УДК 616.153.96:616.12-008.331.1

Л. Е. ШИНЕТОВА, А. ОМАР, Л. ЕЛУБАЕВА, А.Ю. АКПАРОВА, Р.И. БЕРСИМБАЕВ
Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Республика Казахстан, г. Астана

ЦИТОКИНЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Аннотация. Артериальная гипертензия (АГ) - распространенное хроническое заболевание, характеризующееся стойким повышением артериального давления. Кроме основных механизмов развития АГ, включающих активацию симпатической нервной системы, нарушение ренин-ангиотензин альдостеронового каскада, эндотелиальную дисфункцию, повышение сосудистой реактивности и ремоделирование сосудов, предполагается, что воспаление тоже вовлечено в формирование болезни. В обзоре рассматривается участие цитокинов в патогенезе АГ, а также их взаимодействие с регуляторными системами артериального давления.
***Ключевые слова**: артериальная гипертензия, воспаление, цитокины*

Введение. Цитокины – это небольшие белковые молекулы, продуцируемые активированными иммунными клетками. Они выполняют роль посредников межклеточных коммуникаций при многих нормальных и патологических процессах организма. Перечень известных цитокинов непрерывно увеличивается, идентифицируются их рецепторы, соответствующие гены, обеспечивающие их синтез, пополняются данные молекулярных основ лиганд-рецепторных взаимодействий. Кроме того, увеличивается количество патологических состояний, при которых цитокины являются предметом изучения. Их определение преследует различные цели: вовлеченность в патогенез, оценка тяжести течения процесса, эффективности терапии и др. В последние годы активно обсуждается роль медиаторов воспаления в патогенезе артериальной гипертензии (АГ).

Актуальность. Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных мультифакториальных заболеваний, поражающим третью часть взрослого населения большинства стран мира (28,5% - в странах с высоким уровнем дохода и 31,5% - в странах с низким и средним уровнем дохода) [1]. Особую актуальность изучения АГ обуславливает то, что она является фактором риска таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность, тромбоз сосудов, поражение глаз и др. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения с недостаточным контролем АД связывают около 7,1 млн смертей в год [2].

Эссенциальная артериальная гипертензия или гипертензия с неизвестной этиологией, составляет более чем 90% случаев АГ [3]. Она имеет тенденцию группироваться в семьях и представляет собой совокупность синдромов с генетически обоснованными биохимическими нарушениями [4,5]. Клинические фенотипы могут модифицироваться различными факторами окружающей среды, обусловливая варьирование повышения артериального давления и время начала заболевания.

Патогенез артериальной гипертензии связан с генетическими факторами, способствующими нарушению регуляции водно-солевого обмена в почках. Основные механизмы развития АГ включают в себя активацию симпатической нервной системы и нарушение ренин-ангиотензин альдостеронового каскада. Эндотелиальная дисфункция, повышение сосудистой реактивности и ремоделирование сосудов, как предполагается, являются причинами, а не следствием повышения артериального давления. Кроме того, со снижением эластичности сосудов связывают изолированную систолическую АГ у пожилых людей [3].

Получены данные ассоциации АГ и воспаления, однако в настоящее время неясно, является ли воспаление причиной АГ или ее следствием. **Цель** статьи заключается в определении роли цитокинов в формировании АГ по сведениям литературы.

Воспаление и артериальная гипертензия. Воспаление является защитной реакцией организма, обычно возникающей при внедрении инфекционных агентов или травмах. Это сложный процесс, который включает в себя активацию воспалительных клеток и их миграцию в пораженные ткани, устранение инициирующего агента и восстановление места повреждения. При воспалении происходит взаимодействие между фагоцитарными клетками врожденной иммунной системы (АПК – антигенпредставляющие клетки) и высоко специфичными Т-клетками адаптивной иммунной системы. Цитокины, продуцируемые АПК, а также другими клетками в очаге воспаления, могут влиять на поляризацию Т-клеток и изменять их функции [6]. Молекулы, такие как цитокины, окись азота, супероксид и лиганды для TLR (Толл-подобные рецепторы), регулируют экспрессию сосудистых адгезионных молекул и хемокинов, способствующих проникновению Т-клеток в ткани-мишени.

Часто при сердечно-сосудистых заболеваниях с воспалительным процессом связывают такие неспецифические проявления, как повышение С-реактивного белка (СРБ) или наличие макрофагов в тканях [7]. СРБ является белком острой фазы, участвующим во врожденных иммунных реакциях и обеспечивающим активирование системы комплемента и фагоцитоза [8]. Предполагается, что СРБ стимулирует моноциты к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 бета (IL-1β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) [7], а также эндотелиальные клетки к экспрессии внутриклеточных адгезионных молекул (ICAM-1) и сосудистых клеточных адгезионных молекул (VCAM-1) [9], эффекты которых способствуют дальнейшему воспалению.

СРБ рассматривается как воспалительный маркер, имеющий ассоциацию с АГ. Данная связь была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, демонстрирующими повышенный уровень СРБ в плазме крови больных АГ [10,11]. Кроме того, отмечено, что больные с тенденцией к повышению АД, как правило, имели более высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови, чем нормотензивные пациенты [12].

Роль цитокинов в развитии артериальной гипертензии. Несмотря на значительный прогресс в понимании роли воспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [13], остается не полностью выясненным значение количественной экспрессии цитокинов в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии.

Харрисон и коллеги [7] выдвинули гипотезу, предполагающую, что гипертонические стимулы способствуют накоплению активированных Т-клеток в периваскулярной жировой клетчатке и почках. В этих местах активированные Т-лимфоциты выделяют цитокины, которые влияют на соседние клетки сосудов и эпителий канальцев почек. В соответствии с этой концепцией, последующие исследования подтвердили предположение, что цитокины, производимые Т-лимфоцитами и другими воспалительными клетками, способствуют АГ.

Исследования показали, что уровни цитокинов IL-6 [14, 15], IL-1 [16] и TNF-α в плазме крови [17] больных с артериальной гипертензией выше по сравнению с нормотензивными пациентами. Известно о взаимодействии провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-a с регуляторными системами артериального давления, такими как ренин-ангиотензиновая и симпатическая нервная системы. Симпатическая нервная система стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, а симпатические нервы могут быть источником их продукции [18]. Кроме того, существуют экспериментальные доказательства активации симпатической нервной системы провоспалительными цитокинами [18]. Ангиотензин II усиливает синтез TNF-α и IL-6 и активирует моноцитарный хемоаттрактант белок-1 и ядерный фактор-kB [13, 19, 20]. Ангиотензин II также увеличивает выработку активных форм кислорода, в том числе перекиси водорода, которые также участвуют в воспалительном процессе [19, 20].

Кроме того, было показано, что уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови коррелируют с повышением артериального давления у экспериментальных животных с АГ [21]. Например, Александер и коллеги [22] и ЛаМарка и его группа [21] сообщили, что увеличение в два раза в плазме крови уровня TNF-α повышает артериальное давление и почечное сосудистое сопротивление у беременных крыс, а Оршал и Халил [23] сообщили о подобных результатах при инфузии в течение 5 дней IL-6 беременным крысам.

Ли и коллеги [24] изучали роль эндогенного IL-6 в возникновении АГ, вызванной ангиотензином II. Мужским особям мышей линии C57BL6 и IL-6-нокаутным мышам имплантировали биотелеметрические устройства и помещали в метаболические клетки для постоянного гемодинамического и метаболического контроля хронической ангиотензин-II-индуцированной гипертонии. Уровни IL-6 в плазме были значительно выше у мышей дикого типа с хронической ангиотензин-II-гипертензией. Основной вывод из этого исследования заключается в том, что АГ, вызванная хроническим повышением ангиотензина II, существенно зависит от концентрации IL-6. Мыши с нокаутом IL-6 имели значительно более низкое среднее артериальное давление (~30 мм рт.ст.), чем мыши дикого типа в течение 2-х недельной инфузии ангиотензина II. Эти результаты наглядно демонстрируют роль количественного содержания IL-6 в опосредовании хронического гипертонического ответа на ангиотензин II. Более того, исследование показало, что это была не пост-ангиотензин-II-гипертензия, и разница в показателях АД между группами предшествовала экскреции альбумина с мочой, позволяя предположить, что IL-6 способствует ангиотензин-II-индуцированной гипертонии с помощью механизмов, независимых от ангиотензин-II-индуцированного повреждения почек.

Препарат этанерцепт - антагонист TNF-α, снижающий АД, вызванное питанием фруктозой [25], предотвращает дисфункцию сосудов и уменьшает гипертензию, связанную с ангиотензином II, а также снижает кровяное давление у животных с хроническим аутоиммунным воспалением [26]. В некоторых случаях антагонизм TNF-a предотвращает повреждение органов-мишеней без снижения кровяного давления. Например, этанерцепт предотвращает повреждение почек при солезависимой гипертонии без снижения кровяного давления [27], и уменьшает альбуминурию и почечное воспаление у трансгенных крыс с гипертензией [28]. Интерлейкин-6 также участвует в ангиотензин-II-индуцированной, но не солечувствительной гипертонии [29].

Установлено, что провоспалительный цитокин IL-17 способствует развитию АГ. Этот цитокин продуцируется Th-17-клетками - субпопуляцией CD4+-клеток. IL-17 участвует в патогенезе различных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, псориаза и воспалительных заболеваний дыхательных путей [30]. IL-17 также продуцируется CD8+-клетками, нейтрофилами и натуральными киллерами [7]. Было обнаружено, что повышение артериального давления у мышей, дефицитных по IL-17, аналогично повышению АД у мышей дикого типа, однако IL-17$^{-/-}$ мыши не поддерживают гипертензию. К тому же увеличение продукции супероксида и уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации, наблюдаемые у мышей дикого типа, не происходили у IL-17^{-} / $^{-}$ мышей. IL-17 способствует хемотаксису других воспалительных клеток путем стимулирования выпуска хемокинов [31]. В соответствии с этим, было обнаружено, что сосудистое накопление лейкоцитов (в том числе Т-клеток), вызванное ангиотензином II, заметно снижается у IL-17 $^{-/-}$ мышей. Таким образом, IL-17 может способствовать сосудистым механизмам АГ не только своим непосредственным участием, но и за счет привлечения других воспалительных клеток в периваскулярную ткань.

Роль Т-регуляторных клеток и IL10 в развитии гипертензии. Кроме Th-17-клеток, существует другая субпопуляция CD4+-клеток, отличающаяся от Th-1и Th-2 субпопуляций - регуляторные Т-клетки (Tregs). Эти клетки характеризуются экспрессией фактора транскрипции Forkhead (FoxP3) и поверхностной экспрессией CD25, и играют решающую роль в поддержании аутотолерантности [32]. Генетическое удаление этих клеток путем устранения FoxP3 приводит к тяжелым смертельным лимфопролиферативным нарушениям [33]. Недавние исследования показали, что Tregs оказывают защитное действие при гипертонии. Квакен и др. обнаружили, что адоптивный трансфер этих клеток не влияет на ангиотензин-II-зависимый гипертонический ответ, но участвует в повреждениях сердца, вызванных ангиотензином II. Treg-адоптивный трансфер уменьшает сердечное воспаление, гипертрофию и фиброз, вызванные хронической ангиотензин II-индуцированной гипертонией [34]. Авторы также показали, что Treg-адоптивный трансфер уменьшает процент циркулирующих активированных Т-клеток и улучшает электрическую стабильность во время инфузии ангиотензина II.

Виел и коллеги провели исследование крыс, являющихся носителями Dahl соль чувствительного (SS) генома на хромосоме 2 штамма крыс линии Brown Norway (SSBN2) [35]. Известно, что хромосома 2 содержит гены, ассоциированные с гипертонией и воспалением, и имеет локусы количественных признаков гипертонии. Авторы обнаружили, что крысы линии SSBN2 имеют умеренную гипертонию, меньшее количество воспалительных клеток в аорте и менее выраженную гипертрофию сосудов, чем крысы линии Dahl SS. Они также показали, что аорта этих животных имеет больше Treg-клеток, о чем свидетельствует увеличение мРНК FoxP3b по сравнению с Dahl SS животными. IL-10 представляет собой важный противовоспалительный цитокин,

продуцируемый Treg-клетками. Tregs крыс SSBN2, как было обнаружено, производят больше IL-10, чем это делают Tregs крыс линии Dahl SS. Авторы пришли к выводу, что Tregs играют важную роль в снижении повышенного кровяного давления и повреждении органов-мишеней у животных SSBN2. В соответствии с защитной функцией IL-10, Диден др обнаружили, что инкубация с ангиотензином II приводит к дисфункции эндотелия сонных артерий у IL-10$^{-/-}$ мышей, но делает это без повреждения эндотелий-зависимой вазодилатации артерий нормальных мышей [36]. Эти исследователи показали далее, что ангиотензин II увеличивает васкулярную продукцию супероксида у IL-10$^{-/-}$ мышей, но не у животных дикого типа.

Цитокины и эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии. Еще одним механизмом, с помощью которого воспаление может способствовать развитию АГ, является дисфункция эндотелия. Эндотелий представляет собой слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, участвующий в регуляции сосудистого тонуса. Монооксид азота (NO), синтезируемый при помощи эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), является сигнальной молекулой, играющей важную роль в регуляции вазодилатации. Высвобождение NO из эндотелиальных клеток вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов и их расширение [37].

Эндотелиальная дисфункция может способствовать увеличению системного сосудистого сопротивления и, таким образом, привести к развитию гипертензии и обычно проявляется в виде нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации из-за дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами [38]. Воспаление, как ранее было установлено, подавляет экспрессию NO-синтаз. Например, СРБ [39] и TNF [40] ослабляют NO продукцию дестабилизацией мРНК eNOS, а ингибирование TNF восстанавливает эндотелиальную вазодилатацию у человека [41]. IL-17, как сообщается, вызывает дисфункцию эндотелия путем активации Rho-киназы, что приводит к фосфорилированию ингибиторного остатка eNOS, треонина 495 [42].

Важно отметить, что нормальный эндотелий оказывает противовоспалительное действие, например, NO-зависимое ингибирование адгезии лейкоцитов [43]. Ингибирование активности eNOS усиливает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, таких как белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1) [44]. Таким образом, дисфункция эндотелия, связанная с повышенной экспрессией цитокинов, может еще более усугубить сосудистое воспаление, которое в свою очередь может способствовать АГ.

Заключение. Таким образом, изучение маркеров воспалительного процесса при артериальной гипертензии вносит вклад в представление об их вовлеченности в патогенез заболевания. С воспалительным процессом при АГ связывают повышение СРБ, TNF-a, IL-1, IL-6 и их взаимодействие с регуляторными системами АД – симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой системами, эндотелиальной дисфункцией.

Участие цитокинов в воспалении при АГ было подтверждено в исследованиях на модельных животных и у человека. Одна из выдвинутых гипотез предполагает, что воспаление и активация иммунной системы представляют собой реакцию на умеренное повышение артериального давления, которые обычно считается доброкачественным. Выделяется также такое клиническое состояние, как "предгипертония", которое, вероятно, инициирует более тяжелую форму болезни.

Определение иммунных механизмов формирования артериальной гипертензии открывает новые возможности патогенетической терапии данного заболевания. Однако необходимо учитывать, что биологические эффекты многих цитокинов имеют высокую степень идентичности, и ориентация только на хорошо известные цитокины может не отражать истинного состояния цитокиновой регуляции. Кроме того, некоторые цитокины способны взаимодействовать с рецепторными составляющими одних и тех же рецепторных комплексов. Эффективное снижение и контроль артериального давления, достигнутые путем регуляции центральных звеньев патогенеза заболевания, будут способствовать результативной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Katherine T. Mills, Joshua D. Bundy, Tanika N. Kelly et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries // Circulation. – 2016. – 134. – P. 441–450.
2 World Health Organization World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. – Geneva: 2002. – 516 p.
3 S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun. Pathogenesis of Hypertension // Ann Intern Med. – 2003. – 139. – P. 761-776.
4 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension // Cell. – 2001. -104. – P. 545-556.
5 Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension // N Engl J Med. – 2002. – 346. – P. 913-923.
6 Quynh N. Dinh, Grant R. Drummond, Christopher G. Sobey, and Sophocles Chrissobolis. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension // BioMed Research International. – 2014. - Volume 3. – P. 11-18.
7 D. G. Harrison, T. J. Guzik, H. E. Lob, M. S. Madhur, P. J. Marvar, S. R. Thabet, A. Vinh, C. M. Weyand. Inflammation, Immunity, and Hypertension // Hypertension. – 2011. – 57. – P. 132-140.
8 R. F. Mortensen and W. Zhong, “Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein,” // Journal of Leukocyte Biology. – 2000. - vol. 67. - №4. – P. 495–500.
9 V. Pasceri, J. T. Willerson, and E. T. H. Yeh, “Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells,” // Circulation. – 2000. - vol. 102. - №18. - P. 2165–2168.
10 C. Stumpf, J. Jukic, A. Yilmaz et al., “Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension,” // European Journal of Clinical Investigation. – 2009. - vol. 39. - №1. – P. 31– 36.
11 L. E. Bautista, J. E. Atwood, P. G. O’Malley, and A. J. Taylor, “Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women,” // Coronary Artery Disease. – 2004. - vol. 15. - №6. – P.331–336.

12 C. Chrysohoou, C. Pitsavos, D. B. Panagiotakos, J. Skoumas, and C. Stefanadis, “Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study,” // The American Journal of Hypertension. – 2004. - vol. 17. - №7. – P. 568–573.
13 Joey P. Granger. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology Published. – 2006. - Vol. 290. - №3. – P. 48-54.
14 L. E. Bautista, L. M. Vera, I. A. Arenas, and G. Gamarra, “Independent association between inflammatory markers (Creactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension,” // Journal of Human Hypertension. – 2005. - vol. 19. - №2. – P. 149–154.
15 C. U. Chae, R. T. Lee, N. Rifai, and P. M. Ridker, “Blood pressure and inflammation in apparently healthy men,” // Hypertension. – 2001. - vol. 38. - №3. - P. 399–403.
16 S. Zhao, Q. Li, L. Liu, Z. Xu, and J. Xiao, “Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension,” // Clinica Chimica Acta. - vol. 344. - №1. – P. 195–200.
17 X. Yu, Z. Yang, and M. Yu, “Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage,” // Renal Failure. - vol. 32. - №4. - P. 475–479.
18 Zhang ZH, Wei SG, Francis J, and Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rat: the role of central prostaglandins // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2003. – 284. – P. 916–927.
19 Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, and Egido J. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // Kidney Int. – 2002. - №82. – P. 12–22.
20 Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E, De Las Heras N, Vegazo O, Jimenez J, Lahera V, and Cachofeiro V. Effect of AT_1 receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NFκB/IκB system // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – 288. – P. 111–115.
21 LaMarca BBD, Bennett WA, Alexander BT, Cockrell K, and Granger JP.Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-α // Hypertension. – 2005. – 46. – P.1022–1025.
22 Alexander BT, Massey MB, Cockrell KL, Bennett WA, and Granger JP.Elevations in plasma TNF in pregnant rats decreases renal nNOS and iNOS and results in hypertension // Am J Hypertens. – 2002. - №15. – P. 170–175.
23 Orshal JM and Khalil RA. Reduced endothelial NO-cGMP-mediated vascular relaxation and hypertension in IL-6-infused pregnant rats // Hypertension. – 2004. – 43. – P. 434–444.
24 Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB Jr, Fleming C, Pollock JS, Manhiani M, Imig JD, and Brands MW. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – 290. - P. 935–940.
25 Tran LT, MacLeod KM, McNeill JH. Chronic etanercept treatmentprevents the development of hypertension in fructose-fed rats // Mol Cell Biochem. – 2009. – 330. – P. 219 –228.
26 Venegas-Pont M, Manigrasso MB, Grifoni SC, LaMarca BB, Maric C, Racusen LC, Glover PH, Jones AV, Drummond HA, Ryan MJ. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus // Hypertension. – 2010. – 56. – P. 643– 649.
27 Elmarakby AA, Quigley JE, Imig JD, Pollock JS, Pollock DM. TNF-alpha inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2008. – 294. – P. 76–83.
28 Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, Dechend R, Mervaala E, Hampich F, Fiebeler A, Ju X, Finckenberg P, Theuer J, Viedt C, Kreuzer J, Heidecke H, Haller H, Zenke M, Luft FC. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage // Am J Pathol. – 2002. – 161. – P. 1679 –1693.
29 Sturgis LC, Cannon JG, Schreihofer DA, Brands MW. The role of aldosterone in mediating the dependence of angiotensin hypertension on IL-6 // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2009. – 297. – P. 1742–1748.
30 Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses // Cell Mol Life Sci. – 2004. - №61. – P. 567–579.
31 Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization // J Immunol. – 2007. – 179. – P. 4135– 4141.
32 Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T. Foxp3CD25CD4natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease // Immunol Rev. – 2006. – 212. – P. 8 –27.
33 Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4CD25regulatory T cells // Nat Immunol. – 2003. - №4. – P. 330 –336.
34 Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, Park JK, Fischer R, Schwarz I, Rahn HP, Plehm R, Wellner M, Elitok S, Gratze P, Dechend R, Luft FC, Muller DN. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage // Circulation. – 2009. – 119. – P. 2904 –2912.
35 Viel EC, Lemarie CA, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – 298. – P. 938 –944.
36 Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // Hypertension. – 2009. – 54. – P. 619 – 624.
37 S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, B. K. Kemp-Harper, and C. G. Sobey, “Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease,” // Frontiers in Bioscience. – 2011. - vol. 16. - №5. – P. 1733–1745.
38 S. Chrissobolis and F. M. Faraci, “The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease,” // Trends in Molecular Medicine. – 2008. - vol. 14. - №11. –P. 495–502.
39 S. Verma, C. Wang, S. Li et al., “A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis,” // Circulation. – 2002. - vol. 106. - №8. – P. 913–919.
40 G. Yan, B. You, S. Chen, J. K. Liao, and J. Sun, “Tumor necrosis factor- downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1- 1,” // Circulation Research. – 2008. - vol. 103. - №6. – P. 591–597.
41 K. M. Maki-Petaja, F.C. Hall, A.D. Booth et al., “Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- therapy,” // Circulation. – 2006. - vol. 114. - №11. – P. 1185–1192.
42 H. Nguyen, V. L. Chiasson, P. Chatterjee, S. E. Kopriva, K. J. Young, and B. M. Mitchell, “Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension,” // Cardiovascular Research. – 2013. - vol. 97. - №4. – P. 696–704.

43 P. Kubes, M. Suzuki, and D. N. Granger, “Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion,” // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1991. - vol. 88. - №11. – P. 4651–4655.
44 H. Tomita, K. Egashira, M. Kubo-Inoue et al., “Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels,” // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - vol. 18. - №9. – P. 1456–1464.

Л. Е. ШИНЕТОВА, А. ОМАР, Л. ЕЛУБАЕВА, А.Ю. АКПАРОВА, Р.И. БЕРСИМБАЕВ
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қазақстан Республикасы, Астана қ.

ЦИТОКИН ЖӘНЕ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Түйін: Артериялық гипертензия (АГ) - тұрақты жоғары қан қысымымен сипатталатын созылмалы ауру. Симпатикалық жүйке жүйесін белсендірумен қатар альдостерон ренин-ангиотензин каскадының, эндотелий дисфункциясының бұзылуын, сондай-ақ, ол қабыну ауруды қалыптастыруға , қан тамырлары және тамырлық реактивтілік гипертензия патогенезіне цитокиндер де қатысады, сондай-ақ қан қысымы нормативтік жүйелерімен өзара реттеуді қарайды.
Түйінді сөздер: артериялық гипертензия, қабыну, цитокиндер

L.E. SHINETOVA, A. OMAR, L. ELUBAEVA, A.Y. AKPAROVA, R.I. BERSIMBAY
L.N. Gumilyov Eurasian National University, Republic of Kazakhstan, Astana

CYTOKINES AND HYPERTENSION

Resume: Arterial hypertension (AH) - a chronic disease characterized by persistent high blood pressure. In addition to the basic mechanisms of the development of hypertension, including the activation of the sympathetic nervous system, lesion of the rennin aldosterone cascade, endothelial dysfunction, increased vascular remodeling and vascular reactivity, and it is contemplated that the inflammation is also involved in the disease formation. The report examines the cytokines, which involved in the pathogenesis of hypertension, as well as their interaction with the blood pressure regulatory systems.
Keywords: hypertension, inflammation, cytokines