

Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0004

© Е. С. Гусева², Б. И. Кузник^{1,2}, Ю. Н. Смоляков^{1,2}, С. О. Давыдов^{1,2}, Н. Н. Цыбикив¹, Е. В. Фефелова¹, М. С. Максименя¹, П. П. Терешков¹

¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита

² Иновационная клиника Академия здоровья, Чита

Для цитирования: Гусева Екатерина Сергеевна, Кузник Борис Ильич, Смоляков Юрий Николаевич, Давыдов Сергей Олегович, Цыбикив Намжил Нанзатович, Фефелова Елена Викторовна, Максименя Мария Владимировна, Терешков Павел Петрович.

Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 42–50.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0004

Абстракт

Цель: Изучить роль белков GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A в регуляции липидного обмена, женских половых гормонов, ТБК-активных продуктов и общей антиоксидантной активности у здоровых женщин и больных гипертонической болезнью (ГБ), не проходящих (1-ГБ) и проходящих (2-ГБ) курсы кинезитерапии.

Методы. В исследование вошли 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ (контроль). Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую (1-ГБ) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии, средний возраст которых составил $57,8 \pm 4,3$ лет. Во вторую группу (2-ГБ) включены 35 женщин в возрасте $56,7 \pm 4,1$ лет, регулярно проходившие на протяжении 2-3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Исследуемые белки изучались методом ИФА с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате «Chem Well» (США). Липидный спектр исследовался на биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Germany) с использованием реактивов Siemens (Germany). Уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона определяли иммунохимическим способом. Содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в эритроцитах исследовали по методу Л. И. Андреевой, а общую антиоксидантную активность (АОА) по способу М. Ш. Промыслова и соавт.

Результаты. У женщин 1 – ГБ значительно снижено содержание белка GDF11 и повышено – GDF15, CCL11 и JAM-A, уменьшена концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, увеличен уровень ТБК активных продуктов и снижена АОА. У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и липидами высокой плотности (ЛПВП) и прямая – между GDF15, JAM-A и ТГ и GDF11 и прогестероном. При 1-ГБ выявлены отрицательные взаимосвязи между GDF15 и ЛПВП, JAM-A и ЛПВП, триглицеридами (ТГ) и индексом атерогенности (ИА) и положительные – между CCL11 и ЛПОНП. Обнаружены прямые взаимосвязи между GDF11/JAM-A, ОХС, ЛПОНП и CCL11/JAM-A с ОХС. Кроме того, при 1-ГБ установлены сильные положительные взаимосвязи между GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A и концентрацией прогестерона, а также GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A с АОА. У женщин 2-ГБ исследуемые белки соответствуют или приближаются к показателям здоровых.

Заключение. У женщин 1 – ГБ уменьшено содержание белка GDF11 и повышено – GDF15, CCL11 и JAM-A, снижена концентрация эстрогена, прогестерона и пролактина, увеличен уровень ТБК

активных продуктов и уменьшена АОА. У больных 2-ГБ исследуемые тесты приближаются к показателям здоровых людей. У здоровых и больных 1-ГБ и 2-ГБ выявлены взаимосвязи между исследуемыми белками и их сочетанием с показателями липидного спектра, женскими половыми гормонами, ТБК-активными продуктами и АОА. Установлены значительные отличия в исследуемых корреляционных отношениях у здоровых и больных 1-ГБ и 2-ГБ.

Ключевые слова. GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, гипертоническая болезнь (ГБ), кинезитерапия, липидный спектр, эстрадиол, прогестерон, пролактин, ТБК, АОА

The role of proteins GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of the lipid spectrum, female sex hormones and lipid peroxidation in women with/without essential hypertension

E. S. Guseva², B. I. Kuznik^{1,2}, Y. N. Smolyakov^{1,2}, S. O. Davydov^{1,2}, N. N. Tsybikov¹, E. V. Fefelova¹, M. S. Maximenya¹, P. P. Tereshkov¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² Innovation Clinic Academy of Health, Chita, Russia

Abstract

Aim. To research the role of GDF11, GDF15, CCL11 and JAM-A proteins in the regulation of lipid metabolism, female sex hormones, TBA-active products and total antioxidant activity in healthy women and patients with essential hypertension (EH), not passing (1-EH) and passing (2-EH) kinesitherapy courses.

Methods. The study involved 30 relatively healthy women aged $55,2 \pm 2,9$ (control). Patients with EH were divided into 2 groups. The first (1-EH) included 37 women with stage II arterial hypertension, the average age of which was $57,8 \pm 4,3$ years. The second group (2-EH) included 35 women aged $56,7 \pm 4,1$ years who regularly underwent 3–4 months and a half months of kinesitherapy for 2–3 years. The studied proteins were studied by ELISA using reagents from USCN Cloud Clone Corp using a Chem Well apparatus (USA). The lipid spectrum was studied using a Siemens Dimension (Germany) biochemical analyzer using Siemens reagents (Germany). The levels of estradiol, prolactin and progesterone were determined by the immunochemical method. The content of thiobarbituric acid (TBA) in red blood cells was studied by the method of L. I. Andreeva, and the total antioxidant activity (AOA) according to the method of M. S. Promyslov et al.

Results. In women with 1-EH, the content of GDF11 protein is significantly reduced and increased – GDF15, CCL11 and JAM-A, the concentration of estrogen, progesterone and prolactin is reduced, the level of TBA of active products is increased and AOA is reduced. In healthy women, a negative relationship was found between the content of GDF11 and HDL and the direct one between GDF15, JAM-A and TAG, and GDF11 and progesterone. In 1-EH, negative relationships were found between GDF15 and HDL, JAM-A and HDL, TAG and AI, and positive were found between CCL11 and VLDL. Direct relationships were found between GDF11/JAM-A, Total Cholesterol, VLDL and CCL11/JAM-A with Total Cholesterol. In addition, 1-EH showed strong positive correlations between GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A and progesterone concentration, as well as GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A and CCL11/JAM-A with AOA. In 2-EH women, the subjects correspond or are close to healthy ones.

Conclusion. In 1-EH women, the GDF11 protein content is reduced and GDF15, CCL11 and JAM-A are increased, the concentration of estrogen, progesterone and prolactin is reduced, the level of TBA of active products is increased and AOA is reduced. In 2-EH patients, the tests are close to those of healthy people. In healthy and 1-EH and 2-EH patients, the relationships between the studied proteins and their combination with the lipid spectrum, female sex hormones, TBA-active products and AOA were revealed. Significant differences were found in the studied correlation relationships in healthy and sick 1-EH and 2-EH.

Keywords: GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, essential hypertension (EH), kinesitherapy, lipid spectrum, estradiol, progesterone, prolactin, TBA, AOA

Известно, что в основе развития атеросклероза и возникшей в большинстве случаев на его фоне гипертонической болезни (ГБ), лежат процессы воспаления и нарушения липидного обмена. Вместе с тем, за последние годы в эксперименте показано, что значительную роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) играет дифференцировочный фактор роста 11 (Growth Differentiation Factor 11 – GDF11), способствующий не только ликвидации у старых мышей явления возрастной кардиогипертрофии [1, 2], но и препятствует развитию ГБ [3–6]. В то же время установлено, что по мере старения у людей и животных увеличивается концентрация хемокина CCL11 (Эотаксин 1) [7–9]. Особенно резко его содержание возрастает при инфаркте миокарда и других заболеваниях ССС [10–12]. При повышении концентрации дифференцировочного фактора роста 15 (Growth Differentiation Factor 15 – GDF15) резко увеличивается летальность при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, ишемической и не ишемической индуцированной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инсульте и сахарном диабете 2 типа [13, 14]. Наконец, адгезивная молекула JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A) является предиктором возникновения гипертонического криза [15, 16].

Вместе с тем, нашими прежними исследованиями [3–6, 17] установлено, что при ГБ между перечисленными выше с одной стороны и показателями кардиогемодинамики – с другой, существуют тесные корреляционные отношения, носящие как синергический, так и антагонистический характер. Отсюда невольно возникло предположение, что при ГБ должны существовать корреляционные связи между исследуемыми белками, липидным спектром, содержанием женских половых гормонов и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В то же время положительные корреляции с одним из белков могут «гаситься» отрицательными воздействиями других [4, 5]. Вот почему одной из задач наших исследований явилось изучение отношений между GDF11/GDF15, GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A, показателями липидного спектра, женскими половыми гормонами – эстрогеном, прогестероном и пролактином. Известно, какую важную роль в патогенезе гипертонической болезни играет усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной активности (АОА) [6]. Нас заинтересовало, существует ли связь между исследуемыми нами белками и их соотношениями с основным показателем системы ПОЛ – сильным окислителем тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и общей антиоксидантной активностью (АОА).

Материалы и методы исследования.

В наблюдениях 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 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ 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) – $24,4 \pm 2,3$. Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую группу (1-ГБ) вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$. Во вторую группу (2-ГБ) вошли 35 женщины (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ – $28,2 \pm 4,3$), регулярно проходившие на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Курс кинезитерапии назначался строго индивидуально, 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. В этой группе больных показатели артериального давления и клиническая картина носили более благоприятный характер [3–6].

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов – мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным ЭХОКГ), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все больные женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов.

Критериями к исключению 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 обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при индексе массы тела более 40,0.

На момент исследования у 31 больных с ГБ, получавших гипотензивную терапию (1-ГБ) был



достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 – цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (2-ГБ), коррекции АД потребовалось у 1 больной.

У женщин контрольной и опытных 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), а также вычислялись отношения GDF11/GDF15, GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A.

На биохимическом анализаторе Siemens Dimension (Germany) с использованием реактивов Siemens (Germany) определяли общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Кроме того, аппарат автоматически устанавливал индекс атерогенности (ИА). Иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», Siemens Germany) был выявлен уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона. Содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в эритроцитах

определялось по методу Л. И. Андреевой [18], а общая антиоксидантная активность (АОА) по способу М. Ш. Промыслова и соавт [19].

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.4 [20]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Стьюдента (в модификации Крамера-Уэлча). Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона после проверки выборок на соответствие нормальному закону распределения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты исследования.

Данные о содержании исследуемых нами белков и их соотношении у здоровых женщин и больных 1-ГБ и 2-ГБ представлены в таблице 1.

Как видно из приведенных данных, у женщин с 1-ГБ значительно снижено содержание белка GDF11 и повышена концентрация белков GDF15, CCL11 и JAM-A. У женщин группы 2-ГБ содержание исследуемых белков в значительной степени

Таблица 1. Содержание исследуемых белков и их соотношения у здоровых женщин и больных ГБ

Показатель	контроль	1-ГБ	2-ГБ	p1	p2	p3
GDF11 (pg/ml)	31,3 ± 8,6	9,3 ± 1,1	27,1 ± 6,6	0,003	0,751	0,004
GDF15 (pg/ml)	6,1 ± 2,3	13,9 ± 1,99	9,9 ± 4,4	0,0001	0,306	0,132
CCL11 (pg/ml)	187,7 ± 36,8	260,9 ± 32,3	207,4 ± 24,1	0,026	0,339	0,213
JAM-A (ng/ml)	2,8 ± 0,6	3,5 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,008	0,823	0,026
GDF11/GDF15	5,52 ± 2,95	1,12 ± 1,08	4,6 ± 5,64	0,006	0,041	0,070
GDF11/CCL11	0,168 ± 0,063	0,067 ± 0,069	0,235 ± 0,209	0,009	0,064	< 0,0001
GDF11/JAM-A	10,3 ± 4,56	5,23 ± 4,52	4,86 ± 1,42	< 0,0001	< 0,0001	0,683
GDF15/CCL11	0,043 ± 0,033	0,072 ± 0,066	0,12 ± 0,129	0,19	0,003	0,087
GDF15/JAM-A	2,37 ± 1,49	7,85 ± 10,5	14,8 ± 29,6	0,26	0,038	0,26
CCL11/JAM-A	62,7 ± 23,2	216 ± 402	153 ± 197	0,099	0,38	0,38

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; Представление данных $M \pm SD$. Сравнение групп по критерию Крамера-Уэлча. p1 – контроль и 1-ГБ; p2 – контроль и 2-ГБ; p3 – 1-ГБ и 2-ГБ. Поправка на множественное сравнение "Hotmtel (1988)".

приближается к контролю. При 1-ГБ и 2-ГБ соотношение GDF11/GDF15, GDF11/CCL11 и GDF11/JAM-A снижается в 2–5 раза и более, тогда как при 2-ГБ эти взаимосвязи (за исключением GDF11/JAM-A) приближаются или даже превосходят норму. Вместе с тем, соотношение между собой «белков старости» GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A, как при 1-ГБ, так и при 2-ГБ резко возрастает.

Нашими прежними исследованиями [4, 5] установлено, что у пациенток 1-ГБ по сравнению с относительно здоровыми женщинами (контроль) повышено содержание общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПОНП и увеличен ИА. У пациенток 2-ГБ существенных отклонений от нормы в липидном спектре не выявлено.

У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и ЛПВП ($r = -0,49$; $p = 0,007$) и вероятная с ЛПНП ($r = -0,332$; $p = 0,078$). У здоровых также обнаружены прямые связи между концентрацией GDF15

и ТГ ($r = 0,44$; $p = 0,019$) и намечается тенденция к прямой взаимосвязи с ОХС ($r = 0,312$; $p = 0,1$) и отрицательные с ЛПВП ($r = -0,314$; $p = 0,1$). Кроме того, обнаружена положительная взаимосвязь между содержанием JAM-A и ТГ ($r = 0,433$; $p = 0,021$). Что касается хемокина CCL11, то взаимосвязей с показателями липидного спектра нами не выявлено. Также у здоровых женщин не обнаружено связей между соотношением отдельных исследуемых белков и показателей липидного спектра.

При 1-ГБ не установлено каких-либо взаимосвязей между уровнем GDF11 и тестами, характеризующими состояние липидного обмена. В то же время в этой группе больных выявлены обратные взаимосвязи средней степени между уровнем GDF15 и ЛПВП ($r = -0,442$; $p = 0,024$), а также с ИА ($r = -0,493$; $p = 0,012$): отрицательные корреляционные отношения между содержанием JAMA и ТГ ($r = -0,514$; $p = 0,014$) и положительные CCL11 и ЛПОНП ($r = 0,514$; $p = 0,024$). Кроме того,

Таблица 2. Содержание женских половых гормонов и показатели ПОЛ у здоровых женщин и больных гипертонической болезнью

Показатель	контроль	1-ГБ	2-ГБ	p1	p2	p3
Эстроген, нг/мл	93,29 ± 12,59	20,20 ± 1,20	38,60 ± 3,97	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Прогестерон, нг/мл	0,92 ± 0,36	0,38 ± 0,06	0,91 ± 0,13	< 0,0001	0,926	< 0,0001
Пролактин, нг/мл	10,61 ± 1,36	7,34 ± 0,41	8,03 ± 0,62	< 0,0001	< 0,0001	0,0004
ТБК мкмоль/л	3,08 ± 0,73	3,77 ± 0,58	3,6 ± 1,97	0,0002	0,155	0,630
АОА %	23,7 ± 7,79	17,27 ± 4,26	19,7 ± 4,87	0,0003	0,0227	0,0407

Примечание: АОА – общая антиоксидантная активность, ГБ – гипертоническая болезнь. Представление данных $M \pm SD$. Сравнение групп по критерию Крамера-Уэлча. p1 – контроль и 1-ГБ; p2 – контроль и 2-ГБ; p3 – 1-ГБ и 2-ГБ. Поправка на множественное сравнение "Bonferroni (1988)".

имеются прямые взаимосвязи между GDF11/JAM-A и ОХС ($r = 0,485$; $p = 0,026$), ЛПНП ($r = 0,449$; $p = 0,054$, связь вероятная, близкая к значимой) и ЛПОНП ($r = 0,436$; $p = 0,048$): CCL11/JAMA с ОХС ($r = 0,657$; $p = 0,003$), ЛПНП ($r = 0,485$; $p = 0,057$, связь вероятная, близкая к значимой) и ЛПОНП ($r = 0,58$; $p = 0,012$).

Наконец, при 2-ГБ каких-либо взаимоотношений между белками GDF11, GDF15, JAM-A, CCL11 и показателями липидного спектра не обнаружено. В то же время выявлены тенденция к отрицательной взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и ЛПНП ($r = -0,44$; $p = 0,068$) и ЛПОНП ($r = 0,492$; $p = 0,038$).

В следующей серии исследований мы проследили, как изменяется содержание женских половых гормонов и показателей системы ПОЛ у женщин с 1-ГБ и 2-ГБ (табл. 2)

Оказалось, что у больных 1-ГБ резко снижается содержанием эстрогена, прогестерона и пролактина. У 2-ГБ концентрация эстрогена и пролактина также уменьшается, однако в меньшей степени, чем при 1-ГБ, тогда как уровень прогестерона соответствует контролю.

У относительно здоровых женщин существует сильная положительная взаимосвязь между содержанием GDF11 и прогестероном ($r = 0,741$; $p = 0,006$) и между отношением GDF11/CCL11 и пролактином ($r = 0,689$; $p = 0,019$). У больных 1-ГБ и 2-ГБ каких-либо связей между исследуемыми белками и гормонами не обнаружено.

В то же время у больных 1-ГБ нами выявлены довольно сильные взаимосвязи между отношениями GDF15/JAM-A ($r = 0,399$; $p = 0,044$) и CCL11/JAMA ($r = 0,519$; $p = 0,009$) с одной стороны и концентрацией прогестерона – с другой. При

2-ГБ взаимосвязей между отношениями отдельных белков и женскими половыми гормонами не обнаружено.

У женщин группы 1-ГБ по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается увеличение ТБК активных продуктов и значительное снижение АОА. У больных 2-ГБ эти сдвиги выражены в меньшей степени.

У здоровых женщин и больных 2-ГБ не обнаружены взаимосвязи между отдельными исследуемыми белками, а также их отношениями с ТБК и АОА. Между тем, у женщин с 2-ГБ имеется тенденция к прямой взаимосвязи между хемокином CCL11 и ТБК ($r=0,339$; $p=0,097$), а также отношениями GDF11/JAM-A ($r=0,651$; $p=0,0008$), GDF15/JAM-A ($r=0,464$; $p=0,023$) и CCL11/JAM-A с АОА ($r=0,50$; $p=0,013$).

Анализ полученных данных

Наши исследования показали, что у здоровых женщин существуют отрицательная взаимосвязь между концентрацией GDF11 и ЛПВП и ЛПНП. В то же время у больных 1-ГБ и 2-ГБ подобных взаимоотношений не выявлено. Следует отметить, что в исследованиях, проведенных YY Jing et al. [21], установлено, что у мышей с ожирением, вызванных диетой с высоким содержанием жиров, уровень GDF11 в сыворотке значительно снижался. Одновременно, в обработанных пальмитатом миотрубках C2C12 наблюдалось уменьшение экспрессии этого белка. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что увеличение уровня GDF11 способно приводить к снижению отдельных показателей липидного спектра, что отмечено нами у здоровых женщин.

Косвенно полученные нами данные находят подтверждение в экспериментах W. Mei et al. [22], установивших, что рекомбинантный GDF11 защищает мышей с аполипопротеином E-/- от эндотелиального повреждения и уменьшает развитие у них атеросклероза.

Представленные данные позволяют говорить о том, что белок GDF11 способен препятствовать развитию атеросклероза непосредственно, либо опосредовано, воздействуя на обмен липидов. Вместе с тем, мы не можем объяснить, почему корреляционные отношения между содержанием белка GDF11 и показателями липидного спектра проявляется только у относительно здоровых женщин.

Наши исследования показали, что у здоровых женщин и больных 2-ГБ не существует взаимосвязи между содержанием белка GDF15 и показателями липидного спектра, тогда как у женщин с 1-ГБ выявлены прямые взаимосвязи между уровнем GDF15 и ЛПВП и отрицательные с ИА. Полученные нами данные во многом согласуются с исследованиями Sari N et al [23], не выявивших связей между содержанием в сыворотке GDF15 и угрозой возник-

новения сердечно-сосудистых катастроф у женщин с хирургической менопаузой, а также содержанием общего холестерина, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. В то же время у больных ГБ нельзя окончательно отрицать роли GDF15 в нарушении липидного обмена. В частности, установлено, что увеличение концентрации GDF15 тесно связано с субклиническим вариантом атеросклероза, включая максимальное IMT и присутствие атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях [24].

Нами у здоровых женщин, а также больных 2ГБ, не выявлено взаимосвязи между хемокином CCL11 и показателями обмена липидов. Между тем, при 1-ГБ обнаружены прямые взаимосвязи между CCL11 и ЛПОНП. Известно, что содержание «белка старости» CCL11 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе при ГБ, повышено [4, 6]. Отсюда логично предположить, что CCL11 способствует развитию атеросклероза и сопутствующей ему ГБ. Об этом, в частности, свидетельствуют данные E Emanuele et al. [11], показавших, что концентрация CCL11 в плазме отражает масштаб атеросклеротического повреждения коронарных артерий.

Согласно нашим данным, у здоровых женщин обнаружена положительная, а у больных 1-ГБ отрицательная взаимосвязь между содержанием JAM-A и ТГ. С большой осторожностью можно предположить, что это явление у больных 1-ГБ носит приспособительный защитный характер. В то же время в период формирования ГБ JAM-A должна способствовать развитию патологического процесса.

Нами у здоровых женщин не выявлено взаимосвязей между сочетанием отдельных исследуемых белков и показателями обмена липидов. У больных 1-ГБ обнаружены прямые связи между GDF11/JAM-A и ОХС, ЛПНП и ЛПОНП, а также CCL11/JAM-A с ОХС, ЛПНП, ЛПОНП.

Наконец, при 2-ГБ выявлены взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и ЛПНП и ЛПОНП.

Полученные данные нам кажутся вполне закономерными. При ГБ белок GDF11 должен сдерживать отрицательное влияние «предиктора смерти» GDF15, концентрация которого при заболеваниях ССС резко возрастает, на течения ГБ, в том числе и на дисбаланс в содержании «полезных» и «вредных» липидов.

Нами у здоровых женщин обнаружена положительная взаимосвязь между содержанием GDF11 и прогестероном, а также отношением GDF11/CCL11 и пролактином, тогда как у больных 1-ГБ установлены взаимосвязи между отношениями GDF15/JAMA CCL11/JAMA с одной стороны и концентрацией прогестерона – с другой. У женщин с 2-ГБ связей между исследуемыми белками и гормонами не выявлено.

Логично, что белок GDF11, являющийся «маркером продолжительности жизни» [25], положительно коррелирует с содержанием женских

половых гормонов. Между тем, белки GDF15, CCL11 и JAM-A, сокращающие длительность жизни млекопитающих [7, 16], должны оказывать противоположное влияние. Объяснить полученные нами данные, говорящие о том, что увеличение отношения GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A может сопровождаться возрастанием концентрации женских половых гормонов, не представляется возможным. Каких-либо сведений, касающихся данной проблемы, в доступной нам литературе мы не нашли. Эти факты требуют дальнейшего самого тщательного изучения.

Нами подтверждены имеющиеся в литературе сведения, что при гипертонической болезни усиливаются процессы ПОЛ и снижается антиоксидантная активность. В частности, С. Russo et al. [26] указывают, что при ГБ усилены процессы липопероксидации и что окислительный стресс играет существенную роль в патогенезе эссенциальной гипертонии и в артериальных повреждениях, связанных с ГБ. Согласно данным Е. В. Фефеловой и др. [27], при ИБС, сопровождаемой ГБ, увеличивается концентрация ТБК-активных продуктов. AS Hendre et al. [28] обращают внимание на то, что при ГБ не только более интенсивно протекает ПОЛ, но и значительно снижена АОА. Согласно данным R. Rodrigo et al. [29], усиление процессов ПОЛ является маркером ГБ, а укрепление системы антиоксидантной защиты должно способствовать улучшению функциональных и структурных нарушений, вызванных этими сдвигами обменных процессов. С последним положением трудно не согласиться. Нами показано, что у больных ГБ, занимающихся умеренной физической нагрузкой (2-ГБ), содержание ТБК и АОА в меньшей степени отличается от контроля, чем при 1 – ГБ. Установлено, что в процессе физической тренировки повышается антиоксидантная защита организма [30].

У здоровых женщин и больных ГБ мы не выявили взаимосвязи между исследуемыми нами белками, ТБК и АОА. Между тем, у женщин с 1-ГБ имеется тенденция к прямой взаимосвязи между белком CCL11 и ТБК, а также отношением GDF11/JAM-A GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A с АОА. В литературе мы встретили лишь одну работу [31], в которой говорится, что у диабетических крыс имеются прямые корреляции между малоновым диальдегидом и CCL11, что подтверждает наши данные. В то же время под воздействием рекомбинантного GDF11 уменьшается интенсивность перекисного

окисления липидов и белков и возрастает антиоксидантная активность, что, по мнению Y. Zhou et al. [32], лежит в основе омолаживающего действия этого белка. Что касается белков GDF15 и JAM-A, то о их взаимосвязях с процессами пероксидации сведений в литературе не имеется.

На основании наших данных и сведений, имеющих в литературе, можно говорить о том, что у больных ГБ белок GDF11 сдерживает усиление процессов ПОЛ. Между тем, объяснить, почему отношения GDF15/JAM-A и CCL11/JAM-A положительно коррелирует с АОА мы в настоящее время не в состоянии. В то же время эти данные мы не можем считать случайными, ибо одновременно указанные соотношения положительно коррелируют с концентрацией прогестерона, что свидетельствует об их «омолаживающем» действии. С большой осторожностью можно предположить, что GDF15, CCL11 и JAM-A влияя на различные, пока еще не изученные патогенетические механизмы развития ГБ, способны нивелировать действия друг друга.

Мы хотим обратить внимание на то, что нередко корреляционные отношения между исследуемыми нами показателями при 2-ГБ приближаются к контролю. Последнее, безусловно, является благоприятным фактом. Нашими исследованиями [4, 5] установлено, что при 2-ГБ в большей степени, чем при 1-ГБ, под влиянием медикаментозной терапии наблюдается стабилизация кровяного давления и во многих случаях нормализуется состояние кардиогемодинамических функций. Полученные факты объясняются тренирующим действием физической нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы [33, 34, 17, 35–37] и позволяют рекомендовать регулярное использование комплекса кинезитерапевтических процедур для терапии ГБ.

Все представленные нами данные говорят о том, что при ГБ белки GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A, а также их соотношения, оказывают существенное непосредственное или опосредованное влияние на состояние липидного обмена, содержание половых гормонов и процессов ПОЛ. Дальнейшие исследования в этом направлении важны не только в теоретическом плане, но и намечают новые пути для терапии ГБ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM. Joseph Gannon, James R Pancoast, Pratyusba Yalamanchi, Manisha Sinha, Claudia Dall'Osso, Danika Khong, Jennifer L Shadrach, Christine M Miller, Britta S Singer, Alex Stewart, Nikolaos Psychogios, Robert E Gerszten, Adam J Hartigan, Mi-Jeong Kim, Thomas Serwold, Amy J Wagers, Richard T Lee. *Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy*. Cell. 2013;153(4):828–39. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015.
2. Castellano JM. *Blood-Based Therapies to Combat Aging*. Gerontology. 2019;65(1):84–9. DOI: 10.1159/000492573.



3. Guseva ES, Davydov SO, Kuznik BI, Smolyakov YN, Stepanov AV, Fine I, Magen E. Role of growth differentiation factor 11 (GDF11) in the regulation of lipid metabolism and cardiobiohemodynamic function in hypertensive patients with mild exertion. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4:93–8. Russian (Гусева ЕС, Давыдов СО, Кузник БИ, Смоляков ЮН, Степанов АВ, Файн ИВ, Маген Е. 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;4:93–8) DOI: 10.15829/1560–4071–2018–4–93–98.
4. Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Smolyakov YN, Guseva ES. The value of the “protein of youth” – GDF11 and “proteins of old age” – GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women. *Journal of Pathological physiology and experimental therapy*. 2018; 2: 46–52. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Степанов АВ, Смоляков ЮН, Гусева ЕС. Значение «белка молодости» – GDF11 и «белков старости» – GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;2:46–52) DOI: 10.25557/0031–2991.2018.02.46–52.
5. Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, Stepanov AV, Guseva ES. The role of proteins “youth and old age” in the pathogenesis of hypertension. *Successes of gerontology*. 2018;3:362–7. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Смоляков ЮН, Степанов АВ, Гусева ЕС. Роль белков “молодости и старости” в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018;3:362–7).
6. Kuznik BI, Havinson VK, Davydov SO, Stepanov AV. Proteins of youth and old age. Proteins are markers of cellular aging and predictors of longevity. *Palmarium, academic publishing*. 2017;285. Russian (Кузник БИ, Хавинсон ВХ, Давыдов СО, Степанов АВ. Белки молодости и старости. Белки – маркёры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. *Palmarium, academic publishing*. 2017;285)
7. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, Lucin KM, Czirr E, Park JS, Couillard-Després S, Aigner L, Li G, Peskind ER, Kaye JA, Quinn JF, Galasko DR, Xie XS, Rando TA, Wyss-Coray T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;477:90–4. DOI: 10.1038/nature10357.
8. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, Wyss-Coray T. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine*. 2014;20(6):659–63. DOI: 10.1038/nm.3569.
9. Zhang C, Wang Y, Ge Z, Lin J, Liu J, Yuan X, Lin Z. GDF11 attenuated ANG II-induced hypertrophic cardiomyopathy and expression of ANP, BNP and beta-MHC through down-regulating CCL11 in mice. *Current molecular medicine*. 2019;18(10):661–71 DOI: 10.2174/1566524019666190204112753.
10. Wang X, Yang X, Sun K, Chen J, Song X, Wang H, Liu Z, Wang C, Zhang C, Hui R. The haplotype of the growth-differentiation factor 15 gene is associated with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clinical Science*. 2009;118(2):137–45. DOI: 10.1042/CS20080637.
11. Emanuele E, Falcone C, D’Angelo A. et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):140–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.002.
12. Kuznik BI, Davydov SO, Roitman EV, Smolyakov YN, Guseva ES, Stepanov AV, Tsybikov NN, Fefelova EV, Linkova NS, Khavinson BK. Protein GDF15 and the state of cardiobiohemodynamic functions in women with hypertension. *Doctor*. 2019;30(1):3–9. Russian (Кузник БИ, Давыдов СО, Ройтман ЕВ, Смоляков ЮН, Гусева ЕС, Степанов АВ, Цыбиков НН, Фёфелова ЕВ, Линькова НС, Хавинсон ВХ. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Врач*. 2019;30(1):3–9) DOI: 10.29296/25877305–2019–01–01.
13. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(1):S154–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.09.016.
14. Bonaterra GA, Ziegel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, Kinscherf R. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):1–14. DOI: 10.1161/JAHA.112.002550.
15. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, Liu B, Hewinson J, Toward M, Hendy EB, Graham D, junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovascular research*. 2012;96(3):552–60. DOI: 10.1093/cvr/cvs273.
16. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ebrlich YH, Kornecki E, Wong LY, Tso AW, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KS, Cheung BM. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *American journal of hypertension*. 2009;22(5):500–5. DOI: 10.1038/ajh.2009.23.
17. Davydov SO, Stepanov AV, Kuznik BI, Guseva ES. Influence of kinesitherapy on the level of the jam-a adhesive molecule in patients with hypertension. *Bulletin of restorative medicine*. 2017;5:33–7. Russian (Давыдов СО, Степанов АВ, Кузник БИ, Гусева ЕС. Влияние кинезитерапии на уровень адгезивной молекулы jam-a у больных гипертонической болезнью. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;5:33–7).
18. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kiskun AA. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbituric acid. *Laboratory work*. 1988; 11: 41–3. Russian (Андреева ЛИ, Кожемякин ЛА, Кишкун АА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988;11:41–3).

19. Promyslov MS, Demchuk ML. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Questions of medical chemistry*. 1990; 36 (4): 90–2. Russian (Промыслов МШ, Демчук МЛ. Модификация метода определения суммарной антиокислительной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*. 1990;36(4):90–2).
20. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 23 March 2019).
21. Jing YY, Li D, Wu F, Gong LL, Li R. GDF11 does not improve the palmitate induced insulin resistance in C2C12. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1795–802.
22. Mei W, Xiang G, Li Y, Li H, Xiang L, Lu J, Xiang L, Dong J, Liu M. GDF11 Protects against Endothelial Injury and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Null Mice. *Molecular Therapy*. 2016;24(11):1926–38. DOI: 10.1038/mt.2016.160.
23. Sari N, Engin-Estyn Y, Kiyak Za layan E, Guzman AY, Polat MF. Evaluation of cardiovascular disease risk in women with surgically induced menopause. *Gynecological Endocrinology*. 2016 Jun;32(6):498–501. DOI: 10.3109/09513590.2015.1136615.
24. Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, Susan Cheng, Anabita Ghorbani, Kai C Wollert, Tibor Kempf, Ralph B D'Agostino, Joseph F Polak, Vasan S Ramachandran, Thomas J Wang, Jennifer E Ho. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clinical chemistry*. 2014;60(11):1402–8. DOI: 10.1373/clinchem.2014.227116.
25. Zhou Y, Jiang Z, Harris EC, Reeves J, Chen X, Pazdro R. Circulating Concentrations of Growth Differentiation Factor 11 Are Heritable and Correlate With Life Span. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(12):1560–3. DOI: 10.1093/gerona/glv308.
26. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari ML, Lombardi S, Corrocher R. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(9):1267–71.
27. Fefelova EV, Fefelova EV, Maksimena MV, Tereshkov PP, Tsybikov NN. The effect of smoking and hypertension on the content of low-density oxidized lipoproteins and antibodies to them in practically healthy individuals and patients with coronary heart disease. *Transbaikal medical bulletin*. 2014;4:154–8. Russian (Фефелова ЕВ, Фефелова ЕВ, Максименя МВ, Терешков ПП, Цыбиков НН. Влияние курения и артериальной гипертензии на содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;4:154–8).
28. Hendre AS, Shariff AK, Patil SR, Durgawale PP, Sontakke AV, Suryakar AN. Evaluation of oxidative stress and anti-oxidant status in essential hypertension. *J Indian Med Assoc*. 2013 Jun;111(6):377–8,380–1.
29. Rodrigo R, Libuy M, Felix F, Hasson D. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Disease markers*. 2013;35(6):773–90. DOI: 10.1155/2013/974358.
30. Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AV. Changes blood gas and of free radical oxidation of lipids in the myocardium during adaptation to physical stress. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2015;101(9):1007–12.
31. Shanmugam NI, Figarola JL, Li Y, Swiderski PM, Rabbar S, Natarajan R. Proinflammatory effects of advanced lipoxidation end products in monocytes. *Diabetes*. 2008;57(4):879–88. DOI: 10.2337/db07-1204.
32. Zhou Y, Song L, Ni S, Zhang Y, Zhang S. Administration of rGDF11 retards the aging process in male mice via action of anti-oxidant system. *Biogerontology*. 2019;1-11. DOI: 10.1007/s10522-019-09799-1.
33. Roitman EV Clinical hemorheology. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2003; 3: 13–27. Russian (Ройтман ЕВ. Клиническая гемореология. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2003;3:13–27.)
34. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarin 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4:23–28. Russian (Ушаков АВ, Иванченко ВС, Гагарина АА. 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.
35. Davydov SO, Tereshkov PP, Maximienya MV, Fefelova EV, Bikbaeva MV. The effect of kinesitherapy on the state of the hemostatic system in hypertensive patients. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016; 3: 142–3. Russian (Давыдов СО, Терешков ПП, Максименя МВ, Фефелова ЕВ, Бикбаева МВ. Влияние кинезитерапии на состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;3:142–3).
36. Davydov SB, Kuznik BI, Stepanov AV, Morar NB, Ayushiev OD. The effect of kinesitherapy on the content of the “hormone of youth” Irisin in healthy and patients with coronary heart disease. *Bulletin of restorative medicine*. 2015;5:91–98. Russian (Давыдов СО, Кузник БИ, Степанов АВ, Морарь НВ, Аюшеев ОД. Влияние кинезитерапии на содержание «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. *Вестник восстановительной медицины*. 2015;5:91–98).
37. Prestgaard E, Mariampillai J, Engeseth K, Erikssen J, Bodegerd J, Liestul K, Gjesdal K, Kjeldsen S, Grundvold I, Berge E. Change in Cardiorespiratory Fitness and Risk of Stroke and Death. *Stroke*. 2019;50(1):155–61. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021798.