

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.2:616.12-008.331.1

Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни

Б. И. Кузник¹, С. О. Давыдов¹, А. В. Степанов¹,
Е. С. Гусева², Ю. Н. Смоляков¹, И. В. Файн³

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

³ Элфи-Тек Лтд, Реховот, Израиль

Контактная информация:

Степанов Александр Валентинович,
ФГБОУ ВО Читинская ГМА
Минздрава России,
ул. Горького, д. 39 а, Чита,
Россия, 672000.
E-mail: avster@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
05.06.17 и принята к печати 23.11.17.

Резюме

За последние годы показано, что важная роль в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) принадлежит адгезивной молекуле JAM-A. Нашими исследованиями установлено, что у женщин с ГБ содержание JAM-A значительно возрастает. Одновременно у больных женщин в крови возрастает содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, увеличивается атерогенный индекс, уменьшается концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, что свидетельствует о повышенном риске возникновения атеросклероза и преждевременном старении. С помощью анализа спеклов установлено, что при ГБ у женщин значительно изменяются гемодинамические индексы. Выявлены прямые и обратные связи между содержанием JAM-A, уровнем артериального давления, отдельными показателями липидного обмена и гемодинамическими индексами, как у здоровых, так и у страдающих ГБ женщин. Представленные данные свидетельствуют о важном значении JAM-A в патогенезе ГБ.

Ключевые слова: JAM-A, гипертоническая болезнь, артериальное давление, липидный спектр, прогестерон, эстроген, пролактин, гемодинамические индексы

Для цитирования: 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

The junctional adhesion molecule-A (JAM-A) and pathogenetic mechanisms of essential hypertension

B. I. Kuznik¹, S. O. Davydov¹, A. V. Stepanov¹,
E. S. Guseva², Y. N. Smolyakov¹, I. V. Fine³

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² Innovative Clinic "Health Academy", Chita, Russia

³ Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel

Corresponding author:

Alexander V. Stepanov,
Chita State Medical Academy,
39A Gorky street, Chita, 672000 Russia.
E-mail: avster@rambler.ru

Received 5 June 2017;
accepted 23 November 2017.

Abstract

Recent studies demonstrated an important role of the junctional adhesion molecule-A (JAM-A) in the pathogenesis of essential hypertension. Our studies showed higher content of JAM-A in women with essential hypertension. Also hypertensive women have higher levels of very low-density lipoprotein (VLDL), higher atherogenic index and lower concentrations of estrogen, progesterone and prolactin, indicating an increased risk of atherosclerosis and premature aging. By the laser speckle showed that the hemodynamic indices considerably change in essential hypertension. The levels of JAM-A correlate with blood pressure, lipids and hemodynamic indices, both in healthy subjects and in women with essential hypertension. The data demonstrate the importance of JAM-A in the pathogenesis of essential hypertension.

Key words: JAM-A, essential hypertension, blood pressure, lipid profile, progesterone, estrogen, prolactin, hemodynamic indices

For citation: Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Guseva ES, Smolyakov YN, Fine IV. The junctional adhesion molecule-A (JAM-A) and pathogenetic mechanisms of essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302

Введение

Патогенез гипертонической болезни (ГБ) к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Подлинно известно, что в основе развития гипертонии заложен стойкий дисбаланс между прессорными и депрессорными факторами гемодинамической и нейрогуморальной регуляцией артериального давления (АД) [1, 2]. Основными параметрами, влияющими на уровень АД, являются сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов. В регуляции этих параметров принимают участие симпатoadренальная и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС), вазопрессин, оксид азота, простагландины, эндотелин и многие другие нейрогуморальные факторы [3–5]. Вместе с тем за последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что в патогенезе артериаль-

ной гипертонии и гипертонических кризов значительную роль играет адгезивная молекула JAM-A (Junctional adhesion molecules A).

Установлено, что в плазме пациентов с артериальной гипертонией уровень JAM-A значительно выше, чем у субъектов с нормальным АД [6]. Более того, у больных с артериальной гипертонией по сравнению с людьми, у которых АД находилось в норме, в подкожной вене нижней конечности увеличена концентрация мРНК (митохондриальной рибонуклеиновой кислоты) JAM-A. Предполагается, что определение JAM-A может играть существенную роль в механизме развития ГБ, а повышение концентрации этой молекулы должно явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития артериальной гипертонии и гипертонических кризов [7, 8].

Вместе с тем до сих пор остается неизученным вопрос, на какие патогенетические звенья ГБ оказывает воздействие адгезивная молекула JAM-A. Окончательно не выяснен вопрос, существуют ли связи между концентрацией JAM-A, уровнем АД и гемодинамическими показателями у здоровых женщин и лиц с ГБ. Этой проблеме и посвящено наше исследование.

Материалы и методы

Наши наблюдения проведены на 37 женщинах с артериальной гипертензией II стадии, имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст обследуемых составил $57,8 \pm 5,7$ года.

Основной диагноз эссенциальной гипертензии женщинам был выставлен по наличию признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий, сопровождаемых стабильным повышением АД.

Исключением из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, сопровождаемые повышением АД, а также врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела более $40,0 \text{ кг/м}^2$.

Все больные женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, а также фиксированные и оптимальные нефиксированные комбинации указанных антигипертензивных средств. Кроме того, преимущественно большинству женщин были назначены статины. На момент исследования у 60 % из них был достигнут целевой уровень АД, у 40 % — показатели АД соответствовали I-й степени артериальной гипертензии, что потребовало дополнительной коррекции доз назначенных препаратов. Группу контроля составили 30 относительно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и массе тела.

Кровь для исследования всех изучаемых показателей забиралась утром натощак. Содержание

JAM-A выявлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp. (США) на аппарате Chem Well (США).

Содержание женских половых гормонов — эстрогена и прогестерона, а также пролактина определялось методом ИФА на аппарате Advia Centaur, Siemens (Германия) с реактивами фирмы DPC (Германия).

У всех без исключения женщин регистрировалась эхокардиограмма и определялся липидный спектр. На биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Германия) с использованием реактивов Siemens (Германия) определяли общий холестерин (ОХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Индекс атерогенности устанавливался аппаратом автоматически.

Одной из задач наших исследований явилось изучение взаимосвязи между содержанием JAM-A и колебаниями кровотока у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. Используя новый вид датчика (mDLS) и новый алгоритмический подход, мы [9] разработали методику для разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками.

Миниатюрный датчик динамического рассеяния света (mDLS от Elfi-Tech) позволяет измерять спекл-сигналы лазера, инициированные кожным кровотоком. Датчик состоит из близко расположенных излучателей между двумя фотоприемниками и устройством сбора данных. Небольшое расстояние между детекторами и источником позволяет подавлять эффект многократного отражения света. Детектируются только фотоны, которые были непосредственно отражены от эритроцитов. Многократная фиксация лазерных пятен (спеклов) формирует спекловую статистику.

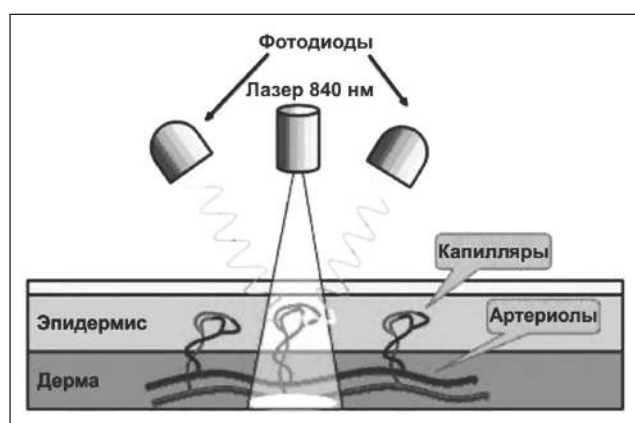
Относительное движение эритроцитов в сосудах определяется скоростным профилем межслойного движения крови. Реологический термин «скорость сдвига» является почти синонимом градиента скорости. Скорость сдвига определяется диаметром сосуда. Высокая скорость сдвига достигается при быстром кровотоке и малом диаметре сосуда. Низкая скорость сдвига присутствует при низкой скорости потока в крупных сосудах. Для небольших артериол (15–60 микрон) колебание скорости между систолической и диастолической фазами — от 1,5 до 2,5 мм/с (средняя скорость составляет около 10 мм/сек). Скорость сдвига для малых артериол соответствует от 400 (1/сек) до 1400 (1/сек). Для капилляров от 5–10 микрон, где средняя скорость

равняется приблизительно 0,2 мм/сек, она может находиться в диапазоне от 50 до 100 (1/с). Измеряемый сигнал может быть выражен в терминах динамического рассеяния света (DLS). Этот формализм рассматривает относительное движение рассеивателей в качестве основного источника динамики лазерных пятен.

Следовательно, применяемый нами метод подразумевает исследование ламинарных течений в сосудах разного диаметра. Основным критерием данного метода является скорость межслоевого сдвига (shear rate) и ее сочетание с вязкостью (shear stress). Динамика данного показателя определяется калибром сосуда, скоростью движения крови в центре сосуда, ее вязкостью и другими процессами, протекающими в сосудистом русле (в том числе и пристеночными).

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа мы ввели так называемый гемодинамический индекс — НІ. Зависимость НІ от скорости сдвига интерпретируется путем сопоставления каждой полосы частот этого теста. Различия между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) тесно связаны с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). НІ, связанные с очень низким диапазоном частот (НІ1), определяют пристеночное взаимодействие с эритроцитами, высокочастотная область (НІ3) характеризует в основном быстрый поток в центре сосуда. НІ2 ассоциирован преимущественно с прекапиллярным и капиллярным кровотоком (рис. 1).

Рисунок 1. Схема измерения параметров микроциркуляции



Примечание: Относительные индексы RH11, RH12, RH13 обозначают нормированный вклад каждой компоненты в общие динамические процессы. $RH11 = H11 / (H11 + H12 + H13)$. $RH12 = H12 / (H11 + H12 + H13)$. $RH13 = H13 / (H11 + H12 + H13)$.

Для каждого НІ (НІ1–НІ3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (ОНИ).

Определены следующие ОНИ: 0,005–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (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).

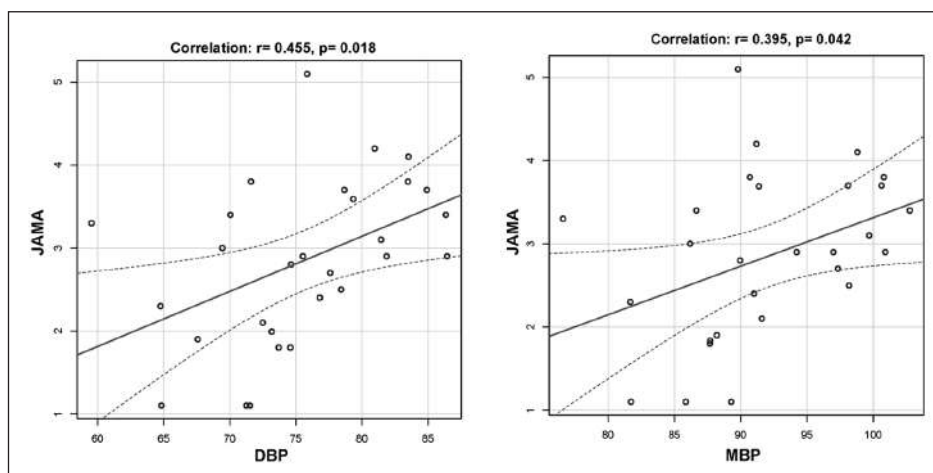
Статистическая обработка выполнена с помощью языка R [10]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (М) и стандартные отклонения (SD). Для оценки связей между JAM-A и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий показателей в группах использовался ранговый критерий Вилкоксона (Манна–Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что у женщин с ГБ значительно повышается содержание адгезивной молекулы JAM-A. Если в контроле концентрация JAM-A соответствовала $2,2 \pm 0,4$ пкг/мл, то у больных — $3,5 \pm 0,3$ пкг/мл ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты получены другими исследователями. Так, у крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией обнаружено повышенное содержание JAM-A в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердца, печени, почек и селезенки [8]. Более того, повышенная экспрессия JAM-A в сосудах крыс и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии: 2К-1С и при центральном или периферическом введении ангиотензина II. Повышенная регуляция JAM-A в обеих этих моделях не является вторичной по отношению к артериальной гипертензии, ибо уровень адгезивной молекулы всегда возрастает еще до значительного повышения максимального АД. Кроме того, в модели 2К-1С, если только высокая концентрация белка JAM-A сохранялась в пределах 3 недель, то он в дальнейшем, несмотря на драматическое увеличение АД между 3 и 6 неделями, практически не изменялся. Точно так же у крыс, которым ежедневно вводили по 50 нг/кг/мин ангиотензина II, экспрессия JAM-A увеличилась на 5-е сутки, тогда как АД стало незначительно отличаться от контроля лишь к 10-му дню [7].

Мы решили изучить, существуют ли корреляционные отношения между содержанием JAM-A и уровнем систолического, диастолического и среднего АД (рис. 2). Наши наблюдения показали, что у здоровых женщин существуют по-

Рисунок 2. Взаимосвязь между содержанием JAM-A и уровнем диастолического (DBP) и среднего артериального давления (MBP)

ложительные взаимосвязи средней силы между концентрацией JAM-A и уровнем диастолического и среднего АД. Вместе с тем у больных эссенциальной гипертензией выявить подобной зависимости не удалось.

Полученные нами данные находят частичное подтверждение в работах других исследователей. Так, было показано, что существует тесная прямая корреляция между содержанием sF11R (секреторный рецептор к молекуле JAM-A) и уровнем систолического и диастолического давления. При использовании блокаторов РААС такая связь не проявляется [6]. Не исключено, что в наших исследованиях отсутствие взаимосвязей между содержанием JAM-A и уровнем АД у больных ГБ объясняется приемом ими блокаторов РААС. В то же время полученные нами факты могут найти и другое объяснение. Известно, что значительное повышение содержания JAM-A происходит за несколько дней до возникновения гипертонического криза, а в дальнейшем после его ликвидации снижается и даже может приходить к норме [7]. В наших наблюдениях у всех больных отмечались стабильные показатели

АД. Их различия у разных больных были незначительны, что и могло отразиться на результатах корреляционного анализа. Однако решение этого вопроса требует проведения дальнейших исследований на более разнородной группе больных.

В следующей серии наших исследований мы сравнили показатели липидного спектра у здоровых лиц и женщин с артериальной гипертензией.

Как и следовало ожидать, у женщин с ГБ (табл. 1) увеличено содержание ОХС, ТГ, ЛПОНП и повышен атерогенный индекс.

У здоровых женщин выявлены отрицательные связи между содержанием JAM-A, ОХС ($r = -0,629$) и ЛПНП ($r = -0,442$). У женщин с ГБ наблюдалась иная картина: обнаружены отрицательные связи между JAM-A и содержанием ТГ ($r = -0,316$) и ЛПОНП ($r = -0,261$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что не только высокое содержание JAM-A опасно для организма, но и низкий его уровень может приводить к патологии. В частности, установлено, что значительный дефицит JAM-A в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и таким образом

Таблица 1

**ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН
И ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Показатель	Здоровые люди	Больные ГБ
ОХС, ммоль/л	$4,91 \pm 0,16$	$5,56 \pm 0,18^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,97 \pm 0,03$	$1,76 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л	$1,14 \pm 0,15$	$1,89 \pm 0,23^*$
ЛПНП, ммоль/л	$3,41 \pm 0,18$	$3,73 \pm 0,19$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,39 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03^*$
ИА, усл. ед.	$2,95 \pm 0,17$	$3,40 \pm 0,21^*$

Примечание: ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ГБ — гипертоническая болезнь; ИА — индекс атерогенности; * — значимость различий между показателями $p < 0,05$.

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ
У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Исследуемый показатель	Здоровые люди	Больные ГБ
Эстрадиол, пг/мл	93,3 ± 12,5	20,2 ± 1,2*
Прогестерон, нг/мл	0,91 ± 0,35	0,38 ± 0,06*
Пролактин, нг/мл	10,6 ± 1,3	7,3 ± 0,4*

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; * — значимость различий между группами $p < 0,05$.

Таблица 3

**МАТРИЦА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ ИНДЕКСОВ
У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (M ± SD)**

Гемодинамический индекс	Здоровые люди	Больные ГБ
HI1	274,8 ± 58,1	214,9 ± 80,7, $p = 0,005$
HI2	368,3 ± 107,9	289,5 ± 131,7, $p = 0,044$
HI3	208,1 ± 43,8	175,8 ± 48,1, $p = 0,036$
RHI1	0,325 ± 0,018	0,317 ± 0,033, $p = 0,247$
RHI2	0,429 ± 0,023	0,408 ± 0,052, $p = 0,399$
RHI3	0,246 ± 0,019	0,274 ± 0,051, $p = 0,046$
HI1-HI3	66,7 ± 28,2	39,02 ± 45,6, $p = 0,007$
HI1/HI3	1,33 ± 0,14	1,20 ± 0,26, $p = 0,047$
MAYER_HI2	0,083 ± 0,026	0,070 ± 0,020, $p = 0,036$

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь.

увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений [8].

В следующей серии исследований нами было изучено содержание половых гормонов у здоровых женщин и больных ГБ (табл. 2).

Установлено, что у больных женщин наблюдается уменьшение содержания всех трех гормонов — эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Известно, что между уровнем пролактина и состоянием сердечно-сосудистой системы имеются довольно сложные взаимоотношения. Установлено, что при гиперпролактинемии осложняется течение сердечно-сосудистых заболеваний, возникает эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая инфарктами миокарда, повышается АД, нередко возникают тромбозы и даже состояние, напоминающее тромбоз [11–13]. Не исключено, что снижение уровня пролактина при ГБ может быть защитной реакцией, препятствующей возникновению высокой гипертонии.

Большинство исследований свидетельствует о том, что эстроген является одним из факторов, снижающих риск развития ГБ. Доказано, что эстроген модулирует функции РААС и благотворно влияет на сердечно-сосудистую функцию посредством действий не только на почки, сердце и сосудистую систему, но и на центральную нервную систему,

и играет важную защитную роль в отношении профилактики развития ГБ [14–17]. Более того, у женщин репродуктивного возраста вероятность и риск развития ГБ возрастают при эстрогеновой недостаточности, что приводит к снижению содержания окиси азота, в то время как артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе может развиваться из-за недостатка половых гормонов [18].

Показано, что введение прогестерона в эксперименте и клинике приводит к снижению АД при эклампсии, а также гипертонии беременных [19], что в значительной степени связано с подавлением функции РААС [20].

С учетом представленных позиций становится ясно, что снижение уровня эстрогена и прогестерона у женщин в менопаузе является фактором, усугубляющим развитие ГБ.

Нами не выявлено значимых взаимосвязей между содержанием ЛАМ-А и уровнем половых гормонов. Полученные данные могут быть объяснены тем, что в нашей работе наблюдения проведены на однородных группах здоровых лиц и больных женщинах, возраст которых варьировал в небольших пределах.

В следующей серии наблюдений мы решили проследить, как изменяется характер гемодинамических индексов у женщин с ГБ (табл. 3).

Абсолютные показатели гемодинамических индексов оказались значимо меньше в группе пациентов с ГБ, то есть наблюдается общее снижение микроциркуляторной динамики (уменьшение гемодинамических индексов НН1 — медленная, НН2 — средняя и НН3 — высокая скорость сдвига). Для нормированной оценки состояния микроциркуляторного русла нами использован коэффициент НН1/НН3 (рассчитываемый у каждого испытуемого), свидетельствующий о преобладании у больных ГБ медленной компоненты. Следует отметить, что при ГБ в области промежуточных осцилляций (НН2) выявляются значимые отклонения осцилляторных индексов *MAYER_HN2*, отражающих очень медленные колебания кровотока, регулируемые барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 секунд (ритм Майера). К сожалению, клиническая значимость этого процесса до сих пор мало исследована [21].

Мы считаем, что полученные нами данные вполне объяснимы. По современным представлениям, ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Известно, что ГБ сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией, в свою очередь сопровождаемой одновременно нарушениями деятельности сердца [22–25]. В то же время не подлежит сомнению, что эндотелиоциты, обладая механосенсорами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие самых различных раздражителей. Между тем движение крови в артериальных сосудах создает напряжение сдвига, прямо пропорциональное объемной скорости кровотока и показателям вязкости крови, а при изменениях давления в сосуде и нарушениях напряжения сдвига эндотелий стремится обеспечить стабильную гемодинамику за счет регулирования процессов вазоконстрикции и вазодилатации [26, 27]. При этом происходит структурно-функциональная перестройка сосудистой стенки: реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Подобная перестройка эндотелия с нарушениями его функций является одним из ключевых факторов патогенетических механизмов развития ГБ. Утолщение стенки артерий ведет к сужению просвета сосудов и, соответственно, к повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тоне гладкой мускулатуры сосудистого русла. Разумеется, все перечисленные сдвиги не могут не отразиться на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Напомним, что в сосудистом русле (за исключением микроциркуляторного) эритроциты человека и млекопитающих перемещаются в плазме крови

не хаотично, а в постоянном вращательном движении, совершая вокруг своей оси до 90 об/сек. В соответствии же с законами гидродинамики эритроцит располагается в капилляре вдоль его оси. При этом его вращение прекращается, но возникает деформация, благодаря чему увеличивается площадь поверхности эритроцита, а также происходит перемещение цитоплазмы, что чрезвычайно важно не только для поддержания оптимальной диффузии газов — O_2 и CO_2 , но и для стабильности кровотока. При ГБ вязкость крови возрастает, что не только отражается на процессах гемодинамики, но и на исследуемых нами гемодинамических индексах.

Но вряд ли полученные нами данные могут быть объяснены лишь указанными сдвигами. Не подлежит сомнению, что индекс НН1 в значительной степени зависит от разности заряда эритроцитов и эндотелия сосудистой стенки. Согласно представлениям А. Л. Чижевского [28], все жидкие среды организма (протоплазма клеток, межклеточная жидкость, лимфа и кровь) являются электростатическими коллоидами, так как их частицы несут отрицательный заряд. Такой же заряд имеют плазма и все форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), что приводит к электрорапсору (электроотталкиванию из-за одноименности зарядов) между ними, препятствует их сталкиванию друг с другом, а также агрегации и адгезии (прилипанию) к сосудистой стенке. Следует обратить внимание на то, что отрицательный заряд эритроцитов у больных ГБ и атеросклерозом, по сравнению со здоровыми людьми, значительно снижен и находится в прямой зависимости от концентрации антитромбинов в крови и в обратной — от уровня фибриногена. Установлено, что по оси сосуда эритроциты движутся более быстро, чем на периферии. У стенки сосуда медленно перекачиваются лейкоциты, порой выходя за его пределы в ткани. При наличии эндотелиальной дисфункции интима по отношению к адвентиции, а также к форменным элементам крови может приобретать положительный заряд, что и является одной из многих причин изменения гемодинамических индексов при ГБ и сопровождающем ее атеросклерозе [29].

Мы считаем, что снижение электрокинетического заряда эритроцитов при атеросклерозе является одним из факторов, влияющих на состояние гемодинамических индексов при ГБ. Наличие электрораспора создает оптимальные условия для циркуляции крови [28]. Известно, что при самых различных хронических заболеваниях инфекционного, воспалительного или иного характера в той или иной степени возникает эндотелиальная дисфункция [23, 30, 31], что, безусловно, отражается на заряде эн-

дотелиоцитов [29], а возможно, и форменных элементах крови. Уменьшение разности потенциалов между сосудистым эндотелием и эритроцитами должно приводить к сдвигам непульсативного гемодинамического индекса.

Кроме того, при возникновении эндотелиальной дисфункции усиливается экспрессия на сосудистой стенке адгезивных молекул. Известно, что адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки обеспечивают межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, что определяет их роль как в условиях нормы, так и при патологии. Неоспоримо доказано участие этих молекул в процессах формирования, функционирования и регенерации сосудистого русла, а также в развитии самых ранних этапов дисфункции эндотелия [8, 30], что приводит к усилению адгезивных свойств эндотелиоцитов, а это не может не сказаться на непульсативном индексе. Более того, установлено, что перераспределение и усиление экспрессии узловых адгезивных молекул семейства JAMs (JAM-A, JAM-B) отражается на состоянии турбулентного потока крови [32]. Более того, молекулы семейства JAMs, локализованные в основном в месте контактов клеток эндотелия, а также на поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, играют существенную роль во многих клеточных процессах, регулировании околоклеточной проницаемости и тем самым оказывают влияние на интенсивность кровотока [33].

В следующей серии исследований мы попытались установить, существуют ли связи между содержанием адгезивной молекулы JAM-A и состоянием кровотока у здоровых и больных артериальной гипертензией женщин.

Нами выявлены значимые связи JAM-A с «капиллярным» гемодинамическим индексом HI2, как в его абсолютном ($-0,412$; $p = 0,0454$), так и нормированном — RHI2 ($-0,456$; $p = 0,025$) выражении. В то же время наши данные не исключают возможность отрицательных взаимосвязей между содержанием JAM-A и гемодинамическим индексом HI1 ($-0,387$; $p = 0,062$), разностью гемодинамических индексов HI1-HI3 ($-0,353$; $p = 0,091$), а также индексом RHI3 ($0,332$; $p = 0,113$).

Выявленные воздействия JAM-A на кровоток могут быть связаны с пролиферацией и миграцией эндотелиоцитов, а также регулированием барьерных функций сосудистой стенки [30]. Кроме того, JAM-A служит адгезивной молекулой для лейкоцитов, являясь лигандом для интегрина LFA-1 (leukocyte function associate antigen) или CD11a/CD18, благодаря чему принимает непосредственное участие в процессе миграции белых клеток крови [34]. JAM-A является также рецептором тромбоцитов,

вовлекая их в процесс адгезии и индуцированную антителами агрегацию [8]. Все эти процессы не могут не отразиться на особенностях кровотока.

Заключение

Все представленные данные свидетельствуют о возможной роли адгезивной молекулы JAM-A в патогенезе ГБ. Не исключено, что сдвиги в содержании JAM-A предшествуют наступлению гипертонических кризов [7, 8], а в дальнейшем при нормализации АД эта адгезивная молекула не играет существенной роли в регуляции АД. В то же время тонкие механизмы, объясняющие значение JAM-A в механизме развития сдвигов со стороны АД, пока еще далеки от окончательного разрешения.

Нами установлено, что у здоровых и больных ГБ женщин существуют отрицательные связи между уровнем JAM-A, с одной стороны, и содержанием холестерина и ЛПНП — с другой. Вполне возможно, что эта реакция носит компенсаторный характер и направлена на нормализацию липидного спектра. Однако обнаруженные факты могут найти и иное объяснение — снижение концентрации JAM-A может способствовать развитию атеросклеротических изменений в сосудах, что отягощает течение ГБ.

Особый интерес с нашей точки зрения представляет исследование при ГБ абсолютных и относительных гемодинамических и осцилляторных индексов, а также их зависимость от содержания адгезивной молекулы JAM-A, обладающей полипотентным действием в отношении многих форменных элементов крови. В этом направлении нами получены лишь первые результаты, а объяснение их нуждается в дальнейших, более тщательных исследованиях, чему и будут посвящены наши последующие работы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Чазова И. Е., Мычка Б. В. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2002;8(1). Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com> [Chazova IE, Mochka VB. Metabolic syndrome and arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2002;8(1). Available from: <http://www.consilium-medicum.com>. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. Артериальная гипертензия. 2014;20(1):19–26. [Kobalava JD. New European recommendations on arterial hypertension: long-awaited answers and new questions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(1):19–26. In Russian].
3. Ибрагимова Х. И., Мамаев С. Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений. Клиниче-

- ская геронтология. 2017;1–2:57–63 [Ibragimova HI, Mamayev SN. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications. *Klinicheskaya Gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2017;1–2:57–63. In Russian].
4. Ruilope LM, Tamargo J. Aldosterone a relevant factor in the beginning and evolution of arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(5):468–469. doi:10.1093/ajh/hpx010
 5. Calleja Rivero JL, Zepa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. *Medwave*. 2016;16(8): e6549. doi:10.5867/medwave.2016.08.6549
 6. 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):500–5.
 7. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):552–560.
 8. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Козина Л. С., Дьяконов М. М. Адгезивная молекула JAM-A и молекулярные механизмы возрастной патологии: обзор литературы и собственных данных. *Успехи геронтологии*. 2015;28(4):656–668. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Tarnovskaya SI, Linkova NS, Kozina LS, Dyakonov MM. Adhesion molecule JAM-A and molecular mechanisms of age-related pathology: a review of literature and own data. *Advances in Gerontology*. 2015;28(4): 656–668. In Russian].
 9. Fine I, Kuznik B, Kaminsky A. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):2–7.
 10. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>
 11. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens*. 2010;28(7):1400–5.
 12. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98–105.
 13. Therakelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2): pii:e002640. doi:org/10.1161/JAHA.115.002640
 14. Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(5):R459–63. doi:10.1007/s11906-013-0408-6
 15. Xue B, Zhang Z, Beltz TG, Johnson RF, Guo F, Hay M et al. Estrogen receptor- β in the paraventricular nucleus and rostroventrolateral medulla plays an essential protective role in aldosterone/salt-induced hypertension in female rats. *Hypertension*. 2013;61(6):1255–62. doi:org/10.1155/2016/2158971
 16. Subramanian M, Hahn-Townsend C, Clark KA, Mohan-Kumar SM, MohanKumar PS. Chronic estrogen exposure affects gene expression in the rostral ventrolateral medulla of young and aging rats: possible role in hypertension. *Brain Res*. 2015;1627:134–42. doi:10.1016/j.brainres.2015.09.007
 17. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса. *Патол. физиол. и экспер. терапия*. 2016;4:47–51. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NI. The influence of kinesiotherapy procedures for the maintenance irisin in women with diseases of the cardiovascular system, depending on body mass, and hormonal status. *Patol Physiology and the Expert Therapy = Russian Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;4:47–51. In Russian].
 18. Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News*. 2012;(208–209):71–6.
 19. Kiprono LV, Wallace K, Moseley J, Martin J Jr, Lamarca B. Progesterone blunts vascular endothelial cell secretion of endothelin-1 in response to placental ischemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(1):44.e1–6.
 20. Wyskida M, Wyskida K, Olszanecka-Glinianowicz M, Maruniak-Chudek I, Sikora J, Chudek J. Hypertension in the course of primary aldosteronism during pregnancy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:207–13.
 21. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovascular Research*. 2006;70(1):12–21.
 22. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland Th, Øie E, Otterdal K et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):1909–1919.
 23. Wolf SI, Howat S, Abraham DJ, Pearson JD, Lawson C. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: activation of endothelial pro-inflammatory cascades. *Vascul Pharmacol*. 2013; 59(1–2):19–26. doi:10.1016/j.vph.2013.05.002
 24. Arends SJ, Damoiseaux JG, Duijvestijn AM. Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Autoimmunity*. 2013;46(7):463–70. doi:10.1183/09031936.00164209
 25. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки. *Кардиология*. 2017;57(4):77–78. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NI. The change in the concentration of irisin in the blood of patients with essential hypertension after exercise. *Kardiologia*. 2017;57 (4):77–78. In Russian]. doi: org/10.18565/cardio.2017.4.77–78
 26. Moriel P, Moriel P, Sevanian A, Ajzen A. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension. *Braz J Med Bio Res*. 2002;35(11):1301–1309.
 27. Шаповалов К. Г., Бурдинский Е. Н., Степанов А. В. Оптимизация компонентов регуляции сосудистого тонуса и состояния микроциркуляторного гемостаза на фоне продленной регионарной блокады при местной холодовой травме. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;3:20–21. [Shapovalov KG, Burdinskaya EN, Stepanov AV. Optimization of the components of regulation of vascular tone and microcirculatory haemostasis on the background of prolonged regional blockade with local cold injury. *Anesthesiology i Reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology*. 2008;3:20–21. In Russian].
 28. Чижевский А. Л. Структурный анализ движущейся крови. М.: Издательство Академии наук СССР, 1959. 473 с [Chizhevsky AL. Structural analysis of moving blood. М.: Academy of Sciences of the USSR, 1959. 473 p. In Russian].
 29. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с. [Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology. Chita: Express Publishing, 2010. 832 p. In Russian].
 30. Иванов А. Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М., Широков В. Ю., Жданова О. Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):34–49. [Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM, Shirokov VY, Zhdanova OY. Adhesive molecules of the vascular wall endothelium. *Progress in Physiological Sciences*. 2014;45 (4):34–49. In Russian].

31. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Солпов А. В., Порушничак Д. Б. Лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения в различных бассейнах сосудистого русла у больных хронической формой ИБС. Забайкальский мед. вестник. 2012;2:92–100. [Kuznik BI, Vitkovsky YA, Solpov AV, Porushnichak DB. Leukocyte-erythrocyte-platelet relationships in various regions of the vascular bed in patients with chronic forms of ischemic heart disease. Transbaikal Medical Bulletin. 2012;2:92–100. In Russian].

32. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2292–301.

33. Zhao H, Yu H, Martin TA, Teng X, Jiang WG. The role of JAM-B in cancer and cancer metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016;36(1):3–9.

34. 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:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.014

Информация об авторах

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

Давыдов Сергей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Степанов Александр Валентинович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицины катастроф Читинская ГМА Минздрава России;

Гусева Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по инновациям Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Смоляков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской физики ФГБОУ ВО Читинская ГМА Минздрава России;

Файн Илья Вульфович — доктор медицины, генеральный директор научно-производственного объединения «Элфи-Тек», Реховот, Израиль.

Author information

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

Sergey O. Davydov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Orthopaedic Surgery, Chita State Medical Academy;

Aleksandr V. Stepanov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Emergency Medicine, Chita State Medical Academy;

Ekaterina S. Guseva, MD, PhD, Deputy Director on Innovations of the Innovation Clinic “Health Academy”;

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

Ilya V. Fine, MD, General Director, Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel.