

# ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФОРМИРОВАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ НЕФТЕДОБЫЧИ

Никоношина Н.А., Долгих О.В., Зайцева Н.В.

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Резюме.** Артериальная гипертензия является актуальной проблемой здравоохранения в большинстве стран, обуславливая рост временной и стойкой нетрудоспособности, инвалидизации, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве стран мира. Исследователями признается мультифакториальность природы артериальной гипертензии, при этом особое значение среди факторов риска имеют средовые детерминанты. Производственная среда предприятия нефтедобычи характеризуется более выраженным действием данных факторов в сравнении с окружающей средой, что может создать предпосылки для раннего развития нарушений процессов адаптации, функциональных изменений иммунной и гуморальной регуляции и, как следствие, повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии у лиц, занятых в добыче нефти. Целью работы являлось изучение особенностей иммунного статуса и гуморальных факторов риска развития артериальной гипертензии у работников предприятия нефтедобычи с установленными эпизодами повышения артериального давления. Для достижения поставленной цели был проведен сравнительный анализ показателей субпопуляционного состава лимфоцитов ( $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ), а также маркеров апоптоза ( $CD3^+CD95^+$ , TNFR, p53, Вах, Annexin V-FITC+7AAD), фагоцитарной активности лейкоцитов (абсолютный фагоцитоз) и содержания сосудистых гуморальных факторов (оксида азота и гомоцистеина) у работников предприятия по добыче нефти, подвергающихся воздействию неблагоприятных производственных факторов. Группу наблюдения составили работники предприятия нефтедобычи с установленными эпизодами повышения артериального давления. Группу сравнения составили лица без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. В результате проведенного клинико-лабораторного обследования работников предприятия нефтедобычи с установленными эпизодами повышения артериального давления выявлены функциональные изменения иммунной регуляции. Обследованный контингент отличается статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением содержания клеток субпопуляций  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^+CD25^+$  лимфоцитов на фоне повышения ( $p < 0,05$ ) уровня регуляторных  $CD127$  лимфоцитов относительно группы сравнения. У работников предприятия нефтедобычи с установленными эпизодами повышения артериального давления выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) фагоцитарной активности лейкоцитов периферической венозной крови по критерию абсолютного фагоцитоза. Установлены признаки угнетения ( $p < 0,05$ ) апоптоза лимфоцитов, характеризующиеся снижением содержания  $CD95^+$ , TNFR и p53 на фоне ( $p < 0,05$ ) повышения уровня Вах

## Адрес для переписки:

Долгих Олег Владимирович  
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
614045, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82.  
Тел.: 8 (342) 236-39-30.  
E-mail: oleg@fcrisk.ru

## Address for correspondence:

Dolgikh Oleg V.  
Federal Research Center for Medical and Preventive Health  
Risk Management Technologies  
614045, Russian Federation, Perm, Monastyrskaya str., 82.  
Phone: 7 (342) 236-39-30.  
E-mail: oleg@fcrisk.ru

## Образец цитирования:

Н.А. Никоношина, О.В. Долгих, Н.В. Зайцева  
«Особенности иммунного статуса, ассоциированные с формированием артериальной гипертензии у работников предприятия нефтедобычи» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 1. С. 99–104.  
doi: 10.46235/1028-7221-381-FOI

© Никоношина Н.А. и соавт., 2022

## For citation:

N.A. Nikonoshina, O.V. Dolgikh, N.V. Zaitseva "Features of immunity associated with emerging arterial hypertension in workers employed at oil-producing enterprise", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 99–104.  
doi: 10.46235/1028-7221-381-FOI

DOI: 10.46235/1028-7221-381-FOI

относительно группы сравнения. Однако содержание TNFR и p53 достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает референтный уровень независимо от наличия эпизодов повышения артериального давления. Развитие артериальной гипертензии (эпизоды повышения артериального давления) у работников предприятия нефтедобычи статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистеина и оксида азота, избыточные концентрации которых индуцируют развитие дисфункции эндотелия, атерогенез и, как следствие, стойкое повышение артериального давления.

*Ключевые слова:* иммунная регуляция, артериальная гипертензия, производственные факторы, апоптоз, p53, оксид азота

## FEATURES OF IMMUNITY ASSOCIATED WITH EMERGING ARTERIAL HYPERTENSION IN WORKERS EMPLOYED AT OIL-PRODUCING ENTERPRISE

Nikonoshina N.A., Dolgikh O.V., Zaitseva N.V.

*Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation*

**Abstract.** Arterial hypertension is an urgent health problem worldwide causing an increase in temporary and permanent disability, invalidity and mortality due to cardiovascular diseases. Researchers recognize the multifactorial nature of arterial hypertension, but environmental factors are of particular potential importance. The working conditions at oil production enterprises are characterized by a more pronounced influence of these factors which may predispose for early development of disadaptation disorders, functional changes in immune and humoral regulation, and, finally, for increased risk of cardiovascular diseases in people engaged in oil production. The aim of the present work was to study the features of immunity and humoral risk factors of arterial hypertension in hypertensive employees at an oil-producing enterprise. To this purpose, a comparative analysis of lymphocyte subpopulations ( $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ), markers of apoptosis ( $CD3^+CD95^+$ , TNFR, p53, Bax, Annexin V-FITC+7AAD), phagocytic activity of leukocytes (absolute phagocytosis index), and the levels of vascular humoral factors (nitric oxide and homocysteine) was performed in employees of an oil production enterprise exposed to adverse production factors. The observational group consisted of employees with established episodes of increased blood pressure. A comparison group consisted of individuals without clinical manifestations of cardiovascular disease. As a result of the clinical and laboratory examination of employees at the oil-producing enterprise with arterial hypertension, some functional changes in immune regulation were revealed. This group was characterized by a significantly ( $p < 0.05$ ) decreased  $CD3^+CD4^+$ , and  $CD3^+CD25^+$  lymphocyte contents, along with increased levels of regulatory CD127 lymphocytes against the comparison group ( $p < 0.05$ ). The workers at an oil production enterprise with arterial hypertension are characterized by decreased ( $p < 0.05$ ) phagocytic activity of peripheral blood leukocytes using the criteria of absolute phagocytosis. We found some signs of inhibited lymphocyte apoptosis ( $p < 0.05$ ), i.e., a decrease in  $CD95^+$ , TNFR, and p53 over the background values, as well as increased Bax levels over the comparison group ( $p < 0.05$ ). However, the content of TNFR and p53 significantly ( $p < 0.05$ ) exceeded the reference level, regardless of previous arterial hypertension episodes. Development of the high blood pressure episodes among the employees at oil-producing plant showed a significant association ( $p < 0.05$ ) with elevated levels of homocysteine and nitric oxide concentrations which are known to induce endothelial dysfunction, atherogenesis and, hence, a persistent increase in blood pressure.

*Keywords:* immune regulation, arterial hypertension, industrial factors, apoptosis, p53, nitrogen oxide

### Введение

Артериальная гипертензия является одной из наиболее распространенных патологий сердечно-сосудистой системы и представляет собой актуальную проблему здравоохранения в большинстве стран, обуславливая рост временной и стойкой нетрудоспособности, инвалидизации,

а также увеличение уровня смертности в большинстве стран мира [9]. Глобальная стратегия снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности предполагает профилактику факторов риска и раннюю диагностику патологий. Исследователями признается мультифакторность патогенеза артериальной гипертензии,

при этом особое место среди факторов риска занимают средовые детерминанты [12]. Условия труда предприятий нефтедобывающей отрасли промышленности характеризуются наличием комплекса химических, физических и психофизиологических производственных факторов [2, 3], негативно воздействующих на состояние здоровья работников данной отрасли производства. Стоит отметить, что условия среды на производстве отличаются более выраженным действием данных факторов по сравнению с окружающей средой, что создает предпосылки для раннего развития нарушений адаптационных процессов, в том числе функциональных изменений иммунной и гуморальной регуляции и, как следствие, формированию повышенного риска развития хронических неинфекционных патологий, включая артериальную гипертензию, у лиц, занятых в добыче нефти [4, 7, 10].

**Цель работы** – изучение особенностей иммунного статуса у работников предприятия нефтедобычи, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии.

## Материалы и методы

Проведено обследование 133 мужчин – работников предприятия по добыче нефти, подвергающихся воздействию неблагоприятных производственных факторов. В группу наблюдения включены 77 человек с установленными эпизодами повышения артериального давления. Группу сравнения составили 56 человек без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Группы являются сопоставимыми по возрасту, этнической принадлежности и социальному статусу.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов ( $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD25^+$ ), а также маркеров апоптоза ( $CD3^+CD95^+$ , TNFR, p53, Вах, Annexin V-FITC+7AAD) проводился методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием универсальной программы CellQuestPro.

Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов венозной крови проводилось с использованием формализированных эритроцитов барана.

Определение содержания оксида азота и гомоцистеина проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Результаты исследования представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m) изученных показателей. Уровень достоверности различия полученных данных в обследованных группах оценивали с использованием па-

раметрического t-критерия Стьюдента с учетом нормального распределения переменных в сравниваемых группах. В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного клинико-лабораторного исследования проб крови работников нефтедобывающего предприятия с установленными эпизодами повышения артериального давления выявлены функциональные изменения иммунной регуляции. В частности установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения показателей CD-иммунограммы и регуляции апоптоза (табл. 1).

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов обследованного контингента позволил установить статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение содержания Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) и активированных лимфоцитов ( $CD3^+CD25^+$ ) относительно группы сравнения. При этом группа наблюдения отличается достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенным уровнем как абсолютного, так и относительного содержания регуляторных Т-лимфоцитов ( $CD127^-$ ). Выявленные изменения иммунной регуляции демонстрируют признаки угнетения клеточного звена иммунного ответа и запуска иммуносупрессивных реакций.

В результате исследования фагоцитарной активности лейкоцитов периферической венозной крови выявлены признаки ее угнетения по критерию абсолютного фагоцитоза ( $p < 0,05$ ) относительно значения данного показателя в группе сравнения.

Результаты изучения экспрессии белков, регулирующих процесс апоптоза, демонстрируют статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня экспрессии мембранного  $CD95^+$  рецептора Т-лимфоцитов относительно группы сравнения. Уровни рецептора фактора некроза опухоли  $\alpha$  TNFR и внутриклеточного регулятора апоптоза белка p53 достоверно снижены относительно аналогичных значений в группе сравнения, однако весь обследованный контингент характеризуется статистически значимым ( $p < 0,05$ ) превышением референтных уровней данных показателей независимо от наличия «гипертонизации» у лиц, занятых в добыче нефти.

Снижение экспрессии проапоптотических регуляторов в группе наблюдения реализуется на фоне статистически значимого повышения уровня антиапоптотического белка Вах относительно аналогичных значений в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Значение процессов апоптоза в патогне-

**ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ НЕФТЕДОБЫЧИ**

TABLE 1. FEATURES OF THE IMMUNE STATUS AND INDICATORS OF HUMORAL REGULATION OF VASCULAR TONE ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN EMPLOYEES OF AN OIL PRODUCTION ENTERPRISE

Показатель Parameter	Референтный уровень Reference level	Группа наблюдения Observation group (n = 77)	Группа сравнения Comparison group (n = 56)
<b>Абсолютный фагоцитоз, у. е.</b> Absolute phagocytosis, c. u.	0,964-2,988	2,384±0,085*	1,973±0,103
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоциты, отн., %</b> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> lymphocytes, relative, %	31-60	39,483±0,836*	45,500±2,523
<b>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоциты, абс., 10<sup>9</sup>/дм<sup>3</sup></b> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> lymphocytes, absolute, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup>	0,41-1,59	0,903±0,104	0,986±0,146
<b>CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоциты, отн., %</b> CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> lymphocytes, relative, %	5-12	8,043±0,645*	19,000±1,189
<b>CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоциты, абс., 10<sup>9</sup>/дм<sup>3</sup></b> CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> lymphocytes, absolute, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup>	0,1-0,3	0,176±0,012*	0,365±0,091
<b>CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> лимфоциты, отн., %</b> CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> lymphocytes, relative, %	15-25	17,826±1,366*	25,000±3,459
<b>CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> лимфоциты, абс., 10<sup>9</sup>/дм<sup>3</sup></b> CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> lymphocytes, absolute, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup>	0,4-0,7	0,363±0,025*	0,427±0,079
<b>CD127 лимфоциты, отн., %</b> CD127 lymphocytes, relative, %	0,8-1,2	3,009±0,394*	1,918±0,315
<b>CD127 лимфоциты, абс., 10<sup>9</sup>/дм<sup>3</sup></b> CD127 lymphocytes, absolute, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup>	0,015-0,040	0,067±0,009*	0,035±0,011
<b>Annexin V-FITC+7AAD позит.клетки, %</b> Annexin V-FITC+7AAD positive cells, %	7-11	9,707±0,875*	12,495±0,955
<b>p53, %</b>	1,2-1,8	9,908±0,681***	16,325±1,686**
<b>TNFR, %</b>	1,0-1,5	4,115±0,395**	14,020±1,425**
<b>Вах, %</b>	5-9	10,551±0,824*	5,495±0,848
<b>Оксид азота, мкмоль/дм<sup>3</sup></b> Nitric oxide, mkmol/ dm <sup>3</sup>	39,0-116,8	161,235±4,070**	146,808±6,020
<b>Гомоцистеин, мкмоль/л</b> Homocysteine, mkmol/l	4,60-12,44	9,017±0,924*	6,825±0,759

Примечание. \* – различия между группами статистически значимы (p < 0,05); \*\* – различия с референтным уровнем статистически значимы (p < 0,05).

Note. \*, differences between groups are statistically significant (p < 0.05); \*\*, differences with the reference level are statistically significant (p < 0.05).

незе артериальной гипертензии неоднозначно и окончательно не определено, однако некоторыми авторами отводится важная роль пролиферативных и апоптотических процессов в развитии данного заболевания. Дисрегуляция апоптотических процессов ассоциируется с развитием фиброзных изменений сосудистой стенки, обуславливающих снижение ее эластичности, что приводит к стойкому повышению артериального давления с одновременным формированием атеросклеротического процесса. Кроме того, уменьшение просвета сосудов в результате гипертрофических и гиперпластических морфологических изменений

гладкомышечных клеток медиального слоя сосудистых стенок также способствует развитию артериальной гипертензии [5, 15].

Также у работников предприятия нефтедобычи с диагностированными эпизодами артериальной гипертензии установлены изменения уровней экспрессии сосудистых регуляторных факторов. Группа наблюдения характеризуется повышенным уровнем гомоцистеина по отношению к группе сравнения. Гипергомоцистеинемия является фактором повышенного риска развития АГ, так как избыточные концентрации гомоцистеина индуцируют повреждения эндотелия со-

судов путем активации перекисного окисления липопротеинов низкой плотности и угнетения репликации ДНК в эндотелиоцитах, а также активируют процессы тромбогенеза за счет воздействия на тромбоциты и плазменные факторы гемостаза [6, 13].

Кроме того, обследованный контингент отличается повышенным ( $p < 0,05$ ) уровнем оксида азота (NO) относительно группы сравнения и референтного уровня. NO обладает вазодилаторным действием, угнетает процессы пролиферации гладкомышечных клеток, агрегацию и адгезию тромбоцитов и тем самым способствует снижению артериального давления.

Несмотря на то, что основной причиной дисфункции эндотелия является пониженный уровень продукции оксида азота, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может быть ассоциировано с усиленным окислением NO во время его синтеза или транспорта к гладкомышечным клеткам одновременно с избыточным уровнем эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов, высвобождаемых с оксидом азота и противодействующих его сосудорасширяющему действию [1, 11]. Кроме того, повышение уровня оксида азота может возникать в результате избыточной активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. На ранних стадиях артериальной гипертензии оксид азота, синтезированный iNOS, ограничивает повышение артериально-

го давления, однако на поздних этапах развития сердечно-сосудистой патологии избыток NO угнетает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и приводит к повреждению клеток сосудистой стенки. Результатом снижения уровня продукции эндотелиального NO является угнетение эндотелий-зависимой релаксации сосудов, обуславливающее повышение артериального давления и развитие артериальной гипертензии [8].

## Выводы

Таким образом, иммунный статус работников предприятия нефтедобычи с эпизодами АГ отличается статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением содержания CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне повышения уровня CD127 клеток и белка Вах относительно группы сравнения. Содержание TNFR и p53 достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает референтный уровень в обоих обследованных в группах, однако у мужчин с эпизодами АГ наблюдается снижение ( $p < 0,05$ ) данных показателей относительно группы лиц без клинических проявлений данной патологии. Установлено угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов по критерию абсолютного фагоцитоза ( $p < 0,05$ ). Кроме того, процесс формирования АГ у работников предприятия нефтедобычи достоверно ( $p < 0,05$ ) ассоциирован с повышением продукции сосудистых факторов – гомоцистеина и оксида азота.

## Список литературы / References

1. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии // Иммунология, 2016. № 1. С. 29-34. [Gavrilyuk Ye.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologiya = Immunologiya*, 2016, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]
2. Галкин А.Ф., Хусаинова Р.Г. Оценка и ранжирование неблагоприятных производственных факторов на нефтегазовом предприятии Севера // Фундаментальные исследования, 2012. Т. 6, № 3. С. 637-641. [Galkin A.F., Khusainova R.G. Estimation and ranging of adverse production factors at the oil and gas enterprise of the North. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, Vol. 6, no. 3, pp. 637-641. (In Russ.)]
3. Гимранова Г.Г., Каримова Л.К., Зотова Т.М., Бакирова А.Э., Яхина Р.Р. Профессиональные риски нарушения здоровья работающих при переработке нефти // Медицина труда и промышленная экология, 2009. № 11. С. 9-12. [Gimranova G.G., Karimova L.K., Zotova T.M., Bakirova A.E., Yakhina R.R. Occupational health risks of workers involved in oil refining. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Health and Human Ecology*, 2009, no. 11, pp. 9-12. (In Russ.)]
4. Долгих О.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Бубнова О.А., Отавина Е.А., Аликина И.Н., Безрученко Н.В., Гусельников М.А. Технологии иммуногенетических исследований для оценки воздействия внешних факторов на здоровье населения // Вестник ПГУ. Биология, 2016. № 4. С. 368-373. [Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Starkova K.G., Bubnova O.A., Otavina E.A., Alikina I.N., Bezruchenko N.V., Guselnikov M.A. Technologies of immunogenetic studies for evaluation of the environmental factors influencing the public health *Vestnik PGU. Biologiya = Bulletin of Perm University. Biology*, 2016, no. 4, pp. 368-373. (In Russ.)]
5. Искаков Е.Б. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология, 2017. № 3 (84). С. 17-24. [Iskakov E.B. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases. *Meditcina i ekologiya = Medicine and Ecology*, 2017, no. 3 (84), pp. 17-24. (In Russ.)]
6. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Наука и здравоохранение, 2016. № 4. С. 129-144. [Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. *Nauka i zdravookhranenie = Science and Healthcare*, 2016, no. 4, pp. 129-144. (In Russ.)]

7. Кузьмина Ю.М., Шубин М.В. Профессиональные риски нарушения здоровья работников нефтеперерабатывающей промышленности // Вестник Казанского технологического университета, 2011. № 19. С. 287-290. [Kuzmina M.Yu., Shubin M.V. Professional risks health of workers of the oil refining industry. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of Kazan Technological University*, 2011, no. 19, pp. 287-290. (In Russ.)]

8. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестник ВГМУ, 2003. № 2. С. 5-17. [Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. Role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction. *Vestnik VGMU = Bulletin of Vitebsk State Medical University*, 2003, no. 2, pp. 5-17. (In Russ.)]

9. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway, C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., Ferguson J.F., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Lutsey P.L., Mackey J.S., Matchar D.B., Matsushita K., Mussolino M.E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L.P., Pandey A., Pandey D.K., Reeves M.J., Ritchey M.D., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sampson U.K.A., Satou G.M., Shah S.H., Spartano N.L., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2018, Vol. 137, no. 12, pp. e467-e492.

10. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2011, Vol. 8, no. 5, pp. 1388-1401.8

11. Lind L., Granstam S.O., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review. *Blood Pressure*, 2000, Vol. 9, no. 1, pp. 4-15.

12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., de Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P.M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Caulfield M., Coca A., Olsen M.H., Schmieder R.E., Tsioufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clement D.L., Coca A., Gillebert T.C., Tendera M., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hitij J.B., Caulfield M., de Buyzere M., de Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Olsen M.H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Rydén L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsioufis C., van de Borne P., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, Vol. 31, no. 7, pp. 1281-1357.

13. Sakao S., Tatsumi K., Voelkel N.F. Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir. Res.*, 2009, Vol. 10, no. 1, 95. doi: 10.1186/1465-9921-10-95.

14. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S., Sopková J., Drgová A., Červeňová T., Halašová E., Lehotský J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 10, pp. 1733-1751.

15. Xu C., Lee S., Singh T.M., Sho E., Li X., Sho M., Masuda H., Zarins C.K. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J. Vasc. Surg.*, 2001, Vol. 33, no. 3, pp. 570-578.

---

**Авторы:**

**Никоношина Н.А.** — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Долгих О.В.** — д.м.н., заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Зайцева Н.В.** — д.м.н., академик РАН, научный руководитель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

---

**Authors:**

**Nikonoshina N.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Allergology, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Dolgikh O.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Zaitseva N.V.**, PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Research Director, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

---

Поступила 28.06.2020

Принята к печати 01.07.2020

---

Received 28.06.2020

Accepted 01.07.2020