

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.056.52-12-008.331

Индукцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития

Г. А. Чумакова^{1,2}, Т. Ю. Кузнецова³,
М. А. Дружилов³, Н. Г. Веселовская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Контактная информация:

Дружилов Марк Андреевич,
ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет»,
пр. Ленина, д. 33, Петрозаводск,
Россия, 185035.
Тел.: 8(8142)73–88–48.
E-mail: drmark1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.01.21 и принята к печати 08.04.21.

Резюме

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции в структуре модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одной из основных причин данного тренда является увеличение распространенности ожирения, которое становится важным фактором риска повышения артериального давления (АД). Результаты многочисленных эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением, верифицированным по индексу массы тела (ИМТ), и уровнями АД, а также прогностическую роль ИМТ в отношении развития АГ. Вместе с тем в настоящее время не достигнут консенсус в отношении критерия ожирения, наиболее точно прогнозирующего риск развития АГ и ассоциированных осложнений. Данные проспективных наблюдательных исследований подтвердили большую прогностическую значимость в этом отношении показателей косвенной и прямой оценки абдоминальной и эктопической висцеральной жировой ткани. Эти факты легли в основу многочисленных работ, ставящих своей целью раскрытие патофизиологических механизмов формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, обзору которых посвящена данная статья.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, висцеральная жировая ткань

Для цитирования: Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268

Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms

G. A. Chumakova^{1,2}, T. Y. Kuznetsova³,
M. A. Druzhilov³, N. G. Veselovskaya²

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

³ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Corresponding author:

Mark A. Druzhilov,
Petrozavodsk State University,
33 Lenin avenue, Petrozavodsk,
185003 Russia.
Phone: 8(8142)73–88–48.
E-mail: drmark1982@mail.ru

Received 28 January 2021;
accepted 8 April 2021.

Abstract

In most countries worldwide, hypertension (HTN) occupies a leading position in the structure of modifiable risk factors for cardiovascular diseases and their complications. One of the main reasons for this trend is the increasing prevalence of obesity, which is becoming an important risk factor for high blood pressure (BP). The results of numerous epidemiological studies showed an association between obesity (assessed by body mass index (BMI)) and BP levels, as well as a prognostic role of BMI in relation to the development of HTN. However, there is currently no consensus on the obesity criterion that most accurately predicts the risk of HTN and associated complications. Data from prospective observational studies showed a greater prognostic value of indirect and direct indicators of abdominal and ectopic visceral adipose tissue. These facts stimulated research aimed at revealing the pathophysiological mechanisms of HTN in patients with overweight and obesity, which are reviewed in this article.

Key words: hypertension, obesity, visceral adipose tissue

For citation: Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) сегодня занимает лидирующие позиции в структуре модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1], а ее распространенность продолжает неуклонно увеличиваться, достигая в настоящее время 45 % среди взрослого населения [2]. Российскую Федерацию, как показали результаты проведенного в 2012–2013 годах эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, также отличает высокая распространенность (до 50,2 % среди лиц от 25 до 65 лет) и неудовлетворительный уровень контроля АГ (около 22,7 % среди всех гипертензивных пациентов) [3].

Несмотря на достигнутые успехи в коррекции отдельных факторов сердечно-сосудистого риска, прогнозируемое к 2025 году количество лиц с АГ

достигнет 1,5 миллиарда человек, что, несомненно, приведет к увеличению обусловленных АГ случаев инвалидности и смерти [1, 2]. Одной из основных причин данного тренда является увеличение распространенности ожирения [4], которое становится одним из лидирующих факторов риска повышения артериального давления (АД) [1]. В нашей стране, по данным вышеупомянутого исследования ЭССЕ-РФ, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² встречается в целом у 26,9 % мужчин и 30,8 % женщин, а анализ распространенности ожирения в динамике за последнее десятилетие свидетельствует об устойчивом росте данного показателя преимущественно среди лиц мужского пола [5].

Результаты целого ряда эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением,

верифицированным по ИМТ, и уровнями АД, а также прогностическую роль ИМТ в отношении развития АГ [6]. При этом ассоциация ожирения и АГ характеризуется отсутствием значимых половых различий показателя относительного риска (2,71 для мужчин и 2,52 для женщин) [5]. По данным «менделевских» исследований показано, что генетически обусловленное увеличение ИМТ на 1–2 единицы сопровождается ростом уровней систолического и диастолического АД на 0,7–0,9 и 0,5 мм рт. ст. соответственно [7, 8]. В целом, у 65–78% лиц с АГ регистрируется ИМТ, характерный для избыточной массы тела или ожирения [9].

Кроме того, пациенты с АГ и ожирением характеризуются более высокими уровнями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [10], а также резистентной к лечению гипертензии [11], что позволило отнести ожирение к факторам, определяющим сердечно-сосудистый риск при АГ [2]. В настоящее время в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 данная взаимосвязь приобретает еще большую актуальность в отношении прогнозирования тяжести течения инфекционного заболевания и создания алгоритмов коррекции с целью профилактики развития серьезных осложнений [12, 13].

Вместе с тем в настоящее время не достигнут консенсус в отношении критерия ожирения, наиболее точно прогнозирующего риск развития АГ и ассоциированных осложнений [14]. Если в отдельных популяциях максимальным прогностическим значением характеризовался ИМТ [15, 16], то в других — косвенные показатели висцерального ожирения [17, 18].

Более того, отдельные проспективные наблюдательные исследования, в которых проводилась прямая количественная оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), продемонстрировали независимую прогностическую роль висцерального ожирения [19–22]. Так, объем абдоминальной ВЖТ, определяемый методом магнитно-резонансной томографии, в исследовании the Dallas Heart Study был более значимым предиктором развития АГ по сравнению с ИМТ и косвенными маркерами висцерального ожирения [19]. С. Sullivan с соавторами (2015) выявили взаимосвязь между увеличением абдоминальной ВЖТ, оцениваемой в динамике методом мультиспиральной компьютерной томографии, и развитием АГ [20]. Также подтверждена в ряде исследований и прогностическая роль сонографических показателей количественной оценки абдоминальной ВЖТ в отношении повышения АД [21, 22].

Наконец, крайне интересными с точки зрения изучения патофизиологических основ ассоциации

ожирения и АГ являются результаты исследований, посвященных оценке прогностической роли показателей эктопической ВЖТ [19, 22, 23]. В частности, М. Foster с соавторами (2011) показали, что пациенты, имеющие избыточное отложение висцерального жира вокруг почек, характеризовались более чем двукратным увеличением риска развития АГ, в том числе после учета ИМТ и количества абдоминального висцерального жира [23]. В исследовании the Dallas Heart Study максимальным прогностическим значением отличался показатель выраженности ретроперитонеальной ВЖТ [19]. Имеются данные, свидетельствующие о высоком прогностическом значении в данном контексте показателей оценки эпикардиальной жировой ткани, в частности эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира [22].

Эти факты легли в основу многочисленных работ, ставящих своей целью раскрытие патофизиологических механизмов формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, обзору которых посвящена данная статья.

Дисфункция вегетативной нервной системы

В различных исследованиях у пациентов с ожирением и АГ продемонстрирована дисфункция вегетативной нервной системы, проявляющаяся как увеличением активности симпатической нервной системы (СНС), так и нарушением барорецепторного и кардиопульмонального рефлексов [24, 25].

Среди факторов, определяющих степень гиперсимпатикотонии, основное значение имеют этническая принадлежность, пол и показатели количественной оценки ВЖТ [9], а наиболее значимый механизм ее развития связан с гиперлептинемией и гиперинсулинемией на фоне селективной лептино- и инсулинорезистентности [26].

Рецепторы к лептину в центральной нервной системе экспрессируются в различных участках головного мозга, в том числе в аркуатных ядрах, вентромедиальном и дорсолатеральном отделах гипоталамуса, вазомоторных центрах ствола мозга, а основной структурой, ответственной за реализацию симпатомиметических эффектов лептина, являются проопиомеланокортиновые нейроны аркуатных ядер гипоталамуса [27, 28]. Гиперлептинемия, как одно из проявлений дисбаланса секретируемых адипокинов, характерного преимущественно для висцерального ожирения, а также различные причины нарушения реализации физиологических эффектов лептина, среди которых основную роль играют пострецепторные нарушения, представляют основу селективной лептинорезистентности, проявляющейся в усилении его влияния на активность СНС

при снижении анорексигенных и метаболических эффектов [28].

Аналогичными «центральными» механизмами развития гиперсимпатикотонии при ожирении характеризуется и селективная инсулинорезистентность [29]. Кроме того, получены доказательства наличия рецепторов к инсулину на периферии, в частности, в каротидных телах, через которые осуществляется стимулирующее влияние инсулина на активность СНС [30]. Активацию хеморецепторного механизма могут осуществлять также лептин, провоспалительные цитокины (интерлейкины 1, 6, 10, фактор некроза опухоли- α) и активные формы кислорода [31]. Данный механизм задействован и при синдроме обструктивного апноэ во время сна, часто сочетающегося с избыточной массой тела и ожирением [32].

К гиперсимпатикотонии при ожирении приводит также и активация системной и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9].

Следует отметить, что в большей степени увеличивается активность почечной и мышечной СНС по сравнению с кардиальной [6]. Следствием же гиперактивации СНС является целый каскад патофизиологических звеньев, приводящих к развитию АГ и органических поражений, в том числе активация РААС, увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах, развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости, прогрессирование селективной лептино- и инсулинорезистентности и различных метаболических нарушений, а также активация системного воспалительного ответа [33].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Значение активации РААС в развитии АГ и ассоциированных осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением также было подтверждено многочисленными исследованиями [34]. У данных пациентов чаще отмечаются более высокая активность ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента плазмы, более высокие уровни ангиотензина II и альдостерона, а также увеличение экспрессии рецепторов к ангиотензину II первого и второго типов [35].

Механизмы активации РААС при ожирении представлены увеличением активности СНС, компрессией висцеральным жиром почечной ткани и активацией локальной РААС ВЖТ [36].

Факт секреции ангиотензиногена и ангиотензина II адипоцитами, в первую очередь, адипоцитами белой ВЖТ, и значительное ее увеличение у лиц с ожирением был доказан в различных исследованиях [34, 37]. Нарушается при ожирении и мета-

болизм самого ангиотензина II, что ассоциировано со снижением образования кардиопротекторного и вазодилатирующего ангиотензина 1–7 [37]. Кроме того, адипоциты осуществляют секрецию альдостерона, которая является только отчасти зависимой от действия ангиотензина II [38]. Также адипоциты продуцируют факторы секреции минералокортикоидов, в частности лептин и ассоциированный с комплементом C1q и фактором некроза опухоли- α протеин первого типа, которые стимулируют продукцию надпочечниками альдостерона независимым от влияния ангиотензина II путем [39].

При ожирении, как предполагается, возрастает и чувствительность минералокортикоидных рецепторов к действию альдостерона. Было показано увеличение экспрессии тубулярными эпителиальными клетками Rac1-гуанозинтрифосфат связывающего протеина, который активирует передачу сигнала через минералокортикоидные рецепторы [40].

Высокие уровни ангиотензина II и альдостерона приводят к увеличению реабсорбции натрия в почках, гиперактивации СНС, отрицательно влияют на эндотелиальную функцию и чувствительность тканей к инсулину, модулируют артериальную жесткость, а также сопровождаются различными метаболическими нарушениями [37, 39].

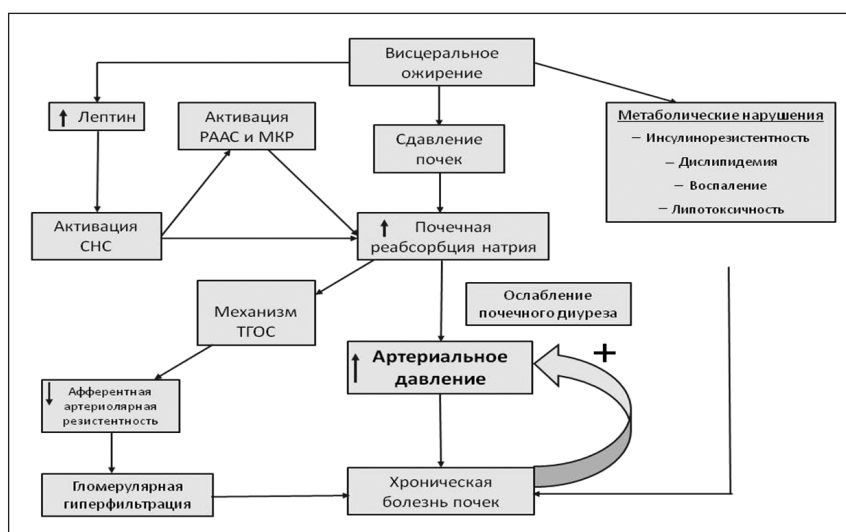
Роль почечных механизмов в формировании артериальной гипертензии при ожирении

Одним из основных механизмов повышения АД у лиц с избыточной массой тела и ожирением является изменение натрийуреза в почечных канальцах, которое является следствием как гиперактивации почечной СНС, РААС и минералокортикоидных рецепторов независимым от альдостерона путем, так и компрессии почечной ткани избыточным количеством висцеральной ретроперитонеальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса [6, 41, 42].

Увеличение реабсорбции натрия посредством тубулогломерулярного механизма обратной связи приводит к увеличению секреции ренина юкстагломерулярными клетками, сужению эфферентной и расширению афферентной артериолы, повышению внутриклубочкового давления и развитию альбуминурии высоких градаций, что является патофизиологической основой формирования в последующем гломерулосклероза и снижения скорости клубочковой фильтрации (рис. 1) [6, 41].

Экспансия почечной ВЖТ может распространяться и в почечный медуллярный экстрацеллюлярный матрикс, что сопровождается развитием воспаления и ремоделирования почечной ткани, снижением скорости кровотока в почечных канальцах и еще большим увеличением реабсорбции натрия [43].

Рисунок 1. Роль почечных механизмов в формировании индуцированной ожирением артериальной гипертензии [адаптировано с изменениями 5]



Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; МКР — минералокортикоидные рецепторы; СНС — симпатическая нервная система; ТГОС — тубулогломерулярная обратная связь.

Кроме того, на реабсорбцию натрия в проксимальных почечных канальцах оказывает прямой эффект инсулин — посредством активации натрий-водородного обменника третьего типа [44].

Эндотелиальная дисфункция и увеличение артериальной жесткости

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция и повышение артериальной жесткости являются наиболее ранними проявлениями развивающейся при избыточной массе тела и ожирении АГ [35]. В отдельных исследованиях было показано, что лица с ожирением и более высокими значениями показателей артериальной жесткости характеризуются более высокой частотой развития АГ [45].

Гиперинсулинемия посредством активации сигнального пути, опосредуемого митоген-активируемой протеинкиназой, сопровождается развитием сосудистого воспаления, гиперплазией эндотелиальных клеток, увеличением уровней эндотелина-1 и молекул адгезии [46]. Селективная инсулинорезистентность проявляется и снижением реализации вазодилатирующих сигналов инсулина, опосредуемых фосфоинозитол-3-киназой [47]. Кроме инсулина, в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности имеют также значение гиперлептинемия и селективная лептинорезистентность, увеличение уровней интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена-1, снижение уровня адипонектина [48, 49].

Особую роль приобретает дисфункция периваскулярной ВЖТ, приводящая к высвобождению провоспалительных адипокинов непосредственно в сосудистую стенку, что сопровождается развити-

ем воспаления и эндотелиальной дисфункции, фиброза экстрацеллюлярного матрикса, гиперплазией и изменением фенотипа гладкомышечных клеток, лежащих в основе аномально высокой артериальной жесткости [50].

Система натрийуретических пептидов

В развитии АГ и органических поражений при ожирении имеет значение и относительная недостаточность системы натрийуретических пептидов как составляющая нейрогуморального дисбаланса [51]. Развивающаяся при ожирении гиперинсулинемия сопровождается увеличением экспрессии рецептора типа С и неприлизина, ускоряющих клиренс биологически активных форм натрийуретических пептидов [52, 53].

Кроме того, с учетом многочисленных метаболических эффектов натрийуретических пептидов, среди которых отмечены стимуляция липолиза, ускорение окисления свободных жирных кислот, активация процесса “browning” или «коричневения» белых адипоцитов ВЖТ, увеличение секреции адипонектина, относительная их недостаточность может сопровождаться нарастанием дисфункции ВЖТ и различных метаболических нарушений, потенцируя механизмы формирования АГ [54].

Другие механизмы формирования артериальной гипертензии при ожирении

Проявлением дисбаланса секретируемых адипоцитами ВЖТ адипокинов является и снижение уровня адипонектина, что наряду с предполагаемой селективной адипонектинрезистентностью у пациентов с ожирением вносит вклад в формирование

АГ, преимущественно вследствие эндотелиальной дисфункции и увеличения артериальной жесткости [55, 56].

В развитии АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением также обсуждается роль дисфункции иммунного ответа, проявляющаяся в гиперактивации Т-клеток и нарушении их поляризации. Т-хелперы первого типа усиливают провоспалительные реакции и способствуют развитию оксидативного стресса, увеличивают инфильтрацию тканей M_1 -макрофагами, а Т-хелперы семнадцатого типа и $CD 8+$ клетки секретируют интерлейкин-17, участвующий в развитии сосудистого ремоделирования. Наоборот, Т-регуляторные клетки являются уникальной субпопуляцией Т-клеток, подавляющей провоспалительные реакции, секретирующей противовоспалительные цитокины и способствующей увеличению доли M_2 -макрофагов, увеличивающих чувствительность тканей к инсулину [57]. Наблюдающийся при висцеральном ожирении сдвиг соотношения в сторону преобладающих Т-хелперов над Т-регуляторными клетками способствует становлению АГ и сосудистого ремоделирования [58].

Гиперурикемия при висцеральном ожирении также вносит свой вклад в процессы формирования АГ посредством влияния на экспрессию рецепторов к ангиотензину II первого типа в сосудистой стенке, секрецию моноцитарного хемотаксического протеина-1, инфильтрацию макрофагами и развитие провоспалительного статуса ВЖТ. Гиперурикемия сопровождается отложением коллагеновых депо-

зитов в ткани почек, экспрессией остеопонтина, усиливающего продукцию ренина юкстагломерулярными клетками и снижающего уровни оксида азота в области macula densa [59].

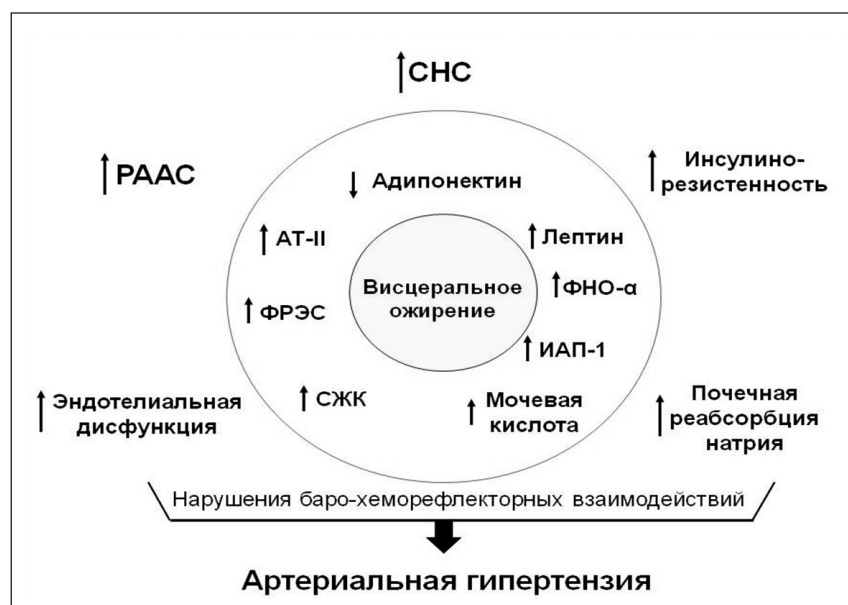
В основе ассоциации кишечной микробиоты и АГ при ожирении, по мнению ряда авторов, лежат снижение видового разнообразия микроорганизмов и увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroides, а также метаболиты бактерий толстого кишечника, в том числе триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и вырабатываемые грамотрицательными бактериями липополисахариды, приводящие к развитию системного воспалительного ответа, инсулинорезистентности и метаболическим нарушениям [60, 61].

Заключение

Анализируя вышеуказанные механизмы формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в большинстве случаев можно сделать вывод о главенствующей роли в развитии того или иного патофизиологического звена повышения АД дисфункциональной ВЖТ в абдоминальном и эктопических висцеральных жировых депо и сопровождающего ее дисбаланса адипокинов в сторону гиперсекреции вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов, что стало основой создания так называемой obesity-центрической теории патогенеза АГ (рис. 2) [62].

Этот подход позволяет говорить об АГ, развивающейся при висцеральном ожирении, как об особой

Рисунок 2. Obesity-центрическая модель формирования артериальной гипертензии [адаптировано с изменениями 55]



Примечание: СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АТ-II — ангиотензин II; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; СЖК — свободные жирные кислоты; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

форме гипертензии с характерными этиопатогенетическими механизмами, клиническими особенностями течения, требующей проведения соответствующих методов немедикаментозной коррекции и назначения определенных групп антигипертензивных препаратов и являющейся одним из компонентов синдрома висцерального ожирения [63].

В соответствии с этим, наиболее целесообразным для данной формы АГ был бы термин «индуцированная ожирением АГ», предполагающий, в первую очередь, ее симптоматический характер. Такая интерпретация в значительной степени позволила бы оптимизировать алгоритмы ведения данных пациентов, в том числе тактику выбора лекарственной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595. In Russian]. 4. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoal614362
5. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. In Russian].
6. Hall J, do Carmo J, da Silva A, Wang Z, Hall M. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
7. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med*. 2013;10(6):e1001474. doi:10.1371/journal.pmed.1001474

8. Holmes M, Lange L, Palmer T, Lanktree M, North K, Almqvister B et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):198–208. doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.014
9. Shariq O, McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020;9(1):80–93. doi:10.21037/gs.2019.12.03
10. Reisin E, Graves J, Yamal J, Barzilay J, Pressel S, Einhorn P et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503–1513. doi:10.1097/HJH.0000000000000204
11. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and resistant hypertension: never ending story. *J Clin Hypertens*. 2019;21(10):1516–1518. doi:10.1111/jch.13669
12. Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
13. Shah H, Khan M, Dhurandhar N, Hegde V. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol*. 2021;1–13. doi:10.1007/s00592-020-01636-z
14. Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Артамонова Г. В. и др. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):32–6. doi:10.26442/2075082X.2019.180168 [Tsygankova DP, Krivoshapova KE, Maksimov SA, Indukaeva EV, Shapovalova EB, Artamonova GV et al. Obesity and hypertension: the role of criteria. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):32–36. doi:10.26442/2075082X.2019.180168. In Russian].
15. Chen Z, Smith M, Du H, Guo Y, Clarke R, Bian Z et al. Blood pressure in relation to general and central adiposity among 500 000 adult Chinese men and women. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1305–1319. doi:10.1093/ije/dyv012
16. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Halsey J, Herrington W, López-Cervantes M, Lewington S et al. Adiposity and blood pressure in 110 000 Mexican adults. *Hypertension*. 2017;69(4):608–614. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08791
17. Luz R, Barbosa A, d'Orsi E. Waist circumference, body mass index and waist-height ratio: are two indices better than one for identifying hypertension risk in older adults? *Prev Med*. 2016;93:76–81. doi:10.1016/j.ypmed.2016.09.024
18. Hu L, Huang X, You C, Li J, Hong K, Li P et al. Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Southern China. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170238. doi:10.1371/journal.pone.0170238
19. Chandra A, Neeland I, Berry J, Ayers C, Rohatgi A, Das S et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):997–1002. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.057
20. Sullivan C, Kahn S, Fujimoto W, Hayashi T, Leonetti D, Boyko E. Change in intra-abdominal fat predicts the risk of hypertension in Japanese Americans. *Hypertension*. 2015;66(1):134–140. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04990
21. Seven E, Thuesen B, Linneberg A, Jeppesen J. Abdominal adiposity distribution quantified by ultrasound imaging and incident hypertension in a general population. *Hypertension*. 2016;68(5):1115–1122. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07306
22. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7–12. doi:10.15829/1560-

- 4071-2019-4-7-12 [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2019;4:7–12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12. In Russian].
23. Foster M, Hwang S, Porter S, Massaro J, Hoffmann U, Fox C. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784–790. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315
24. Конради А. О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [Konradi AO. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches. *Russ J Cardiol*. 2013;(4):52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. In Russian].
25. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano F, dell’Oro R, Corrao G et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state. *Hypertension*. 2019;74(2):349–358. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
26. Bell B, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397–404. doi:10.1007/s13679-016-0231-x
27. Da Silva A, do Carmo J, Wang Z, Hall J. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(3):196–202. doi:10.1152/physiol.00061.2013
28. Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Шенкова Н. Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4:107–110. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-107-110 [Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Shenkova NN. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-107-110. 2015;4:107–110. In Russian].
29. Ward K, Bardgett J, Wolfgang L, Stocker S. Sympathetic response to insulin is mediated by melanocortin $\frac{3}{4}$ receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Hypertension*. 2011;57(3):435–441. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160671
30. Conde S, Ribeiro M, Melo B, Guarino M, Sacramento J. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol*. 2017;595(1):31–41. doi:10.1113/JP271684
31. Iturriaga R. Translating carotid body function into clinical medicine. *J Physiol*. 2018;596(15):3067–3077. doi:10.1113/JP275335
32. Dewan N, Nieto F, Somers V. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266–274. doi:10.1378/chest.14-0500
33. Lambert E, Esler M, Schlaich M, Dixon J, Eikelis N, Lambert G. Obesity-Associated organ damage and sympathetic nervous activity. *Hypertension*. 2019;73(6):1150–1159. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676
34. Cabandugama P, Gardner M, Sowers J. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009
35. DeMarco V, Aroor A, Sowers J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44
36. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;378(1–2):1–14. doi:10.1016/j.mce.2012.06.021
37. Schütten M, Houben A, Leeuw P, Stehouwer C. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology*. 2017;32(3):197–209. doi:10.1152/physiol.00037.2016
38. Briones A, Dinh Cat A, Callera G, Yogi A, Burger D, He Y et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223
39. Dinh Cat A, Friederich-Persson M, White A, Touyz R. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):7–21. doi:10.1530/JME-16-0025
40. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1148–1155. doi:10.1681/ASN.2013121258
41. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):251–260. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.007
42. Chughtai H, Morgan T, Rocco M, Stacey B, Brinkley T, Ding J et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56(5):901–906. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370
43. Liu B, Sun W, Kong X. Perirenal fat: a unique fat pad and potential target for cardiovascular disease. *Angiology*. 2018;70(1):000331971879996. doi:10.1177/0003319718799967
44. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int*. 2015;87(3):497–499. doi:10.1038/ki.2014.392
45. Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю. Скорость пульсовой волны в аорте как инструмент прогнозирования артериальной гипертензии при ожирении. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):416–22. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-416-422 [Druzhilov MA, Druzhilova OY, Kuznetsova TY. Aortic pulse wave velocity as a prognostic tool of hypertension in obesity. *Arterial’naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):416–422. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-416-422. In Russian].
46. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak A. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):937–959. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303647
47. Muniyappa R, Sowers J. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5–12. doi:10.1007/s11154-012-9229-1
48. Zachariah J, Hwang S, Hamburg N, Benjamin E, Larson M, Levy D et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949
49. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: The Advanced Approach to Arterial Stiffness Study. *J. Hypertens*. 2018;36(4):824–833. doi:10.1097/HJH.0000000000001631
50. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425–3442. doi:10.1111/bph.13650
51. Asferg C, Nielsen S, Andersen U, Linneberg A, Møller D, Hedley P et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*. 2013;62(1):147–153. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791
52. Pivovarova O, Gögebakan O, Klötting N, Sparwasser A, Weickert M, Haddad I et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):731–739. doi:10.1210/jc.2011-2839

53. Standeven K, Hess K, Carter A, Rice G, Cordell P, Balmforth A et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(8):1031–1040. doi:10.1038/ijo.2010.227
54. Zois N, Bartels E, Hunter I, Kousholt B, Olsen L, Goetze J. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):403–412. doi:10.1038/nrcardio.2014.64
55. Бояринова М. А., Ротарь О. П., Конради А. О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):422–432. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432 [Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):422–432. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432. In Russian].
56. Wang Y, Ma X, Lau W. Cardiovascular adiponectin resistance: the critical role of adiponectin receptor modification. *Trends Endocrinol Metabol*. 2017;28(7):519–530. doi:10.1016/j.tem.2017.03.004
57. Schiffrin E. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(4):267–274. doi:10.1042/CS20130407
58. Kalathookunnel Antony A, Lian Z, Wu H. T cells in adipose tissue in aging. *Front Immunol*. 2018;9:2945. doi:10.3389/fimmu.2018.02945
59. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. doi:10.1159/000355405
60. Marques F, Mackay C, Kaye D. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20–32. doi:10.1038/nrcardio.2017.120
61. Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466 [Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466. In Russian].
62. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
63. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;5:7–14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14 [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5:7–14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14. In Russian].

Информация об авторах

Чумакова Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ORCID: 0000–0002–2810–6531, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru;

Кузнецова Татьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ORCID: 0000–0002–6654–1382, e-mail: eme@karelia.ru;

Дружилов Марк Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент центра постдипломной подготовки медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ORCID: 0000–0002–3147–9056, e-mail: drmark1982@mail.ru;

Веселовская Надежда Григорьевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ORCID: 0000–0001–8654–7020, e-mail: nadezhda100@rambler.ru.

Author information

Galina A. Chumakova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy and General Practice Department, Altai State Medical University, Leading Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–2810–6531, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru;

Tatyana Y. Kuznetsova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department for Internal Diseases, Medical Institute, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000–0002–6654–1382, e-mail: eme@karelia.ru;

Mark A. Druzhilov, MD, PhD, Associate Professor, Postgraduate Training Center, Medical Institute, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000–0002–3147–9056, e-mail: drmark1982@mail.ru;

Nadezhda G. Veselovskaya, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0001–8654–7020, e-mail: nadezhda100@rambler.ru.