

РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО ФАКТОРА РОСТА 11 (GDF11) В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Гусева Е. С.^{1,2}, Давыдов С. О.^{1,2}, Кузник Б. И.^{1,2}, Смоляков Ю. Н.¹, Степанов А. В.^{1,2}, Файн И. В.³, Маген Е.⁴

Цель. Выявить роль “белка молодости” GDF11 в регуляции липидного обмена и деятельности сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни (ГБ) у женщин, находящихся на медикаментозной гипотензивной терапии и регулярно занимающихся умеренной физической нагрузкой (кинезитерапией).

Материал и методы. У всех исследуемых определялось содержание GDF11 методом иммуноферментного анализа, липидный спектр, а также регистрировалось кровяное давление, эхокардиография и состояние кровотока с помощью нового вида датчика динамического рассеяния света (mDLS).

Результаты. У женщин, страдающих ГБ, и находящихся на гипотензивной терапии, содержание GDF11 снижено более чем в 3 раза. У больных ГБ выявлены отклонения скорости кровотока со значимым повышением быстрых скоростных процессов. Обнаружены взаимосвязи между содержанием GDF11, возрастом, кровяным давлением, липидным спектром, состоянием деятельности сердца, гемодинамическими и осцилляторными индексами. В группе больных ГБ, регулярно занимающихся физическими упражнениями (кинезитерапией), уровень GDF11, кровяное давление, липидный спектр и все исследуемые показатели деятельности сердца и гемодинамики приближаются к норме.

Заключение. “Белок молодости” GDF11 является фактором, препятствующим развитию ГБ. Прием кинезитерапевтических процедур больными ГБ нормализует содержание GDF11, состояние липидного обмена и значительно улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 93–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-93-98>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, GDF11, умеренная физическая нагрузка, кинезитерапия, кровяное давление, деятельность сердца, гемодинамика.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; ²Иновационная клиника Академия здоровья, Чита, Россия; ³Научно-производственное объединение Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Израиль; ⁴Университетский медицинский центр Барзилай, Университет им. Бен Гуриона, Ashkelon, Израиль.

Гусева Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, заместитель директора по клинко-экспертной и организационно-методической работе клиники, Давыдов С. О. — д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, научный руководитель инновационной клиники, Кузник Б. И.* — д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ, профессор кафедры нормальной физиологии ЧГМА, научный консультант инновационной клиники, Смоляков Ю. Н. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики и информатики, Степанов А. В. — д.м.н., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, н.с. инновационной клиники, Файн И. В. — д.м.н., зав. отделением внутренних заболеваний и клинической иммунологии, Маген Е. — д.м., генеральный директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bj_kuznik@mail.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем сердца, СУ — систолическое укорочение, УО — ударный объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 05.10.2017

Принята к публикации 24.12.2017

THE ROLE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 11 (GDF11) IN REGULATION OF LIPID METABOLISM AND CARDIOHEMODYNAMIC FUNCTIONS IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS IN MODERATE EFFORT EXERCISES

Guseva E. S.^{1,2}, Davydov S. O.^{1,2}, Kuznik B. I.^{1,2}, Smolyakov Yu. N.¹, Stepanov A. V.^{1,2}, Fine I. V.³, Magen E.⁴

Aim. To reveal the role of a “youth protein” GDF11 in regulation of lipid metabolism and cardiovascular system work in essential hypertension (EH) in women taking antihypertension medications and regularly involved in moderate physical exercises (kinesitherapy).

Material and methods. In all participants, the level of GDF11 was measured by immune enzyme assay, and levels of lipids; registration was done of blood pressure, echocardiography and circulation condition with a novel sensor of dynamic light scattering (mDLS).

Results. In women with AH taking antihypertension medications, the level of GDF11 was lower more than 3 times. In EH patients the deviations found, in a shear flow velocity with significant increase of rapid velocity processes. Correlations found for GDF11 level with the age, blood pressure, condition of the heart work, hemodynamical and oscillatory indexes. In the EH group patients regularly doing exercises (kinesitherapy), the level of GDF11, blood pressure, lipid profile and all parameters of heart work and hemodynamics are close to normal.

Conclusion. The “youth protein” GDF11 is a factor of prevention of AH. Kinesitherapy in EH patients normalizes GDF11, lipid profile, and significantly increases the work of cardiovascular system.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-93-98>

Key words: essential hypertension, GDF11, moderate exertion, kinesitherapy, blood pressure, cardiodynamics, hemodynamics.

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ²Innovation Clinic “Health Academy”, Chita, Russia; ³Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel; ⁴Medicine C Department, Barzilai Medical Center, Ben Gurion University of Negev, Ashkelon, Israel.

За последние годы показано [1-3], что если старым мышам, страдающим кардиальной гипертрофией, вводить кровь или плазму молодых здоровых мышей, то очень скоро у них возникает регресс заболевания. При этом, отмечается не только ликвидация гипертрофии сердечной мышцы, но и уменьшается размер кардиомиоцитов. Оказалось, что соединением, приводящим при переливании крови или плазмы молодых особей к нормализации размеров и деятельности сердца у старых мышей, является дифференцировочный фактор роста 11 — GDF11 (Growth differentiation factor 11), получивший наименование “белка молодости” [2, 3]. Содержание GDF11 в крови с возрастом резко уменьшается. Лечение старых мышей кровью молодых восстанавливало концентрацию GDF11 в крови до уровня юных особей, за счет чего полностью ликвидировалась гипертрофия сердца. При этом, происходило удлинение диастолы, чему способствовало расслабление кардиомиоцитов [1].

В дальнейшем было установлено, что по мере старения концентрация фактора GDF11 снижается не только у мышей, но также у людей, крыс, лошадей и овец. Более того, чем выше в крови была концентрация GDF11 при ишемической болезни сердца, тем более благоприятным оказывался прогноз заболевания и тем реже возникали острый инфаркт миокарда и ишемические инсульты, в том числе, с летальным исходом [4].

Полученные данные позволили ряду авторов высказать предположение, что в ближайшее время GDF11 может быть использован как лекарственный препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [2-5].

Вместе с тем, Eggerman MA [6] указывает, что с возрастом содержание GDF11 у людей и крыс не только не уменьшается, но даже возрастает. Более того, белок GDF11 препятствует регенерации мышц и ни в коем случае не может быть использован для лечения возрастной кардиомиопатии.

Smith SC, et al. [7] в опытах, проведенных на старых мышах C57BL/6, не выявили действия рекомбинантного GDF11 (rGDF11), вводимого на протяжении 28 дней в дозе 0,1 мг/кг, на массу сердца или тела. Соотношения масса тела/масса сердца старых мышей, как и уровень натрийуретического пептида, не отличались от 8- или 12-недельных животных. Функция изгнания, внутренние размеры желудочков и толщины межжелудочковой перегородки существенно не отличались между крысами, получавшими rGDF11, и животными, принимавшими плацебо.

Известно, что в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями успешно используются сеансы лечебной физкультуры и, в частности, кинезитерапии. Установлено, что систематические занятия с умеренной физической нагрузкой, включая приём кинезитерапевтических процедур, у больных

гипертонической болезнью (ГБ) способствует стабилизации кровяного давления [8, 9]. В связи этим, представляло значительный интерес изучить, как у больных ГБ при систематическом приёме кинезитерапевтических процедур изменяется содержание GDF11 и как эти сдвиги связаны с изменениями в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Как видно из приведенных сведений, вопрос о роли GDF11 в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы пока еще далёк от разрешения. Исходя из сказанного, мы решили выяснить, как изменяется содержание GDF11 у больных, страдающих ГБ. Основной целью наших исследований явилось выявление у здоровых и больных ГБ женщин взаимосвязи между содержанием GDF11 с одной стороны и возрастом, индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД), деятельностью сердца, липидным спектром крови и показателями гемодинамики — с другой.

Материал и методы

Исследования проведены на 102 женщинах. Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2008г, и “Правилам клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ года с ИМТ $24,4 \pm 2,3$. Больные ГБ были разделены на 2 группы: в первую вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ $28,6 \pm 4,4$. Все женщины этой группы получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов.

Во вторую подгруппу вошли 35 женщин (возраст $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ — $28,2 \pm 4,3$), также страдающих артериальной гипертензией II стадии с высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, регулярно проходившие на протяжении 3-4 лет по 3-4 полуторамесячных курса кинезитерапии, осуществляемых 3 раза в неделю. В каждом конкретном случае в зависимости от состояния больных, уровня АД, степени физической тренированности и наличия сопутствующих заболеваний назначался индивидуальный курс кинезитерапии на специальных тренажерах. При этом расход энергии не превышал 200-300 килокалорий за одно занятие.

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов-мише-

ней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий.

У здоровых женщин (контроль) АД соответствовало $124,5 \pm 8,5/75,2 \pm 6,7$, у больных ГБ, находящихся только на медикаментозной терапии (1 группа), — $135,7 \pm 11,5/79,4 \pm 9,3$ и у пациенток с ГБ, получающих медикаментозную терапию и занимающихся физическими упражнениями (2 группа) — $127,5 \pm 9,2/76,9 \pm 6,8$. На момент исследования у 31 женщины 1 группы был достигнут целевой уровень АД, у 6 — цифры АД соответствовали 1 степени АГ, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Среди пациенток, регулярно занимающихся физическими упражнениями (2 группа), коррекция АД потребовалась лишь в одном случае, у остальных женщин регистрировались его целевые значения.

Исключением 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 ИМТ более 40,0.

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

Кровь для исследования липидного спектра забиралась утром натощак. Содержание GDF11 определялось методом иммуноферментного анализа с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате “Chem Well” (США).

Состояние кровотока изучалось с помощью нового вида датчика (mDLS) и использования нового алгоритмического подхода. С этой целью была разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев [10]. Для облегчения интерпретации многочастотного анализа нами 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. Низкочастотный индекс (HI1) соответствует медленному межслоевому взаимодействию, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровотоки).

Для каждого HI (HI1-HI3) 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 данных выполнена с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0. Для описания количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между GDF11 и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты

Наши наблюдения показали, что у относительно здоровых женщин содержание GDF11 соответствует $30,7 \pm 4,6$ пкг/мл, тогда как у больных ГБ, находящихся на медикаментозной терапии, его содержание снижалось приблизительно в 3 раза и равнялось $9,3 \pm 1,1$ пкг/мл ($p < 0,0001$). В то же время, если больные ГБ проходили систематические курсы кинезотерапии, то концентрация GDF11 практически соответствовала значениям здоровых женщин ($27,1 \pm 6,6$; $p = 0,6$).

Нами у здоровых и в отдельных группах больных не обнаружено взаимосвязи между концентрацией в крови GDF11, с одной стороны, и возрастом и ИМТ — с другой. В то же время, в общей группе больных (группы 1 + 2) установлены отрицательные взаимосвязи между GDF11 и возрастом пациентов ($r = -0,407$; $p = 0,003$). Эта же зависимость сохраняется в суммарной группе здоровых и больных ($r = -0,469$; $p < 0,0001$).

Установлено, что у женщин с ГБ 1 группы по сравнению с контролем увеличено содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, и повышен индекс атерогенности. У больных ГБ 2 группы по сравнению со здоровыми существенных отклонений от нормы в липидном спектре не выявлено (табл. 1)

У здоровых женщин установлена отрицательная взаимосвязь между содержанием GDF11 и липопротеидов высокой плотности ($r = -0,49$; $p = 0,007$) и веро-

Таблица 1

Влияние умеренной физической нагрузки на липидный метаболизм у женщин, страдающих ГБ

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль)	Больные ГБ (группа 1)	Больные ГБ (группа 2)	p1	p2	p3
Общий холестерин, ммоль/л	4,91±0,16	5,56±0,18	5,45±0,17	0,013	0,31	0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,97±0,03	1,75±0,09	1,86±0,09	0,27	0,53	0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,14±0,15	1,89±0,23	1,34±0,12	0,023	0,39	0,045
ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,18	3,73±0,19	3,55±0,21	0,70	0,66	0,37
ЛПОНП, ммоль/л	0,39±0,03	0,56±0,03	0,41±0,02	0,020	0,76	0,039
ИА, усл. ед.	2,95±0,17	3,40±0,21	3,25±0,20	0,023	0,37	0,12

Примечание: представление данных М±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ИА — индекс атерогенности.

Таблица 2

Состояние сердечной деятельности у женщин, страдающих ГБ

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль)	Больные ГБ (подгруппа 1)	Больные ГБ (подгруппа 2)	p1	p2	p3
КДО	97,58±11,9	109,46±11,54	99,94±10,96	0,019	0,60	0,007
КСО	28,33±3,87	30,43±4,27	31,36±4,55	0,40	0,35	0,40
УО	69,17±9,65	79,43±9,44	68,85±8,72	0,013	0,96	<0,0001
МО	4,56±0,78	5,67±0,9	4,5±0,61	0,002	0,89	<0,0001
ММЛЖ	147,5±40,15	210,97±56,87	148,42±38,87	0,002	1,0	<0,0001
ИММЛЖ	85±17,34	112,6±20,89	92,27±16,7	0,0008	0,15	<0,0004
ФВ	71±2,76	70,09±3,04	69,7±2,76	0,60	0,59	0,60
СУ	40,08±3,8	39,37±2,61	39,76±2,4	0,57	0,57	0,57

Примечание: представление данных М±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МО — минутный объем сердца, СУ — систолическое укорочение, УО — ударный объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

ятная с липопротеидами низкой плотности ($r=-0,332$; $p=0,078$). Что касается больных ГБ 1 и 2 групп, то каких-либо взаимосвязей между уровнем GDF11 и показателями липидного обмена не обнаружено.

Нами не выявлено корреляционных взаимосвязей между содержанием GDF11 и уровнем артериального давления как у здоровых женщин, так и у больных ГБ, взятых по отдельности. Вместе с тем, в объединенной группе, включающей здоровых и больных, обнаружены отрицательные взаимосвязи между содержанием GDF11 и уровнем систолического ($r=-0,285$; $p=0,0064$), диастолического ($r=-0,223$; $p=0,035$), среднего ($r=-0,315$; $p=0,0025$) и пульсового ($r=-0,269$; $p=0,01$) кровяного давления.

В следующей серии наших исследований было изучено, как у больных ГБ, регулярно занимающихся и не занимающихся кинезитерапией, изменяются показатели деятельности сердца (по данным эхокардиографии). Эти сведения приведены в таблице 2.

Установлено, что у больных ГБ 1 группы увеличены УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ. У женщин, регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ 2),

по сравнению со здоровыми значимых отличий в деятельности сердца не обнаружено.

У здоровых женщин выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем GDF11 и КСО ($r=0,703$; $p=0,016$). У женщин с ГБ 1 не выявлены корреляционные связи между содержанием GDF11 и кардиодинамическими показателями. В то же время, в общей массе здоровых и больных женщин обнаружены отрицательные взаимосвязи между содержанием GDF11 и ММЛЖ ($r=-0,341$; $p=0,012$) и ИМ ($r=-0,286$; $p=0,036$).

Одной из задач наших исследований являлось изучение особенностей гемодинамики у больных гипертонической болезнью (табл. 3).

Обнаруженные нами абсолютные значения гемодинамических индексов демонстрируют меньшие величины в группе пациентов ГБ, находящихся на медикаментозной терапии (группа 1), т.е. общее снижение микроциркуляторной динамики. Нормированные же величины показателей свидетельствуют о повышении быстрых скоростных процессов, ассоциированных с индексом Н13. Преобладание сосудов

Таблица 3

Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин (M±SD)

Исследуемые показатели	Здоровые (контроль 1)	Больные ГБ (группа 1)	Больные ГБ (группа 2)	p1	p2	p3
HI1	275±58,1	215±80,7	233±94	0,005	0,044	0,63
HI2	368±101	290±132	321±165	0,044	0,67	0,10
HI3	208±43,8	176±48,1	203±99,7	0,036	0,53	0,10
RHI1	0,325±0,018	0,317±0,033	0,315±0,039	0,25	0,32	0,96
RHI2	0,429±0,023	0,408±0,052	0,411±0,038	0,40	0,18	0,62
RHI3	0,246±0,019	0,274±0,051	0,274±0,049	0,046	0,009	0,82
HI1-HI3	66,7±28,2	39±45,6	30,2±51,6	0,007	0,001	0,75
HI1/HI3	1,33±0,14	1,2±0,257	1,2±0,298	0,048	0,020	0,76
MAYER_HI2	0,083±0,026	0,070±0,021	0,077±0,030	0,036	0,26	0,36

Примечание: представление данных M±SD. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p1 — контроль и больные ГБ-1, p2 — контроль и больные ГБ-1, p3 — больные ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение Хоммеля.

с высокой скоростью сдвига над “медленными” отражено в значимом уменьшении соотношения индексов HI1/HI3. Таким образом, баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле у женщин, страдающих ГБ 1 группы, изменяется в сторону центрососудистых сдвигов. Кроме того, в этой группе больных в области промежуточных осцилляций (HI2) выявляются отклонения крайне медленных осцилляторных индексов MAYER_HI2. Следует заметить, что осцилляторные индексы MAYER демонстрируют процессы очень медленных колебаний кровотока, регулируемых барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 сек (ритм Майера). Клиническая значимость этого процесса до сих пор мало исследована [10, 11].

Что касается больных, систематически принимающих курсы кинезитерапии (группа 2), то у них значимые отличия от здоровых женщин выявляются в индексе HI1, RHI3, а также разницей HI1-HI3 и соотношением HI1/HI3.

Существенных отличий в гемодинамике между больными ГБ 1 и 2 групп мы не выявили. Вместе с тем, у женщин, страдающих ГБ и регулярно принимающих курсы кинезитерапии (ГБ 2), состояние гемодинамики приближалось к норме.

Мы считаем, что полученные нами данные вполне объяснимы. Известно, что ГБ характеризуется выраженной эндотелиальной дисфункцией, сопровождаемой одновременно нарушениями деятельности сердца. В то же время, эндотелиоциты, обладая механорецепторами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие самых различных раздражителей. 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 [12]. При этом происходит 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. Кроме того, в нарушении кровотока далеко не последнюю роль играет повышение агрегационной активности всех без исключения форменных элементов крови [13, 14]. Разумеется, все перечисленные сдвиги не могут не отразиться на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Вместе с тем, у больных ГБ второй группы все эти изменения выражены в меньшей степени, что и отразилось на состоянии гемодинамики. Следует заметить, что физическая нагрузка благотворно влияет на реологические свойства крови [15, 16] что способствует нормализации гемодинамики.

Нами у здоровых женщин обнаружена прямая сильная корреляционная связь между содержанием GDF11 и NEUR_HI3 ($r=0,812$; $p=0,014$). В отдельных группах больных не обнаружено существенных корреляционных отношений между содержанием GDF11 и исследуемыми гемодинамическими индексами. Вместе с тем, в общей группе здоровых и больных женщин обнаружены отрицательные значимые и вероятные связи между GDF11 и HI1 ($r=-0,267$; $p=0,064$), HI2 ($r=-0,309$; $p=0,031$) и HI3 ($r=-0,24$; $p=0,096$), а также RHI2 ($r=-0,349$; $p=0,014$) и MAYER_HI3 ($r=-0,298$; $p=0,038$). Для объяснения полученных данных требуется проведение дополнительных исследований.

Почему же GDF11 может оказывать влияние на тонкие процессы гемодинамики?

Установлено, что белок GDF11 в течение нескольких часов после введения способен изменять экспрессию около 4700 генов транскриптов. В частности, GDF11 регулирует экспрессию генов клеточного цикла, активируя каскад сигнализации Smad2/3. Многие из транскрипторов, регулируемых через GDF11, одновременно проявляют свое действие через EGF, FGF и eCB рецепторы, а также через сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase), но в противоположном направлении. Этим можно объяснить, что в некоторых ситуациях GDF11 подавляет экспрессию и сигнализацию EGF-рецепторов. Кроме того, GDF11 ингибирует экспрессию генов, связанных с действием цитоскелетных протеинов, включая фасцин и LIM, а также домен SH3 протеина 1 — LASP1 [17].

Если ориентироваться на представленные данные, то можно предположить, что GDF11 способен воздействовать на геном, оказывающий влияние на синтез гуморальных факторов, влияющих на особенно-сти кровотока [17].

Литература

- Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al. 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
- Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011; 477(7362): 90-4. DOI: 10.1038/nature10357.
- Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J. 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.
- Poggioli T, Vujic A, Yang P. Circulating Growth Differentiation Factor 11/8 levels decline with age. *Circ Res* 2016; 118 (1): 29-37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307521
- Khavinson VK, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, et al. GDF11 Protein as a geroprotector. *Biology Bulletin Reviews* 2016; 6 (2): 141-8.
- Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, et al. GDF11 Increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metabolism* 2015; 22: 164-74. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.010.
- Smith SC, Zhang X, Zhang X, et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy. *Circ Res* 2015; 117 (11): 926-32. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307527.
- Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NV. Influence of kinesitherapeutic procedures on the maintenance of irisin in women with diseases of the cardiovascular system depending on body weight and hormonal status. *Patolicheskaya fiziologiya and experimentalnaya terapiya*. 2016; 4: 47-51. (In Russ.) Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Морарь Н.В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечнососудистой 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 NV. Change in the concentration of irisin in the blood of patients with essential hypertension after physical exertion. *Cardiologia*. 2017; 57 (4): 77-8. (In Russ.) 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): 77-8. DOI: 10.18565/cardi.2017.4.77-78
- Fine I, Kaminsky AV, Shenkan L A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. *Proc. of SPIE* 2016; 9707:970705-1. DOI: 10.1117/12.2212866.
- Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovascular research*. 2006. 70 (1): 12-21.
- 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.
- Roitman EV. Clinical haemorheology. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2003; 3: 13-27. (In Russ.) Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология 2003; 3: 13-27.
- Muraviev AV, Tikhomirova IA, Oslaykova AO, et al. Evaluation of hemorrheological status and microcirculation in healthy individuals and patients with hypertensive disease. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija* 2009; 3: 37-42. (In Russ.) Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Ослякова А.О. и др. Оценка гемореологического статуса и состояние микроциркуляции у здоровых лиц и больных гипертонической болезнью. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2009; 3: 37-42.
- Medvedev IN. Microrheological parameters of erythrocytes in arterial hypertension and dyslipidemia on the background of complex hypolipidemic action. *Russ J Cardiol* 2017; 4 (144): 13-8. (In Russ.) Медведев И.Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне комплексного гиполлипидемического воздействия. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4 (144): 13-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-13-18.
- Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Features of the profile of blood pressure and heart rate variability in patients with arterial hypertension, depending on the level of physical activity and psychoemotional stress. *Russ J Cardiol* 2017; 4 (144): 23-8. (In Russ.) Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертонией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения. *Российский кардиологический журнал* 2017; 4 (144): 23-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-23-28.
- Williams G, Zentar MP, Gajendra S, et al. Transcriptional basis for the inhibition of neural stem cell proliferation and migration by the TGF β -family member GDF11. *PLoS One* 2014; 8 (11): e78478. DOI: 10.1371/journal.pone.0078478.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин, страдающих ГБ и находящихся на медикаментозной терапии, содержание GDF11 резко снижено. У здоровых и больных ГБ существуют относительно тесные связи между уровнем GDF11, возрастом, кровяным давлением, показателями деятельности сердца (по данным эхокардиографии) гемодинамическими и осцилляторными индексами, характеризующими состояние микроциркуляторного кровотока.

Регулярные занятия с умеренной физической нагрузкой (кинезитерапия) у больных ГБ не только нормализуют содержание в крови GDF11, но и способствуют стабилизации цифр АД на фоне приема минимальных доз антигипертензивных препаратов, а также благотворно влияют на липидный профиль, деятельность сердца и состояние гемодинамики.

Дальнейшие наши исследования позволяют более детально разобраться в механизме действия GDF11 на течение физиологических функций при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.