

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.112.8: 616.12-008.331.1

Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью

Б. И. Кузник¹, Е. С. Гусева², С. О. Давыдов²,
Ю. Н. Смоляков¹, Н. Н. Цыбиков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

² Инновационная клиника «Академия здоровья», Чита, Россия

Контактная информация:

Кузник Борис Ильич,
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России,
ул. Горького, д. 39 А, Чита,
Россия, 672090.
+7(3022)32-16-23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
25.02.19 и принята к печати 15.07.19*

Резюме

Цель исследования — выявить, как влияют белки «молодости и старости» — GDF11, CCL11, GDF15, JAM-A — на состояние кардиогемодинамических функций у здоровых и больных эссенциальной гипертензией женщин. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 102 женщины. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин. Больные гипертонической болезнью (ГБ) были разделены на 2 группы: в первую (ГБ-1) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии, получавшие антигипертензивную терапию, во вторую (ГБ-2) — 35 пациенток, наряду с антигипертензивными препаратами регулярно на протяжении 2–3 лет проходившие курсы кинезитерапии. У всех испытуемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание белков GDF11, GDF15, JAM-A и CCL11. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью эхокардиографии и динамического рассеяния света (Dynamic Light Scattering — DLS). **Результаты.** У здоровых женщин установлены прямые взаимосвязи между белками GDF15 и JAM-A и уровнем артериального давления (АД). Соотношение GDF11/GDF15 обратно коррелирует с показателями АД. У больных ГБ-1 выявлена отрицательная связь между концентрацией белка GDF15 и уровнем систолического среднего и пульсового давления. В группе ГБ-2 установлена отрицательная связь между белком CCL11 и пульсовым давлением, а также соотношением GDF15/CCL11 и величиной диастолического АД и положительная — с величиной пульсового давления. У здоровых людей не выявлено существенных взаимосвязей между исследуемыми белками и кардиодинамическими функциями, но зарегистрированы положительные взаимосвязи между соотношением GDF11/CCL11 и эхокардиографическими показателями: конечным систолическим и ударным объемами. В группе ГБ-2 выявлена положительная взаимосвязь между соотношением GDF11/GDF15 и минутным объемом, а также GDF15/CCL11 и систолическим укорочением. Абсолютные значения гемодинамических индексов (Hemodynamic Index — HI) у женщин ГБ-1 были ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении микроциркуляторной динамики. Баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле у женщин группы ГБ-1 изменяется в сторону быстрых сдвигов. У женщин группы ГБ-2 показатели гемодинамики были в значительной степени близки

к контрольной группе. Как у здоровых, так и у больных ГБ-1 и ГБ-2 обнаружены многочисленные связи между исследуемыми белками, их соотношениями и различными гемодинамическими и осцилляторными индексами. **Заключение.** Концентрации «белка молодости» GDF11 и «белков старости» GDF15, CCL11, JAM-A, а также их соотношения проявляют многогранные положительные и отрицательные взаимосвязи с уровнем АД и кардиогемодинамическими функциями. При этом действие GDF11 и его преобладание над CCL11, GDF15 и JAM-A носит преимущественно приспособительный характер.

Ключевые слова: GDF11, GDF15, CCL11, JAMA, гипертоническая болезнь, артериальное давление, кардио- и гемодинамика, гемодинамические индексы

Для цитирования: Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Цыбиков Н. Н. Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):527–539. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539

The effects of the “youth protein” GDF11 and “aging proteins” CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension

**B. I. Kuznik¹, E. S. Guseva², S. O. Davydov²,
Y. N. Smolyakov¹, N. N. Tsybikov¹**
¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia
² Innovative Clinic “Health Academy”, Chita, Russia

Corresponding author:
Boris I. Kuznik,
39A Gorkii street, Chita,
672090 Russia.
+7(3022)32–16–23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

*Received 25 February 2019;
accepted 15 July 2019.*

Abstract

Objective. To identify the effects of youth and aging proteins — GDF11, CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in healthy and hypertensive women. **Design and methods.** The study involved 102 women. The control group consisted of 30 healthy women. Hypertensives were divided into 2 groups. The first (HTN-1) included 37 women with stage II hypertension (HTN) who received antihypertensive therapy. The second group (HTN-2) included patients who received antihypertensive drugs and regularly underwent kinesitherapy for 2–3 years. The enzyme immunoassay (ELISA) method was performed to determine the levels of GDF11, GDF15, JAM-A and CCL11 proteins. All subjects underwent echocardiography and dynamic light scattering (DLS). **Results.** In healthy women, we found a positive correlation between the GDF15 proteins and JAM-A and blood pressure (BP). The GDF11/GDF15 ratio negatively correlated with BP level. In HTN-1 group, a negative relationship was found between the GDF15 level and the mean and pulse systolic pressure. In HTN-2 group, a negative relationship was found between CCL11 protein and pulse pressure, as well as the GDF15/CCL11 ratio and diastolic and positive correlation with the pulse pressure. In healthy subjects, no significant correlations were found between the studied proteins and cardiovascular functions, but GDF11/CCL11 ratio positively correlated with echocardiographic indices: the final systolic and impact volumes. In HTN-2 group, a positive relationship was found between the GDF11/GDF15 ratio and the minute volume, as well as GDF15/CCL11 and systolic shortening. The absolute values of hemodynamic indices (HI) in HTN-1 group were lower than in the control group, indicating a violation of the microcirculation with the trend towards the higher velocities.

In HTN-2 group, hemodynamic parameters were close to those in the control group. In healthy individuals, HTN-1 and HTN-2 groups, dozens correlations were found between the studied proteins, their ratios, and various hemodynamic and oscillatory indices. **Conclusions.** The levels of the “youth protein” GDF11 and the “aging proteins” GDF15, CCL11, JAM-A, as well as their ratios, exhibit positive and negative relationships with BP and cardiohemodynamic functions. At the same time, the effect of GDF11 and its predominance over CCL11, GDF15 and JAM-A is mostly adaptive.

Key words: GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, hypertension, blood pressure, cardiodynamics, hemodynamics, hemodynamic indices

For citation: Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, Smolyakov YN, Tsybikov NN. The effects of the “youth protein” GDF11 and “aging proteins” CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):527–539. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539

Введение

За последние годы установлено, что важнейшими факторами, оказывающими влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, служат так называемые «белки молодости и старости». К «белкам молодости» ряд исследователей [1–7] относят дифференцировочный фактор роста 11 (Growth differentiation factor 11 — GDF11), являющийся членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor- β — TGF- β). Под воздействием GDF11 у старых мышей ликвидировались явления возрастной кардиальной гипертрофии [1, 2]. Согласно данным А. Тито и соавторов (2019), GDF11 не только ассоциирован с поддержанием фенотипа молодости в различных тканях и органах человека, но, ингибируя течение воспалительных реакций, способствует омолаживанию кожи [6]. Оказалось, что у больных с поражениями сердечно-сосудистой системы и, в частности, при гипертонической болезни (ГБ) содержание GDF11 уменьшается [3, 8, 9].

К «белкам старости», в первую очередь, следует отнести хемокин CCL11 (эотаксин 1), концентрация которого с возрастом увеличивается [7, 10], приводя к дегенеративным изменениям в центральной нервной системе [10]. Чем выше содержание CCL11 в крови, тем раньше у лиц, предрасположенных к болезни Альцгеймера, проявляются первые признаки данной патологии [11]. CCL11 не только нарушает функции гиппокампа и способствует ухудшению кратковременной и долговременной памяти, но и приводит к развитию депрессии у пожилых людей [12]. Установлена прямая зависимость между уровнем CCL11 в плазме и степенью стеноза коронарных артерий. Более того, концентрация CCL11 в плазме отражает масштаб атеросклеротического повреждения коронарных артерий [13].

К белкам старости также следует отнести дифференцировочный фактор роста 15 (Growth differentiation factor 15 — GDF15), являющийся пре-

диктором смерти, независимо от причин, ее вызывающих [14, 15]. С возрастом и при болезни Альцгеймера содержание GDF15 повышается [16, 17]. Увеличение концентрации GDF15 отмечается у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, ишемической и неишемической индуцированной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инсульте и сахарном диабете 2-го типа [18, 19].

«Белком старости» можно назвать специфический маркер ГБ — адгезивную молекулу JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A), экспрессия которой в сосудистой стенке возрастает за несколько дней до гипертонического криза [4, 9, 20, 21].

Нашими исследованиями установлено [4, 21–24], что у женщин с ГБ, получающих антигипертензивную терапию, содержание белка GDF11 уменьшается, а концентрация белков GDF15, CCL11 и JAM-A возрастает. Если же женщины на протяжении 2–3 лет принимали курсы кинезитерапии, то уровень «белков молодости и старости» приближался к норме. Вместе с тем в литературе практически не содержится сведений, как влияют отдельные «белки молодости и старости», а также их сочетание на различные функции сердечно-сосудистой системы. Более того, оставалось неясным, как скажутся систематические занятия кинезитерапией на роли белков GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A и их сочетания на кардиодинамических функциях. Исходя из сказанного, мы решили изучить, какое значение принадлежит перечисленным белкам и их взаимосвязи между собой в регуляции кардиогемодинамических функций у женщин с ГБ, занимающихся и не занимающихся кинезитерапией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 102 женщины. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе

Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года и индексом массы тела (ИМТ) — $24,4 \pm 2,3$ кг/м². Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую группу (ГБ-1) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ года, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$ кг/м². Во вторую группу (ГБ-2) вошли 35 женщин в возрасте $56,7 \pm 4,1$ года, с ИМТ — $28,2 \pm 4,3$ кг/м², регулярно проходившие на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Кинезитерапия назначалась строго индивидуально, курс продолжался полтора месяца, упражнения осуществлялись с использованием линейки кардиотренажеров (беговая дорожка, велотренажер, эллипс), а также тренажеров блочно-рычаговой системы. Занятия проходили 3–4 раза в неделю и длились в зависимости от состояния пациента от одного до полутора часов. За это время расход энергии составлял от 200 до 300 КК.

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиограммы), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все женщины с ГБ получали антигипертензивную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии от 2013 года. В зависимости от поражения органов-мишеней и наличия коморбидной патологии применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные).

Критериями исключения из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая obstructивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и пече-

ночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ более 40,0 кг/м².

На момент исследования у 31 женщины с ГБ, получавшей антигипертензивную терапию (ГБ-1), был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 женщин показатели АД были выше нормы, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Двоим женщинам увеличена доза ИАПФ, троим пациенткам вместо монотерапии ИАПФ назначены фиксированные комбинации ИАПФ и АК, одной из пациенток к лечению ББ добавлен препарат группы БРА. В среднем АД в этой группе соответствовало уровню $135,0 \pm 11,6 / 79,0 \pm 9,2$ мм рт. ст. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-2), коррекция АД потребовалась 1 больной, а уровень АД составил в среднем $125,0 \pm 9,7 / 73,4 \pm 6,6$ мм рт. ст.

У женщин обеих групп методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание «белка молодости» GDF11 и «белков старости» GDF15, JAM-A и CCL11 с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате Chem Well (США). Кроме того, вычислялись коэффициенты, характеризующие отношение «белка молодости к белкам старости» R1 — GDF11/GDF15, R2 — GDF11/CCL11 и R3 — GDF11/JAM-A.

Всем женщинам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате Vivid-9 (General Electric, США) с определением комплекса параметров, включая конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО), минутный объем (МО) сердца, ударный объем (УО) левого желудочка, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолическое укорочение (СУ), фракцию выброса (ФВ).

Для изучения гемодинамики нами был использован датчик динамического рассеяния света (mDLS) и новый алгоритмический подход [28, 29], позволивший разработать методику разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками.

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа введен так называемый гемодинамический индекс — HI (Hemodynamic Index). HI определяется как интенсивность колебаний отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной скоростью сдвига. Различие между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) тесно связано с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). Низкочастотный (1–300 Гц) индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаи-

модействием, высокочастотная (3000–24000 Гц) область (Н13) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. Н12 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровотоки). Для оценки тенденций перераспределения кровотока между быстрыми и медленными процессами введены показатели разности (Н11, Н12, Н13) и их отношения (Н11/Н13).

Для каждого Н1 (Н11, Н12, Н13) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (ОНИ). Определены следующие ОНИ: 0,01–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (NEUR), 0,05–0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), 0,15–0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0,6–3 Гц — пульсовые толчки (PULSE).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.5 [30]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты

Нашими прежними исследованиями [3] установлено, что в контрольной группе (здоровые) имеется лишь тенденция, близкая к значимой, отрицательной взаимосвязи между содержанием «белка молодости» GDF11 и систолическим АД ($r = -0,366$, $p = 0,060$). В то же время адгезивная молекула JAM-A, являющаяся маркером ГБ [20, 31, 32], положительно связана с уровнем диастолического АД ($r = 0,471$, $p = 0,013$). Что касается «белков старости» GDF15 и CCL11, то они не оказывают влияния на исследуемые показатели АД. Представленные данные свидетельствуют о том, что наибольшее воздействие на АД оказывает молекула JAM-A, что согласуется со сведениями, имеющимися в литературе [20, 32, 33].

Нами показано, что соотношения GDF11/GDF15, GDF15/CCL11 и GDF15/JAM-A не проявляют влияния ни на один из показателей АД. Между тем соотношение GDF11/CCL11 отрицательно коррелирует с уровнем систолического ($r = -0,511$, $p = 0,006$) и среднего ($r = -0,482$, $p = 0,011$) АД. Соотношение GDF11/JAM-A отрицательно коррелирует с диастолическим ($r = -0,517$, $p = 0,006$) и средним

($r = -0,526$, $p = 0,005$) АД. В то же время соотношение CCL11/JAM-A отрицательно связано с диастолическим АД ($r = -0,393$, $p = 0,043$).

Выявленные сведения позволяют прийти к выводу, что у здоровых женщин «белок молодости» GDF11 сдерживает влияние «белков старости» CCL11 и JAM-A на уровень АД, предотвращая тем самым развитие артериальной гипертензии.

У больных ГБ-1 установлена отрицательная связь средней силы между белком GDF15 и уровнем систолического АД ($r = -0,515$, $p = 0,006$), среднего ($r = -0,407$, $p = 0,035$) и пульсового давления ($r = -0,462$, $p = 0,015$). Между тем в этой группе больных не обнаружены значимые взаимосвязи между соотношениями исследуемых нами белков и всеми подвидами АД.

В группе ГБ-2 не выявлено взаимосвязи между всеми исследуемыми белками и уровнем АД. Исключением является лишь отрицательная связь средней силы между «белком старости» CCL11 и уровнем пульсового давления ($r = -0,7$, $p = 0,0025$). Мы считаем, что в группе ГБ-2 влияние CCL11 на АД является неблагоприятным, так как с увеличением его концентрации возрастает величина систолического АД и проявляется тенденция к уменьшению пульсового давления.

Вместе с тем у женщин, больных ГБ-2, не обнаружено взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и GDF15/JAM-A и всеми подвидами АД, но выявлены существенные отрицательные связи между соотношением GDF15/CCL11 и уровнем диастолического АД ($r = -0,598$, $p = 0,003$) и положительные — с уровнем пульсового давления ($r = 0,6$, $p = 0,003$). Объяснение этого факта требует дополнительного изучения.

Нашими исследованиями [4, 22–24] установлено, что у женщин группы ГБ-1 увеличены УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о повышенной нагрузке на сердце. У женщин группы ГБ-2, регулярно занимающихся кинезитерапией, по сравнению со здоровыми, значимых отличий в деятельности сердца не обнаружено.

У здоровых людей не выявлено существенных взаимосвязей между исследуемыми белками и кардиодинамическими функциями. Исключение составляет положительная связь между содержанием «белка молодости» GDF11 и КСО ($r = 0,351$, $p = 0,016$).

У относительно здоровых женщин без ГБ между соотношением GDF11/GDF15, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A и исследуемыми тестами, характеризующими деятельность сердца, не выявлено значимых взаимосвязей. В то же время в этой группе имеются положительные взаимосвя-

зи между соотношением GDF11/CCL11 и КДО ($r = 0,742$, $p = 0,022$), КСО ($r = 0,665$, $p = 0,05$) и УО ($r = 0,683$, $p = 0,042$). Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что преобладание GDF11 над CCL11 обеспечивает адекватную кардиогемодинамику у относительно здоровых женщин, не имеющих клинических проявлений ГБ.

У женщин с ГБ-1 не установлены значимые взаимосвязи между всеми исследуемыми белками, а также их соотношениями и показателями эхокардиограммы. Можно лишь говорить о том, что имеется тенденция к отрицательной взаимосвязи между содержанием GDF15 и СУ ($r = -0,318$, $p = 0,093$) и положительной взаимосвязи между концентрацией JAM-АиКСО ($r = 0,366$, $p = 0,072$). Кроме того, выявлена положительная взаимосвязь средней силы между GDF11/GDF15 и МО ($r = 0,521$, $p = 0,013$), а также GDF15/CCL11 с ФВ ($r = -0,404$, $p = 0,041$) и СУ ($r = -0,421$, $p = 0,032$).

Таким образом, можно предположить, что повышение концентрации JAM-А приводит к снижению общей сократительной способности миокарда за счет снижения УО крови и увеличения КСО [4, 20].

Вместе с тем преобладание концентрации белка молодости GDF11 у женщин с ГБ-1 оказывает благоприятное влияние на кардиогемодинамику путем некоторого увеличения сердечного выброса. Однако при отсутствии каких-либо связей между УО сердца и взаимоотношением GDF11/GDF15 нельзя исключить тот факт, что увеличение сердечной сократимости у женщин с ГБ-1 обусловлено более высокими значениями частоты сердечных сокращений.

Между тем у больных ГБ-2 выявлены существенные отрицательные взаимосвязи между GDF15 и МО ($r = -0,445$, $p = 0,023$), ММЛЖ ($r = -0,46$, $p = 0,018$). Одновременно в группе ГБ-2 установлены отрицательные взаимосвязи между содержанием CCL11 и ММЛЖ ($r = -0,477$, $p = 0,016$) и наличием инфаркта миокарда ($r = -0,618$, $p = 0,001$). В то же время в группе ГБ-2 не установлены взаимосвязи между исследуемыми взаимоотношениями белков и кардиодинамическими функциями, за исключением отношения CCL11/JAM-А с СУ ($r = -0,506$, $p = 0,014$). Представленные данные могут говорить о том, что снижение GDF15 у женщин группы ГБ-2 благоприятно влияет на общую сократительную способность миокарда и кардиогемодинамические взаимоотношения в целом. При этом увеличение сердечного выброса обеспечивается за счет адекватного УО крови.

Нашими прежними исследованиями [22–24] выявлено, что у больных ГБ-1, по сравнению с группой здоровых, наблюдается уменьшение всех гемоди-

намических индексов Н11, Н12 и Н13), что свидетельствует о более низкой активности микроциркуляторных гемодинамических (скоростных) процессов. Кроме того, очевиден акцент этих различий на индексе Н11, характеризующем пристеночные процессы. Отмечаемое перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается данными расчета у каждого пациента показателя сдвига между индексами (Н1–Н3), которые в группе больных также указывают на меньшие значения. Кроме того, у пациенток ГБ-1 в области промежуточных осцилляций (Н12) установлены отклонения крайне медленных осцилляторных индексов MAYER_Н12, демонстрирующих процессы медленных колебаний кровотока, связанных с сокращением гладких мышц сосудов и регулируемых барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 секунд (ритм Майера). Не исключено также, что в их возникновении определенную роль играют автономные механизмы, осуществляемые гладкомышечными волокнами сосудов [34].

У женщин ГБ-2 в отличие от контроля обнаружено снижение индексов Н11, РН13, а также разница индексов Н11–Н13 и их соотношения Н11/Н13. Однако эти сдвиги выражены в меньшей степени, чем у пациенток ГБ-1. Значимых отличий в гемодинамических индексах между 1-й и 2-й группами выявлено не было.

Мы решили проследить, какие существуют взаимосвязи между исследуемыми белками и их соотношениями с гемодинамическими функциями у относительно здоровых женщин и больных групп ГБ-1 и ГБ-2.

Оказалось, что у здоровых женщин (табл. 1) не выявлено существенных взаимосвязей между «белком старости» CCL11 и исследуемыми показателями гемодинамики. В то же время обнаружена взаимосвязь «белков молодости» GDF11 и NEUR_Н13, а также GDF15 и RESP_Н13 и отрицательная вероятная взаимосвязь, приближающаяся к значимой, между GDF15 и РН11. Однако, наиболее выраженные взаимосвязи обнаружены между маркером ГБ JAM-А и РН13, Н11–Н13, Н11/Н13 и RESP_Н12.

Таким образом, у относительно здоровых женщин на состояние гемодинамики и на уровень АД основное влияние оказывает маркер ГБ, адгезивная молекула JAM-А. Следует также отметить, что «белок молодости» GDF11 способен усиливать осцилляторные NEUR_Н13, а «белок старости» GDF15 — RESP_Н13.

В то же время в контрольной группе (здоровые лица) установлены прямые взаимосвязи между отношением GDF11/GDF15 и показателями гемодинамики Н11/Н13, RESP_Н12, RESP_Н13,

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAM-A И ОТНОШЕНИЕМ БЕЛКОВ GDF11/CCL11, GDF11/GDF15, GDF15/JAM-A И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

	GDF15	JAM-A	GDF11/ GDF15	GDF11/ CCL11	GDF15/ JAM-A
RHI1	-0,320, p = 0,063	0,202, p = 0,37	0,311, p = 0,093	0,179, p = 0,34	-0,337, p = 0,070
RHI3	0,066, p = 0,73	-0,380, p = 0,048	0,031, p = 0,67	-0,095, p = 0,56	0,364, p = 0,048
HI1/HI3	-0,200, p = 0,28	0,435, p = 0,011	0,371, p = 0,034	0,047, p = 0,81	-0,42, p = 0,021
NEUR_HI1	-0,029, p = 0,88	0,096, p = 0,68	0,107, p = 0,14	0,24, p = 0,34	-0,46, p = 0,011
NEUR_HI2	-0,124, p = 0,52	0,201, p = 0,37	0,005, p = 0,95	-0,027, p = 0,95	-0,38, p = 0,037
NEUR_HI3	-0,116, p = 0,55	0,123, p = 0,60	0,104, p = 0,61	0,392, p = 0,036	-0,221, p = 0,24
RESP_HI2	-0,232, p = 0,21	0,436, p = 0,010	0,403, p = 0,027	0,325, p = 0,078	-0,43, p = 0,017
RESP_HI3	-0,339, p = 0,045	0,223, p = 0,32	0,523, p = 0,0028	0,022, p = 0,93	-0,45, p = 0,013
PULSE_HI1	0,090, p = 0,64	-0,310, p = 0,14	-0,21, p = 0,27	-0,32, p = 0,086	0,375, p = 0,040
PULSE_HI2	0,097, p = 0,62	-0,274, p = 0,20	-0,323, p = 0,074	-0,09, p = 0,65	0,48, p = 0,007
PULSE_HI3	0,192, p = 0,31	-0,218, p = 0,33	-0,386, p = 0,036	-0,135, p = 0,48	0,404, p = 0,003

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI3 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI2 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

RESP_HI3 и вероятные — с RHI1 (табл. 1). Кроме того, обнаружена прямая взаимосвязь между GDF11/CCL11 и NEUR_HI3, а также вероятные — с RESP_HI2 и PULSE_HI1.

Следует обратить внимание на то, что у относительно здоровых женщин соотношения GDF11/GDF15 и GDF11/CCL11 оказывают в основном влияние на осцилляторные индексы. Причем все они, за исключением влияния PULSE_HI1, носят прямой характер. В то же время особенно тесные связи выявляются в этой группе женщин между отношением GDF15/JAM-A и практически всеми гемодинамическими и осцилляторными индексами (за исключением NEUR_HI3). Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее сильное влияние на гемодинамику оказывает взаимосвязь между белком GDF15 и адгезивной молекулой JAM-A. Следует особо подчеркнуть, что отношения GDF11/GDF15 и GDF11/CCL11 проявляют по сравнению с отношением GDF15/JAM-A прямо противоположные влияния на одни и те же гемодинамические и осцилляторные индексы. Полученные данные вполне объяснимы, так как JAM-A у здоровых женщин наиболее тесно связана с гемодинамикой.

Данные о связи между исследуемыми белками «молодости и старости» у больных группы ГБ-1 представлены в таблице 2.

У женщин группы ГБ-1 (табл. 2) не выявлено существенных взаимосвязей между «белком молодости» GDF11, а также белком старости CCL11 и ге-

модинамическими функциями. В то же время между «белком старости» GDF15 существуют тесные положительные взаимосвязи с гемодинамическими индексами, HI2, RHI2, HI1-HI3 и вероятные (близкие к значимым) — с осцилляторным индексом MAYER_HI3 ($r = 0,369$, $p = 0,050$). Уровень адгезивной молекулы JAM-A отрицательно коррелирует с HI2 и RHI2, также отмечена отрицательная тенденция к взаимосвязи с HI1 и положительная — с NEUR_HI1.

Как видно из представленных данных, белки GDF15 и JAM-A оказывают на гемодинамические функции прямо противоположные влияния.

В группе ГБ-1 соотношение GDF11/GDF15 имеет прямую значимую взаимосвязь с осцилляторным индексом NEUR_HI2. Кроме того, существуют тесные связи между отношением GDF15/JAM-A и HI1, HI2, RHI2, RHI3, HI1-HI3, HI1/HI3 и PULSE_HI1.

Данные о взаимосвязях между «белками молодости и старости» и их взаимоотношениями с гемодинамическими функциями у больных группы ГБ-2 представлены в таблице 3.

Как показывают наши наблюдения, в группе женщин ГБ-2 «белок молодости» GDF11 не проявляет существенных связей с гемодинамическими и осцилляторными индексами. Между адгезивной молекулой JAM-A выявляются существенные отрицательные связи с индексами HI1 и HI2, а также вероятные — с HI3. Кроме того, JAM-A коррелирует с осцилляторным индексом RESP_HI1 и проявляет тенденцию к корреляции с RESP_HI2. Для «белка

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAM-A, СООТНОШЕНИЯМИ GDF11/GDF15, GDF15/JAM-A И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

	GDF15	JAM-A	GDF11/ GDF15	GDF15/ JAM-A
HI1	0,393, p = 0,038	-0,387, p = 0,062	-0,136, p = 0,56	0,481, p = 0,020
HI2	0,407, p = 0,032	-0,412, p = 0,045	-0,114, p = 0,62	0,477, p = 0,021
HI3	0,295, p = 0,13	-0,303, p = 0,15	0,08, p = 0,73	0,284, p = 0,190
RHI2	0,493, p = 0,008	-0,456, p = 0,025	-0,24, p = 0,3	0,492, p = 0,017
RHI3	-0,445, p = 0,018	0,332, p = 0,11	0,318, p = 0,16	-0,510, p = 0,013
HI1-HI3	0,376, p = 0,048	-0,353, p = 0,091	-0,283, p = 0,21	0,546, p = 0,007
HI1/HI3	0,327, p = 0,089	-0,197, p = 0,36	-0,3, p = 0,19	0,445, p = 0,033
NEUR_HI1	-0,15, p = 0,45	0,391, p = 0,059	0,278, p = 0,22	-0,441, p = 0,035
NEUR_HI2	-0,081, p = 0,68	0,174, p = 0,42	0,469, p = 0,032	-0,204, p = 0,350
MAYER_HI3	0,369, p = 0,053	-0,26, p = 0,22	-0,081, p = 0,73	0,246, p = 0,260
PULSE_HI1	0,203, p = 0,3	-0,364, p = 0,08	0,033, p = 0,89	0,563, p = 0,005

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI2 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI3 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); MAYER_HI1, MAYER_HI2, MAYER_HI3 — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (0,05–0,15 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

Таблица 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAMA, CCL11 И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ И ПРОХОДИВШИХ КУРСЫ КИНЕЗИТЕРАПИИ

	GDF15	JAM-A	CCL11
HI1	-0,296, p = 0,15	-0,466, p = 0,016	-0,529, p = 0,0078
HI2	-0,3, p = 0,15	-0,404, p = 0,041	-0,454, p = 0,026
HI3	-0,228, p = 0,27	-0,347, p = 0,083	-0,375, p = 0,071
RHI2	-0,345, p = 0,091	-0,271, p = 0,18	-0,366, p = 0,079
NEUR_HI1	-0,277, p = 0,18	0,185, p = 0,36	0,414, p = 0,044
NEUR_HI2	-0,493, p = 0,012	0,049, p = 0,81	0,277, p = 0,19
NEUR_HI3	-0,222, p = 0,29	0,115, p = 0,57	0,402, p = 0,050
MAYER_HI3	-0,402, p = 0,047	-0,044, p = 0,83	0,061, p = 0,78
RESP_HI1	0,144, p = 0,49	-0,449, p = 0,021	-0,163, p = 0,45
RESP_HI2	0,054, p = 0,8	-0,337, p = 0,093	-0,046, p = 0,83
PULSE_HI3	0,354, p = 0,083	0,064, p = 0,76	-0,125, p = 0,56

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI2 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI3 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); MAYER_HI1, MAYER_HI2, MAYER_HI3 — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (0,05–0,15 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

старости» GDF15 установлены отрицательные существенные связи с осцилляторными индексами NEUR_HI2 и MAYER_HI3.

Между «белком старости» CCL11 существуют тесные отрицательные связи с индексами HI1 и HI2,

а также положительные значимые — с осцилляторными индексами NEUR_HI1 и NEUR_HI3.

Следует обратить особое внимание на то, что в группе ГБ-2 не установлено взаимосвязи между соотношениями GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A,

GDF15/CCL11 и CCL11/JAM-A. У соотношения GDF11/GDF15 обнаруживается существенная связь лишь с *MAYER_H11* ($r = 0,477$, $p = 0,0330$), а у GDF15/JAM-A — с *RESP_H11* ($r = 0,417$, $p = 0,048$).

Обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что у относительно здоровых женщин (контроль) и у больных ГБ-1 и ГБ-2 на АД и течение кардиогемодинамических функций «белок молодости» GDF11 и исследуемые «белки старости» CCL11, GDF15, JAM-A, а также их сочетание могут оказывать как однонаправленное, так и прямо противоположное действие. Так, у здоровых женщин (контроль) воздействие на АД в основном оказывают белки GDF15 и JAM-A, а также соотношение GDF11/GDF15, GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A. Но если GDF15 и соотношение GDF11/GDF15, GDF11/JAM-A отрицательно коррелирует с АД, то JAM-A, CCL11 и соотношение GDF15/JAM-A проявляют прямо противоположное действие.

Мы считаем, что результаты большинства обнаруженных нами взаимосвязей целесообразны — чем больше уровень «белков старости» — JAM-A и CCL11, тем выше у здоровых женщин АД. Исключением из этого правила является выявленная нами отрицательная взаимосвязь между концентрацией белка GDF15 и величиной систолического АД. Вполне возможно, что эта реакция носит приспособительный характер и направлена на нормализацию АД [19].

В то же время полученные данные позволяют высказать предположение, что «белок молодости» GDF11 у здоровых женщин сдерживает способность «белков старости» повышать АД. Между тем повышение концентрации белков JAM-A и CCL11 является отрицательным фактором, оказывающим влияние на уровень АД, что, по всей видимости, должно способствовать возникновению ГБ. Об этом же свидетельствуют и данные литературы [4, 15, 27, 31, 32, 35].

У больных ГБ-1 проявляются отрицательные связи между содержанием «белков старости» GDF15 и JAM-A и различными видами АД. Вместе с тем, как свидетельствуют данные литературы [15, 27, 32, 36], а также результаты наших исследований [3, 4, 37], содержание этих белков у людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы повышено. С большой осторожностью можно предположить, что эти влияния носят опосредованный характер и направлены на нормализацию АД, что отчасти подкрепляется сведениями, приводимыми другими авторами [32].

В группе ГБ-2, где женщины на протяжении 2–3 лет регулярно проходили кинезитерапевтические процедуры, обнаружены отрицательные связи между хемокином CCL11, а также отношением GDF15/CCL11 и отдельными показателями АД. Невольно возникает предположение, что эти воздействия у больных ГБ-2 являются неблагоприятными, ибо наряду со способностью JAM-A повышать систолическое АД одновременно под воздействием CCL11 проявляется тенденция к уменьшению пульсового давления, что является дополнительной нагрузкой на сердце. Следует, однако, заметить, что под воздействием регулярной физической нагрузки у людей содержание JAM-A и CCL11 снижается [4, 21, 23, 38], благодаря чему ослабляется воздействие этого белка на уровень АД.

Необходимо отметить, что одним из самых важных назначений JAM-A является поддержание целостности эндотелиального слоя. В то же время при воспалении эндотелия, сопровождаемого эндотелиальной дисфункцией, что, в частности, наблюдается при ГБ и атеросклерозе, JAM-A приводит к релаксации апикальной поверхности эндотелиоцитов, привлекая туда лейкоциты, в том числе моноциты. При этом JAM-A «переходит» на апикальную поверхность, благодаря чему может вступать в контакт с различными лейкоцитами. Следовательно, важнейшей функцией JAM-A является регуляция течения воспалительных реакций, осуществляемых в результате взаимодействия между лейкоцитами и эндотелиальными клетками [33, 36]. Вполне возможно, что указанный механизм может играть опосредованную роль (возможно, в результате действия цитокинов) в нормализации кровяного давления при ГБ, что уже отмечалось нами ранее [4, 8].

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях нормы у здоровых женщин не имеется существенных связей между исследуемыми белками и состоянием сердечной мышцы. Исключение составляет лишь «белок молодости» GDF11, проявляющий положительную связь с КСО.

У женщин группы ГБ-1 на деятельность сердца в основном оказывает влияние «белок старости» GDF15. В то же время отрицательные воздействия GDF15 отчасти сдерживаются «белком молодости» GDF11, что соответствует сведениям, имеющимся в литературе [4, 5, 39].

При ГБ-2 основное отрицательное влияние на параметры деятельности сердца проявляет хемокин CCL11 и в меньшей степени GDF15.

Полученные нами данные подтверждаются экспериментами, проведенными С. Zhang и соавторами (2018), установившими, что GDF11 ослабляет вызванные ангиотензином II (ANG II) у мышей

повышение АД и гипертрофическую кардиомиопатию, а также экспрессию предсердного натрийуретического пептида ANP (atrial natriuretic peptide), мозгового натрийуретического пептида BNP (brain natriuretic peptide) и β -тяжелые цепи миозина МНС- β (beta myosin heavy chain), играющих существенную роль не только в регуляции АД, но и в регуляции сократительной деятельности сердца [7]. Эта реакция, согласно результатам исследования авторов, обусловлена подавлением функции хемокина CCL11, что совпадает с результатами наших исследований.

Мы хотим обратить внимание на то, что адгезивная молекула JAM-A, как и GDF11, сдерживает отрицательное влияние CCL11 на состояние кардиодинамики. Этот факт нуждается в дальнейшем тщательном изучении.

У здоровых женщин GDF11, как и GDF15, не проявляет влияния на состояние гемодинамики. В то же время GDF11 положительно связан с осцилляторным индексом NEUR_HI3, а GDF15 — отрицательно с RHI1 (связь вероятная) и RESP_HI3. Подобные взаимодействия вполне объяснимы, так как эти белки в основном оказывают прямо противоположное действие на состояние сердечно-сосудистой системы [3, 4, 18, 25]. В то же время основной маркер ГБ JAM-A у здоровых отрицательно связан с RHI3, характеризующий сдвиг в осевом кровотоке и положительно — с HI—HI3 и HI1/HI3, указывающие на увеличение сдвиговых характеристик между осевым и пристеночным потоками, что обусловлено воздействием JAM-A на состояние сосудистого тонуса [3, 4, 20], а также адгезивными свойствами данной молекулы [4, 33]. Вместе с тем положительная корреляция JAM-A с RESP_HI2 и PULSE_HI1 в настоящее время не поддается объяснению.

У женщин группы ГБ-1 между «белком старости» GDF15 существуют тесные положительные взаимосвязи с гемодинамическими индексами, HI2, RHI2, HI1—HI3, тогда как адгезивная молекула JAM-A отрицательно коррелирует с HI2 и RHI2, что отчасти может нивелировать сдвиги в гемодинамических процессах.

В группе ГБ-1 существуют тесные прямые связи между отношением GDF15/JAM-A и HI1, HI2, RHI2, HI1—HI3, HI1/HI3, PULSE_HI1 и отрицательные — с RHI3, что указывает на превалирование прямых или опосредованных воздействий на пристеночные и промежуточные сдвиги в кровотоке.

В группе женщин ГБ-2 выявлены существенные отрицательные связи JAM-A с индексами HI1 и HI2, а также вероятные — с HI3. Кроме того, JAM-A коррелирует с осцилляторным индексом RESP_HI1 и проявляет тенденцию к корреляции

с RESP_HI2. Хемокин CCL11 отрицательно связан с индексами HI1 и HI2, и положительно — с NEUR_HI1 и NEUR_HI3.

Если взаимосвязи JAM-A и сдвиги гемодинамических функций при ГБ-1 и ГБ-2 можно объяснить теми же закономерностями, что и у здоровых женщин, то этого нельзя сказать о «белке старости» GDF15.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что GDF15 не только способствует развитию атеросклероза, но и значительно отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний [4, 27]. Однако, как показывают наши наблюдения, GDF15 при ГБ-1 положительно коррелирует практически со всеми гемодинамическими индексами, что свидетельствует об усилении сдвига в пристеночном (эндотелиальном), осевом и промежуточных потоках. Более того, GDF15 «сдерживает» отрицательное влияние JAM-A на течение медленных (HI1) и промежуточных (HI2) межслоевых взаимодействий. Не исключено, что подобные взаимосвязи носят приспособительный характер, способствуя усилению кровотока за счет увеличения сократительной деятельности сердца. Высказанное предположение подтверждается исследованиями X. Wang и соавторов (2009), указывающих, что GDF15 является фактором, играющим важную регуляторную роль в процессе гипертрофии сердца [40]. В то же время гаплотип промотора, содержащий вариант -3148G и увеличивающий транскрипционную активность GDF15, связан с благоприятным ремоделированием левого желудочка при эссенциальной гипертензии у человека.

Следует отметить, что в настоящее время мы не в состоянии объяснить взаимосвязь отдельно изучаемых белков и их взаимоотношений с положительными и отрицательными взаимосвязями с осцилляторными индексами. Однако эти результаты неоднократно повторяются от эксперимента к эксперименту. Приведенные обстоятельства определяют необходимость продолжения изучения этого пока еще мало изученного явления.

Все представленные данные свидетельствуют о существенном влиянии «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на уровень АД и состояние кардиогемодинамики у здоровых женщин и больных ГБ, находящихся лишь на медикаментозной антигипертензивной терапии (ГБ-1) и проходящих наряду с медикаментозным лечением регулярные курсы кинезитерапии на протяжении 2–3 лет (ГБ-2). Следует, однако, заметить, что у женщин группы ГБ-2, наряду с более выраженной нормализацией АД и кардиогемодинамических функций [3, 4, 23], связи между исследу-

дугами белками и их соотношениями с уровнем АД и кардиогемодинамикой зачастую приближаются к таковым в контрольной группе. Подобные воздействия для больных ГБ следует расценивать как благоприятные, направленные на нормализацию АД и кардиогемодинамических функций. Полученные нами сведения косвенно подтверждаются результатами исследования других авторов [41, 42], показавших, что физическая нагрузка благотворно влияет на реологические свойства крови, способствуя улучшению деятельности сердечно-сосудистой системы. Более того, исследованиями Е. Prestgaard и соавторов (2019) установлено, что у лиц, регулярно проходящих кинезитерапевтические процедуры, значительно уменьшаются шансы возникновения ишемического инсульта в пожилом и старческом возрасте [43].

В заключение следует отметить, что не только исследуемые нами «белки молодости и старости» способны оказывать воздействие на кардиогемодинамические функции, но и, в свою очередь, содержание изучаемых белков может изменяться под воздействием тех сдвигов, которые наблюдаются у здоровых и больных ГБ в деятельности сердечно-сосудистой системы. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты наших исследований, говорящие о том, что систематические курсы кинезитерапии наряду с нормализацией деятельности сердечно-сосудистой системы приводят к увеличению уровня «белка молодости» GDF11 и снижению концентрации «белков старости» CCL11, GDF15 и адгезивной молекулы JAM-A. Вместе с тем в изучаемой проблеме многое остается неясным и требует дальнейших тщательных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013; 153(4):828–839. doi:10.1016/j.cell.2013.04.015
- Castellano JM. Blood-based therapies to combat aging. *Gerontology*. 2019;65(1):84–89. doi:10.1159/000492573
- Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С. Значение «белка молодости» — GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. *Патол. физиол и экспер. терап.* 2018;2:46–52. doi:10.25557/0031-2991.2018.02.46-52 [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Smolyakov YN, Guseva ES. The value of “youth protein” — GDF11 and “proteins of old age” — GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of

blood pressure in healthy and hypertensive women. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;2:46–52. doi:10.25557/0031-2991.2018.02.46-52. In Russian].

- Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Давыдов С. О., Степанов А. В. Белки молодости и старости. Белки — маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. *Palmarium, academic publishing*. 2017. 285 с. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Davydov SO, Stepanov AV. The proteins of youth and old age. The proteins are the markers of cellular aging and predictors of life expectancy. *Palmarium, academic publishing*. 2017. 285 p. In Russian].

- Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. GDF11 Protein as a Geroprotector. *Biology Bulletin Reviews*. 2016;6(2):141–148. doi:10.1134/S207908641602002X

- Tito A, Barbulova A, Zappelli C, Leone M, Ruvo M, Mercurio FA et al. The growth differentiation factor 11 is involved in skin fibroblast ageing and is induced by a preparation of peptides and sugars derived from plant cell cultures. *Mol Biotechnol*. 2019;61(3):209–220. doi:10.1007/s12033-019-00154-w

- Zhang C, Wang Y, Ge Z, Lin J, Liu J, Yuan X et al. GDF11 attenuated ANG II-induced hypertrophic cardiomyopathy and expression of ANP, BNP and beta-MHC through down-regulating CCL11 in mice. *Curr Mol Med*. 2018;18(10):661–671. doi:10.2174/1566524019666190204112753

- Кузник Б. И., Давыдов С. О., Гусева Е. С., Степанов А. В., Смоляков Ю. Н., Цыбиков Н. Н. и др. Взаимоотношение отдельных популяций лейкоцитов и деятельность сердечно-сосудистой системы у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017;14(4):32–37. doi:10.26442/2075-082X_14.4.32-37 [Kuznik BI, Davydov SO, Guseva ES, Stepanov AV, Smolyakov YN, Tsybikov NN et al. The relationship of individual leukocyte populations and the activity of the cardiovascular system in women suffering from hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2017;14(4):32–37. doi:10.26442/2075-082X_14.4.32-37. In Russian].

- Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Гусева Е. С., Смоляков Ю. Н., Файн И. В. Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302 [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Guseva ES, Smolyakov YN, Fayn IV. Adhesive JAM-A molecule and pathogenetic mechanisms of hypertension formation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302. In Russian].

- Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;477(7362):90–94. doi:10.1038/nature10357

- Lalli MA, Bettcher BM, Arcila ML. Whole-genome sequencing suggests a chemokine gene cluster that modifies age at onset in familial Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1294–1300. doi:10.1038/mp.2015.131

- Stuart MJ, Singhal G, Baune BT. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:357. doi:10.3389/fncel.2015.00357

- Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A, Minoretti P, Buzzi MP, Bertona M et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):140–145. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.002

- Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010;9(6):1057–1064. doi:10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x

15. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740
16. Maetzler W, Deleersnijder W, Hanssens V, Bernard A, Brockmann K, Marquetand J et al. GDF15/MIC1 and MMP9 Cerebrospinal Fluid Levels in Parkinson's Disease and Lewy Body Dementia. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149349. doi:10.1371/journal.pone.0149349
17. Jiang J, Wen W, Sachdev PS. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(2):181–186. doi:10.1097/YCO.0000000000000225
18. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(1Suppl1):S154-S157. doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.016
19. Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):1–14. doi.org/10.1161/JAHA.112.002550
20. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, Liu B, Hewinson J, Toward M et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):552–560. doi:10.1093/cvr/cvs273
21. Давыдов С. О., Степанов А. В., Кузник Б. И., Гусева Е. С. Влияние кинезитерапии на уровень адгезивной молекулы jam-a у больных гипертонической болезнью. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;5:33–37. [Davydov SO, Stepanov AV, Kuznik BI, Guseva ES. The effect of kinesitherapy on the level of the jam-a adhesive molecule in patients with essential hypertension. *Vestnik Vosstanovitel'noj Meditsiny = Bulletin of Restorative Medicine*. 2017;5:33–37. In Russian].
22. Гусева Е. С., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Файн И. В. и др. Роль дифференцировочного фактора роста 11 (GDF11) в регуляции липидного обмена и кардиогемодинамических функций у больных гипертонической болезнью при умеренной физической нагрузке. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4:93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98 [Guseva ES, Davydov SO, Kuznik BI, Smolyakov YN, Stepanov AV, Fayn IV et al. The role of differentiation growth factor 11 (GDF11) in the regulation of lipid metabolism and cardiohemodynamic functions in patients with essential hypertension and moderate exercise. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;4:93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98. In Russian].
23. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Гусева Е. С., Файн И. В. и др. Роль белков «молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018;31(3):362–367. [Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, Stepanov AV, Guseva ES, Fayn IV et al. The role of proteins “youth and old age” in the pathogenesis of hypertension. *Successes of Gerontology*. 2018;31(3):362–367. In Russian].
24. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Ройтман Е. В., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С., Степанов А. С. и др. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Врач*. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01 [Kuznik BI, Davydov SO, Roytman EV, Smolyakov YN, Guseva ES, Stepanov AS et al. Protein GDF15 and the state of cardiohemodynamic functions in women with hypertension. *Vrach = Doctor*. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01. In Russian].
25. Ahn ST, Suh SI, Moon H, Hyun C. Evaluation of growth differentiation factor 11 (GDF11) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency. *Can J Vet Res*. 2016;80(1):90–92.
26. Roy-O'Reilly M, Ritzel RM, Conway SE, Staffi, Fortunato G, McCullough LD. CCL11 (Eotaxin-1) levels predict long-term functional outcomes in patients following ischemic stroke. *Transl Stroke Res*. 2017;8(6):578–84. doi:10.1007/s12975-017-0545-3
27. Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE (–/–) mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(6):499–505. doi:10.1016/j.carpath.2012.02.003
28. Fine I, Kuznik B, Kaminsky A et al. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):087002–1. doi:10.1117/1.JBO.17.8.087002
29. Fine I, Kaminsky AV, Kuznik BI, Kustovsjsya EM, Maximova OG, Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII*, edited by Valery V. Tuchin. SPIE Press. 2016;9707:970705. doi:10.1117/12.2212866
30. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Electronic resource] Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 23 January 2019).
31. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Колчина Н. В., Куканова Е. О., Хавинсон В. Х. Семейство молекул JAM и их роль в регуляции физиологических и патологических процессов. *Успехи физиологических наук*. 2016;47(4):76–98. [Kuznik BI, Linkova NS, Kolchina NV, Kukanova EO, Khavinson VKh. The family of JAM molecules and their role in the regulation of physiological and pathological processes. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes Fiziol. Sciences*. 2016;47(4):76–98. In Russian].
32. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):500–505. doi.org/10.1038/ajh.2009.23
33. Schmitt MM, Fraemohs L, Hackeng TM, Weber C, Koenen RR. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):254–264. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.014
34. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovascular Research*. 2006;(70)1:12–21. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.008
35. Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Линькова Н. С., Козина Л. С., Салль Т. С. «Белок старости» CC11, «белок молодости» GDF11 и их роль в возрастной патологии. *Успехи геронтологии*. 2016;29(5):722–31. [Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA, Linkova NS, Kozina LS, Sall TS. “Protein of old age” CC11, “protein of youth” GDF11 and their role in age-related pathology. *Uspekhi Gerontologii = Successes of Gerontology*. 2016;29(5):722–731. In Russian].
36. Schmitt MM, Megens RT, Zerneck A, Bidzhekov K, van den Akker NM, Rademakers T et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129(1):66–76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004149
37. Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. Peptides and CCL11 and HMGB1 as molecular markers of aging: literature review and own data. *Adv Gerontol*. 2015;5(3):133–140. doi:10.1134/S2079057015030078
38. Cho SY, Roh HT. Effects of aerobic exercise training on peripheral brain-derived neurotrophic factor and eotaxin-1 levels in obese young men. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(4):1355–1358.

39. Brack AS. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors! *EMBO J.* 2013;32(16):2189–2190. doi:10.1038/emboj.2013.162

40. Wang X, Yang X, Sun K, Chen J, Song X, Wang H et al. The haplotype of the growth-differentiation factor 15 gene is associated with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Sci.* 2009;118(2):137–145. doi: 10.1042/CS20080637

41. Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4:23–28. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-23-28 [Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Features of blood pressure profile and heart rate variability in patients with arterial hypertension, depending on the level of physical activity and psycho-emotional stress. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2017;4:23–28. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-23-28 In Russian].

42. Ройтман Е. В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003;3:13–27. [Roitman E. V. Clinical hemorheology. Tromboz, Gemostaz i Reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2003;3:13–27. In Russian].

43. Prestgaard E, Mariampillai J, Engeseth K, Erikssen J, Bodegård J, Liestøl K et al. Change in cardiorespiratory fitness and risk of stroke and death. *Stroke.* 2019;50(1):155–161. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021798

Информация об авторах

Кузник Борис Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Гусева Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Давыдов Сергей Олегович — доктор медицинских наук, генеральный директор Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Смоляков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Цыбиков Намжил Нанзатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Author information

Boris I. Kuznik, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy;

Ekaterina S. Guseva, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Expert and Organizational-Methodical Work, Innovation Clinic “Academy of Health”;

Sergey O. Davydov, MD, PhD, DSc, General Director, Innovation Clinic “Academy of Health”;

Yuri N. Smolyakov, MD, PhD, Head, Department of Medical Physics and Informatics, Chita State Medical Academy;

Namzhil N. Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy.