

Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии

Н.В. Иванов¹, С.Н. Фогт¹, Н.В. Худякова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Иванов Н.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова); Фогт С.Н. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Худякова Н.В. — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: Кафедра эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, СПб ГУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, Россия, 195273. E-mail: baltic.forum@gmail.com (Иванов Никита Владимирович).

Резюме

В статье представлены последние данные о роли иммунной, эндокринной и симпатической нервной системы в патогенезе формирования артериальной гипертензии. Авторы уделяют внимание взаимодействию регуляторных систем в механизмах развития и стабилизации заболевания.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иммунокомпетентные клетки, артериальная гипертензия.

Neuroimmunoendocrinological aspects of arterial hypertension

N. V. Ivanov¹, S. N. Fogt¹, N. V. Khudyakova²

¹ North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Endocrinology Department of the North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Hospital of St Elizabeth, 14 Vavilovskiy st., St Petersburg, Russia, 195273. E-mail: baltic.forum@gmail.com (Nikita V. Ivanov, MD, PhD, an Associate Professor at the Endocrinology Department of the North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov).

Abstract

Article presents the latest data on the role of the immune, endocrine and sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. The authors pay attention to the interaction of regulatory systems in the mechanisms of disease development and stabilization.

Key words: sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system, immune cells, essential hypertension.

Статья поступила в редакцию 09.06.14 и принята к печати 15.07.14.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу самых распространенных заболеваний во всем мире [1]. Многочисленные исследования указывают на необходимость более раннего выявления данного заболевания и своевременную коррекцию АГ [2–4] для предотвращения развития кардиоваскулярных катастроф [1, 5–7]. Успехи современной

фармакологии позволяют в большинстве случаев достичь удовлетворительных показателей артериального давления (АД), но сердечно-сосудистые заболевания всё равно удерживают пальму первенства в причинах инвалидизации и смертности населения земного шара [7, 8]. Данная проблема требует новых научных изысканий в понимании патогенеза

заболевания и разработок новых методов лечения больных. В большинстве современных публикаций, посвященных проблемам формирования АГ, основное внимание уделяется активизации симпатической нервной системы (СНС). Ее эффект обусловлен действием нейротрансмиттеров (адреналина и норадреналина) на адренергические рецепторы сосудистой стенки и сопровождается увеличением тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки и повышением АД [13]. Это приводит к ухудшению кровоснабжения клубочка нефрона, активизации юкстагломерулярного аппарата и запуску ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация данной системы, в свою очередь, усиливает и пролонгирует действие катехоламинов на стенку артерий, повышая ее тонус в еще большей степени [9–11]. Однако этих данных недостаточно для изучения генеза эссенциальной АГ. Для понимания механизмов стабилизации гипертензии необходимо объединение полученных результатов исследований в единую систему взглядов на АГ. Интеграция состоит в совместном изучении роли иммунной, эндокринной и нервной систем в патогенезе данного заболевания. Так, по современным представлениям, в механизмах стабилизации АГ активное участие принимает иммунная система — врожденный и приобретенный иммунитет [12–14]. Как известно, сосудистая стенка состоит из интимы, меди, адвентиции и элементов иммунной системы — макрофагов, Т-лимфоцитов, дендритных и тучных клеток [15]. Симпатикотония способствует не только повышению тонуса сосудов и развитию ангиоспастических явлений, но также модулирует процессы свободно-радикального окисления и запускает активизацию макрофагов, дендритных клеток стенки артерий. Это приводит к активной продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками — фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-17) [14, 16]. Под действием этих сигналов включаются механизмы, ответственные за передачу информации в ядро клетки и экспрессию различных генов. Одним из таких внутриклеточных посредников является нуклеарный фактор — каппа b (NF- κ B) [16–19]. Активизация данной молекулы усугубляет окислительный стресс и осложняет течение АГ [20]. Немаловажную роль в образовании свободных радикалов кислорода при АГ играет оксид азота (NO). Будучи вовлеченным в механизмы воспаления, данное соединение выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную функцию. Свойства NO как эффектора в тех или иных реакциях иммунноэндокринной системы зависят от места продукции и количества данного соединения [16, 20].

Действительно, активация NF- κ B является одним из важнейших факторов, запускающих транскрипцию индуцибельной нитрооксидсинтетазы, что в свою очередь приводит к образованию избыточного количества NO и накоплению свободных радикалов [20]. Супероксид-анион кислорода, образуемый в эндотелии, связывает физиологически значимый NO, подавляя вазодилатацию, с образованием пероксинитрита. Это высокотоксичное соединение приводит к неспособности эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) переносить электроны к L-аргинину для образования NO. Пероксинитрит транспортирует электроны к молекулярному кислороду, усиливая цитотоксическое действие супероксид-аниона [16, 20]. Активация транскрипции iNOS NF- κ B является триггером формирования эндотелиальной дисфункции, которая сегодня рассматривается в качестве одного из основных механизмов стабилизации АГ. Развитие дисфункции эндотелия сопровождается сдвигом в системе вазодилатация-вазоконстрикция в сторону последней, нарушением барьерной функции эндотелия и повышением его проницаемости. В конечном итоге нарушение эндотелиальной функции вызывает структурно-метаболическое истощение эндотелиоцитов, ассоциированное с функциональным угасанием, гибелью и десквамацией клеток, угнетением их регенерации [16, 21, 22]. Более того, апоптоз эндотелиоцитов увеличивает проницаемость эндотелия, локальную экспрессию цитокинов и привлечение моноцитов в субэндотелиальное пространство. Вышеперечисленные провоспалительные изменения также запускают пролиферацию ГМК сосудов, ухудшая функциональную несостоятельность сосудистой стенки [23].

Говоря о балансе в системе вазорегуляции, нельзя не сказать о функционировании констрикторных агентов. Эндотелин-1 — важный вазоконстрикторный и провоспалительный пептид, который в большинстве случаев продуцируется эндотелиальными клетками, но также может синтезироваться ГМК сосудов [21]. Основное провоспалительное действие данного пептида связывают с экспрессией адгезивных молекул, лейкоцитарной инфильтрацией эндотелия и активацией воспалительных киназ, в частности, с протеинкиназой C, регулирующей клеточный цикл, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [24]. Вазонегативное действие эндотелина-1 на ранних этапах формирования АГ обусловлено прежде всего активацией Ca²⁺-каналов и последующей вазоконстрикцией. На более поздних этапах заболевания действие данного пептида также ассоциировано с облитерацией просвета сосуда вследствие стимуляции гипертрофии ГМК и с моделированием сосудистой стенки посредством

активации фибробластов [21, 24]. Последние могут происходить или из своих предшественников — фиброцитов, циркулирующих в кровотоке, или из самих моноцитов-макрофагов, или из эпителиальных (и эндотелиальных) клеток [25, 26]. Активизация данного клеточного звена приводит к трансформации фибробластов в миофибробласты с последующей продукцией металлопротеиназ и синтезом ключевых компонентов внеклеточного матрикса — коллагена 1-, 3-, 4-, 5-, и 7-го типов, играющих существенную роль в миграционной активности клеток и ремоделировании матрикса [25, 27].

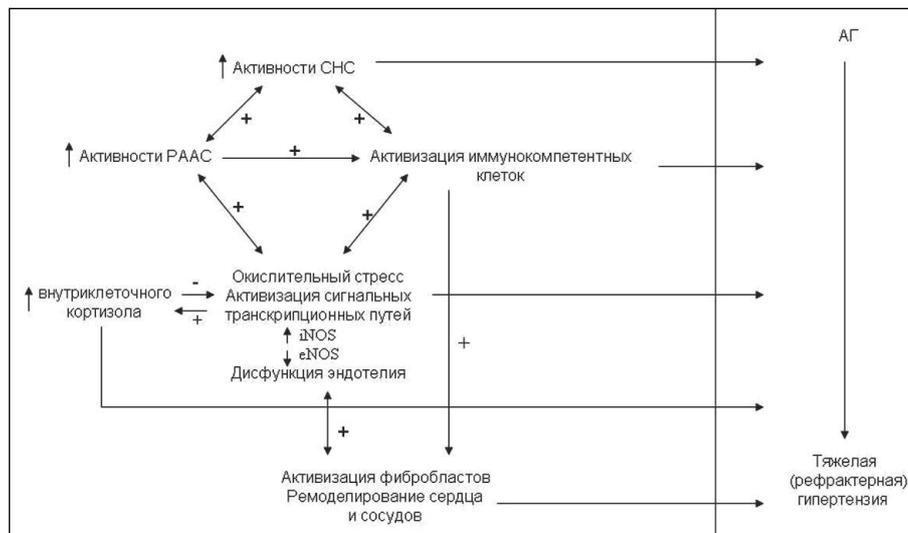
Также мощное провоспалительное влияние на кардиоваскулярный гомеостаз оказывают гормоны РААС. Данные литературы указывают на существование рецепторов к ренину в органах-мишенях (сердце, сосуды, почки, мозг), а также в печени, жировой ткани, надпочечниках, яичниках, что отражает наличие локальной продукции ангиотензина II в данных органах [28]. Активизация этих рецепторов также стимулирует митоген-активируемые киназы, регулирующие процессы пролиферации и апоптоза с последующим формированием сосудистой дисфункции [29, 30]. Однако наиболее выраженные изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены действием ангиотензина II. В настоящее время показано, что у человека, помимо ангиотензинпревращающий фермент-зависимого пути (АПФ-зависимого) преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, существуют альтернативные пути — с участием химаз, катепсина G, тонина и других сериновых протеаз. Более того, в разных органах и тканях преобладает либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования ангиотензина II. Считается, что АПФ ответственен за образование ангиотензина II в просвете сосудов, а химаза необходима для генерирования пептида в миокардиальном интерстиции, адвентиции и медиа сосудов, а также модулирует эффекторные функции симпатической нервной системы и вызывает сокращение гладкой мускулатуры [31–33]. Полагают, что именно активизация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования. Действительно, данные литературы последних лет также указывают на непосредственную связь химаз с кардиоваскулярной перестройкой посредством индукции активности матриксных металлопротеиназ [34]. Более того, дегрануляция кардиальных тучных клеток при АГ сопровождается высвобождением химазы [34–36], которая, по-видимому, также ассоциирована с гиперпродукцией ангиотензина II и последующими соответствующими изменениями в кардиоваскулярном гомеостазе. Наиболее выражен-

ные провоспалительные эффекты ангиотензина II опосредованы влиянием на его рецептор первого типа (AT-1). Воздействие на данный рецептор приводит к стимуляции провоспалительных сигнальных путей, в том числе NF- κ B, запускающего каскад иммунопатологических реакций [21]. Синтез макрофагами моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) способствует привлечению иммунокомпетентных клеток в стенку сосуда, что приводит к высвобождению еще большего количества цитокинов и гиперстимуляции NF- κ B [37–39].

Признаками активизации иммунной системы у больных АГ является увеличение уровня «гепатокина» в крови — С-реактивного протеина. Это, с одной стороны, ассоциировано с ингибированием дифференцировки клеток предшественников эндотелиоцитов, и нарушением их функции [18, 39] — с другой стороны, с активацией рецептора AT-1 [19]. В свою очередь, избыточное образование ангиотензина II приводит к усилению действия никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н (НАДФ-Н) оксидазной активности и гиперпродукции активных форм кислорода, способствуя стимуляции редокс-чувствительных генов, что усугубляет иммунопатологический процесс в сосудистой стенке [40, 41]. Более того, ангиотензин II обладает также и профибротическими свойствами. Содержание белков внеклеточного матрикса регулируется данным пептидом и макрофагами, влияющими на их синтез в фибробластах, а также активностью металлопротеиназ [42]. Кроме того, данные литературы указывают на ассоциацию AT-2 с экспрессией интегринов — рецепторов межклеточной адгезии, взаимодействующих с внеклеточным матриксом, участвующих в процессах его ремоделирования [17]. Некоторые интегрины находятся на поверхности клетки в неактивном состоянии, способны быстро активизироваться под действием цитокинов и запускать соответствующую передачу сигнала [43]. AT-2 стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях — увеличивает секрецию антидиуретического гормона и вызывает активацию СНС [16]. Все эти эффекты способствуют развитию и стабилизации гипертензии.

Посредством стимуляции минералокортикоидных рецепторов активизировать клетки иммунной системы может также альдостерон. С одной стороны, данный гормон реализует свои провоспалительные, прооксидантные и профибротические свойства, потенцируя макрофаги и дендритные клетки к синтезу провоспалительных цитокинов, индуцирующих NF- κ B и фибротические процессы [44, 45]. С другой стороны, через стимуляцию экс-

Рисунок 1. Нейроиммуноэндокринологические механизмы формирования артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

прессии рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 альдостерон оказывает митогенный эффект на мезангиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов [44, 46]. Таким образом, активация воспалительных сигнальных путей гормонами РААС поддерживает воспаление в сосудистой стенке и способствует ее структурной перестройке.

На сегодняшний день описана доминирующая роль провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и активных форм кислорода в процессах дегрануляции кардиальных тучных клеток, ассоциированных с ремоделированием миокарда при АГ. ФНО α и ферменты химаза и триптаза, высвобождаемые при активизации данных клеточных структур, индуцируют активность матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации внеклеточного матрикса. Также выявлено участие триптазы в конверсии кардиальных фибробластов в миофибробласты, запускающие процессы миокардиальной перестройки [34]. Ремоделирование миокарда и сосудов с формированием ангио- и кардиосклероза вследствие активации фибробластов и тучных клеток также можно рассматривать как один из основных механизмов стабилизации течения АГ.

Кроме того, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и vasoактивных веществ является одним из основных патогенетических факторов поражения почек при АГ. Эффекты ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 на почки включают индукцию апоптоза почечных клеток различных типов, нарушение внутриклубочковой гемодинамики, а также увеличение синтеза реактивных форм кислорода и прокоагулянтов мезангиальными и эндотелиальными клетками [47]. Развитие нефросклероза приводит

к дальнейшей активации РААС, в результате чего порочный круг замыкается [48].

Таким образом, активизация NF-kB, запускаемая иммунокомпетентными клетками в сосудистой стенке, усиливает продукцию цитокинов, хемокинов, адгезинов, металлопротеиназ, индуцибельной нитрооксидсинтетазы. Гиперактивация данного фактора транскрипции ведет к неуправляемой активации процесса воспаления. Данный факт подтверждается тем, что прогрессирование воспалительного процесса при АГ сопровождается развитием атеросклероза и формированием кардиоваскулярных осложнений. Однако NF-kB также регулирует экспрессию генов, отвечающих за репликацию митохондриальной рибонуклеиновой кислоты — мРНК — противовоспалительного фермента 1 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа [49, 50]. Процесс происходит в клетках иммунной системы, адипоцитах, эндотелиоцитах и запускает конверсию неактивного глюкокортикоида кортизона в активный кортизол с последующим формированием «интрацеллюлярного» гиперкортицизма [50–53]. Глюкокортикостероиды, с одной стороны, подавляют воспаление, ингибируя NF-kB и снижая продукцию провоспалительных цитокинов, с другой — стимулируют минералокортикоидные рецепторы, утяжеляют течение АГ [50].

На рисунке 1 представлены суммарные данные о нейроиммуноэндокринологических механизмах формирования АГ.

Таким образом, понять механизм развития и стабилизации АГ можно только с позиций интегративной биомедицинской науки, объединяющей в себе представления о единстве функционирования

трех регуляторных систем: нервной, иммунной и эндокринной. Данные знания неминуемо приведут к изменениям в понимании методов лечения АГ и предотвращению формирования ее осложнений.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору Чуриной Светлане Константиновне.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Иванов Н.В. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Изд-во ГОУ ДПО МАПО, 2006. — 56 с. / Ivanov N.V. Functional state of the pituitary-gonadal system in men with hypertension. — St Petersburg: Publishing House of the Academy of Postgraduate Studies, 2006. — 56 p. [Russian].
2. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе // Вестн. СПб. Ун-та. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 13–22. / Shishkin A.N., Khudiakova N.V., Temnaya N.V., Smirnov V.V. Effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women // Bulletin of St Petersburg State University [Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta]. — 2013. — Vol. 11, № 4. — P. 13–22 [Russian].
3. Иванов Н.В., Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом // Балтийский журнал современной эндокринологии — 2011. — № 2. — С. 98–105. / Ivanov N.V., Silnitsky P.A., Vorohobina N.V. Reproductive dysfunction in men with metabolic syndrome // Baltic Journal of Contemporary Endocrinology [Baltiiskii Zhurnal Sovremennoi Endokrinologii]. — 2011. — № 2. — P. 98–105 [Russian].
4. Иванов Н.В., Чурина С.К. Антигипертензивная терапия и репродуктивная функция мужчин // Балтийский журнал современной эндокринологии. — 2011. № 2. — С. 106–111. / Ivanov N.V., Churina S.K. Antihypertensive therapy and male reproductive function // Baltic Journal of Contemporary Endocrinology [Baltiiskii Zhurnal Sovremennoi Endokrinologii]. — 2011. — № 2. — P. 106–111. [Russian].
5. Иванов Н.В., Ворохобина Н.В., Выходцев С.В., Акимов А.Н. Влияние гипотензивной терапии на половую функцию мужчин с артериальной гипертензией // Профилактическая и клиническая медицина. — 2005. — № 1. — С. 123–126. / Ivanov N.V., Vorohobina N.V., Vyhodtsev S.V., Akimov A.N. Effect of antihypertensive therapy on sexual function in men with hypertension // Preventive and Clinical Medicine [Profilakticheskaia i Klinicheskaia Meditsina]. — 2005. — № 1. — P. 123–126 [Russian].
6. Худякова Н.В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. канд. мед. наук. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2014. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://spbu.ru/science/disser/soiskatelyu-uchjonoj-stepeni/dis-list/details/14/107> / Khudiakova N.V. Comparative evaluation of the impact of metabolic syndrome components on the cardiovascular system in perimenopausal women. — St Petersburg University Publishing House, 2014. — [Electronic resource]. — URL: <http://spbu.ru/science/disser/soiskatelyu-uchjonoj-stepeni/dis-list/details/14/107> [Russian].
7. Sun B., Shao Y., Li J. et al. Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular death in an elderly male population during a 15-year follow-up // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2014. — Vol. 94, № 12. — P. 913–918.
8. Adimi Z., Liew D., Gorelik A. et al. Predictors of health care use among patients with or at high risk of atherothrombotic disease: Two-year follow-up data // Int. J. Cardiol. — 2014. — Vol. 175, № 1. — P. 72–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.230.
9. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2014. — Feb 4. [Epub ahead of print].
10. Mancina G., Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension // Circ. Res. — 2014. — Vol. 114, № 11. — P. 1804–1814.
11. Pradhan N., Rossi N. Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension // Curr. Hypertens. Rev. — 2013. — Vol. 9, № 2. — P. 121–129.
12. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H. Inflammation, immunity and hypertension // Hypertension. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 132–140.
13. Harrison D.G., Vinh A., Lob H., Madhur M.S. Role of the adaptive immune system in hypertension // Curr. Opin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 203–207.
14. Januszewicz W., Kabat M., Prejbisz A., Januszewicz A. Pathogenesis of essential hypertension — a half of the century perspective // Pol. Merkur. Lekarski. — 2014. — Vol. 36, № 211. — P. 7–10.
15. Galkina E., Ley R. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 165–197.
16. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксиду азоту в неврологии: Монография. Суми: Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка. — 2009. — 242 с. / Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N., Lichko V.S. et al. The role of nitric oxide in neurology. Monograph. — Sumi: Publishing company of SumDPU im. A.S. Makarenka, 2009. — 242 p. [Ukrainian].
17. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling // Intern. J. Inflam. — 2014. Vol. 2014. — Article ID 689360. — 13 p. — [Electronic resource]. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/689360>.
18. Han Y., Runge M. S., Brasier A. R., Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kb transcription factors // Circ. Res. — 1999. — Vol. 84, № 6. — P. 695–703.
19. Landry D. B., Couper L. L., Bryant S. R., Lindner V. Activation of the NF-κB and IκB system in smooth muscle cells after rat arterial injury: induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151, № 4. — P. 1085–1095.
20. Leung T.M., Tipoe G.L., Liong E.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis // Int. J. Exp. Pathol. — 2008. — Vol. 89, № 4. — P. 241–250.
21. Chakrabarti S., Lekontseva O., Davidge S.T. Estrogen is a modulator of vascular inflammation // IUBMB Life. — 2008. — Vol. 60, № 6. — P. 376–382.
22. Becher U.M., Endtmann C., Tiyerili V. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system // Curr. Hypertens. Rep. — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 86–92.
23. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W., McManus B.M. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2001. — Vol. 33, № 9. — P. 1673–1690.

24. Fernandez-Parton C., Zouki C., Whittall R. et al. Matrix metalloproteinases regulate neutrophilendothelial cell adhesion through generation of endothelin-1 // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15, № 12. — P. 2230–2240.
25. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter M.S. Fibrocytes: bringing new insights of inflammation and fibrosis // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 535–542.
26. Reilkoff R.A. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11, № 6. — P. 427–435.
27. Pedram A., Razandi M., Omahony F. et al. Estrogen receptor- β prevents cardiac fibrosis // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 24, № 11. — P. 2152–2165.
28. Nguyen G., Delarue F., Burcklé C. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109, № 11. — P. 1417–1427.
29. Chen X.-L., Tummala P.E., Olbryh M. et al. Angiotensin 2 induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cell // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 83, № 9. — P. 952–959.
30. Huang Y., Noble N.A., Zhang J. et al. Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells // *Kidney Intern.* — 2007. — Vol. 72, № 1. — P. 45–52.
31. Dzau V.J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses // *J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 7, № 12. — P. 933–936.
32. Wintroub B.U., Schechter N.B., Lazarus G.S., Kaempfer C.E., Schwartz L.B. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases // *J. Invest. Dermatol.* — 1984. — Vol. 83, № 5. — P. 336–339.
33. Balcells E., Meng Q.C., Johnson W.H. Jr., Oparil S., Dell'Italia L.J. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, № 4, Pt. 2. — P. H1769–H1774.
34. Levick S.P., Melendez G.C., Plante E. et al. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodeling // *Cardiovasc. Res.* — 2011. — Vol. 89, № 1. — P. 12–9.
35. Kennedy S., Wu J., Wadsworth R.M. et al. Mast cells and vascular diseases // *Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 138, № 1. — P. 53–65.
36. Theoharides T.C., Alysandratos K.-D., Angelidou A. et al. Mast cells and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1822, № 1. — P. 21–33.
37. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 3. — P. 645–651.
38. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 7. — P. 1623–1629.
39. Hahn A.W., Jonas U., Bühler F.R., Resink T. J. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II // *FEBS Letters.* — 1994. — Vol. 347, № 2–3. — P. 178–180.
40. Franco M., Martinez F., Quiroz Y., et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 293, № 1. — P. 251–256.
41. Wassmann S., G. Nickenig Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. S15–S21.
42. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // *Кардиология.* — 2000. — № 9. — С. 78–90. / Kapelko V.I. Myocardial extracellular matrix and its changes in heart disease // *Cardiology [Kardiologija]*. 2000. — Vol. 9. — P. 78–90. [Russian].
43. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Chabert A. et al. Streptococcus sanguinis-induced cytokine and matrix metalloproteinase-1 release from platelets // *BMC Immunol.* — 2014. — Vol. 15, № 1. — 15 p.
44. Sherajee S.J., Fujita Y., Rafiq K. et al. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 257–263.
45. Martinez F.A. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2010. — Vol. 24, № 4. — P. 345–350.
46. Волеводз Н.Н., Тошчевикова А. К. СТГ и ИФР-1 при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // *Сахарный диабет.* — 2001. — № 1. — С. 45–50. / Volevodz N.N., Toshchevikova A.K. GH and IGF-1 in diabetes mellitus: role in the pathogenesis of microvascular complications // *Diabetes Mellitus [Sakharnii Diabet]*. — 2001. — Vol. 1. — P. 45–50 [Russian].
47. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // *Нефрология.* — 2011. — Т. 15, № 4. — С. 21–26. / Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Lapteva O.A. Role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy // *Nephrology [Nefrologija]*. — 2011. — Vol. 15, № 4. — P. 21–26 [Russian].
48. Sakai N., Wada T., Matsushima K. et al. The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 4. — P. 780–790.
49. Doig C.L., Bashir J., Zielinska A.E. et al. TNF α -mediated Hsd11b1 binding of NF- κ B p65 is associated with suppression of 11 β -HSD1 in muscle // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 220, № 3. — P. 389–396.
50. Chapman K.E., Coutinho A.E., Zhang Z. Changing glucocorticoid action: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 137. — P. 82–92.
51. Alfonso B., Araki T., Zumoff B. Is there visceral adipose tissue (VAT) intracellular hypercortisolism in human obesity? // *Horm. Metab. Res.* — 2013. — Vol. 45, № 5. — P. 329–331.
52. Pereira C.D., Azevedo I., Monteiro R., Martins M.J. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14, № 10. — P. 869–881.
53. Coutinho A.E., Brown J.K., Yang F. et al. Mast cells express 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a role in restraining mast cell degranulation // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 1. — e54640 p.