

ВЛИЯНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ АДГЕЗИВНОЙ МОЛЕКУЛЫ JAM-A У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

УДК 616-005

С.О. Давыдов^{1,2}, А.В. Степанов^{1,2}, Б.И. Кузник^{1,2}, Е.С. Гусева²¹Читинская государственная медицинская академии, 672090, г. Чита²Иновационная клиника "Академия здоровья", 672000, г. Чита

THE EFFECT OF KINESITHERAPY ON THE LEVEL OF THE JUNCTIONAL ADHESION MOLECULES JAM-A IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Davydov SO², Stepanov AV¹, Kuznik BI¹, Guseva ES²¹Chita State Medical Academy, Gorkogo str. 39a, Chita, Russia²Innovative Clinic "Health Academy", Kohanskogos str. 13, Chita, Russia

Реабилитационная медицина занимается поиском и изучением средств улучшения функционирования посредством разработки наиболее эффективных методов лечения, а также профилактики осложнений. Известно, что кинезитерапия – немедикаментозный, естественно-биологический метод, являющийся составной частью медицинской реабилитации и относящийся к циклу общенаучных, и общепрофессиональных дисциплин. При кинезитерапии используются умеренные строго дозируемые методы физической нагрузки. Специалисты по реабилитации должен уметь планировать и осуществлять лечебно-профилактические мероприятия, знать и уметь использовать физические основы разнообразных методов восстановления здоровья, трудоспособности и работоспособности и применять методы оценки ее эффективности [1]. Существует методы контроля за эффективностью кинезитерапии при различных заболеваниях [2], в частности контроль за уровнем мышечного «гормона молодости» – ирисином [3, 4].

Одной 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 гипертонии. Так было установлено, что в плазме пациентов с гипертонией уровень JAM-A был значительно выше, чем у субъектов с нормальным кровяным давлением. При этом обнаружена тесная прямая корреляция между содержанием JAM-A и уровнем систолического и диастолического давления. По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о важной роли рецептора JAM-A в патогенезе артериальной гипертонии [5]. В подкожной вене нижней конечности у больных с гипертонической концентрации мРНК JAM-A по сравнению со здоровыми людьми, была увеличенной, но сниженной у больных, применяющих антагонисты ангиотензин-рениновой си-

стемы. На основании полученных данных сделан вывод, что определение JAM-A может играть существенную роль в механизме развития заболеваний сердечнососудистой системы, в том числе и гипертонической болезни, а определение концентрации этой молекулы должно явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития гипертензии и гипертонических кризов [6].

Исходя из сказанного можно было предполагать, что по уровню JAM-A можно судить об успешности реабилитации с помощью кинезитерапии у больных с гипертонической болезнью.

Материалы и методы.

В исследовании участвовали 100 женщин, выразивших добровольное согласие на участие в нем. Первую группу контроля составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте 55,2±2,9 и индексом массы тела (ИМТ) 24,4±2,3. Вторая группа, включала 37 женщин, страдающих артериальной гипертонией II стадии и имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых составил 57,8±4,3 лет; ИМТ 28,6±4,4. Третья группа, состоящая из 33 женщин в возрасте 56,7±4,1 лет и имеющих ИМТ 28,2±4,3, в течение 2-3 лет регулярно занимались физическими упражнениями, проходя 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.

На момент исследования у 31 больных с гипертонической болезнью был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 – цифры АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз

получаемых препаратов. У пациенток, регулярно занимающихся физическими упражнениями коррекции АД потребовалось у 1 больной. У здоровых женщин АД было $124,5 \pm 8,5/75,2 \pm 6,7$, у больных с гипертонией – $135,7 \pm 11,5/79,4 \pm 9,3$ и у пациенток, занимающихся физическими упражнениями и страдающими гипертонической болезнью – $127,5 \pm 9,2/76,9 \pm 6,8$.

Исключением 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 и ожирение при ИМТ более 40,0.

У всех женщин методом иммуноферментного анализа на аппарате «Chem Well» (США) определяли содержание JAM-A с применением тест-системы фирмы Cloud Clone Corp. (США). Иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», Simens Германия) был определён уровень эстрадиола и прогестерона.

Нами изучались следующие показатели, характеризующие состояние системы гемостаза: время свёртывания крови, число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, протромбиновое время с вычислением МНО, тромбиновое время и содержание фибриногена. Все перечисленные методы вошли в современные руководства по исследованию свёртывающей системы крови [7] и не нуждается в описании.

Также для оценки гемостаза мы применили один из самых точных и чувствительных современных методов – оценка тромбодинамических свойств фибринового сгустка, А именно осуществляемого с помощью прибора «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (ГемаКор, Москва) [8]. При использовании указанного метода сгусток формируется и растёт от иммобилизованного на поверхности тканевого фактора (TF) в не перемешиваемом тонком слое свободной от тромбоцитов плазмы, содержащей ингибитор контактной активации. Одновременно автоматически программой анализируются следующие параметры: Tag – задержка роста сгустка, V_i – начальная скорость его роста, V_s – стационарная скорость роста, D – его плотность, C_{30} – размер основного сгустка на 30 минуте исследования, плотность фибринового сгустка через 30 мин. Достоинством способа является его объективность и то, что программой предусмотрена фоторегистрация роста сгустка через 5, 15 и 30 мин.

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.

Статистическая обработка данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между ирисинном и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение.

Вначале мы решили изучить как изменяется содержание JAM-A и половых гормонов у больных с гипертонической болезнью, а также какие сдвиги претерпевают эти показатели после применения регулируемой физической нагрузки (таблица 1).

Как видно из представленных данных, у больных гипертонической болезнью повышается содержание JAM-A и снижается уровень эстрадиола и прогестерона. При регулярных дозированных физических упражнениях (кинезитерапия), эти показатели проявляют тенденцию к нормализации.

В следующей серии наблюдения мы решили изучить, как в изменяются основные показатели системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью, проходивших и не проходивших курсы кинезитерапии (Табл. 2).

При неосложненной артериальной гипертензией II стадии рутинно применяемые в клинике методы исследования системы гемостаза (АЧТВ, МНО, тромбиновое и протромбиновое время, время свертывания крови, концентрация фибриногена) оказались мало информативны (таблица 2).

Совсем другая картина выявлена при изучении показателей тромбодинамики (таблица 3). У больных гипертонической болезнью значительно увеличена начальная и стационарная скорость образования фибринового сгустка, а также его размеры, что свидетельствует о явном усилении процесса тромбообразования. Следует отметить, что у больных по сравнению со здоровыми, более часто сгусток начинал расти не только от субстрата (TF), но и центра кюветы. Этот факт, бесспорно, свидетельствует об увеличении в плазме при ГБ числа микро-везикул, несущих на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды и тканевой фактор [9]. У пациенток с гипертонической болезнью, регулярно занимающихся кинезитерапией, процесс образования фибринового сгустка мало отличался от здоровых женщин.

В дальнейшем мы решили выяснить, существуют ли корреляционные взаимосвязи между уровнем JAM-A и

Таблица 1. Влияние умеренной физической нагрузки на содержание JAMA и половых гормонов у больных гипертонической болезнью

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
JAM1, пг/мл	$2,26 \pm 0,36$	$3,52 \pm 0,26^*$	$2,74 \pm 0,32^{**}$
Эстрадиол, нг/мл	$93,29 \pm 12,59$	$20,20 \pm 1,20^*$	$38,60 \pm 3,97^{**}$
Прогестерон, пг/мл	$0,92 \pm 0,36$	$0,38 \pm 0,06^*$	$0,91 \pm 0,13^{**}$

* – значимость различий между показателями 1 и 2 группами

** – значимость различий между показателями 2 и 3 группами

Таблица 2. Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью

Исследуемые показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Тромбоциты, 10^3 /мл	256,0±16,5	248,5±32,5	260±25,6
АЧТВ, сек	30,4±0,8	31,9 ± 0,8	30,7±0,9
Протромбиновое время, сек	15,4± 0,4	14,8 ± 0,3	15,1±0,4
МНО	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1
тромбиновое время, сек	18,0± 0,7	16,7 ± 0,7	17,8±0,5
фибриноген, г/л	2,6 ±0,3	2,5 ± 0,2	2,4±0,2

* – значимость различий между показателями 1 и 2 группами

** – значимость различий между показателями 2 и 3 группами

показателями тромбодинамики. Нами выявлены отрицательные умеренные связи между JAM-A у здоровых женщин с начальной скоростью роста сгустка (-0,31) и плотностью фибринового сгустка (-0,49). Совсем другая картина наблюдалась у женщин с гипертонической болезнью. Так, начальная, общая и стационарная скорость роста сгустка, положительно коррелировали с JAM-A соответственно (+0,46; +0,38; +0,48). Размер фибринового сгустка и его плотность у этих пациенток также имели положительные связи с концентрацией JAM-A (+0,33; +0,30). Все это свидетельствует о существенных изменениях в системе гемостаза у таких пациенток. У женщин с гипертонической болезнью, занимающихся физическими упражнениями, выявлены отрицательные умеренные связи между JAM-A и плотность фибринового сгустка (- 0,22), но сохранялись положительные корреляции между содержанием JAM-A и начальной скоростью роста сгустка (+ 0,33).

Как же могут быть расценены полученные нами данные?

Мы хотим обратить внимание на то, что в наших наблюдениях у женщин, страдающих гипертонической болезнью и регулярно занимающихся кинезитерапией, снижается содержание JAM-A, что, безусловно, является положительным фактором. Нет никакого сомнения, что снижение концентрации JAM-A у больных, регулярно занимающихся кинезитерапией, является важнейшим фактором, способствующим улучшению их состояния. Об этом свидетельствуют не только наши данные, но и сведения, почерпнутые из литературы. Так, установлено, что рецептор JAM-A (F11R/JAM-A) играет существенную роль в развитии атеросклероза и тромбоза,

возникающих на фоне воспаления [10]. В атеросклеротических бляшках у больных обнаружено высокое содержание мРНК и белка F11R/JAM-A. Аналогичные результаты получены в опытах на 12-недельных, склонными 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 сердечнососудистой системы [11, 12]. Другим фактом «агрессии» JAM-A является её способность через клетки крови и эндотелий резко усиливать процесс тромбообразования [13, 14]. 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. [15, 16].

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения у женщин, страдающих гипертонической болезнью, приводят не только к нормализации содержания "гипертензивной" JAM-A, но и способствуют нормализации в системе гемостаза. Мы считаем, что адгезивная молекула JAM-A является адекватным маркером реабилитации больных гипертонической болезнью.

Таблица 3. Тромбодинамические показатели у здоровых и больных гипертонической болезнью

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Скорость роста сгустка мкм/мин	29,3± 1,3	40,1± 3,4*	31,3±3,1**
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	48,8±1,5	56,8± 2,1*	51,4± 2,9**
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	29,2± 1,3	40,0± 2,2*	31,3±3,1**
Размер фибринового сгустка через 30 мин, мкм	1122,0±82,2	1423,1± 51,0*	1197,4±80,0**
Плотность фибринового сгустка через 30 мин, ус/ед	19265,8± 456,4	18921,6±675,9	19809,2±1759,9

* – значимость различий между показателями 1 и 2 группами

** – значимость различий между показателями 2 и 3 группами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):9-13.
2. Разумов А.Н. Методология развития и организации системы восстановительной медицины и медицинской реабилитации. *Доктор.Ру*. 2013;10(88):5-8.
3. Давыдов С.О., Кузник Б.И., Степанов А.В., Морарь Н.В., Аюшиев О.Д. Влияние кинезитерапии на содержание длины «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. *Вестник восстановительной медицины*. 2015;5:91-97.
4. 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.
5. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich 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. *Am J Hypertens*. 2009 May;22(5):500-5.
6. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):552-560.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы нарушений диагностики гемостаза. М.: Ньюдиамед АО; 2008.
8. Lipets Elena, Vlasova Olga, Urnova Evdokiya et al., Circulating Contact-Pathway-Activating Microparticles Together with Factors IXa and XIa Induce Spontaneous Clotting in Plasma of Hematology and Cardiologic Patients. *PLOS one*. 2014;9(1):1-11.
9. Кузник Б.И., Богданов И.Г., Исакова Н.В., Серебрянский И.И., Касьяненко И.В. Тромбодинамические свойства артериальной и венозной крови у больных ИБС в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при выполнении коронарного шунтирования. *Патол. физиол. и экспер. терапия*. 2015;1:39-45.
10. Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M.B. et al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1768-76.
11. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M. et al. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides. *Biopolymers*. 2014;101(4):322-34.
12. Naik MU, Caplan JL, Naik UP. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin IIb/3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex. *Blood*. 2014 Feb;123(9):1393-402.
13. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., и др. Адгезивная молекула jam-a и молекулярные механизмы возрастной патологии: Обзор литературы и собственных данных. *Успехи геронтол*. 2015;28(4):656-668.
14. Степанов А.В., Краденов А.В. Лейкоцитарный фибринолиз в тромболитической терапии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;1:125-128.
15. Schmitt M.M., Fraemohs L., Hackeng T.M. et al. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):254-64.
16. Schmitt M.M., Megens R.T., Zerneck A. et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129(1):66-76.

REFERENCES

1. Ivanova G. Medical rehabilitation in Russia. Prospects. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):9-13.
2. 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.
3. Davydov S, Kuznik B, Stepanov A, Morar N, Husiev O. D. Effect of kinesitherapy on the content length of the "hormone of youth" irisin in healthy and patients with coronary heart disease. *Bulletin of regenerative medicine*. 2015;5:91-97.
4. Kuznik B, Davydov S, Stepanov A, Morar N. The influence of kinesiotherapy procedures for the maintenance irisin in women with diseases of the cardiovascular system depending on body weight and hormonal status. *Patol. physiology. and the expert. therapy*. 2016;4:47-51.
5. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich 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. *Am J Hypertens*. 2009 May;22(5):500-5.
6. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):552-560.
7. Barkagan Z. S., Momot A. P. Bases of diagnostics of disorders of hemostasis. M.: Novamed JSC; 2008.
8. Lipets Elena, Vlasova Olga, Urnova Evdokiya et al., Circulating Contact-Pathway-Activating Microparticles Together with Factors IXa and XIa Induce Spontaneous Clotting in Plasma of Hematology and Cardiologic Patients. *PLOS one*. 2014;9(1):1-11.
9. Kuznik B, Bogdanov I, Isakov N, Serebrisky I, Kasyanenko, I. Tromboticheskie properties of arterial and venous blood of CHD patients in the preoperative and early postoperative period when performing coronary bypass surgery. *Patol. physiology. and the expert. therapy*. 2015;1:39-45.
10. Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M.B. et al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1768-76.
11. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M. et al. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides. *Biopolymers*. 2014;101(4):322-34.
12. Naik MU, Caplan JL, Naik UP. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin IIb/3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex. *Blood*. 2014 Feb;123(9):1393-402.
13. Kuznik B, Khavinson V, Tarnovskaya S et al. Adhesion molecule jam-a and molecular mechanisms of age-related pathology: a Review of literature and own data. *The success gerantol*. 2015;28(4):656-668.
14. Stepanov A. V., A. V. Kradinov Leukocytic fibrinolysis in thrombolytic therapy // *Zabaykalsky medical Herald*. 2015;1:125-128.
15. Schmitt M.M., Fraemohs L., Hackeng T.M. et al. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):254-64.
16. Schmitt M.M., Megens R.T., Zerneck A. et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129(1):66-76.

РЕЗЮМЕ

В патогенезе гипертензии и гипертонических кризов в настоящее время показано участие адгезивной молекулы JAM-A. В исследовании участвовали 100 женщин, сопоставимых по возрасту и массе тела, из которых 70 страдали артериальной гипертензией II стадии. Установлено, что у больных женщин возрастал уровень JAM-A, снижалось содержание эстрогена и прогестерона, была значительно увеличена начальная и стационарная скорость образования фибринового сгустка, а также его размеры. Все это свидетельствует о явном усилении процесса тромбообразования. Регулярная кинезитерапия в значительной степени нивелировала эти сдвиги. Адгезивная молекула JAM-A является адекватным маркером реабилитации больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: реабилитация, кинезитерапия, гипертоническая болезнь, JAM-A, эстроген, прогестерон, гемостаз.

ABSTRACT

The role of junctional adhesion molecule JAM-A in the pathogenesis of essential hypertension and hypertensive crises has been demonstrated. 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, and the initial and steady-state rate of fibrin clot formation as well as its size were significantly increased in hypertensive patients. All this shows an obvious intensification of the process of thrombosis. Regular kinesitherapy largely reduced these shifts. Junctional adhesion molecule JAM-A is an adequate marker for the rehabilitation of patients with essential hypertension.

Keywords: rehabilitation, kinesitherapy, hypertension, JAM-A, estrogen, progesterone, hemostasis.

Контакты:

Давыдов С.О. E-mail: pochta@chigma.ru