

УДК 616.13.002

¹Степанов А.В., ²Давыдов С.О., ¹Кузник Б.И., ²Гусева Е.С., ¹Смоляков Ю.Н.

ВЛИЯНИЕ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АДГЕЗИВНОЙ МОЛЕКУЛЫ JAM-A, ЭСТРОГЕНА, ПРОГЕСТЕРОНА, ПРОЛАКТИНА И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А;
²Иновационная клиника «Академия здоровья», 672038, г. Чита, ул. Коханского, 13

В последние годы появились работы, свидетельствующие, что адгезивная молекула JAM-A участвует в патогенезе гипертензии и гипертонических кризов.

Цель – определить, возможно, ли по уровню JAM-A судить об успешности проведения реабилитации с использованием умеренной физической нагрузки у больных, страдающих гипертонической болезнью.

Материалы и методы. В нашем исследовании участвовали 100 женщин сопоставимых по возрасту и массе тела, из которых 70 страдали артериальной гипертензией II стадии.

Результаты. Установлено, что у больных женщин возрастал уровень JAM-A, снижалось содержание эстрогена и прогестерона, повышалась концентрация общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, а также повышался индекс атерогенности. Умеренная дозированная физическая нагрузка в значительной степени нивелировала эти сдвиги.

Вывод. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения у женщин, страдающих гипертонической болезнью, приводят не только к нормализации содержания "гипертензивной" адгезивной молекулы JAM-A, но и способствуют нормализации некоторых показателей липидного метаболизма и гормонального статуса. JAM-A может являться маркером адекватной реабилитации у больных с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: реабилитация, кинезитерапия, гипертоническая болезнь, JAM-A, эстроген, прогестерон, пролактин, липидный метаболизм.

Stepanov A.¹, Davydov S.², Kuznik B.¹, Guseva E.², Smolyakov Y.¹

THE INFLUENCE OF MODERATE PHYSICAL EXERCISE ON CONCENTRATION OF JUNCTIONAL ADHESION MOLECULES JAM-A, ESTROGEN, PROGESTERONE, PROLACTIN AND LIPID METABOLISM IN WOMEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Innovative Clinic "Health Academy", Chita, Russia,

In recent years, there have been works indicates that the adhesion molecule JAM-A is involved in the pathogenesis of hypertension and hypertensive crises.

Aim of the research. Determine the possibility of assessing the success of rehabilitation with moderate physical exertion according to the level of JAM-A.

Materials and methods. The study involved a total of 100 women of comparable age and body weight. There are 70 of them had stage II arterial hypertension. It was found that the level of JAM-A increased, the content of estrogen and progesterone decreased, the concentration of total cholesterol, triglycerides, very low density lipoproteins, the atherogenic index increased in patients with essential hypertension. Moderate physical exercise largely eliminated these shifts. **Conclusion.** The presented data show that the regular exercise in women with essential hypertension leads not only to normalization of the "hypertensive" molecule JAM-A, but also contributes to the normalization of lipid metabolism and hormonal status. JAM-A can be a marker of adequate rehabilitation in patients with essential hypertension.

Keywords: rehabilitation, kinesitherapy, hypertension, JAM-A, estrogen, progesterone, prolactin, lipid metabolism.

Известно, что специалист по реабилитации должен уметь планировать и осуществлять лечебно-профилактические мероприятия, знать и использовать физические основы разнообразных методов восстановления здоровья и трудоспособности средствами физической

культуры. Очень важным являются методы контроля и оценки ее эффективности. Контроль за **умеренной физической нагрузкой, как реабилитация** при различных заболеваниях, достаточно широко используется, однако патогенетически обоснованных методов его эффективности практически не существует [1, 2, 3, 4].

Одним из самых распространенных и опасных заболеваний у человека является гипертоническая болезнь. В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что адгезивная молекула JAM-A (Junctional adhesion molecules A) участвует в патогенезе гипертензии и гипертонических кризов. Так, K.L. Ong et al. показали, что в плазме пациентов с гипертензией уровень секреторной JAM-A был значительно выше, чем у субъектов с нормальным кровяным давлением. Существует тесная прямая корреляция между содержанием JAM-A и уровнем систолического и диастолического давления. Представленные результаты свидетельствуют о важной роли JAM-A в патогенезе артериальной гипертензии [5].

Оказалось, что у больных с гипертензией по сравнению с людьми, у которых кровяное давление находилось в пределах нормы, отмечается увеличение концентрации мРНК JAM-A, но она оказалась сниженной у больных, применяющих антагонисты ангиотензин-рениновой системы. Предполагается, что JAM-A играет существенную роль в механизме развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе сопровождаемых гипертензией, а определение её концентрации может явиться прогностическим тестом развития гипертонического криза [6, 7, 8].

Исходя из сказанного, нами выдвинуто предположение, что по уровню JAM-A можно судить об успешности проведения реабилитации с использованием умеренной физической нагрузки у больных, страдающих гипертонической болезнью.

Материалы и методы. К исследованию привлечены 100 женщин, выразивших добровольное согласие на участие в нем. Первую группу (контроля) составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте $55,2 \pm 2,9$ и индексом массы тела (ИМТ) $24,4 \pm 2,3$. Вторая группа состояла из 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии и имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых второй группы составил $57,8 \pm 4,3$ лет, а ИМТ - $28,6 \pm 4,4$. Третья группа – 33 женщины, больные артериальной гипертензией II стадии (возраст - $56,7 \pm 4,1$ лет; ИМТ - $28,2 \pm 4,3$), регулярно занимающиеся в течение 2-3 лет физическими упражнениями, в частности (за год проходили 3-4 курса кинезитерапии). 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 пациентки получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов из различных групп. Женщины не получали менопаузальную гормональную терапию.

Критериями исключения из исследования явились все ассоциированные с гипертонической болезнью 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 показатели артериального давления статистически значимо не отличались как у относительно здоровых женщин ($124,5 \pm 8,5/75,2 \pm 6,7$), так и у больных с гипертензией ($135,7 \pm 11,5/79,4 \pm 9,3$) и у пациенток, занимающихся физическими упражнениями и страдающими гипертонической болезнью ($127,5 \pm 9,2/76,9 \pm 6,8$).

Исследование соответствовало 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. У всех женщин методом иммуноферментного анализа на аппарате «Chem Well» (США) опре-

деляли содержание JAM-A с применением тест-системы фирмы Cloud Clone Corp. (США). Иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», SiemensGermany) был определен уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона. На биохимическом анализаторе Siemens Dimension, Germany с использованием реактивов Siemens (Germany) определяли общий холестерин (ТС), холестерин липопротеидов высокой плотности (HDL), триглицериды (TRG), холестерин липопротеидов низкой плотности (LDL), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (non-HDL), а также аппарат автоматически устанавливал индекс атерогенности (ИА).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Сравниваемые выборки соответствуют нормальному распределению. Проверка нормальности выполнялась по критерию Шапиро-Уилка. Нулевая гипотеза о нормальности распределения отвергалась на уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между JAM-A и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Вначале мы решили изучить, как изменяется содержание JAM-A и половых гормонов у больных с гипертонической болезнью, а также их сдвиги у женщин, занимающихся регулярно физическими упражнениями (Табл. 1).

Таблица 1

Влияние умеренной физической нагрузки на содержание JAM-A и половых гормонов у больных гипертонической болезнью

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
JAM1, пг/мл	2,26±0,36	3,52±0,26*	2,74±0,32**
Эстроген, нг/мл	93,29±12,59	20,20±1,20*	38,60±3,97**
Прогестерон, пг/мл	0,92±0,36	0,38±0,06*	0,91±0,13**
Пролактин, нг/мл	10,61±1,36	7,34±0,41*	8,03±0,62

* – значимость различий между показателями 1 и 2 групп; ** – значимость различий между показателями 2 и 3 групп.

Как видно из представленных данных, у больных гипертонической болезнью повышается содержание JAM-A и снижается уровень эстрогена, пролактина и прогестерона, что свидетельствует о преждевременном старении таких больных [2]. Регулярные физические упражнения способствуют снижению концентрации JAM-A до показателей здоровых людей, одновременно повышая уровень исследуемых гормонов.

В дальнейшем мы проследили, как изменяются показатели липидного метаболизма у пациентов этих групп (Табл. 2).

Таблица 2

Влияние умеренной физической нагрузки на липидный метаболизм у женщин, страдающих гипертонической болезнью

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
ТС, ммоль/л	4,91±0,16	5,56±0,18*	5,45±0,17
HDL, ммоль/л	1,97±0,03	1,75±0,09	1,86±0,09
TRG, ммоль/л	1,14±0,15	1,89±0,23*	1,34±0,12**
LDL, ммоль/л	3,41±0,18	3,73±0,19	3,55±0,21
non – HDL, ммоль/л	0,39±0,03	0,56±0,03*	0,41±0,02**
ИА, усл. ед.	2,95±0,17	3,40±0,21*	3,25±0,20

* – значимость различий между показателями 1 и 2 групп; ** – значимость различий между показателями 2 и 3 групп.

Как видно из приведенных данных, при гипертонической болезни повышен уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, а также воз-

растает ИА. На нарушения в липидном обмене при гипертонической болезни обращают внимание достаточно большое число авторов [2, 4, 9]. Длительная кинезитерапия улучшает состояние липидного спектра (у больных снижается содержание триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности). Выявленные сдвиги, безусловно, носят положительный характер, ибо предотвращают развитие повреждения сосудов и последующего прогрессирования гипертонической болезни.

В дальнейшем мы решили выяснить, существуют ли корреляционные взаимосвязи между уровнем JAM-A и другими изучаемыми нами показателями.

Нами выявлены отрицательные умеренные связи между JAM-A у здоровых женщин с уровнем общего холестерина ($r = -0,62$), и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = -0,44$). Не исключено, что обнаруженные связи носят компенсаторный характер. Эти изменения уровня JAM-A требует дополнительного изучения. Несколько иная картина наблюдается у пациенток, страдающих гипертонической болезнью: между содержанием JAM-A, концентрацией триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, а также индексом атерогенности существуют отрицательные связи ($r = -0,32, -0,27, -0,36$ соответственно). Обращает на себя внимание, что у больных с гипертонией, занимающихся регулярными физическими упражнениями, выявлены отрицательные связи с прогестероном ($r = -0,34$) и положительные с возрастом пациенток ($r = 0,41$) и диастолическим давлением ($r = 0,48$). Представленные данные подтверждают, что кинезитерапия частично нивелирует отрицательные эффекты высокого содержания JAM-A.

Как же могут быть расценены полученные нами данные? Нет никакого сомнения, что снижение концентрации JAM-A у больных гипертонической болезнью, регулярно занимающихся кинезитерапией, является важнейшим фактором, способствующим улучшению их состояния. Установлено, что F11R/JAM-A играет существенную роль в развитии атеросклероза и тромбоза, возникающих на фоне воспаления [10]. В атеросклеротических бляшках у больных обнаружено высокое содержания мРНК и белка F11R/JAM-A. Аналогичные результаты получены в опытах на 12-недельных, склонных к атеросклерозу, apoE-/- мышах. Усиленная экспрессия F11R/JAM-A найдена в культивируемых эндотелиальных клетках человека, выделенных из артериальных и венозных сосудов после воздействия провоспалительных цитокинов. Высказывается предположение, что терапевтические препараты, ингибирующие F11R/JAM-A, могут быть использованы как новые средства для профилактики и лечения атеросклероза и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [11]. Другим фактом «агрессии» JAM-A является её способность через клетки крови и эндотелий резко усиливать процесс тромбообразования [7, 8]. Также значительный дефицит JAM-A в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и таким образом увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений. В то же время области с нарушенным кровотоком при перераспределении JAM-A на эндотелии были избирательно защищены ее дефицитом от развития атеросклеротических повреждений [12, 13]. То есть данная молекула является антагонистом таких «молекул молодости», как ирисин [14, 15].

Вывод. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения у женщин, страдающих гипертонической болезнью, приводят не только к нормализации содержания «гипертензивной» адгезивной молекулы JAM-A, но и способствуют нормализации некоторых показателей липидного метаболизма и гормонального статуса. Мы считаем, что адгезивная молекула JAM-A является адекватным маркером реабилитации больных гипертонической болезнью.

Литература:

1. Разумов А.Н. Методология развития и организации системы восстановительной медицины и медицинской реабилитации. Доктор Пу. 2013.10 (88).5-8.
2. Medvedev N.V., Gorshunova N.K. Prognostic value of target organ's impairments risk factors caused by arterial hypertension in elderly patients. Adv Gerontol. 2009. 22(3). 507-11.

3. Кузник Б.И., Давыдов С.О. Степанов А.В., Морарь Н.В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса. Патол. физиол. Экспер. терапия. 2016.4.47-51.
4. Alexandru N., Costa A., Constantin A., Cochior D., Georgescu A. Microparticles: From Biogenesis to Biomarkers and Diagnostic Tools in Cardiovascular Disease. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2016.2(12).89-102. doi: 10.2174/1574888x11666151203224058.
5. Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A., Salifu M.O., Ehrlich Y.H., Kornecki E., Wong L.Y., Tso A.W., Cherny S.S., Sham P.C., Lam T.H., Lam K.S., Cheung B.M. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *Am J Hypertens.* 2009 May.22(5).500-5. doi: 10.1038/2009.23.
6. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F., Liu B., Hewinson J., Toward M., Hendy E.B., Graham D. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *CardiovascRes.* 2012 Dec. 96(3). 552-60.
7. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С., Козина Л.С., Дьяконов М.М. Адгезивная молекула jam-a и молекулярные Механизмы возрастной патологии: Обзор литературы и собственных данных. *Успехи геронтол.* 2015. 28(4). 656–668.
8. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Колчина Н.В., Куканова Е.О., Хавинсон В. Х. Семейство молекул JAM и их роль в регуляции физиологических и патологических процессов. *Успехи физиологических наук.* 2016. 47(4). 76-97.
9. Kumral Z.N., Sener G., Ozgur S., Koc M., Suleymanoglu S., Hurdag C., Yegen B.C. Regular exercise alleviates renovascularhypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Feb.67(1). 45-55.
10. Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M.B., Babinska A., Ehrlich Y.H., Chopra V., Yanamadala S., Ruwende C., Salifu M.O., Clark L.T., Eng C., Pinsky D.J., Marmur J.D. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis. *J Am CollCardiol.* 2007 Oct.50(18).1768-76. doi: 10.1155/2015.
11. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M., Szymanski J., Shon A., Ehrlich Y.H., Kornecki E., Salifu M.O. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides. *Biopolymers.* 2014. 101(4). 322-34. doi: 10.1002/bip.22503.
12. Schmitt M.M., Megens R.T., Zerneck A., Bidzhekov K., van den Akker N.M., Rademakers T., van Zandvoort M.A., Hackeng T.M., Koenen R.R., Weber C. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation.* 2013 Jan 7.129(1). 66-76. doi: 10.1161/113.004149.
13. Schmitt M.M., Fraemohs L., Hackeng T.M., Weber C., Koenen R.R. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis.* 2014 Jun.234(2).254-64. doi: 10.1016/2014.03.014.
14. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S. Short Peptides and Telomere Length Regulator Hormone Irisin. *BullExpBiolMed.* 2016 Jan. 160(3). 347-9. doi: 10.1007/10517-016-3167.
15. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Морарь Н.В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки. *Кардиология.* 2017.57(4). 77-78. doi.org/10.18565/cardio. 2017.4.77-78.

References:

1. Razumov A. The methodology for the development and organization of the system of restorative medicine and medical rehabilitation. *Doctor.Ru.* 2013.10(88). 5-8. In Russian.
2. Medvedev N., Gorshunova N. Prognostic value of target organ's impairments risk factors caused by arterial hypertension in elderly patients. *AdvGerontol.* 2009. 22(3).507-11. In Russian.
3. Kuznik B., Davydov S., Stepanov A., Morar N. The Effect of Kinesitherapy Exercises on the Level of Irisin among Females with Cardio-vascular diseases depending on the body mass and hormonal status. *Patol physiology and the expert therapy.* 2016.(4). 47-51. In Russian.

4. Alexandru N., Costa A., Constantin A., Cochior D., Georgescu A. Microparticles: From Biogenesis to Biomarkers and Diagnostic Tools in Cardiovascular Disease. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2016.2(12).89-102. doi: 10.2174/1574888x11666151203224058.
5. Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A., Salifu M.O., Ehrlich Y.H., Kornecki E., Wong L.Y., Tso A.W., Cherny S.S., Sham P.C., Lam T.H., Lam K.S., Cheung B.M. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *Am J Hypertens.* 2009 May.22(5).500-5. doi: 10.1038/2009.23.
6. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F., Liu B., Hewinson J., Toward M., Hendy E.B., Graham D. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *CardiovascRes.* 2012 Dec.96(3).552-60.
7. Kuznik B., Khavinson V., Tarnovskaya S., Linkova N., Kozina L., Dyakonov M. Adhesion molecule jam-a and molecular Mechanisms of age-related pathology: a Review of literature and own data. *Advances in Gerontology* 2015. 28(4). 656-668. *In Russian.*
8. Kuznik B., Linkova N., Kolchin N., Kukanova E., Khavinson V. JAM Family molecules and their role in the regulation of physiological and pathological processes. *Successes of physiological Sciences.* 2016.47(4). 76-97. *In Russian.*
9. Kumral Z.N., Sener G., Ozgur S., Koc M., Suleymanoglu S., Hurdag C., Yegen B.C. Regular exercise alleviates renovascular hypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. *J PhysiolPharmacol.* 2016 Feb.67(1). 45-55.
10. Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M.B., Babinska A., Ehrlich Y.H., Chopra V., Yanamadala S., Ruwende C., Salifu M.O., Clark L.T., Eng C., Pinsky D.J., Marmur J.D. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis. *J Am CollCardiol.* 2007 Oct.50(18).1768-76. doi: 10.1155/2015.
11. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M., Szymanski J., Shon A., Ehrlich Y.H., Kornecki E., Salifu M.O. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides. *Biopolymers.* 2014. 101(4). 322-34. doi: 10.1002/bip.22503.
12. Schmitt M.M., Megens R.T., Zerneck A., Bidzhekov K., van den Akker N.M., Rademakers T., van Zandvoort M.A., Hackeng T.M., Koenen R.R., Weber C. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation.* 2013 Jan 7.129(1). 66-76. doi: 10.1161/113.004149.
13. Schmitt M.M., Fraemohs L., Hackeng T.M., Weber C., Koenen R.R. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis.* 2014 Jun. 234(2). 254-64.
14. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. Short Peptides and Telomere Length Regulator Hormone Irisin. *Bull Exp Biol Med.* 2016 Jan. 160(3).347-9. doi: 10.1007/10517-016-3167. *In Russian.*
15. Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V., Morar N.I. The change in the concentration of irisin in the blood of patients with essential hypertension after exercise. *Cardiology.* 2017.57(4).77-78. doi.org/10.18565/cardio.2017.4.77-78. *In Russian.*