

Ясюкайт Н.В.¹, Павлова О.С.²

¹ 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Yasiukaits N.¹, Pavlova O.²

¹ 4th City Clinical Hospital named after Mikalaj Saŭčanka, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Роль воспаления и оксидативного стресса в развитии артериальной гипертензии

Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Development of Arterial Hypertension

Резюме

Рассмотрены современные представления об участии воспаления и оксидативного стресса в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Отмечена взаимосвязь между основными про-воспалительными цитокинами и поражением органов-мишеней у пациентов с АГ. Обсуждена роль сосудистого эндотелия в процессах воспаления, окислительного стресса, в том числе в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с АГ. Данные проведенных экспериментальных, клинических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что субклиническое воспаление и оксидативный стресс могут привести к развитию АГ и влиять на клиническое течение заболевания, включая повреждение органов-мишеней. Однако, несмотря на имеющиеся данные, на сегодняшний день неясно, является ли неспецифическое воспаление причиной или следствием АГ. Определение параметров воспаления и оксидативного стресса может быть использовано для раннего выявления поражения органов-мишеней, оценки прогноза течения заболевания и эффективности получаемого лечения. Дальнейшие исследования роли воспаления, иммунной реактивности и оксидативного стресса при АГ могут привести к открытию новых стратегий профилактики и лечения заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, поражение органов-мишеней, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, COVID-19.

Abstract

Current ideas about the involvement of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) are considered. The relationship between the main pro-inflammatory cytokines and target organ damage in patients with AH was noted. The role of the vascular endothelium in the regulation of inflammation and oxidative stress, including in conditions of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with AH, is discussed. The data of the carried out experimental, clinical and population studies indicated that subclinical inflammation and oxidative stress can lead to the development of AH and affect the clinical progress of the disease, including damage of target organs. However, despite the available data, it is currently unclear whether inflammation is a cause or a consequence of AH. Determination of the parameters of nonspecific inflammation and oxidative stress can be used for early detection of target organ damage,

assessment of the prognosis of the disease course and the effectiveness of treatment. Further studies of the role of inflammation, immune reactivity, and oxidative stress in AH may lead to the discovery of new strategies for prevention and treatment of the disease.

Keywords: arterial hypertension, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, target organ damage, renin-angiotensin-aldosterone system, COVID-19.

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из приоритетных, поскольку данная группа заболеваний нарушает качество жизни пациентов, снижает ее продолжительность и приводит к инвалидизации. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное ССЗ во многих странах мира. Частота встречаемости АГ среди взрослого населения составляет 30–45%, а у лиц старше 60 лет – более 60% и продолжает расти, учитывая увеличение продолжительности жизни населения [1]. Системный анализ данных пациентов с АГ из более чем 90 стран показал, что только 46,5% людей знали о наличии у них заболевания, 36,9% лечились антигипертензивными препаратами, а 13,5% имели адекватный контроль артериального давления (АД). Статистические различия по указанным показателям наблюдались между странами в зависимости от уровня национального дохода, тем не менее даже в странах с высоким уровнем дохода показатели лечения АГ и контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) составили только 55,6 и 28,4% соответственно [2]. Поскольку эссенциальная АГ является не только самостоятельным заболеванием, но и ведущим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности, поиск недостаточно изученных на сегодняшний день причин ее развития приобретает большое значение.

Воспаление и окислительный стресс могут играть значимую роль в клиническом течении и патогенезе АГ, способствуя прогрессированию заболевания с поражением органов-мишеней и развитием осложнений. В 2019 г. метаанализ 21 исследования продемонстрировал линейную зависимость увеличения риска развития АГ с повышением уровня циркулирующих маркеров воспаления в крови – С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного СРБ и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [3]. При этом относительный риск АГ линейно возрастал с увеличением циркулирующих маркеров воспаления в 1,2–1,5 раза, в том числе у пациентов низкого и среднего сердечно-сосудистого риска. При изучении роли АГ в развитии атеросклероза за счет провоспалительных эффектов с участием 508 практически здоровых мужчин была получена взаимосвязь между АД и исходными концентрациями в плазме 2 маркеров воспаления – молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и ИЛ-6 [4].

Механизмы, посредством которых воспаление может способствовать развитию и прогрессированию АГ, окончательно не установлены. Участие иммунитета в формировании АГ является следствием сложного взаимодействия между активированными иммунными клетками, оксидативным стрессом и повышением уровня ангиотензина II, которое вызывает неспецифическое воспаление в почках, артериях и центральной нервной системе [5]. Воспаление может менять скорость синтеза и

дезактивации вазоконстрикторов и вазодилататоров. Предполагается, что факторы воспаления снижают выработку оксида азота (NO), простаглицлина клетками сосудистого эндотелия и, таким образом, способствуют вазоконстрикции, повышению лейкоцитарной адгезии, активации тромбоцитов и развитию тромбоза [6, 7].

Маркером воспаления с наиболее доказанной ассоциацией с АГ является СРБ [8]. С-реактивный белок участвует во врожденных иммунных реакциях и включает активацию системы комплемента и усиление фагоцитоза. СРБ может стимулировать моноциты к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [9], а также эндотелиальные клетки к экспрессии молекул внутриклеточной адгезии (МВА) и молекул адгезии сосудистых клеток – эффеkты, которые в дальнейшем будут способствовать воспалению [10]. Здоровое потомство родителей, страдающих АГ, как правило, имеет более высокий уровень СРБ в сыворотке крови в отличие от потомства родителей с нормальным уровнем АД [11]. Bautista L.E. et al. показали, что АГ распространена значительно шире среди людей с нахождением уровня СРБ в верхнем кватртеле нормальных значений относительно лиц с уровнем СРБ в нижнем кватртеле [12]. В ходе исследования была установлена положительная корреляция уровня СРБ с величиной систолического АД и пульсового давления, причем на эту связь не влияли иные факторы сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, гипергликемия, гиподинамия, наследственность), а уровень СРБ зависел от продолжительности АГ. Получены данные, что СРБ способствует увеличению количества рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (АТ II) в сосудах мышечного типа, тем самым способствуя повреждению органов-мишеней с развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза артерий [13]. Поражению органов-мишеней при АГ посредством стимуляции рецепторов 1-го типа к АТ II также может способствовать активация фермента НАДФН-оксидазы – основного источника свободных радикалов в иммунных клетках и сосудистой стенке, что приводит к развитию окислительного стресса, дисфункции митохондрий, клеточного повреждения и апоптоза [14]. СРБ оказывает патологическое влияние на стенку артерий за счет снижения биодоступности оксида азота, способствует воспалительной активации моноцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию, повышение жесткости сосудов и тромботические осложнения [15]. В исследовании Mattace-Raso F.U. et al. (2004) была доказана взаимосвязь скорости распространения пульсовой волны с концентрацией в крови высокочувствительного СРБ, ИЛ-6, ФНО- α у пациентов с АГ [16]. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) является в настоящее время сонографическим маркером ремоделирования сосудистой стенки при АГ и может свидетельствовать об ее атеросклеротическом поражении. В популяционном наблюдении Engstrom G. et al. (2009), длительность которого составила в среднем 13 лет, обнаружена достоверная взаимосвязь увеличения толщины КИМ с повышением СРБ в крови [17].

Участие воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) доказано и в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которые повышают риск ее возникновения в 2,6 раза у пациентов

с АГ (Rosello-Lleti E., 2009), а в общей популяции по данным Фрамингемского исследования – в 1,2–1,8 раза (Framingham Offspring Study, 2008) [18, 19]. Согласно исследованию, проведенному исследовательским центром Университетской больницы Ла-Фе (Испания) в 2009 г., у пациентов с АГ и ГЛЖ уровень воспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-α) был выше, чем в группе без ГЛЖ. Все цитокины имели достоверную значимость, ассоциированную с ГЛЖ, но ФНО-α имел наиболее четкую связь, являясь, таким образом, независимым предиктором ГЛЖ [18].

В настоящее время накопленная информация о взаимосвязи маркеров воспаления с поражением почек касается в большинстве случаев контингента пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек (ХБП) и в меньшей степени АГ. По данным когортного исследования Cardiovascular Health Study была показана взаимосвязь почечной недостаточности с воспалительными маркерами (СРБ, ИЛ-6, ICAM-1), при этом доля пациентов с АГ в группе без ХБП составила 57%, а в группе с ХБП – 71% [20]. Микроальбуминурия рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, включая пациентов с АГ, и связана с повреждением сосудов и повышением клубочковой проницаемости альбумина как прямым проявлением поражения почечных сосудов при АГ [21]. В последние десятилетия цистатин С рассматривается как «золотой стандарт» ранней диагностики нарушения почечной функции еще до появления микроальбуминурии, так как его уровень в сыворотке крови главным образом зависит от скорости гломерулярной фильтрации [22]. По данным Arpegård J. et al., концентрация цистатина С, скорректированная на различия в значениях СКФ, ИЛ-6 и СРБ, была выше у пациентов с атеросклерозом периферических артерий по сравнению с контрольной группой. Данные результаты свидетельствуют о том, что цистатин С может быть независимым маркером атеросклеротического заболевания помимо дисфункции почек [23]. Таким образом, воспаление может индуцировать или усиливать повреждение почек при АГ, повышая тем самым риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП.

Хроническое воспаление способствует развитию оксидативного стресса, поскольку иммунные клетки, нейтрофилы и макрофаги производят активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид и перекись водорода [24]. Оксидативный стресс (определяемый как дисбаланс между синтезом и распадом АФК) является основной причиной эндотелиальной дисфункции, в первую очередь из-за избыточного образования супероксид аниона, что приводит к окислительной инактивации NO и снижению его биодоступности [25]. Индуцибельная NO-синтаза – это фермент, под действием которого образуются АФК, имеется также в макрофагах, нейтрофилах и многих других клетках. Его экспрессия происходит при развитии воспаления, в ответ на бактериальные эндотоксины и цитокины. Кофактором NO-синтазы является тетрагидробиоптерин. При недостатке ко-фактора NO начинает продуцировать супероксид аниона, тем самым усиливая оксидативный стресс. In vitro супероксид анион связывается с NO и уменьшает его биологическую активность. В результате реакции супероксид аниона с NO образуется пероксинитрит – мощный оксидант, ответственный

за повреждение тканей, а затем пероксиазотистая кислота, которая превращается в двуоксид азота и особо активный гидроксильный радикал. Это приводит по крайней мере к двум результатам: во-первых, к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов и системной гипертензией; во-вторых, к мощному повреждающему действию на клетки гидроксильного радикала. Кроме того, в зависимости от антиоксидантного потенциала микроокружения индуцибельная NO-синтаза может действовать как образующий пероксинитрит фермент. В сосудистых клетках пероксинитрит окисляет белки, ДНК и липиды. Предполагается, что факторы воспаления, в том числе СРБ и ФНО- α , снижают выработку NO [24, 25]. По данным экспериментального исследования Baylis C. et al., крысы, получавшие блокатор NO-синтазы, имели более высокое АД по сравнению с контрольной группой [26].

Оксидативный стресс, инфильтрация иммунными клетками и стимуляция внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) развиваются в результате активации врожденного и приобретенного иммунитета [26]. Исследования, проведенные на генетически модифицированных линиях мышей, продемонстрировали, что лимфоциты являются неотъемлемыми участниками развития АГ и поражения органов-мишеней [27–29]. В экспериментальном исследовании АГ, вызванная ангиотензином II, была ассоциирована с инфильтрацией Т-клеток в периваскулярную ткань, окислительным стрессом и экспрессией ICAM-1 и ФНО- α , а также нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [27]. В работе Rodríguez-Iturbe B. et al. (2002) было показано, что 20–40% лимфоцитов и макрофагов, инфильтрирующих почки, окрашиваются положительно на ангиотензин II [28]. Впоследствии Hoch N. E. et al. (2009) объяснили полученные результаты тем, что лимфоциты продуцируют ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ренин, а также ангиотензин II, который способствует активации Т-клеток [29]. Кроме того, недавнее масштабное исследование популяции UK Biobank (2020) доказало причинно-следственную связь увеличения количества лимфоцитов с повышением уровня систолического и диастолического АД [30].

РААС, помимо инициирования свободно-радикального окисления, играет важную роль в развитии субклинического воспаления. Ангиотензин II вызывает экспрессию провоспалительных молекул сосудистой стенки, что приводит к накоплению моноцитов в месте ее повреждения. В клетках эндотелия и в гладкомышечных клетках АТ II влияет на синтез молекул внутриклеточной адгезии, моноцитарного хемотаксического фактора-1, ИЛ-6, ФНО- α , что может способствовать развитию дисфункции эндотелия. Данные подтверждаются рядом исследований с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), на фоне приема которых отмечалось достоверное снижение уровня медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ) [14, 15, 31]. Примечательно, что дозозависимый эффект этих средств, наблюдающийся в отношении динамики снижения АД, отсутствовал применительно к лабораторным показателям воспаления.

В современных условиях продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, пациенты с

основными кардиометаболическими заболеваниями (АГ, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом), у которых имеются признаки неспецифического воспаления и повреждения органов-мишеней, подвержены более высокому риску смертности по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии [32]. Помимо повреждения легких, COVID-19 влияет на развитие внелегочных осложнений, таких как острое повреждение миокарда, почечная недостаточность, тромбозомболические осложнения, основной причиной которых может являться эндотелиальная дисфункция. Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регулировании гемостаза, фибринолиза, сосудистого тонуса, воспаления, окислительного стресса, проницаемости сосудов. Последние исследования показывают, что эндотелиальные клетки сосудов могут быть инфицированы коронавирусом SARS-COV-2, и в случае тяжелого течения COVID-19 обнаружены свидетельства распространенного повреждения и воспаления эндотелия [33]. Представление о коронавирусной инфекции COVID-19 как о заболевании эндотелия может обосновать патофизиологические закономерности, объединяющие различные клинические проявления этой инфекции. Снижение эндотелиальной функции при COVID-19 может ухудшить перфузию органов и привести как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим явлениям. Доказано, что блокаторы РААС способствуют улучшению функции эндотелиальных клеток [34]. Исследования, в которых участвовали пациенты с COVID-19 и АГ, получавшие терапию иАПФ или БРА, имели более низкий риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и тенденцию к снижению уровня ИЛ-6 в периферической крови [34–37]. Одним из первых исследований, посвященных данной проблеме, являлся ретроспективный анализ 1128 пациентов с АГ, госпитализированных в провинции Хубэй (Китай) с коронавирусной инфекцией COVID-19 [35]. Смертность в группе пациентов с АГ, принимавших иАПФ или БРА, была ниже (3,7%) в сравнении с теми, кто их не принимал (9,8%) ($p=0,01$). Результаты продемонстрировали снижение относительного риска смертности от COVID-19 на 63% у пациентов, которые получали иАПФ или БРА, в отличие от пациентов, которые их не принимали. В метаанализе 9 исследований с участием 3936 пациентов с АГ и инфекцией COVID-19 продемонстрировано, что лечение иАПФ или БРА было связано со снижением относительного риска смертности от COVID-19 на 43% (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,38–0,84; $p=0,004$) [36]. В крупном французском когортном исследовании Semenzato L. et al. (2021), охватившем почти 2 миллиона пациентов с неосложненной АГ, проанализировано, что длительное лечение иАПФ и БРА по сравнению с блокаторами кальциевых каналов сопровождалось более низким риском госпитализации COVID-19 на 26 и 16% и более низким риском интубации трахеи или смерти – на 34 и 21% соответственно [37]. Таким образом, терапия, направленная на улучшение эндотелиальной дисфункции и снижение активности РААС, может улучшить результаты лечения COVID-19.

Несмотря на имеющиеся данные, на сегодняшний день неясно, является ли неспецифическое воспаление причиной или следствием АГ. Однако на данном этапе доказано, что субклиническое воспаление и оксидативный стресс могут привести к развитию АГ и влиять на

клиническое течение заболевания, включая повреждение органов-мишеней. Определение параметров неспецифического воспаления и оксидативного стресса может быть использовано для раннего выявления поражения органов-мишеней, оценки прогноза течения заболевания и эффективности получаемого лечения.

Таким образом, дальнейшие исследования роли воспаления, иммунной реактивности и оксидативного стресса при АГ могут привести к открытию новых стратегий профилактики и лечения заболевания.

Вклад авторов: Ясюкайт Н.В. – написание статьи, подготовка научного материала, интерпретация данных; Павлова О.С. – руководство научной темой статьи, написание статьи, проверка содержания.

Authors' contribution: Yasiukaits N. – writing the article, preparation of research materials, data interpretation; Pavlova O. – supervision of the research, writing the article, and revision of the content.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Russian Society of Cardiology (2020) Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 25, no 3, p. 155.
2. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. (2016) Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, vol. 134, no 6, pp. 441–450.
3. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E. (2019) Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*, vol. 105, no 9, pp. 686–692.
4. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N. (2001) Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, vol. 38, pp. 399–403.
5. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. (2017) Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.*, vol. 97, no 3, pp. 1127–1164.
6. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. (2002) Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, vol. 106, no 12, pp. 1439–1441.
7. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. (2003) C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, vol. 107, no 3, pp. 398–404.
8. Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G. (2014) Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. doi: 10.1155/2014/406960.
9. Ballou S.P., Lozanski G. (1992) Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*, vol. 4, no 5, pp. 361–368.
10. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. (2000) Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, vol. 102, no 18, pp. 2165–2168.
11. Lieb W., Pencina M.J., Wang T.J. (2008) Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring. *Hypertension*, vol. 52, no 2, pp. 381–386.
12. Bautista L.E., López-Jaramillo P., Vera L.M. (2001) Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*, vol. 19, no 5, pp. 857–861.
13. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, vol. 107, no 13, pp. 1783–1790.
14. Muñoz-Durango N., Fuentes C.A., Castillo A.E. (2016) Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*, vol. 17, no 7, p. 797.
15. Li J., Doerffel Y., Hoher B. (2007) Inflammation in the genesis of hypertension and its complications—the role of angiotensin II. *Nephrol Dial Transplant*, vol. 22, no 11, pp. 3107–3109.
16. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., van der Meer I.M. (2004) C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*, vol. 176, no 1, pp. 111–116.
17. Engström G., Melander O., Hedblad B. (2009) Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 29, no 10, pp. 1691–1695.
18. Roselló-Lleti E., Rivera M., Martínez-Dolz L. (2009) Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens*, vol. 22, no 4, pp. 444–450.

19. Wawrzyniak A.J. (2013) Framingham Offspring Study. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York: Springer.
20. Shlipak M.G. (2003) Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*, vol. 138, no 11, pp. 917–924.
21. Matavelli L.C., Zhou X., Frohlich E.D. (2006) Hypertensive renal vascular disease and cardiovascular endpoints. *Curr Opin Cardiol*, vol. 21, no 4, pp. 305–309.
22. Newman D.J. (2002) Cystatin C. *Ann Clin Biochem*, vol. 39, no 2, pp. 89–104.
23. Arpegård J., Ostergren J., de Faire U. (2008) Cystatin C – a marker of peripheral atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*, vol. 199, no 2, pp. 397–401.
24. Crowley S.D. (2014) The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 20, no 1, pp. 102–120.
25. Touyz R.M. (2004) Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells-implications in cardiovascular disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 37, no 8, pp. 1263–1273.
26. Baylis C., Mitruka B., Deng A. (1992) Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest*, vol. 90, no 1, pp. 278–281.
27. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. (2007) Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*, vol. 204, no 10, pp. 2449–2460.
28. Rodríguez-Iturbe B., Quiroz Y., Nava M. (2002) Reduction of renal immune cell infiltration results in blood pressure control in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 282, no 2, pp. 191–201.
29. Hoch N.E., Guzik T.J., Chen W. (2009) Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 296, no 2, pp. 208–216.
30. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X. (2020) White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation*, vol. 141, no 16, pp. 1307–1317.
31. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. (2019) Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.*, vol. 20, no 14:3458, pp. 1–15.
32. Tian W., Jiang W., Yao J. (2020) Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, vol. 92, no 10, pp. 1875–1883.
33. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. (2020) Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*, vol. 314, pp. 58–62.
34. Meng J., Xiao G., Zhang J. (2020) Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no 1, pp. 757–760.
35. Zhang P., Zhu L., Cai J. (2020) Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*, vol. 126, no 12, pp. 1671–1681.
36. Guo X., Zhu Y., Hong Y. (2020) Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. *Hypertension*, vol. 76, no 2, pp. 13–14.
37. Semenzato L., Botton J., Drouin J. (2021) Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension*, vol. 77, no 3, pp. 833–842.

Подана/Submitted: 02.08.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: olga.s_pavlova@yahoo.com