

ИММУННЫЙ ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕЛМИСАРТАНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Агарков Н.М.^{1,2}, Макконен К.Ф.², Титов А.А.¹, Бельчикова Д.Н.¹,
Колпина Л.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

³ Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль

Резюме. Артериальная гипертензия (АГ) представляет одно из жизнеугрожающих заболеваний и требует постоянной антигипертензивной терапии, в том числе телмисартаном. Однако влияние телмисартана у пожилых пациентов с АГ на системный интерлейкиновый статус из-за ограниченного числа ранее анализированных интерлейкинов нуждается в дальнейшем изучении. Цель исследования – изучение иммунного плейотропного эффекта телмисартана у пациентов с АГ по широкому спектру провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов крови. Исследование базируется на обследовании 74 пациентов в возрасте 60-74 лет, страдающих АГ, получавших телмисартан по 80 мг/сут в утренние часы. Иммунный ответ на воздействие телмисартана изучен через 6 месяцев по содержанию в крови различных интерлейкинов. Последние определялись методом проточной цитометрии на аппарате Becton Dickinson FACS Canto 2 (США). Плейотропный иммунный эффект телмисартана на системный интерлейкиновый статус пациентов 60-74 лет с АГ установлен по статистически значимому изменению значительного количества провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов. У пациентов с АГ через 6 месяцев после применения телмисартана произошло статистически значимое снижение в крови ИЛ-1β до $8,1 \pm 0,6$ пг/мл против исходных $10,5 \pm 0,8$ пг/мл, ИЛ-2 до $8,6 \pm 0,8$ пг/мл против исходных $11,8 \pm 1,1$ пг/мл, ИЛ-6 до $18,4 \pm 0,5$ пг/мл против исходных $21,2 \pm 0,7$ пг/мл, ИЛ-8 до $3,5 \pm 0,6$ пг/мл против $5,4 \pm 0,5$ пг/мл. Статистически значимо у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ, через 6 месяцев антигипертензивной терапии телмисартаном произошло уменьшение на системном уровне содержания в крови TNFα до $5,3 \pm 0,5$ пг/мл против исходного $6,8 \pm 0,4$ пг/мл. Одновременно на фоне реализованной антигипертензивной терапии телмисартаном у пациентов 60-74 лет с АГ повысился уровень провоспалительных системных интерлейкинов и особенно ИЛ-4 с $4,6 \pm 0,5$ пг/мл до $7,0 \pm 0,6$ пг/мл. Все это позволяет считать, что телмисартан обладает существенным иммунным плейотропным эффектом у пациентов с АГ, установленном по изменению большинства системных интерлейкинов. Установлены плейотропные эффекты телмисартана у пациентов с АГ, выражающиеся в достоверном снижении уровня ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, TNFα и повышении ИЛ-4, ИЛ-10. Полученные результаты показали значительный плейотропный эффект телмисартана у пациентов с АГ по большому количеству интерлейкинов, что расширяет представления об иммунном воспалении при обсуждаемой патологии и его коррекции телмисартаном.

Ключевые слова: интерлейкины крови, телмисартан, артериальная гипертензия

Адрес для переписки:

Агарков Николай Михайлович
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.
Тел.: 8 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Address for correspondence:

Agarkov Nikolai M.
South-Western State University
305040, Russian Federation, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94.
Phone: 7 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Образец цитирования:

Н.М. Агарков, К.Ф. Макконен, А.А. Титов, Д.Н. Бельчикова, Л.В. Колпина «Иммунный плейотропный эффект телмисартана при артериальной гипертензии» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 831-836.
doi: 10.15789/1563-0625-IPE-2476

© Агарков Н.М. и соавт., 2022

For citation:

N.M. Agarkov, K.F. Makkonen, A.A. Titov, D.N. Belchikova, L.V. Kolpina "Immune pleiotropic effect of telmisartan in arterial hypertension", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 831-836.
doi: 10.15789/1563-0625-IPE-2476

DOI: 10.15789/1563-0625-IPE-2476

IMMUNE PLEIOTROPIC EFFECT OF TELMISARTAN IN ARTERIAL HYPERTENSION

Agarkov N.M.^{a, b}, Makkonen K.F.^b, Titov A.A.^a, Belchikova D.N.^a,
Kolpina L.V.^c

^a South-Western State University, Kursk, Russian Federation

^b Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

^c Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Abstract. Arterial hypertension (AH) is among the life-threatening diseases and requires permanent antihypertensive therapy, including telmisartan. However, the effect of telmisartan upon systemic interleukin profile in elderly hypertensive patients requires further study, due to the limited data on previously analyzed interleukins. The aim of our study was to evaluate the immune pleiotropic effect of telmisartan upon multiple pro- and anti-inflammatory blood interleukins in the patients with hypertension. The study included examination of 74 patients aged 60–74 years suffering from hypertension treated with telmisartan (80 mg/day in the morning time). The immune response to telmisartan assessed by the blood contents of different interleukins was evaluated following 6 months of treatment. These markers were determined by flow cytometry using “Becton Dickinson FACS Canto 2” device (USA). The pleiotropic immune effect of telmisartan upon the interleukin profile in hypertensive patients aged 60–74 was established by statistically significant changes in multiple pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins. Following 6 months of telmisartan therapy, the patients with arterial hypertension have shown a statistically significant decrease in blood cytokines, i.e., IL-1 β was reduced to 8.1 \pm 0.6 pg/ml vs initial 10.5 \pm 0.8 pg/ml; IL-2, to 8.6 \pm 0.8 pg/ml vs initial 11.8 \pm 1.1 pg/ml; IL-6, to 18.4 \pm 0.5 pg/ml vs initial 21.2 \pm 0.7 pg/ml; IL-8, to 3.5 \pm 0.6 pg/ml vs 5.4 \pm 0.5 pg/ml. We have also revealed a statistically significant decrease of blood TNF α levels to 5.3 \pm 0.5 pg/ml versus initial 6.8 \pm 0.4 pg/ml in the elderly patients with hypertension after 6 months of antihypertensive therapy with telmisartan. Moreover, the levels of pro-inflammatory systemic interleukins and, especially, IL-4 showed an increase from 4.6 \pm 0.5 pg/ml to 7.0 \pm 0.6 pg/ml in the course of telmisartan therapy in these patients. In summary, one may suggest that telmisartan exerts a significant immune pleiotropic effect in the patients with hypertension, confirmed by the systemic changes of interleukin contents. The pleiotropic effects of telmisartan have been established in patients with arterial hypertension, expressed as a significant decrease in IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α levels, along with increased IL-4 and IL-10 contents. The results obtained showed a significant pleiotropic effect of telmisartan in the patients with arterial hypertension upon several interleukins, thus expanding the role of immune inflammation in this disorder, as well as its reversal with telmisartan therapy.

Keywords: blood interleukins, telmisartan, arterial hypertension

Введение

Среди болезней системы кровообращения наиболее распространенной нозологией в различных государствах выступает артериальная гипертензия (АГ), актуальность которой особенно значима для Российской Федерации, так как в других странах ее уровень и класса болезней системы кровообращения существенно ниже [2, 11].

Несмотря на то, что АГ затрагивает большую часть населения во многих государствах, ее этиология и, в частности, иммунологический компонент остается плохо изученным [7]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что АГ может быть связана с хроническим иммунным воспалением [15]. Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, по-видимому,

играют важную роль в патогенез АГ [5]. Посредством образования воспалительных цитокинов и активных форм кислорода макрофаги могут напрямую нарушать эндотелиальную и гладкомышечную функции сосудов, что приводит к сужению сосудов и, как следствие, к АГ [6]. В свою очередь, дисбаланс отдельных функций субпопуляций Т-клеток может быть иницирующим событием в патогенезе АГ [8]. Больные АГ характеризуются более высоким уровнем фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [14] даже после поправки на многочисленные смешанные факторы (возраст, пол, индекс массы тела, соотношение талии и бедер, семейный анамнез гипертензии, липиды плазмы, глюкоза и другие маркеры воспаления). Кроме

того, было обнаружено, что провоспалительное состояние предшествует повышению артериального давления.

При лечении АГ препаратами первой линии считаются блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), среди которых важное место занимает телмисартан [1]. Клинические преимущества сартанов, возникающие в результате их применения, объясняются не только гипотензивными свойствами, но и плейотропными эффектами [9]. Однако исследователи, изучавшие плейотропные эффекты гипотензивных препаратов, были сосредоточены на их действии на слабовыраженное системное воспаление и оценку последнего по изменению высокочувствительного С-реактивного белка и единичных интерлейкинов [13]. При анализе влияния телмисартана на системный интерлейкиновый профиль у пациентов с АГ рассматривались только IL-4, IL-10 и IL-13 [7] и IL-6, IL-10 [4], что ограничивает понимание участия интерлейкинов в иммунной реакции на воздействие телмисартаном. Изменение же других интерлейкинов крови на фоне антигипертензивной терапии телмисартаном пациентов с АГ неизвестно.

Цель исследования – изучение иммунного плейотропного эффекта телмисартана у пациентов с АГ по широкому спектру провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов.

Материалы и методы

Исследование базируется на комплексном клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании 74 пациентов в возрасте 60–74 лет, страдающих АГ. Критериями включения в исследование являлись: АГ 1 – 2-й степени, возраст пациентов не менее 60 лет и не более 74 лет, отсутствие предшествующей систематической антигипертензивной терапии. Критерии исключения: клинические проявления ишемической болезни сердца; метаболический синдром; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; систематическая антигипертензивная терапия; возраст менее 60 лет и старше 74 лет; перенесенные за последние полгода инфаркт миокарда, различные формы инсульта; хронические заболевания печени и почек; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; симптоматическая АГ; противопоказания к назначению телмисартана; прием препаратов, влияющих на уровень метаболитов оксида азота; прием иммунологических препаратов; психические заболевания, синдром старческой астении.

АГ диагностировалось в соответствии с критериями «Национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по

профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4-го пересмотра [11].

В исследование включено 74 человека с АГ, которые получали телмисартан в утреннее время (8:00–10:00 часов) в суточной дозе 80 мг. Основные характеристики пациентов группы исследования представлены в таблице 1.

Суточное мониторирование АД осуществлялось до начала лечения и через 6 месяцев в течение 48 часов монитором ВРLab Мн СДП – 3 (ООО «Петр Телегин», Россия).

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови исследовали методом проточной цитометрии на аппарате Beckton Dickinson FACS Canto 2 (США) с использованием набора СВА (ВО Biosciences, США).

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) после получения письменного согласия пациентов на участие в исследовании.

При обработке полученных результатов использовалась программа Statistica 10.0 и критерий χ^2 для оценки статистически значимых различий, которыми считались $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке плейотропного эффекта телмисартана на системный интерлейкиновый статус пациентов пожилого возраста с АГ через 6 месяцев выявлено статистически значимое изменение как большинства провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов (табл. 2). При этом в наибольшей степени под влиянием телмисартана снизился уровень IL-8 в 1,5 раза и IL-2 в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Статистически значимо, но в меньшей степени по отношению к вышеназванным системным интерлейкинам у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ, произошло уменьшение экспрессии IL-1 β и TNF α в крови. Среди изученных интерлейкинов с провоспалительной направленностью не наблюдалось достоверных изменений в содержании в крови IL-18 через 6 месяцев антигипертензивной терапии телмисартаном.

Вместе с тем важным и существенным иммунным плейотропным эффектом шестимесячного антигипертензивного лечения телмисартаном пациентов 60–74 лет с АГ следует статистически значимое повышение уровня противовоспалительных системных интерлейкинов – IL-4 и IL-10. При этом концентрация IL-10 в крови через 6 месяцев клинического наблюдения под влиянием телмисартана возросла более существенно, чем содержание другого противовоспалительного системного IL-4.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, М±SE

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTIC OF THE STUDY GROUPS, M±SE

Показатель Indicator	Исследуемая группа Investigated group n = 74
Возраст, лет Years, ages	69,8±2,3 ДИ (CI) = 66,4-72,6
Пол: мужчины Gender: men	n = 32; f = 43,2% ДИ (CI) = 41,1-46,8%
Пол: женщины Gender: women	n = 42; f = 56,8% ДИ (CI) = 53,4-59,3%
Длительность АГ, лет Duration of AH, years	4,9±0,5 ДИ (CI) = 4,3-5,4
Степень АГ: 1-я степень Degree of AG: 1 st degree	n = 29; f = 39,2% ДИ (CI) = 34,8-41,5%
Степень АГ: 2-я степень Degree of AG: 2 nd degree	n = 45; f = 60,8% ДИ (CI) = 57,1-64,5%
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	24,5±2,2 ДИ (CI) = 20,6-27,2
ЛПНП, ммоль/л LPNP, mmol/l	3,6±0,5 ДИ (CI) = 3,3-3,8
ЛПВП, ммоль/л LPVP, mmol/l	1,0±0,2 ДИ (CI) = 0,9-1,2
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	2,3±0,6 ДИ (CI) = 2,1-2,4
ОХ, ммоль/л OH, mmol/l	5,4±0,7 ДИ (CI) = 5,2-5,6

ТАБЛИЦА 2. СИСТЕМНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ 60-74 ЛЕТ С АГ НА ФОНЕ УТРЕННЕГО ПРИЕМА ТЕЛМИСАРТАНА, М±SE

TABLE 2. SYSTEMIC INTERLEUKIN PROFILE OF PATIENTS AGED 60-74 YEARS WITH HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF MORNING TELMISARTAN INTAKE, M±SE

Название интерлейкина Name of interleukin	Утренний прием телмисартана Morning reception of telmisartan		p
	Исходно Initially	6 месяцев 6 months	
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	10,5±0,8	8,1±0,6	< 0,01
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	11,8±1,1	9,6±0,8	< 0,01
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	21,2±1,2	18,4±0,9	< 0,05
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	5,4±0,5	4,6±0,6	< 0,01
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	6,8±0,4	5,9±0,5	< 0,05
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	4,6±0,5	7,0±0,6	< 0,01
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	17,2±0,8	19,3±1,1	< 0,001
IL-18, пг/мл IL-18, pg/ml	178,5±3,2	185,2±3,1	> 0,05

Следовательно, помимо достаточно изученного и установленного в других исследованиях выраженного гипотензивного действия телмисартана при АГ, нами одновременно исследовано влияние этого препарата на системные провоспалительные интерлейкины и показано, что телмисартан обладает плейотропным влиянием как на провоспалительные, так и противовоспалительные интерлейкины и существенно снижает содержание большинства провоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , наряду с достоверным подъемом уровня противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10.

В предыдущих сообщениях о противовоспалительных интерлейкинах на фоне антигипертензивной терапии телмисартаном эффект кратковременного лечения был в лучшем случае умеренным, за исключением единственного цитокина IL-10 [7]. Телмисартан через 6 месяцев увеличивал уровень IL-10 в сыворотке крови, но не изменял уровень IL-4 и IL-13. Межгрупповые сравнения показали, что вызванные телмисартаном плейотропные эффекты в изменении IL-10 были более выраженными. Интересно, что обследуемая группа не различалась достоверно по степени циркулирующих других анализированных системных интерлейкинов – IL-4 и IL-13.

Установленное плейотропное повышение IL-10 как в настоящей работе, так и в других [4, 7] под воздействием телмисартана важно для пациентов с АГ, поскольку IL-10 оказывает разнонаправленное ингибирующее влияние на атерогенез, включая снижение активности матриксной металлопротеиназы, высвобождение и действие провоспалительных интерлейкинов, экспрессию циклооксигеназы-2 в клетках и изменения метаболизма липидов в макрофагах [10].

На фоне терапии телмисартаном через 12 недель у пациентов с АГ и метаболическим синдромом отмечалось достоверное ($p < 0,001$) повышение IL-10 с $4,7 \pm 0,99$ пг/мл до $7,5 \pm 0,25$ пг/мл

и снижение показателей С-реактивного белка и IL-6 с $8,4 \pm 1,93$ пг/мл до $4,7 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,01$) [4]. Нами же показаны плейотропные эффекты не только на вышерассмотренные системные IL-10, IL-4, IL-6, но и на IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α и IL-18 и только в отношении последнего не установлено статистически значимого влияния телмисартана. Повышение же уровня IL-10 при использовании телмисартана в течение 12 недель у пациентов с АГ и метаболическим синдромом может быть объяснено тем, что происходит частично улучшение функционирования рецепторов инсулина, поскольку инсулинрезистентные пациенты с метаболическим синдромом характеризуются более низкими уровнями IL-10, чем пациенты с нормальной чувствительностью к этому гормону [12]. Повышение уровня IL-10 после лечения телмисартаном может быть связано также со стимуляцией рецепторов, ответственных за продукцию брадикинина [16].

В свете полученных результатов настоящего исследования следует указать на значительный иммунный плейотропный эффект 6-месячного воздействия телмисартана в отношении различных интерлейкинов у пожилых пациентов, страдающих АГ, что имеет важное клиническое значение для современной иммунологии.

Заключение

Телмисартан обладает значительным иммунным плейотропным эффектом в отношении большинства рассмотренных провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α и противовоспалительных IL-4, IL-10 у пожилых пациентов с АГ на фоне шестимесячной антигипертензивной терапии. Эти результаты представляются клинически значимыми не только в аспекте улучшения лечения пациентов с АГ, но и в плане понимания иммунного воспаления при обсуждаемой патологии и его коррекции телмисартаном.

Список литературы / References

1. Аронов В.С., Фришман В.Г. Современное медикаментозное лечение гипертонии: фокус на последние рекомендации // Медикаменты, 2018. Т. 78, № 5. С. 567-576. [Aronow W.S., Frishman W.H. Contemporary Drug Treatment of Hypertension: Focus on Recent Guidelines. *Medikamenty = Drugs*, 2018, Vol. 78, no. 2, pp. 567-576. (In Russ.)]
2. Лутай Ю.А. Рассогласование суточных биоритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов с инфарктом миокарда // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 1. С. 80-85. [Lutai Yu.A. Mismatch of daily biorhythms of blood pressure and heart rate in elderly patients with myocardial infarction. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results of Biomedicine*, 2021, Vol. 7, no. 1, pp. 80-85. (In Russ.)]
3. Национальные рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертонии (4-й пересмотр) // Системные гипертонии, 2010. № 3. С. 5-26. [National recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of arterial hypertension (4th revision). *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*, 2010, no. 3, pp. 5-26. (In Russ.)]

4. Петросова В.Г. Изменение уровней адипонектина и цитокинов у больных метаболическим синдромом на фоне гипотензивной монотерапии телмисартаном и амлодипином // Известия ДГПУ, 2013. № 4. С. 81-86. [Petrosova V.G. Changes in adiponectin and cytokine levels in patients with metabolic syndrome on the background of hypotensive monotherapy with telmisartan and amlodipine. *Izvestiya DGPU = News of Dagestan State Pedagogical University*, 2013, no. 4, pp. 81-86. (In Russ.)]
5. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 2005, Vol. 19, no. 2, pp. 149-154.
6. Chen S., Agrawal D.K. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2015, Vol. 17, no. 2, 8. doi: 10.1007/s11906-014-0521-1.
7. DiRaimondo D., Tuttolomondo A., Buttà C. Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Curr. Pharm. Des.*, 2012, Vol. 18, no. 28, pp. 4385-4413.
8. Gilowski W., Krysiak R., Marek B. The effect of short-term perindopril and telmisartan treatment on circulating levels of anti-inflammatory cytokines in hypertensive patients. *Endokrynol. Pol.*, 2018, Vol. 69, no. 6, pp. 667-674.
9. Justin R.A., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Pflugers Arch.*, 2017, Vol. 469, no. 3-4, pp. 419-430.
10. Khan X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 113, no. 3, pp. 505-512.
11. Kringos D.S., Wienke G.W., Hutchinson A. Building primary care in a changing Europe. World Health Organization, Geneva, 2015. 174 p.
12. Leon-Cabrera S., Arana-Lechuga Y., Esqueda-León E. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 493409. doi: 10.1155/2015/493409.
13. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ. Res.*, 2015, Vol. 116, no. 6, pp. 1022-1033.
14. Mian M.O., Paradis P., Schiffrin E.L. Innate immunity in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, Vol. 16, no. 2, 413. doi: 10.1007/s11906-013-0413-9.
15. Nosalski R., McGinnigle E., Siedlinski M. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.*, 2017, Vol. 11, no. 4, 12. doi: 10.1007/s12170-017-0537-6.
16. Taddei S., Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 309-321.

Авторы:

Агарков Н.М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Макконен К.Ф. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Титов А.А. — лауреат президентской стипендии Российской Федерации, студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

Бельчикова Д.Н. — студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

Колпина Л.В. — к.с.н., доцент кафедры социальных технологий, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль

Authors:

Agarkov N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Kursk; Senior Research Associate, Laboratory "Problems of Aging", Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Makkonen K.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Titov A.A., Laureate of the Presidential Scholarship of the Russian Federation, Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Kursk, Russian Federation

Belchikova D.N., Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Kursk, Russian Federation

Kolpina L.V., PhD (Social), Associate Professor, Department of Social Technologies, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Поступила 08.02.2022
Принята к печати 18.02.2022

Received 08.02.2022
Accepted 18.02.2022