB) – белковый комплекс, являющийся ключевым регулятором экспрессии генов при ответе клетки на внешние, в том числе иммунные воздействия [55].

В исследованиях D.L. Felten et al. обнаружена роль нейровегетативной регуляции в развитии иммунного воспаления при АГ. Лимфатические узлы и селезенка густо иннервированы симпатическими нервами, имеющими окончания в областях, содержащих Т-клетки. Выделяющийся из нервных терминалей норадреналин регулирует активацию и пролиферацию Т-клеток. Показано, что интрацеребровентрикулярное введение ангиотензина-II увеличивает активность селезеночного симпатического нерва, приводя к гиперпродукции спленоцитами ИЛ-1, 2, 6, 16 и трансформирующего ростового фактора β1. Напротив, симпатэктомию селезенки предотвращала выработку этих показателей, демонстрируя участие нейрогуморальной регуляции кровообращения в периферической иммунной активации [23].

В последние годы обсуждается гипотеза об иммунном воспалении, индуцированном гипертензивным неоантигеном [25]. Предполагается, что различные стимулы, такие как ангиотензин-II, натрий, катехоламины, продукты перекисного окисления липидов приводят к структурным изменениям в сосудах, почках, сопровождаясь фрагментацией белковых частиц, которые выступают в роли неоантигенов. Последние захватываются дендритными клетками – гетерогенной популяцией антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения, в последующем мигрирующих в регионарные лимфоузлы, где активируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических Т-лимфоцитов, тем самым инициируя и стимулируя иммунный ответ. Миграция Т-лимфоцитов в почки, сосуды, миокард и их инфильтрация поддерживает иммунное воспаление, которое, как правило, отражает далеко зашедшую фазу гипертонической болезни.

Хотя точные механизмы взаимосвязи воспаления и гипертензии не установлены, участие механического стресса, обусловленного гипертензией, так же как и гуморальных факторов, вовлеченных в становление гипертензии и реализацию её осложнений, играет важную роль. Полагают, что эндотелий подвержен механическому стрессу, создаваемому при АГ повы-

шенным кровотоком вследствие каждого сердечного цикла. Пульсирующий характер артериального тока крови в сложной конфигурации сосудистой сети способствует изменению структурно-функционального состояния клеток эндотелия у пациентов с гипертонией. Эндотелиоциты посредством многочисленных механорецепторов воспринимают гемодинамические воздействия, что запускает каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит фосфорилирование некоторых транскрипционных факторов, в частности, NF-κB, которые модулируют экспрессию механосенситивных генов [18]. Эти гены стимулируют продукцию свободных радикалов кислорода, а также активацию модуляторов цитоскелета, таких как протеинкиназа C, что приводит к структурным изменениям артериальной стенки [26]. Активация фактора транскрипции NF-κB приводит также к увеличению экспрессии некоторых молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin), хемоаттрактантных хемокинов и провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β) [36].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в регуляции кровообращения посредством контроля объема внеклеточной жидкости, баланса натрия, функциональных и структурных изменений в так называемых органах-мишенях. Известно, что гиперактивность РААС ассоциирована с развитием гипертонии, атеросклероза, левожелудочковой гипертрофии и кардиоваскулярных осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. Ангиотензин-II, главный эффекторный гормон РААС, наряду с присущими ему вазоконстрикторными свойствами, также обладает провоспалительными и профибротическим эффектами, реализуемыми через воздействие на рецепторы 1 типа (AT1) [49]. Провоспалительный эффект ангиотензина-II опосредован через активацию фактора транскрипции NF-κB и последующую продукцию разнообразных медиаторов воспаления [32].

Участие РААС в воспалительном процессе подтверждается рядом исследований с использованием антагонистов рецепторов ангиотензина-II, на фоне которого наблюдалось снижение значений воспалительных маркеров. Так, исследование EUTOPIA показало, что применение олмесартана у больных АГ снизило циркулирующие уровни С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНО-α на 9–15% [22]. Данные, полученные в исследовании OLIVUS, свидетельствуют о том, что применение олмесартана у лиц со стабильной стенокардией напряжения, в отличие от плацебо, ассоциируется с замедлением роста коронарных атером (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) и достоверным уменьшением содержания высокочувствительного С-реактивного белка в крови [42]. Способность к уменьшению воспалительных маркеров при гипертонии была также продемонстрирована у кандесартана [30]. Предполагается, что противовоспалительная активность блокаторов РААС не коррелирует со степенью снижения кровяного давления, достигаемого за счёт такого

сокая концентрация в сыворотке мочевой кислоты может индуцировать развитие гипертензии посредством стимуляции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации РААС [54]. Степень урикемии коррелирует с содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, ИЛ-6 и ФНО- α и обратно взаимосвязан с уровнем ИЛ-1 β [38, 62]. O. Turak et al. показали, что пациенты с АГ, характеризующиеся недостаточной степенью ночного снижения АД (категория *non-dippers*), обладают достоверно большими значениями С-реактивного белка и мочевой кислоты сыворотки крови по сравнению с лицами с должной степенью снижения АД в ночные часы (категория *dippers*) [59]. В собственном наблюдении за группой мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью I стадии, имевших нормогликемию натощак и на 120-й минуте стандартного глюкозо-толерантного теста, были выявлены линейные различия в урикемии между субъектами, характеризовавшимися величинами глюкозы плазмы на 60-й минуте теста, соответственно, большими или меньшими 8,6 ммоль/л [4].

Гиперактивация РААС служит одним из ключевых патогенетических факторов, связывающих гипертензию, атеросклероз, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, сердечную недостаточность. Совокупность этих состояний (заболеваний) связана с воспалением. Механизмы, лежащие в основе ассоциации РААС и инсулинорезистентности, активно изучаются. Исследованиями последнего десятилетия доказана очевидная взаимосвязанность инсулинорезистентности/ компенсаторной гиперинсулинемии и повышения кровяного давления [31, 56]. У больных с висцеральным ожирением, характеризующихся наличием инсулинорезистентности, наряду с признаками, характеризующими провоспалительный фенотип, отмечена повышенная активность РААС, сопровождаемая задержкой натрия и увеличением объема циркулирующей жидкости и ассоциируемая с возрастанием сердечно-сосудистого риска.

В наблюдении за 92 субъектами с различным уровнем АД и характером поражения сердца как органа-мишени, распределенными по показателям секреции гормонов РААС на три группы, Д.В. Глуховским и др. [5] была показана практически линейная зависимость показателя инсулинорезистентности (индекс НОМА) от величин ангиотензина-I и альдостерона. Так, у нормотензивных лиц (1-я группа) значения показателей составили: ангиотензин-I $0,39 \pm 0,06$ нг/мл, альдостерон $47,7 \pm 29,1$ пкг/мл, индекс НОМА $1,57 \pm 0,59$ ед. У пациентов с АГ без дилатации левого предсердия (2-я группа) – ангиотензин-I $0,46 \pm 0,19$ нг/мл (1-я к 2-й – $p=0,07$), альдостерон $54,3 \pm 22,0$ пкг/мл (1-я к 2-й – $p=0,41$), индекс НОМА $1,81 \pm 0,64$ ед (1-я к 2-й – $p=0,14$). У пациентов с АГ с дилатацией левого предсердия (3-я группа) – ангиотензин-I $0,68 \pm 0,54$ нг/мл (1-я к 3-й – $p=0,016$; 2-я к 3-й – $p=0,05$), альдостерон $94,0 \pm 43,7$ пкг/мл (1-я к 3-й – $p=0,002$; 2-я к 3-й – $p<0,001$), индекс НОМА $2,46 \pm 0,89$ ед (1-я к 3-й – $p<0,001$; 2-я к 3-й – $p=0,002$).

На клеточном уровне ангиотензин-II и альдостерон индуцируют инсулинорезистентность посредством интенсификации перекисного окисления липидов, нарушения паракринных механизмов действия инсулина, что приводит к изменению транспорта глюкозы в клетку [43]. Ангиотензин-II вносит вклад в поддержание воспаления, апоптоза в панкреатических бета-клетках. Имеются указания на существование в висцеральной жировой ткани собственной локальной ренин-ангиотензиновой системы, которая играет важную роль в жизнедеятельности адипоцитов, включая регуляцию продукции адипокинов, обладающих провоспалительным действием. Активное участие РААС в реализации гемодинамических и регуляторных изменений, формировании провоспалительного статуса подтверждается исследованиями с применением средств-блокаторов РААС [1, 30, 50].

В целом, в патогенезе гипертонической болезни важное место занимает проблема хронического субклинического воспаления. Наличие и выраженность воспалительного фенотипа при эссенциальной гипертензии существенно зависит от спектра факторов сердечно-сосудистого риска, коморбидных заболеваний, состояния нейрогуморальной регуляции кровообращения (неадекватное потребление поваренной соли, дислипидемия, гиперурикемия, инсулинорезистентность, гиперактивность РААС, МС, сахарный диабет, фибрилляция предсердий). Воспалительный компонент служит объединяющим звеном гипертензии, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Комплексный подход к лечению гипертонической болезни, основанный на модификации образа жизни, коррекции сопутствующей патологии, применении средств-блокаторов РААС, способствует не только достижению устойчивой нормотензии, но и снижению активности воспалительного процесса.

Литература

1. Баженова, Е.А. Влияние Телмисартана на липидный профиль и факторы воспаления у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 1–7.
2. Барсуков, А.В. Анализ выживаемости у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или фибрилляцией предсердий / А.В. Барсуков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 2. – Прилож. – С. 41.
3. Барсуков, А.В. Частота сердечных сокращений у лиц молодого возраста с высоко нормальным кровяным давлением в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска / А.В. Барсуков [и др.] // Мат. Междунар. науч.-практ. конф. по военной медицине. – СПб., 2013. – С. 113.
4. Барсуков, А.В. Показатели липидного и пуринового обмена у военнослужащих с эссенциальной гипертензией в зависимости от особенностей постпрандиальной динамики гликемии / А.В. Барсуков [и др.] // Мат. Всеросс. науч. конф. 200-летие инфльтрационной теории атеросклероза академика Н.Н. Аничкова. – СПб., 2013. – С. 17.
5. Глуховской, Д.В. Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия / Д.В. Глуховской [и др.] // Врач-аспирант. – 2012. – № 4.1 (53). – С. 123–132.

6. Мясников, А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников. – М.: Медицина, 1965. – 616 с.
7. Свёклина, Т.С. Комплексная лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий / Т.С. Свёклина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 32–36.
8. Таланцева, М.С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С / М.С. Таланцева [и др.] // Мат. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и её вклад в развитие отечественной клинической медицины». – СПб., 2012. – С. 118.
9. Aizawa-Abe, M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe [et al.] // J. clin. invest. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1243–1252.
10. Alberti, K.G. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti [et al.] // Diabet. med. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 469–480.
11. Apovian, C.M. Adipose Macrophage Infiltration Is Associated With Insulin Resistance and Vascular Endothelial Dysfunction in Obese Subjects / C.M. Apovian [et al.] // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2008. – № 28. – P. 1654–1659.
12. Bautista, L.E. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? / L.E. Bautista [et al.] // J. hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 857–861.
13. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti [et al.] // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
14. Boos, C.J. Is hypertension an inflammatory process? / C.J. Boos [et al.] // Curr. pharm. des. – 2006. – Vol. 12. – P. 1623–1635.
15. Cachofeiro, V. Inflammation: a link between hypertension and atherosclerosis / V. Cachofeiro [et al.] // Curr. hypertens. rev. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 40–48.
16. Cannon, P.J. Hyperuricemia in primary and renal hypertension / P.J. Cannon [et al.] // N. engl. j. med. – 1966. – Vol. 275. – P. 457–464.
17. Chatterjee, P. Interleukin-4 deficiency induces mild preeclampsia in mice / P. Chatterjee [et al.] // J. hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1414–1424.
18. Chatzizisis, Y.S. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling molecular, cellular, and vascular behavior / Y.S. Chatzizisis [et al.] // J. Amer. coll. cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2379–2393.
19. Felten, D.L. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue / D.L. Felten [et al.] // J. immunol. – 1985. – Vol. 135. – P. 755s–765s.
20. Fernandez-Real, J.M. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / J.M. Fernandez-Real [et al.] // J. clin. endocrinol. metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1154–1159.
21. Festa, A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) / A. Festa [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 42–47.
22. Fliser, D. European trial on olmesartan and pravastatin in inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA) investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation / D. Fliser [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1103–1107.
23. Ganta, C.K. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system / C.K. Ganta [et al.] // Amer. j. physiol. heart circ. physiol. – 2005. – № 289. – P. 1683–1691.
24. Garanty-Bogacka, B. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents / B. Garanty-Bogacka [et al.] // Neuro endocrinol. lett. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 473–479.
25. Harrison, D.G. Inflammation, immunity and hypertension / D.G. Harrison [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 132–140.
26. Hwang, J. Oscillatory shear stress stimulates endothelial production of O₂- from p47(phox)-dependent NAD(P)H oxidases, leading to monocyte adhesion / J. Hwang // J. biol. chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 47291–47298.
27. Ishikawa, S.I. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population (JMS Cohort Study) / S. I. Ishikawa [et al.] // Circ. res. – 2007. – Vol. 71, № 1. – P. 26–31.
28. Kahn, H.A. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study / H.A. Kahn [et al.] // Amer. heart j. – 1972. – Vol. 84. – P. 171–182.
29. King, D.E. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension / D.E. King [et al.] // J. clin. hypertens. – 2004. – Vol. 6. – P. 562–568.
30. Koh, K.K. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients / K.K. Koh [et al.] // J. amer. coll. cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 905–910.
31. Kotsis, V. Mechanisms of obesity-induced hypertension / V. Kotsis [et al.] // Hypertension research. – 2010. – Vol. 33. – P. 386–393.
32. Kranzhofer, R. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor kappa B in human monocytes / R. Kranzhofer [et al.] // Biochem. biophys. res. commun. – 1999. – Vol. 257. – P. 826–828.
33. Kullo, I.J. C-Reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community / I.J. Kullo [et al.] // Amtr. j. hypertens. – 2005. – Vol. 18, № 8. – P. 1123–1129.
34. Lee, K.A. A distinct subset of natural killer T cells produces IL-17, contributing to airway infiltration of neutrophils but not to airway hyperreactivity / K.A. Lee [et al.] // Cell immunol. – 2008. – Vol. 251. – P. 50–55.
35. Li, J.J. Inflammation in hypertension: primary evidence / J.J. Li // Chin. med. j. – 2006. – Vol. 119. – P. 1215–1221.
36. Li, N. Is NF- κ B the sensor of oxidative stress? / N. Li [et al.] // Faseb j. – 1999. – Vol. 13. – P. 1137–1143.
37. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
38. Lyngdoh, T. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study / T. Lyngdoh // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 1–8.
39. Mallamaci, F. Procalcitonin and the inflammatory response to salt in essential hypertension: a randomized cross-over clinical trial / F. Mallamaci [et al.] // J. hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1424–1430.
40. Mattila, K. Effect of treating periodontitis on CRP levels / K. Mattila [et al.] // BMC infectious diseases. – 2002. – Vol. 2. – P. 30.
41. Mazzali, M. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali [et al.] // Amer. j. physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. F991–F997.
42. Miyoshi, T. Olmesartan reduces inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OLIVUS trial / T. Miyoshi [et al.] // Heart vessels. – 2013. – № 4. – P. 1–8.
43. Morgan, D.A. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats / D.A. Morgan [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 834–843.
44. Nagahama, K. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan / K. Nagahama [et al.] // Hypertens. res. – 2004. – Vol. 27. – P. 835–841.
45. Nguyen, H. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension / H. Nguyen [et al.] // Cardiovasc. res. – 2013. – Vol. 97, № 4. – P. 696–704.
46. Paffen, E. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? / E. Paffen [et al.] // Cardiovasc. res. – 2006. – Vol. 71. – P. 30–39.

47. Pedrinelli, R. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension, arteriosclerosis / R. Pedrinelli [et al.] // *Thromb. vasc. biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2414–2419.
48. Peeters, A. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension / A. Peeters // *Eur. j. clin. invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 31–36.
49. Phillips, M.I. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator / M.I. Phillips [et al.] // *Curr. opin. invest. drugs.* – 2002. – Vol. 3. – P. 569–577.
50. Rahman, S.T. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation, and inflammation) / S.T. Rahman [et al.] // *Amer. j. cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 686–690.
51. Redon, J. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension / J. Redon [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1096–1101.
52. Rosen, E.D. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis / E.D. Rosen [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 14, № 444 (7121). – P. 847–853.
53. Rutter, M.K. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the framingham offspring study / M. K. Rutter [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 4. – P. 380–385.
54. Sanchez-Lozada, L.G. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia / L.G. Sanchez-Lozada [et al.] // *Amer. j. physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 1134–1141.
55. Sanz-Rosa, D. Participation of aldosterone on vascular inflammatory response in spontaneously hypertensive rats: role of NF- κ B system / D. Sanz-Rosa [et al.] // *J. hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1167–1172.
56. Sartori, C. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation / C. Sartori [et al.] // *J. hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1517–1525.
57. Sesso, H.D. C-Reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2945–2951.
58. Tsioufis, C. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension / C. Tsioufis [et al.] // *Amer. j. cardiol.* – 2005. – Vol. 96, № 2. – P. 252–256.
59. Turak, O. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension / O. Turak [et al.] // *J. clin. hypertens.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 7–13.
60. Virdis, A. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress / A. Virdis [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P. 504–510.
61. Wajchenberg, B. L. Depot specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg [et al.] // *Horm. metab. res.* – 2002. – Vol. 34, № 11. – P. 616–621.
62. Wasilewska, A. Markers of systemic inflammation in children with hyperuricemia. / A. Wasilewska // *Acta paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 5. – P. 497–500.
63. Watatnabe, T. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species in hypertensive patients / T. Watatnabe [et al.] // *J. hum. hypertens.* – 2006. – Vol. 20. – P. 336–340.
64. Weisberg, S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg [et al.] // *J. clin. invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796–1808.

A.V. Barsukov, M.S. Talantzeva, A.E. Korovin, M.A. Mirohina, V.T. Dydyshko, V.N. Vasiliev

Essential hypertension and inflammation

Abstract. *The article considers the modern views on the involvement of inflammation in the pathogenesis of hypertension. The role of chronic subclinical vascular inflammation as a connecting link of essential hypertension, endothelial dysfunction, and atherosclerosis is marked. We presented the data of our own investigations, reflecting the importance of concomitant pathology in the formation of inflammatory phenotype in hypertensive persons. The review shows the importance of the metabolic syndrome in terms of its participation in maintaining the activity of systemic inflammatory process. Thus, the proportion of people with hypertension who have present criteria for the metabolic syndrome in selected populations is as high as 80%. A key role in the pathogenesis syndrome belongs to insulin resistance, which induces a compensatory hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, hypertension and visceral (abdominal) obesity. A frequent companion of the metabolic syndrome is a disorder of purine metabolism. It was found that elevated levels of uric acid in the blood serum are important independent risk factors for systemic hypertension, cardiovascular events. High serum concentrations of uric acid can induce the development of hypertension by stimulation of oxidative stress, endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Degree of uricemia correlates with blood levels of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor. There are considered proinflammatory effects of renin-angiotensin-aldosterone system hormones in essential hypertension and metabolic syndrome. Data about pleiotropic anti-inflammatory efficacy of antihypertensive therapy based on the use of angiotensin-II and aldosterone receptor antagonists are given.*

Key words: *essential hypertension, inflammation, atherosclerosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, inflammatory marker, metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system.*

Контактный телефон: +7-921-352-21-65; e-mail: avbarsukov@yandex.ru