https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-01

Белок GDF15 и состояние кардио-гемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью

Б. Кузник[1, 2], доктор медицинских наук, профессор,
С. Давыдов[1, 2], доктор медицинских наук, профессор,
Е. Ройтман[3], доктор биологических наук, профессор,
Ю. Смоляков[2], кандидат медицинских наук,
Е. Гусева[2], кандидат медицинских наук,
А. Степанов[2], доктор медицинских наук,
Н. Цыбиков[1], доктор медицинских наук, профессор,
Е. Фефелова[1], кандидат медицинских наук,
Н. Линькова[4, 5], доктор биологических наук,
В. Хавинсон[4, 6], член-корреспондент РАН, профессор
[1]Читинская государственная медицинская академия
[2]Инновационная клиника «Академия здоровья», Чита
[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
[4]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
[5]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
[6]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург
E-mail: linkova_ns@spbstu.ru

Изучена взаимосвязь концентрации цитокина GDF15 с состоянием системы гемостаза, липидным обменом и функциями сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни (ГБ) в случае ее медикаментозной терапии (1-я группа) и при сочетании последней с кинезитерапевтическими процедурами (2-я группа). Показано, что в 1-й группе содержание GDF15 оказалось в 1,4 раза ниже, чем во 2-й, а также были выявлены изменения липидного обмена, гиперкоагуляция, нарушение кардиодинамических функций и баланса гемодинамических и осцилляторных индексов, в то время как у пациенток 2-й группы все исследуемые параметры приближались к норме. Это свидетельствует о разнонаправленном действии белка GDF15 на состояние изученных систем при ГБ и в норме. Установлено, что кинезитерапия может быть дополнительным эффективным методом лечения ГБ.

Ключевые слова: кардиология, гипертоническая болезнь, кинезитерапия, GDF15, липидный спектр, тромбодинамические показатели, кардиодинамические и гемодинамические функции.

Для цитирования: Кузник Б., Давыдов С., Ройтман Е. и др. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью // Врач. – 2019; 30 (1): 3–9. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-01

В 1997 г. появилось сообщение об открытии макрофагального ингибиторного цитокина-1 (macrophage inhibitory cytokine-1 – MIC1). Белок MIC1 был причислен к суперсемейству трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), отсюда – его второе название – growth differentiating factor-15 (GDF15). Было установлено, что GDF15 играет существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

При определении содержания GDF15 в плазме крови пациенток с сердечно-сосудистой патологией в ходе 4-летнего наблюдения удалось выяснить [2], что риск возникновения ССЗ зависел от исходной концентрации GDF15 в плазме крови и значительно возрастал при повышении этого показателя.

При старении организма концентрация GDF15 в плазме крови увеличивается, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также с увеличением риска смерти в течение 1 года у пациентов с наличием *ST*-сегмента и возможностью возникновения повторных инфарктов миокарда (ИМ). При наблюдении в течение 48 мес риск летальных исходов у таких пациентов возрастал с 10% при концентрации GDF15<1200 нг/л до 53% – при его содержании >1800 нг/л [3].

При наблюдении 2079 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без повышения сегмента *ST* на протяжении 2 лет также была обнаружена корреляция между концентрацией GDF15 в плазме и прогнозом возникновения ИМ или его летального исхода. При этом содержание GDF15 в плазме оказалось более точным предиктором возможности развития ССЗ, в том числе с летальным исходом, чем другие клинические или биологические маркеры [4, 5]. В дальнейшем было показано, что чем выше концентрация GDF15 в плазме, тем прогноз течения заболевания менее благоприятный, независимо от причин его возникновения [6–8].

Известно, что дозированная физическая нагрузка при ССЗ благотворно сказывается на течении различных физиологических функций [9–13]. В частности, регулярное применение кинезитерапевтических процедур на протяжении нескольких лет снижает прогрессирование и выраженность симптомов гипертонической болезни (ГБ), что позволяет уменьшить дозы применяемых антигипертензивных препаратов [14–16].

Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения о том, как связана концентрация GDF15 с состоянием системы гемостаза, липидным обменом и функциями сердечно-сосудистой системы у пациентов с ГБ при медикаментозной терапии и при ее сочетании с физической нагрузкой (кинезитерапевтические процедуры). Этому вопросу и посвящено наше исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 102 женщин среднего возраста с ГБ, подписавших добровольное согласие на участие в данном наблюдении. Контрольную группу составили 30 женщин без сердечно-сосудистой патологии (здоровые) в возрасте 55,2±2,9 года с индексом массы тела (ИМТ) 24,4±2,3 кг/м^2. АД у них соответствовало 124,5±8,5/75,2±6,7 мм рт. ст. Пациентки с ГБ

были разделены на 2 группы: в 1-й было 37 женщин с артериальной гипертензией (АГ) II стадии с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых в этой группе составил 57,8±4,3 года, ИМТ – 28,6±4,4 кг/м^2; во 2-й группе было 35 женщин (возраст 56,7±4,1 года; ИМТ – 28,2±4,3 кг/м^2), также страдавших АГ II стадии с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, регулярно на протяжении 3–4 лет проходивших по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии (3 сеанса в неделю). В каждом конкретном случае в зависимости от состояния больных, уровня АД, степени физической тренированности и наличия сопутствующей патологии назначали индивидуальный курс кинезитерапии на специальных тренажерах. При этом расход энергии за 1 занятие не превышал 200–300 ккал.

У всех пациенток ГБ диагностирована на основании признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), локальное сужение артерий сетчатки, УЗ-признаки атеросклеротического поражения аорты и сонных артерий. Все пациентки с ГБ получали лечение в виде монотерапии или комбинации 2 антигипертензивных препаратов.

На момент исследования в 1-й группе у 31 пациентки с ГБ был достигнут целевой уровень АД, у 6 женщин значения этого показателя были повышены, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. В среднем в этой группе АД составило 135,7±11,5/79,4±9,3 мм рт. ст. Во 2-й группе коррекция АД потребовалась только 1 больной, после чего АД достигло 127,5±9,2/76,9±6,8 мм рт. ст.

Всем женщинам было проведено ЭхоКГ-исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате Vivid-9 (General Electric, США) с определением следующих параметров: конечный систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы ЛЖ, минутный объем (МО) сердца, ударный объем (УО) ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), систолическое укорочение (СУ), фракция выброса (ФВ).

Кровь для исследования концентрации GDF15, показателей системы гемостаза, липидного спектра брали утром натощак. Содержание GDF15 в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате Chem Well (США).

Изучались следующие показатели, характеризующие состояние системы гемостаза: число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время, концентрация факторов плазмы крови IIa, IX, X, Xa, фибриногена, активность антитромбина III (A-III) и протеина С (РС), содержание фибринрастворимых мономерных комплексов и D-димеров [17].

Значения показателей свертывания крови записывали на аппарате Humaclot Duo Plus (Human, Германия) с реактивами фирмы «Технология – Стандарт», (Барнаул, Россия). Число тромбоцитов определяли на гемометре Pentra 80 (Horiba ABX, Франция), концентрацию факторов свертывания крови в плазме – методом ИФА с применением наборов фирмы Assaypro (США).

В качестве дополнительных методов исследования с помощью прибора «Регистратор тромбодинамики Т-2» изучали пространственный рост фибринового сгустка [15]. При этом регистрировали следующие параметры: Tlag – задержка роста сгустка, Vi – начальная скорость роста, Vs – стационарная скорость роста, Vc – средняя скорость роста, C30 – размер основного сгустка и P30 – плотность сгустка на 30-й минуте исследования.

Состояние кровотока изучали с помощью датчика mDLS и нового алгоритмического подхода. С этой целью была разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови [13, 17]. Метод исследования гемодинамических функций описан нами подробно [14, 15], однако с учетом его новизны считаем необходимым остановиться на исследуемых нами параметрах гемодинамики.

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа нами введен гемодинамический индекс – HI (Hemodynamic Index), который определяется как интенсивность колебаний отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной скоростью сдвига. Низкочастотный индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаимодействием, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI2 занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток). Относительные индексы RHI1, RHI2 и RHI3 обозначают нормированный (относительный) вклад каждой компоненты в общие динамические процессы: RHI1=HI1/(HI1+HI2+HI3), RHI2=HI2/(HI1+HI2+HI3), RHI3=HI3/(HI1+HI2+HI3). Для оценки тенденций перераспределения кровотока между быстрыми и медленными процессами введены показатели разницы (HI1-HI3) и отношения (HI1/HI3). Для каждого HI (HI1, HI2, HI3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока – осцилляторный гемодинамический индекс (OHI). Определены следующие величины OHI: 0,005–0,050 Гц – движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR); 0,05–0,15 Гц – движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER); 0,15–0,60 Гц – движение крови, задаваемое дыхатель-

ным циклом (RESP), и 0,6–3,0 Гц – пульсовые толчки (PULSE).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью версии 3.4.4 программы The Comprehensive R Archive Network. Для описания количественных признаков определяли средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки связи между GDF15 с другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных 1-й группы содержание белка GDF15 в плазме крови оказалось в 2 раза выше, чем в контроле и составило 13,9±1,3 пг/мл (в контроле – 6,1±2,3 пг/мл; различия достоверны: $p<0,0001$). Во 2-й группе этот показатель колебался в довольно широких пределах, хотя значимо не отличался от контроля и в среднем составлял 9,9±4,4 пг/мл (различия с контролем – $p=0,306$; между группами – $p=0,132$; использовалась поправка Хоммеля на множественное сравнение).

В дальнейшем изучалось изменение состояния липидного обмена у женщин с ГБ в зависимости от применяемых терапевтических воздействий (табл. 1).

У пациенток 1-й группы по сравнению с контрольной было повышено содержание ОХС, ТГ, ЛПОНП и ИА, во 2-й группе существенных отклонений от нормы в липидном спектре не выявлено.

У относительно здоровых пожилых женщин нами выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией GDF15 и ОХС ($r=0,312$; $p=0,1$), ТГ ($r=0,44$; $p=0,019$) и отрицательные – с ЛПВП ($r=-0,314$, $p=0,1$). В то же время у больных 1-й группы обнаружены прямые взаимосвязи средней степени интенсивности между уровнем GDF15 и ЛПВП ($r=-0,442$; $p=0,024$) и отрицательные – с ИА ($r=-0,493$; $p=0,012$). Во 2-й группе корреляций между белком GDF15 и показателями липидного спектра нами не обнаружено.

Как видно из представленных данных, наличие GDF15 отрицательно влияет на липидный спектр в контрольной группе (чем больше концентрация GDF15, тем выше содержание ОХС и ТГ и меньше – ЛПВП). Между тем в 1-й группе с увеличением уровня GDF15 уменьшается ИА, что является положительным признаком. У обследованных 2-й группы липидный спектр не зависит от концентрации белка GDF15. Было показано [12], что GDF15 у здоровых и больных людей может поразному влиять на течение физиологических функций, это наблюдалось и в наших исследованиях.

Вскоре после открытия MIC1/GDF15 было показано [10], что одно из основных его действий при физиологических и патологических состояниях заключается в модуляции потребления пищи и регуляции массы тела. Установлено также [13, 14], что MIC1/GDF15 принадлежит существенная роль в проявлении аппетита. Вполне возможно, что отрицательное воздействие белка GDF15 на липидный спектр связано с модуляцией пищевого поведения. Однако эти данные не объясняют, почему белок GDF15 по-разному действует на состояние липидного обмена у здоровых женщин и у пациенток с ГБ.

В следующей серии исследований мы изучали влияние «белка старости» GDF15 на состояние системы гемостаза у больных ГБ 2 групп (табл. 2).

Как свидетельствуют полученные данные, у пациенток с ГБ независимо от применяемой терапии существенных отклонений таких показателей, как ПВ, АЧТВ, тромбиновое время, уровень фибриногена, а также концентрация факторов плазмы крови, не выявлено. Вместе с тем у больных 1-й группы была повышена начальная, средняя и стационарная скорость роста сгустка, а также его размер, определяемый на 30-й минуте исследования. У пациенток 2-й группы изменений в исследуемых показателях системы гемостаза по сравнению с контролем не выявлено.

Следует обратить внимание на то, что в контроле через 5 мин после начала регистрации ни в одном случае не отмечено образования сгустка вдали от вносимого субстрата (тканевого фактора – TF), тогда как в 1-й группе эта реакция отмечалась у 20%, во 2-й – у 14% пациенток. Через 15 мин от начала эксперимен-

Таблица 1

Состояние липидного обмена у женщин без сердечно-сосудистой патологии и у пациенток с ГБ с учетом применяемой терапии (M±SD)

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
ОХС, 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
ТГ, 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. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ИА – индекс атерогенности. Здесь и в табл. 2–4: сравнение групп проводили по критерию Манна–Уитни; достоверность различий: p_1 – между контролем и 1-й группой; p_2 – между контролем и 2-й группли; p_3 – между 1-й и 2-й группами. Использовалась поправка Хоммеля на множественное сравнение.

та рост сгустка в полости кюветы отмечен в контроле у 15%, в 1-й группе – у 55%, во 2-й – у 33% обследуемых, через 30 мин – соответственно у 40, 75 и 35%. При этом в контроле и у пациенток 2-й группы размер сгустка по сравнению с 1-й группой был достоверно меньше. Представленные данные свидетельствует о наличии в плазме крови в контроле и во 2-й группе меньшего числа микрочастиц, несущих TF, чем у больных 1-й группы.

В контроле не обнаружено взаимосвязи между концентрацией GDF15, данными коагулограммы и тромбодинамическими показателями. Исключение составляет лишь прямая взаимосвязь между исследуемым белком и концентрацией фибриногена (r=0,586; p=0,045). Вместе с тем в 1-й группе обнаружена прямая связь средней силы между концентрацией GDF15 и временем задержки образования фибринового сгустка (r=0,651; p=0,012). Наиболее тесные связи обнаружены во 2-й группе: так, выявлены прямые корреляционные связи между содержанием GDF15, начальной (r=0,678; p=0,031) и стационарной (r=0,757; p=0,011) скоростью образования, а также размером сгустка (r=0,757; p=0,011) и отрицательная связь средней степени силы с содержанием фактора IX в плазме (r=-0,465; p=0,019).

Мы уже отмечали, что во 2-й группе состояние системы гемостаза существенно не отличается от такового в контроле (см. табл. 1). Можно предположить, что, хотя с увеличением уровня GDF15 в плазме образование фибринового сгустка ускоряется, это не влияет на процесс тромбообразования.

В литературе нам встретилась лишь одна работа [8], в которой указывалось на существование при ССЗ прямой связи между содержанием GDF15 и концентрацией в крови ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), альдостерона, С-реактивного белка, D-димера, фибриногена и гомоцистеина. При этом наиболее благоприятное течение патологического процесса авторы наблюдали при низком уровне всех перечисленных показателей. Проведенные нами исследования косвенно подтверждают выводы, сделанные в результате этой работы.

Среди задач нашего исследования была попытка выяснить, существуют ли взаимосвязи между содержанием белка GDF15 в плазме и функцией миокарда (табл. 3).

Установлено, что у обследованных 1-й группы повышены показатели УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММ ЛЖ, что следует считать неблагоприятными признаками, свидетельствующими о повышенной нагрузке на сердце. Особенно настораживает значительное увеличение ММЛЖ и ИММ ЛЖ. Не подлежит сомнению, что эти сдвиги обусловлены повышенным тонусом сосудов и направлены на преодоление препятствий для эф-

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у здоровых женщин и пациенток с ГБ с учетом применяемой терапии (M±SD)

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
ПВ, с	15,30±1,16	14,80±1,28	14,00±2,79	0,15	0,045	0,24
МНО, усл. ед.	0,99±0,08	0,97±0,09	0,95±0,10	0,27	0,14	0,49
Тромбиновое время, с	18,2±1,7	16,60±2,49	16,90±2,30	0,098	0,16	0,69
АЧТВ, с	30,50±1,39	32,00±2,74	31,00±2,68	0,088	0,99	0,079
Фибриноген, г/л	2,54±0,66	2,54±0,73	2,63±0,55	0,58	0,26	0,15
Тромбоциты, 10^9/л	258,0±36,6	242,0±63,9	254,0±54,9	0,58	0,71	0,34
Vc, мкм/мин	29,40±3,38	40,2±14,9	29,60±7,35	0,015	0,43	0,018
Tlag, мин	0,90±0,09	0,82±0,09	0,80±0,07	0,064	0,014	0,67
Vi, мкм/мин	48,90±1,49	57,6±8,4	54,2±9,98	<0,0001	0,075	0,05
Vs, мкм/мин	29,40±3,38	41,00±9,09	33,10±6,48	0,003	0,15	0,022
C30, мкм	1130,0±78,4	1450±205	1240±142	0,0002	0,060	0,005
P30, усл. ед.	19 400±1250	18 700±2810	19 700±1730	0,47	0,46	0,33
Фактор плазмы крови IX, пг/мл	2200±883	2130±1730	2470±1690	0,50	0,95	0,37
Фактор плазмы крови Xa, пг/мл	6,66±4,52	5,95±4,48	7,41±2,06	0,67	0,49	0,05

Таблица 3

Характеристики функции миокарда у здоровых женщин и пациенток с ГБ с учетом применяемой терапии (M±SD)

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
КДО	97,6±11,9	109,5±11,5	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±0,90	4,50±0,61	0,002	0,89	<0,0001
ММЛЖ	147,5±40,2	210,97±56,87	148,42±38,87	0,002	1,0	<0,0001
ИММ ЛЖ	85,00±17,34	112,6±20,9	92,27±16,70	0,0008	0,15	<0,0004
ФВ	71,00±2,76	70,09±3,04	69,70±2,76	0,60	0,59	0,60
СУ	40,08±3,80	39,37±2,61	39,76±2,40	0,57	0,57	0,57

фективного кровотока. У женщин, регулярно занимающихся кинезитерапией (2-я группа), значимых отличий в деятельности сердца по сравнению с контролем не обнаружено.

Как и при изучении других показателей (состояние липидного обмена, системы гемостаза), действие GDF15 по-разному проявлялось в исследуемых группах. Аналогичные результаты получены и другими авторами. В частности, установлена двойственная роль GDF15 в ремоделировании сердца: этот белок может обладать антигипертрофическим эффектом при посредничестве Smad2/3-пути или прогипертрофическим – при активации Smad1-пути [16]. Не исключено, что и в наших исследованиях действие GDF15 на кардиодинамические функции в исследуемых группах осуществлялось через различные сигнальные пути.

На первый взгляд, создается впечатление, что белок GDF15 оказывает отрицательное воздействие на процессы кардиодинамики, так как при снижении УО формирование достаточного минутного объема крови должно происходить за счет увеличения частоты сердечных сокращений. В то же время мы полагаем, что во 2-й группе обследованных действие GDF15 не могло отразиться на течении кардиодинамических функций, так как они оставались в пределах нормы. Таким образом, у пациенток 2-й группы в связи с нормализацией АД деятельность сердца не требовала компенсаторных реакций.

Высказанное предположение подтверждено при изучении гемодинамических и осцилляторных индексов (табл. 4).

Абсолютные значения гемодинамических индексов в 1-й группе были ниже, чем в контроле, что свидетельствует о снижении микроциркуляторной динамики. Нормированные величины гемодинамических индексов свидетельствуют о повышении скоростных процессов, ассоциированных с индексом HI3. Преобладание сосудов с высокой скоростью сдвига над «медленными» отражено в значимом уменьшении соотношения индексов HI1/HI3. Таким образом, баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле в 1-й группе изменяется в сторону быстрых сдвигов. Кроме того, у пациенток 1-й группы в области промежуточных осцилляций (HI2) выявляются отклонения крайне медленных осцилляторных индексов MAYER-HI2. Осцилляторные индексы MAYER демонстрируют процессы медленных колебаний кровотока, связанные с сокращением гладких мышц сосудов, регулируемые барорецепторной нейронной сетью с частотой ~1 в 10 с (ритм Майера). Не исключено также, что в их возникновении определенную роль играют автономные механизмы, осуществляемые гладкомышечными волокнами сосудов.

Во 2-й группе выявлены значимые отличия от контроля индексов HI1, RHI3, а также разницы HI1-HI3 и соотношения HI1/HI3. Однако эти сдвиги выражены в меньшей степени, чем у пациенток 1-й группы. Значимых отличий в гемодинамических индексах между 2 группами больных ГБ не выявлено.

Ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Известно, что ГБ сопровождается эндотелиальной дисфункцией и нарушениями функции миокарда [16]. При этом эндотелиоциты, обладая механосенсорами, определяют интенсивность ответа сосудистой стенки на действие 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 регуляции вазоконстрикции и вазодилатации [10, 12]. При этом происходит реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Такая перестройка эндотелия с нарушениями его функций является одним из ключевых факторов патогенеза ГБ. Утолщение стенки артерий приводит к сужению просвета сосудов и, соответственно, к повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тонусе гладкой мускулатуры сосудистого русла. Кроме того, в нарушениях кровотока существенную роль играет повышение агрегационной активности форменных элементов крови [13, 14]. Все эти изменения отражаются в исследуемых нами гемодинамических показателях. У пациентов с ГБ, регулярно выполняющих физические упражнения, все эти изменения выражены в меньшей степени, что отражается на показателях гемодинамики. Следует заметить, что

Таблица 4

Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у женщин без сердечно-сосудистой патологии и пациенток с ГБ с учетом применяемой терапии (M±SD)

Показатели	Контроль	1-я группа	2-я группа	p_1	p_2	p_3
HI1	275±58	215±81	233±94	0,005	0,044	0,63
HI2	368±101	290±132	321±165	0,044	0,67	0,10
HI3	208±44	176±48	203±100	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	1,33±0,14	1,20±0,26	1,2±0,3	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

физическая нагрузка благотворно влияет на реологические свойства крови [11, 14, 16].

У обследованных без сердечно-сосудистой патологии практически отсутствовали взаимосвязи между содержанием GDF15 в плазме и гемодинамическими функциями. Исключение из этого правила составляет наличие отрицательной связи между уровнем GDF15 в плазме крови и RESP-HI3 (r=-0,678; p=0,045). В настоящее время трудно объяснить, какое значение имеют полученные данные для состояния гемодинамики у здоровых женщин. Можно предположить, что чем выше концентрация GDF15, тем слабее осуществляется регуляция кровяного давления во время вдоха и выдоха.

У женщин с ГБ, не испытывающих физической нагрузки, выявлены положительные корреляции средней степени силы между концентрацией GDF15 в плазме и HI1 (r=0,393; p=0,038), HI2 (r=0,407; p=0,032), RHI2 (r=0,493; p=0,0077), HI1-HI3 (r=0,376; p=0,048), HI1/HI3. Заметим, что в этой группе отмечается близкая к значимой положительная взаимосвязь между GDF15 и MAYER-HI3 (r=0,369; p=0,053), а также проявляется отрицательная связь средней степени силы с RHI3 (r=-0,445; p=0,018).

У женщин с ГБ, постоянно выполняющих физические упражнения, выявляется отрицательная взаимосвязь GDF15 с MAYER-HI3 (r=0,402; p=0,047) и NEUR-HI2 (r=-0,493; p=0,012).

Не вызывает сомнения, что с увеличением уровня GDF15 в плазме должна уменьшаться интенсивность межслоевых потоков, определяющих скорость движения крови. Эта реакция, как отмечалось нами ранее, может быть связана с повышением вязкости крови, усилением ее коагуляционной активности, а также увеличением агрегационной активности форменных элементов крови. При этом одновременно могут нарушаться нейрогенные процессы, направленные на восстановление нормальной гемодинамики. Следует отметить, что у пациенток с ГБ, выполняющих физические упражнения, обнаруженные сдвиги носят менее выраженный характер, чем у больных без постоянных физических нагрузок.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с применением антигипертензивной терапии использование умеренной физической нагрузки (кинезитерапевтические процедуры) при ГБ не только способствует нормализации содержания белка GDF15 в плазме, но и приближает к норме состояние липидного спектра, системы гемостаза, кардио- и гемодинамические функции.

Вместе с тем нами выявлены многочисленные корреляции между содержанием GDF15 и течением биохимических и физиологических процессов у пациенток с ГБ и женщин без ССЗ. Эти данные свидетельствуют о том, что белок GDF15 способен оказывать разнонаправленное действие на липидный обмен, состояние системы гемостаза, кардио- и гемодинамику в норме и при ГБ. Однако у больных ГБ, занимающихся кинезитерапией, указанные отрицательные воздействия должны проявляться в меньшей степени, поскольку у них исследуемые физиологические функции и биохимические процессы приближаются к норме.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / Reference

1. Wollert K., Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update // Curr. Heart Fail Rep. – 2012; 9: 337–45. DOI: 10.1007/s11897-012-0113-9.

2. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Hernandez-Baldomero I. Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome // Mediators Inflamm. – 2014; 2014: 1–5. DOI: 10.1155/2014/929536.

3. Wiklund F., Bennet A., Magnusson P. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality // Aging Cell. – 2010; 9: 1057–64. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00629.

4. Морозов К.М., Ройтман Е.В., Скедина М.А. и др. Изучение динамики кровотока в микроциркуляторном русле в условиях физиологической кровопотери // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016; 67: 298–9 [Morozov K.M., Roitman E.V., Skedina M.A. et al. The study of the dynamics of blood flow in the microcirculatory bed in conditions of physiological blood loss // Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2016; 67: 298–9 (in Russ.)].

5. Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения // Рос. кардиол. журн. – 2017; 4: 23–8 [Ushakov A.V., Ivanchenko V.S., Gagarina A.A. 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 // Russian Cardiology Journal. – 2017; 4: 23–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-23-28.

6. Давыдов С.О., Кузник Б.И., Степанов А.В. и др. Влияние кинезитерапии на содержание «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца // Вестник восстановительной медицины. – 2015; 5: 91–8 [Davydov S.O., Kuznik B.I., Stepanov A.V. et al. The effect of kinesitherapy on the maintenance of the «hormone of youth» irisin in healthy and sick with ischemic heart disease // Bulletin of Restorative Medicine. – 2015; 5: 91–8 (in Russ.)].

7. Давыдов С.О., Степанов А.В., Кузник Б.И. и др. Влияние кинезитерапии на уровень адгезивной молекулы jam-a у больных гипертонической болезнью // Вестник восстановительной медицины. – 2017; 5: 33–7 [Davydov S.O., Stepanov A.V., Kuznik B.I. et al. Effect of kinesitherapy on the level of the adhesive molecule jam-a in patients with essential hypertension // Bulletin of Restorative Medicine. – 2017; 5: 33–7 (in Russ.)].

8. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов О.В. и др. «Белок молодости» GDF11, состояние системы гемостаза и особенности кровотока у женщин, страдающих гипертонической болезнью // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018; 1: 39–45 [Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov O.V. et al. «Protein of Youth» GDF11, the state of the hemostasis system and blood flow peculiarities in women suffering from hypertensive disease // Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2018; 1: 39–45 (in Russ.)]. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0822.

9. Пантелеев М.А., Баландина А.Н., Сошитова Н.П. Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика // Гемостаз, тромбоз и реология. – 2010; 4: 48–53 [Panteleev M.A., Balandina A.N., Soshitova N.P. Spatial dynamics of hemostasis and thrombosis: theory and practice // Hemostasis, thrombosis and rheology. – 2010; 4: 48–53 (in Russ.)].

10. Fine I., Kaminsky A., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII. SPIE Press. – 2016; 9707: 5. DOI: 10.1117/12.2212866.

11. Corre J., Hebraud B., Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role // Stem. Cells Transl. Med. – 2013; 12: 946–52. DOI: 10.5966/sctm.2013-0055.

12. Johnen H., Kuffner T., Brown D. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE (–/–) mice from the development of atherosclerosis // Cardiovasc. Pathol. – 2012; 21: 499–505. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.02.003.

13. Tsai V., Macia L., Johnen H. TGF-b Superfamily Cytokine MIC-1/GDF15 Is a Physiological Appetite and Body Weight Regulator // PLoS One. – 2013; 8: 55. DOI: 10.1371/journal.pone.0055174.

14. Tsai V., Manandhar R., Jorgensen S. The anorectic actions of the TGFβ cytokine MIC-1/GDF15 require an intact brainstem area postrema and nucleus of the solitary tract // PLoS One. – 2014; 9: 6–37. DOI: 10.1371/journal.pone.0100370.

15. Xanthakis V., Enserro D., Murabito J. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study // Circulation. – 2014; 130: 1676–83. DOI: 10.1161/circulationaha.114.009273.

16. Norozi K., Buchhorn R., Yasin A. Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects // Am. Heart J. – 2011; 162: 131–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.036.

17. Husebo G., Gronseth R., Lerner L. et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD // Eur. Respir. J. – 2017; 49 (3): 160–98. DOI: 10.1183/13993003.01298-2016.

GDF15 PROTEIN AND CARDIAC HEMODYNAMIC FUNCTIONS IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISEASE

*Professor **B. Kuznik**[1,2], MD; Professor **S. Davydov**[1,2], MD; Professor **E. Roitman**[3], Biol.D[3]; **Yu. Smolyakov**[2], Candidate of Medical Sciences; **E. Guseva**[2], Candidate of Medical Sciences; **A. Stepanov**[2], MD; Professor **N. Tsybikov**[1], MD; **E. Fefelova**[1], Candidate of Medical Sciences; **N. Linkova**[4,5], Biol.D; Professor **V. Khavinson**[4,6], Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences*

[1]Chita State Medical Academy

[2]Innovation Clinic, Academy of Health, Chita

[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

[4]Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

[5]Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University

[6]I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

The authors investigated the relationship of cytokine GDF15 concentrations to the hemostatic system status, lipid metabolism, and cardiovascular system functions in hypertensive disease (HD) during its drug therapy alone (Group 1) and in combination with kinesitherapeutic procedures (Group 2). It was shown that GDF15 levels were 1.4 times lower in Group 1 than in Group 2 and that there were lipid metabolic changes, hypercoagulation, cardiodynamic dysfunctions, and a balance between hemodynamic and oscillatory indices, while all the studied parameters were near-normal in Group 2. It was found that kinesitherapy may be an additional effective treatment for HD.

***Key words:** cardiology, hypertensive disease, kinesitherapy, GDF15, lipid spectrum, thrombodynamic indicators, cardiodynamic and hemodynamic functions.*

***For citation:** Kuznik B., Davydov S., Roitman E. et al. GDF15 protein and cardiac hemodynamic functions in women with hypertensive disease // Vrach. – 2019; 30 (1): 3–9. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-01*