

УДК 612.112.9

ВЛИЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

© 2019 г. Б. И. Кузник^{1, 2, *}, С. О. Давыдов², Е. С. Гусева², А. В. Степанов^{1, 2},
Ю. Н. Смоляков¹, И. В. Файн³, Э. Маген⁴

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

²Иновационная клиника Академия здоровья, Чита, Россия

³Научно-производственное объединение Эльфи-Тех, Реховот, Израиль

⁴Университет Барзилай, Ашкелон, Израиль

*E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Поступила в редакцию 09.02.2018 г.

После доработки 05.02.2019 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

Исследования проведены на 30 относительно здоровых пожилых женщинах и 72 больных гипертонической болезнью, разделенных на 2 группы: первая (ГБ-1) – пациенты, находившиеся на медикаментозной терапии и вторая (ГБ-2) – больные, которым дополнительно к медикаментозной терапии регулярно на протяжении 2–3 лет назначали по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. У пожилых женщин с ГБ-1 по сравнению с относительно здоровыми увеличено общее число лимфоцитов и эозинофилов: увеличен ударный объем (УО) и конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), минутный объем сердца (МО), повышена масса (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле изменен в сторону быстрых межслоевых процессов. Как у здоровых, так и больных ГБ-1 существуют многочисленные положительные и отрицательные взаимосвязи между общим числом и отдельными популяциями лейкоцитов, уровнем кровяного давления, деятельностью сердца и показателями, характеризующими состояние гемодинамики. Наиболее весомый вклад в эти отношения вносят эозинофилы. У женщин с ГБ-2 большинство исследуемых кардиогемодинамических показателей, а также изучаемые корреляционные взаимосвязи в большинстве случаев приближаются или достигают величин, характерных для здоровых женщин. Исключением из этого правила у больных ГБ-2 являются отрицательные взаимосвязи между осцилляторными индексами и числом базофилов и лимфоцитов.

Ключевые слова: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, гипертоническая болезнь (ГБ), кровяное давление кардиодинамика, гемодинамика.

DOI: 10.1134/S0131164619050084

Механизм поддержания артериального давления к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Вместе с тем, за последние годы показано, что в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы могут принимать участие лейкоциты. В частности, установлено, что возраст, гипертония и количество эозинофилов являются независимыми детерминантами кальцификации коронарных артерий [1]. Эозинофилы оказывают влияние на формирование гранулематоза, некротического васкулита и некроза мышцы сердца, что может способствовать возникновению инфаркта миокарда [2–4]. Так, у больных, подвергшихся чрезкожному коронарному вмешательству с развившимся инфарктом миокарда, выявляют-

ся прямые корреляционные отношения между числом эозинофилов и уровнем артериального давления [3].

M. Weng et al. [5] указывают, что устранение эозинофилов у мышей с дефицитом адипонектина (АН) путем введения антител против интерлейкина 5 (*IL-5*) ослабляет тонус легочных артерий и легочную гипертензию (ЛГ). Более того, у трансгенных мышей, лишенных эозинофилов, при эозинофильном воспалении не развивалась ЛГ, а содержание эозинофильных хемокинов *CCL11* и *CCL24* в макрофагах, выделенных из легких АН-дефицитных мышей было гораздо меньше, чем в аналогичных клетках у мышей дикого типа. Наконец, экстракты гранул эозинофилов в опы-

тах *in vitro* способствуют пролиферации гладкой мускулатуры клеток легочных артерий. Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит АН может усугублять легочную гипертензию путем увеличения в легких количества эозинофилов и что последние могут играть важную роль в патогенезе индуцируемой воспалением ЛГ.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или хронической левожелудочковой недостаточностью, а также у больных с легочной артериальной гипертензией, увеличение числа нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов связано с плохим исходом заболевания [6–8]. Также существует значительное число исследований, свидетельствующих о важной роли моноцитов в развитии атеросклероза [9–11], что не может не отразиться на деятельности сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем, мы не встретили работ, в которых бы в комплексе изучалось воздействие различных видов лейкоцитов на функции сердечно-сосудистой системы. Учитывая сказанное, мы решили проследить связь общего содержания и отдельных популяций лейкоцитов на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин, больных ГБ, в зависимости от применяемых видов терапии.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 102 женщины. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте 55.2 ± 2.9 лет и индексом массы тела (ИМТ) — 24.4 ± 2.3 . Опытная группа — женщины с проявлениями гипертонической болезнью (ГБ). Их разделили на 2 подгруппы. В первую подгруппу (ГБ-1) вошли 37 женщин, страдающих артериальной гипертензией II стадии. Средний возраст обследуемых этой подгруппы составил 57.8 ± 4.3 лет, а ИМТ — 28.6 ± 4.4 . Всем женщинам этой подгруппы назначили лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов.

Во вторую подгруппу (ГБ-2) вошли 35 женщин (возраст 56.7 ± 4.1 лет; ИМТ — 28.2 ± 4.3), страдающих артериальной гипертензией II стадии, также принимающих антигипертензивные препараты и одновременно регулярно проходившие на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии (управляемые умеренные физические нагрузки).

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 бо-

лезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ более 40.0.

Всем женщинам проводили 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), также определяли массу (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолическое укорочение (СУ), фракцию выброса (ФВ).

Кровь из лучевой вены брали утром, натощак. Подсчет числа лейкоцитов и их популяций в крови производили на гемоанализаторе PENTRA-80, Horiba ABX Diagnostics (США).

Датчик динамического рассеяния света (*mDLS* от *Elfi-Tech*), измеряющий спеклы, возникающие от лазерного пучка, рассеянного движущимися эритроцитами, располагали на указательном пальце левой руки со стороны ладони. Различие скорости соседних слоев кровотока (скорость сдвига) образует частотный сдвиг, пропорциональный этой скорости. Скорость межслоевого сдвига характеризуется отношением скорости тока в центре сосуда к его диаметру. Высокая скорость сдвига достигается при быстром кровотоке и малом диаметре сосуда, низкая — характерна для медленного тока в крупных сосудах [12, 13]. При различных физиологических и патологических состояниях (спазм, коагуляция, изменение вязкости) происходит перераспределение скоростных процессов в исследуемой зоне микроциркуляции [13, 14].

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа ввели 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. Частотный спектр спеклов фильтруется (фильтр Баттерворт 3 порядка) на 3 диапазона *HI1-HI3*. Низкочастотный (1–300 Гц) индекс (*HI1*) определяется медленным межслоевым взаимодействием, высокочастотная (3000–24000 Гц) область (*HI3*) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. *HI2* (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток). Относительные индексы *RHI1*, *RHI2*, *RHI3* обозначают нормированный 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

Таблица 1. Сравнительный анализ общего числа и отдельных видов лейкоцитов у обследуемых женщин

ИП	Контроль	Больные ГБ-1	Больные ГБ-2	p_1	p_2	p_3
<i>WBC</i>	5.8 [5–6.98]	6.41 [5.6–8.21]	6.46 [5.44–7.9]	0.1	0.23	0.53
<i>NEU</i>	3.12 [2.49–4.08]	3.52 [2.73–4.51]	3.16 [2.77–4.05]	0.48	0.76	0.64
<i>LYM</i>	1.94 [1.77–2.1]	2.33 [1.91–2.76]	2.32 [1.64–2.74]	0.048	0.1	0.70
<i>MON</i>	0.561 [0.526–0.668]	0.635 [0.513–0.768]	0.575 [0.522–0.756]	0.31	0.50	0.59
<i>EOS</i>	0.125 [0.073–0.135]	0.182 [0.134–0.251]	0.166 [0.117–0.218]	0.007	0.018	0.74
<i>BAS</i>	0.0563 [0.040–0.088]	0.053 [0.031–0.077]	0.053 [0.032–0.078]	0.61	0.56	0.96

Примечание: ИП – исследуемые показатели. Представление данных $Me [P25–P75]$. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни: p_1 – между контролем и ГБ-1; p_2 – между контролем и ГБ-2; p_3 – между ГБ-1 и ГБ-2. Поправка на множественное сравнение *Hommel* (1988). *WBC* – общее число лейкоцитов в 1 мл.

Таблица 2. Сравнительный анализ кровяного давления у женщин, страдающих гипертонической болезнью

ИП	Контроль	ГБ-1	ГБ-2	p_1	p_2	p_3
АД сист	120 [116–121]	130 [128–144]	124 [118–130]	<0.0001	0.13	<0.0001
АД диаст	70 [68.8–71.2]	80 [70–89]	73 [70–80]	0.008	0.14	0.023
АД средн	86.7 [84.9–87.3]	95 [90–108]	89.3 [85.3–94.7]	0.0003	0.12	0.001
АД пульс	50 [49.8–50]	56 [52.5–60]	50 [45–58]	0.015	0.68	0.012

Примечание: АД – артериальное давление. Остальные обозначения см. табл. 1.

медленными процессами введены показатели разности ($HI1-HI3$) и отношения ($HI1/HI3$). Внутри каждого HI диапазона выделяли (вейвлет-разложением) медленные колебания, вызванные влиянием дополнительных причин – осцилляторные гемодинамические индексы (OHI). Определили следующие диапазоны: 0.01–0.05 Гц – движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью ($NEUR$), 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 ($PULSE$). Осцилляторные показатели существенно дополняют информацию, заключенную в гемодинамических индексах.

Все исследования старались проводить в один и тот же день. В редких случаях определение общего анализа крови осуществляли на следующий день.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью языка *R* (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0. Для описания количественных признаков определяли медианы (Me), 25% перцентили ($P25$) и 75% перцентили ($P75$). Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический критерий рангов Манна-Уитни с поправкой Хоммеля (модифицированная поправка Бонферони) на множественное сравнение. Для оценки связи между лейкоцитами и другими изучаемыми показателями применили метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдения показали, что у женщин подгруппы ГБ-2 в большей степени, чем у больных ГБ-1, наблюдалась стабилизация кровяного давления, ибо систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое давление практически не отличалось от показателей здоровых людей (табл. 1)

У женщин, страдающих гипертонической болезнью как не занимающихся (ГБ-1), так и занимающихся регулярно кинезитерапией (ГБ-2), по сравнению с относительно здоровыми женщинами (контроль), содержание лейкоцитов не изменено. Вместе с тем, у пациенток ГБ-1 в сравнении с контролем, увеличено общее число лимфоцитов и эозинофилов. У женщин ГБ-2, принимающих регулярные кинезитерапевтические процедуры, отмечается явное повышение числа эозинофилов (табл. 2).

Следует отметить, что *L. Harbaum et al.* [15] у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) выявили увеличение числа эозинофилов, тогда как количество базофилов сохранялось в норме.

У здоровых женщин не обнаружено взаимосвязи между всеми показателями кровяного давления, общим числом лейкоцитов и их отдельными популяциями. У женщин, входящих в группу ГБ-1, выявлена прямая взаимосвязь средней силы между числом базофилов и уровнем пульсового давления ($r = 0.374$, $p = 0.035$). Кроме того, имеется тенденция (близкая к значимой) к положительной взаимосвязи между общим числом

Таблица 3. Корреляционные связи между общим числом лейкоцитов, отдельными их видами и кровяным давлением у пациенток с гипертонической болезнью (ГБ-1 + ГБ-2)

ИП	WBC	NEU	LYM	MON	EOS	BAS
АД сист	0.271 $p = 0.038$	0.212 $p = 0.11$	0.172 $p = 0.19$	0.17 $p = 0.20$	0.266 $p = 0.042$	0.278 $p = 0.032$
АД диаст	0.187 $p = 0.16$	0.158 $p = 0.24$	0.041 $p = 0.75$	0.154 $p = 0.25$	0.317 $p = 0.015$	0.025 $p = 0.85$
АД средн	0.238 $p = 0.069$	0.194 $p = 0.14$	0.101 $p = 0.44$	0.173 $p = 0.19$	0.319 $p = 0.014$	0.135 $p = 0.30$
АД пульс	0.183 $p = 0.16$	0.131 $p = 0.33$	0.204 $p = 0.12$	0.074 $p = 0.58$	0.042 $p = 0.75$	0.386 $p = 0.002$

Примечание: в таблице отображено значение и значимость коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Обозначения см. табл. 1 и 2.

Таблица 4. Сравнительный анализ состояния кардиогемодинамики у женщин, страдающих гипертонической болезнью

ИП	Контроль	ГБ-1	ГБ-2	p_1	p_2	p_3
КДО	94.5 [89–107]	107 [100–118]	99 [90–107]	0.01	0.60	0.002
КСО	30 [25.5–31]	30 [28–34]	30 [29–34]	0.29	0.12	0.40
УО	67.5 [63.5–76.2]	77 [71.5–89]	67 [63–77]	0.006	0.96	<0.0001
МО	4.5 [3.92–5.22]	5.5 [4.9–6.2]	4.5 [4.1–4.9]	0.0009	0.89	<0.0001
ММЛЖ	139 [119–158]	201 [174–226]	140 [117–179]	0.0008	1.0	<0.0001
ИМ	77 [70.8–94.2]	112 [100–128]	89 [79–105]	0.0004	0.15	0.0001
ФВ	71 [69–72.5]	70 [67.5–72]	70 [68–72]	0.41	0.20	0.60
СУ	41 [39.2–41.2]	39 [37–41]	40 [39–41]	0.39	0.49	0.57

Примечание: условные обозначения см. раздел “Методика”. Остальные обозначения см. табл. 1.

лейкоцитов и уровнем систолического ($r = 0.342$, $p = 0.055$) давления. У больных ГБ-1 обнаружена явная тенденция взаимосвязи (приближающейся к значимой) между числом эозинофилов и систолическим ($r = 0.337$, $p = 0.059$) давлением.

У женщин, регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ-2), у которых кровяное давление стабилизировалось, как и у здоровых женщин, не выявлено существенных корреляционных связей между общим числом лейкоцитов и их отдельными видами с артериальным давлением. Исключение составляет корреляция средней силы между числом базофилов и пульсовым давлением ($r = 0.39$, $p = 0.040$).

Учитывая, что при изолированном исследовании больных ГБ-1 и ГБ-2 зачастую проявляются тенденции к взаимосвязи между отдельными видами лейкоцитов и изучаемыми показателями кровяного давления, авторы данной статьи решили проследить, какие изучаемые взаимосвязи сохраняются в общей группе больных (ГБ1 + ГБ-2). Полученные данные представлены в табл. 3.

Как видно из приведенных данных, в общей группе сохраняются слабые положительные кор-

реляции между общим числом лейкоцитов и уровнем систолического давления, и от слабых до средней силы – между количеством эозинофилов и величиной систолического, диастолического и среднего давления, а также между содержанием базофилов и уровнем систолического и пульсового давления. Полученные данные позволяют сделать вывод, что с увеличением числа эозинофилов и базофилов кровяное давление у женщин с гипертонической болезнью должно возрастать. Содержание лимфоцитов и моноцитов на уровень кровяного давления влияния не оказывает.

В следующей серии наблюдений изучили, как изменяются основные показатели деятельности сердца у женщин с повышенным артериальным давлением (табл. 4).

Установлено, что у пациенток с ГБ-1 увеличен УО и КДО левого желудочка, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ. Не подлежит сомнению, что указанные сдвиги обусловлены повышенной нагрузкой на деятельность сердца и направлены на преодоление сопротивления току крови в результате сужения кровеносных сосудов. У женщин, регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ-2), по

Таблица 5. Корреляционные связи между общим числом лейкоцитов, отдельными их видами и показателями деятельности сердца у женщин группы ГБ-1

ИП	КДО	КСО	УО	МО	ММЛЖ	ИМ	ФВ	СУ
<i>WBC</i>	-0.189 <i>p</i> = 0.30	-0.283 <i>p</i> = 0.12	-0.11 <i>p</i> = 0.55	-0.087 <i>p</i> = 0.63	-0.027 <i>p</i> = 0.88	-0.075 <i>p</i> = 0.68	0.125 <i>p</i> = 0.49	0.249 <i>p</i> = 0.17
<i>NEU</i>	-0.004 <i>p</i> = 0.98	-0.025 <i>p</i> = 0.89	0.044 <i>p</i> = 0.81	0.089 <i>p</i> = 0.63	0.161 <i>p</i> = 0.38	0.133 <i>p</i> = 0.47	0.104 <i>p</i> = 0.57	0.314 <i>p</i> = 0.080
<i>LYM</i>	-0.237 <i>p</i> = 0.19	-0.377 <i>p</i> = 0.034	-0.162 <i>p</i> = 0.37	-0.223 <i>p</i> = 0.22	-0.185 <i>p</i> = 0.31	-0.315 <i>p</i> = 0.079	0.112 <i>p</i> = 0.54	0.054 <i>p</i> = 0.77
<i>MON</i>	-0.33 <i>p</i> = 0.065	-0.487 <i>p</i> = 0.005	-0.221 <i>p</i> = 0.22	-0.178 <i>p</i> = 0.33	-0.235 <i>p</i> = 0.20	-0.261 <i>p</i> = 0.15	0.016 <i>p</i> = 0.93	0.061 <i>p</i> = 0.74
<i>EOS</i>	-0.261 <i>p</i> = 0.15	-0.286 <i>p</i> = 0.11	-0.186 <i>p</i> = 0.31	-0.283 <i>p</i> = 0.12	-0.038 <i>p</i> = 0.84	-0.054 <i>p</i> = 0.77	0.006 <i>p</i> = 0.97	0.151 <i>p</i> = 0.41
<i>BAS</i>	-0.367 <i>p</i> = 0.039	-0.333 <i>p</i> = 0.063	-0.347 <i>p</i> = 0.050	-0.356 <i>p</i> = 0.045	-0.215 <i>p</i> = 0.24	-0.303 <i>p</i> = 0.091	0.132 <i>p</i> = 0.47	0.136 <i>p</i> = 0.46

Примечание: обозначения см. табл. 3.

сравнению со здоровыми, значимых отличий в деятельности сердца не выявлено. Следовательно, занятия кинезитерапией нивелируют отрицательные эффекты повышенной нагрузки на сердце, что может быть отчасти объяснено снижением сопротивления периферических сосудов.

У здоровых женщин не установлено корреляционных связей между отдельными видами лейкоцитов и кардиогемодинамическими функциями (данные не представлены). Иное отмечается у больных ГБ (табл. 5).

Так, в группе ГБ-1 обнаружены отрицательные связи между числом моноцитов и лимфоцитов с КСО ($r = -0.377$, $p = 0.034$), числом базофилов и КДО ($r = -0.367$, $p = 0.039$), УО ($r = -0.356$, $p = 0.045$), МО ($r = -0.347$, $p = 0.051$). Кроме того, проявляется тенденция к возникновению отрицательных корреляционных отношений между числом нейтрофилов и СУ, лимфоцитов и базофилов – с КСО, моноцитов – с КДО и базофилов – с КСО и ИМ.

У женщин группы ГБ-2 выявлены отрицательные корреляции между *WBC* и числом нейтрофилов с одной стороны и ММЛЖ ($r = -0.38$, $p = 0.042$; $r = 0.388$, $p = 0.037$ соответственно), и проявляется тенденция отрицательных связей между числом лимфоцитов ММЛЖ и ИМ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые виды лейкоцитов (за исключением эозинофилов) у пациенток ГБ-1 могут оказывать непосредственное или опосредованное отрицательное влияние на конечные систолический и диастолический объемы сердца, а базофилы – на ударный и минутный объем.

Важно обратить внимание на то, что у женщин, регулярно занимающихся кинезитерапев-

тическими процедурами (ГБ-2), ликвидируются многочисленные корреляционные связи лейкоцитов с кардиогемодинамическими функциями, характерными для подгруппы ГБ-1. Безусловно, эти изменения следует считать благоприятными, ибо они приближаются к реакциям, свойственным здоровым людям.

Одной из задач исследований явилось изучение гемодинамических и осцилляторных индексов у женщин с повышенным артериальным давлением (табл. 6).

Обнаруженные абсолютные значения гемодинамических индексов демонстрируют меньшие величины в группе пациенток с повышенным артериальным давлением (ГБ-1), т.е. наблюдается общее снижение микроциркуляторной динамики. Нормированные же величины показателей свидетельствуют о повышении быстрых 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 у таких женщин, принимающих медикаментозную терапию, изменяется в сторону быстрых межслоевых процессов. Кроме того, в этой группе 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, регулируемые барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 с (ритм Майера). К сожалению, клиническая значимость этого процесса до сих пор мало исследована [13, 16].

Таблица 6. Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у здоровых и больных ГБ

ИП	Контроль	ГБ -1	ГБ -2	p_1	p_2	p_3
<i>HI1</i>	271 [244–305]	234 [141–272]	233 [174–276]	0.005	0.044	0.63
<i>HI2</i>	362 [305–439]	321 [151–395]	303 [183–406]	0.044	0.14	0.67
<i>HI3</i>	205 [176–229]	183 [118–206]	177 [137–236]	0.036	0.13	0.53
<i>RHI3</i>	0.241 [0.234–0.256]	0.265 [0.237–0.303]	0.262 [0.246–0.282]	0.046	0.009	0.82
<i>HI1–HI3</i>	67.9 [52.6–85.6]	35.8 [5.48–71.6]	37 [16.2–58.8]	0.007	0.001	0.75
<i>HI1/HI3</i>	1.31 [1.24–1.44]	1.24 [1.03–1.4]	1.19 [1.08–1.36]	0.048	0.020	0.76
<i>NEUR_HI2</i>	0.057 [0.048–0.078]	0.048 [0.033–0.067]	0.053 [0.043–0.066]	0.078	0.24	0.51
<i>MAYER_HI2</i>	0.083 [0.062–0.099]	0.067 [0.055–0.081]	0.071 [0.057–0.093]	0.036	0.26	0.36
<i>PULSE_HI3</i>	0.663 [0.602–0.776]	0.706 [0.65–0.789]	0.66 [0.609–0.734]	0.36	0.58	0.07

Примечание: обозначения см. табл. 1. Условные обозначения см. раздел “Методика”.

У здоровых женщин выявлены отрицательные корреляционные связи между *RESP_HI2* и общим числом лейкоцитов – *WBC* ($r = 0.784$, $p = 0.037$) и вероятные – между *RHI1* и *RESP_HI1* с одной стороны и количеством *WBC* – с другой ($r = -0.638$, $p = 0.1$; $r = -0.697$, $p = 0.082$ соответственно), прямая связь между *PULSE_HI1* и количеством эозинофилов ($r = 0.668$, $p = 0.098$).

У женщин с ГБ-1 не обнаружено значимых взаимосвязей между исследуемыми индексами, общим числом лейкоцитов и отдельными их популяциями. Отмечена лишь тенденция к слабой прямой связи между *HI3* и *RHI1* с одной стороны и количеством эозинофилов с другой ($r = 0.275$, $p = 0.1$; $r = -0.307$, $p = 0.087$ соответственно).

Более многочисленные корреляционные взаимосвязи между лейкоцитами и гемодинамическими и осцилляторными индексами выявлены у женщин с повышенным артериальным давлением и занимающихся регулярно кинезитерапией (группа 2, табл. 7).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что большинство значимых и вероятных взаимосвязей существует между исследуемыми гемодинамическими и осцилляторными индексами с одной стороны и числом *WBC* и лимфоцитов с другой. В меньшей степени выявляются корреляционные отношения гемодинамических показателей с числом нейтрофилов моноцитов и базофилов (данные преимущественно вероятные). Количество лимфоцитов отрицательно коррелирует с показателем гемодинамики *RHI1*. Более того, общее число лейкоцитов и лимфоцитов значимо коррелируют, а нейтрофилы и моноциты проявляют тенденцию близко к значимой к положительной корреляции с *RHI3*. Общее число лейкоцитов проявляют тенденцию (близко к значимой) к отрицательной корреляции с *HI1–HI3*. Все это позволяет говорить об участии практически всех популяций лейкоцитов (за исключением эозинофилов) в непосредственном или опосредованном влиянии на течение гемодинамических функций у женщин группы ГБ-2.

Следует указать на то, что общее число и содержание отдельных видов лейкоцитов (за исключением эозинофилов) отрицательно коррелирует с отношением *HI1/HI3*. Наблюдаемые обратные связи содержания лейкоцитов (и отдельно лимфоцитов, моноцитов и базофилов) с относительным коэффициентом баланса медленных и быстрых потоков (*HI1/HI3*) свидетельствует о косвенном влиянии лейкоцитарного пула на усиление (т.е. сдвиг баланса от *HI1* в сторону *HI3*) перфузионных процессов микроциркуляции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Чем же объяснить, что различные популяции лейкоцитов способны у женщин с ГБ оказывать непосредственное или опосредованное влияние на кровяное давление и кардиогемодинамику? Для этого имеется целый ряд причин.

1. Все без исключения виды лейкоцитов выделяют провоспалительные цитокины, в том числе *TNF α* , *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*, *IL-17A*, *INF γ* , способствующие возникновению атеросклероза, следовательно, оказывающие влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы. В частности, *IL-17A*, синтезируемый и секретируемый лимфоцитами *CD4CF17*, тесно связан с угрозой сердечно-сосудистых катастроф. Его концентрация в крови возрастает под воздействием *IL-6* и *TNF α* . Увеличение *IL-17A* способствует накоплению в атеросклеротической бляшке моноцитов (макрофагов) и лимфоцитов. Действуя на перитциты, *IL17A* способствует повышению кровяного давления [17–19].

2. В состав отдельных видов лейкоцитов, в частности, нейтрофилов и эозинофилов, входят эластазы, коллагеназы, металлопротеиназы, усиленно секретируемые при атеросклерозе и разрушающие клеточный матрикс сосудистой стенки

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими и осцилляторными индексами, общим числом и отдельными видами лейкоцитов у женщин ГБ-2

ИП	<i>WBC</i>	<i>NEU</i>	<i>LYM</i>	<i>MON</i>	<i>EOS</i>	<i>BAS</i>
<i>HI1</i>	0.261 <i>p</i> = 0.18	0.037 <i>p</i> = 0.85	0.374 <i>p</i> = 0.050	0.181 <i>p</i> = 0.36	-0.108 <i>p</i> = 0.58	0.232 <i>p</i> = 0.23
<i>HI2</i>	0.322 <i>p</i> = 0.095	0.101 <i>p</i> = 0.61	0.435 <i>p</i> = 0.021	0.212 <i>p</i> = 0.28	-0.109 <i>p</i> = 0.58	0.31 <i>p</i> = 0.11
<i>HI3</i>	0.338 <i>p</i> = 0.079	0.105 <i>p</i> = 0.59	0.463 <i>p</i> = 0.013	0.248 <i>p</i> = 0.20	-0.144 <i>p</i> = 0.46	0.327 <i>p</i> = 0.089
<i>RHI1</i>	-0.37 <i>p</i> = 0.053	-0.234 <i>p</i> = 0.23	-0.416 <i>p</i> = 0.028	-0.329 <i>p</i> = 0.087	0.048 <i>p</i> = 0.81	-0.32 <i>p</i> = 0.097
<i>RHI2</i>	0.29 <i>p</i> = 0.13	0.157 <i>p</i> = 0.42	0.366 <i>p</i> = 0.055	0.152 <i>p</i> = 0.44	-0.109 <i>p</i> = 0.58	0.246 <i>p</i> = 0.21
<i>RHI3</i>	0.455 <i>p</i> = 0.015	0.363 <i>p</i> = 0.057	0.444 <i>p</i> = 0.018	0.361 <i>p</i> = 0.059	-0.024 <i>p</i> = 0.90	0.336 <i>p</i> = 0.081
<i>HI1-HI3</i>	-0.365 <i>p</i> = 0.056	-0.321 <i>p</i> = 0.096	-0.342 <i>p</i> = 0.075	-0.32 <i>p</i> = 0.097	0.048 <i>p</i> = 0.81	-0.262 <i>p</i> = 0.18
<i>HI1/HI3</i>	-0.483 <i>p</i> = 0.009	-0.352 <i>p</i> = 0.066	-0.483 <i>p</i> = 0.009	-0.389 <i>p</i> = 0.041	0.009 <i>p</i> = 0.96	-0.386 <i>p</i> = 0.043
<i>NEUR_HI3</i>	0.228 <i>p</i> = 0.24	0.116 <i>p</i> = 0.56	0.347 <i>p</i> = 0.071	0.024 <i>p</i> = 0.90	0.301 <i>p</i> = 0.12	0.343 <i>p</i> = 0.074
<i>MAYER_HI3</i>	0.144 <i>p</i> = 0.47	0.03 <i>p</i> = 0.88	0.29 <i>p</i> = 0.13	0.149 <i>p</i> = 0.45	0.123 <i>p</i> = 0.53	0.332 <i>p</i> = 0.084
<i>PULSE_HI1</i>	0.202 <i>p</i> = 0.30	0.255 <i>p</i> = 0.19	0.119 <i>p</i> = 0.55	0.107 <i>p</i> = 0.59	-0.077 <i>p</i> = 0.70	0.321 <i>p</i> = 0.096

Примечание: обозначения см. табл. 3.

[4, 20, 21]. Установлено, что связывание эластазы антителами предотвращает, а также ликвидирует развитие экспериментальной легочной гипертензии, индуцируя апоптоз гладкой мускулатуры сосудов [22, 23].

3. Лейкоциты могут оказывать воздействие на деятельность сердца и сосудов через лейкотриены и простагландины, синтезируя ЛТ₄, тромбоксана₂ (TxA₂), простагландин (Pgl₂) фактор активации тромбоцитов (PAF), серотонин, адипонектин и др. [24–26].

4. В составе нейтрофилов и эозинофилов находятся гистаминаза, разрушающая гистамин и способствующая повышению кровяного давления. Нейтрофилы содержат катепсин G, разрушающий коллаген и стимулирующий образование ангиотензина II, суживающего сосуды. Одновременно практически все лейкоциты способны продуцировать оксид азота, усиленно выделяемый при прохождении через капилляры [26, 27].

5. Высвобождаемая из мононуклеаров, эозинофилов, базофилов и тучных клеток химаза способна переводить ангиотензин I в ангиотензин II, а также образовывать эндотелины, оказывающие влияние на кровяное давление [28].

В то же время у женщин, больных ГБ и наряду с гипотензивными препаратами регулярно принимающих курсы кинезитерапии (ГБ-2), кардио-гемодинамические функции и характер изучаемых корреляционных отношений в большинстве случаев приближаются к норме. Это может быть связано с тем, что физическая нагрузка способна отчасти нивелировать отрицательное влияние лейкоцитов на состояние сердечно-сосудистой системы. В частности, у пациентов с ИБС использование статинов и регулярных физических нагрузок приводит к значительному уменьшению жесткости артериальной стенки, что, отчасти, объясняется сокращением числа циркулирующих базофилов [29]. Установлено, что усиленный Th2-иммунный ответ, опосредованный увеличением количества циркулирующих базофилов,

способствует прогрессированию атеросклеротических изменений [30]. Между тем, аэробные физические упражнения при сердечно-сосудистых заболеваниях приводят к снижению дисбаланса *Th1/Th2*, что может быть обусловлено уменьшением количества базофилов в периферической крови [30, 31].

Более того, как следует из приводимых данных, у больных ГБ-2 количество лейкоцитов и их отдельных популяций приближается к таковым у женщин контрольной группы. Вполне возможно, что этим в значительной степени объясняется нормализация кардиогемодинамических функций и характер корреляционных отношений в этой группе больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о том, что общее число лейкоцитов, а также отдельные их популяции способны оказывать влияние на состояние сердечно-сосудистой системы как у здоровых женщин, так и больных ГБ. Эти влияния могут носить разнонаправленный характер у здоровых и больных женщин, и во многом зависит от того, занимались ли они на протяжении ряда лет регулярной физической нагрузкой. Так, в общей группе больных ГБ увеличение числа лейкоцитов, в том числе эозинофилов и базофилов, должно приводить к увеличению кровяного давления, тогда как у здоровых людей подобные закономерности не обнаружены. У женщин с ГБ-1 выявлены многочисленные отрицательные связи с отдельными показателями эхокардиограммы, тогда как в группе ГБ-2 подобные взаимосвязи практически отсутствуют. Аналогичная закономерность проявляется и по отношению к различным гемодинамическим функциям. Столь выраженные различия вне всякого сомнения в первую очередь определяется состоянием того органа, на деятельность которого оказывают влияние лейкоциты, а также особенностью взаимосвязи отдельных видов лейкоцитов с эндотелием, представляющего “эндокринную сеть” [26, 32, 33], функции которого значительно изменены у женщин, больных ГБ [28, 34, 35].

Можно считать, что полученные нами данные не отражают полностью ту роль, которую играют лейкоциты в процессе регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы при повышении артериального давления. Известно, что при гипертензии наблюдается дисфункция эндотелия, сопровождаемая повышенной экспрессией адгезивных молекул к различным популяциям лейкоцитов, что приводит к уменьшению их числа непосредственно в кровотоке [30, 33–35]. Несомненно, адгезированные к эндотелию сердца и сосудов лейкоциты должны оказывать непосред-

ственное действие на деятельность сердечно-сосудистой системы, что не могло быть учтено в наших исследованиях.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (Чита).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Дополнительное финансирование работы отсутствует.

Благодарности. Авторы выражают признательность коллективу и особенно заведующей клинической лабораторией Иновационной клиники “Академия здоровья” Ирине Анатольевне Днепровской за проведение лабораторных анализов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tanaka M., Fukui M., Tomiyasu K. et al. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification // *Hypertens Res.* 2012. V. 35. № 3. P. 325.
2. Tian Z., Fang Q., Zhao D.C. et al. The clinico-pathological manifestation of cardiac involvement in eosinophilic diseases. // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2010. V. 49. № 8. P. 684.
3. Verdoia M., Schaffer A., Barbieri L. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Eosinophils count and periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions // *Atherosclerosis.* 2014. V. 236. № 1. P. 169.
4. Withers S.B., Forman R., Meza-Perez S. et al. Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality // *Sci Rep.* 2017. № 7. P. 44571.
5. Weng M., Baron D.M., Bloch K.D. et al. Eosinophils are necessary for pulmonary arterial remodeling in a mouse model of eosinophilic inflammation-induced pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011. V. 301. № 6. P. 927.
6. Kalay N., Dogdu O., Koc F. et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis // *Angiology.* 2012. V. 63. № 3. P. 213.
7. Balta S., Kurtoglu E., Kucuk U. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2014. V. 12. № 5. P. 537.

8. *Harbaum L., Baaske K.M., Simon M. et al.* Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension // *BMC Pulm. Med.* 2017. V. 17. № 1. P. 72.
9. *Woollard K.J., Geissmann F.* Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. № 7. P. 77.
10. *Ozaki Y., Imanishi T., Taruya A. et al.* Circulating CD14+ CD16+ monocyte subsets as biomarkers of the severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris // *Circ J.* 2012. № 76. P. 2412.
11. *Schwartzberg S., Meledin V., Zilberman L. et al.* Low circulating monocyte count is associated with severe aortic valve stenosis // *Isr. Med. Assoc. J.* 2013. V. 15. № 9. P. 500.
12. *Fine I., Kuznik B., Kaminsky A., Shenkman L.* A non-invasive method for the assessment of hemostasis in vivo by using dynamic light scattering // *Laser Physics.* 2012. V. 22. № 2. P. 1.
13. *Fine I., Kaminsky A.V., Shenkman L.* A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII // SPIE Press. 2016. № 97. P. 970.
14. *Fine I., Kuznik B., Kaminsky A. et al.* New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people // *J. Biomed Opt.* 2012. V. 17. № 8. P. 2.
15. *Harbaum L., Baaske K.M., Simon M. et al.* Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension // *BMC Pulm. Med.* 2017. V. 17. № 1. P. 72.
16. *Julien C.* The enigma of Mayer waves: facts and models // *Cardiovascular research.* 2006. V. 70. № 1. P. 12.
17. *Tani S., Nagao K., Anazawa T. et al.* Association of leukocyte subtype counts with coronary atherosclerotic regression following pravastatin treatment // *Am. J. Cardiol.* 2009. V. 104. № 4. P. 464.
18. *Vieira R.P., Claudino R.C., Duarte A.C. et al.* Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. № 9. P. 871.
19. *Nordlohne J., von Vietinghoff S.* Interleukin 17A in atherosclerosis – Regulation and pathophysiologic effector function // *Cytokine.* 2017. pii: S1043-4666(17)30188-6.
20. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с.
21. *Bausch D.* Neutrophil granulocyte derived MMP-9 is a VEGF independent functional component of the angiogenic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Angiogenesis.* 2011. № 14. P. 235.
22. *Marchesi C., Ebrahimian T., Angulo O. et al.* Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome // *Hypertension.* 2009. № 54. P. 1384.
23. *Ohashi K.* Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension // *Hypertension.* 2006. № 47. P. 1108.
24. *Schiffrin E.L.* Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment // *Hypertension.* 2012. V. 59. № 2. P. 367.
25. *Liew P.X., Kubes P.* The Neutrophil's Role During Health and Disease // *Physiol. Rev.* 2019. V. 99. № 2. P. 1223.
26. *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
27. *Shenkman B., Brill I., Solpov A. et al.* CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of $\beta 1$ (CD29)-, $\beta 2$ (CD18) related integrins and non-integrin receptors // *Cellular Immunology.* 2006. V. 242. № 1. P. 52.
28. *Okamura K., Okuda T., Shirai K., Urata H.* Positive correlation between blood pressure or heart rate and chymase-dependent angiotensin II-forming activity in circulating mononuclear leukocytes measured by new ELISA // *Clin. Exp. Hypertens.* 2017. V. 40. № 1. P. 1.
29. *Toyama K., Sugiyama S., Oka H. et al.* Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 7. e41369.
30. *Иванов К.П.* Физиологические проблемы биологической эволюции // *Успехи физиол. наук.* 2005. Т. 36. № 1. С. 85.
31. *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 // *Российский кардиологический журн.* 2017. № 4. С. 23.
32. *Гомазков О.А.* Пептиды в кардиологии. М.: Материк альфа, 2000. 160 с.
33. *Гомазков О.А.* Эндотелий – “эндокринное дерево” // *Природа.* 2000. № 5. С. 38.
34. *Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И. и др.* Адгезивная молекула Jam-а и молекулярные механизмы возрастной патологии: Обзор литературы и собственных данных // *Успехи геронтол.* 2015. Т. 28. № 4. С. 656.
35. *Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. и др.* Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017. № 3(71). С. 22.
36. *Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Давыдов С.О., Степанов А.В.* Белки молодости и старости. Белки – маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. *Palmarium, academic publishing,* 2017. 285 с.

Influence of Leukocytes on the Activity of Cardiovascular System in Women with High Blood Pressure

**B. I. Kuznik^{a, b, *}, S. O. Davydov^b, E. S. Guseva^b, A. V. Stepanov^{a, b}, Y. N. Smolyakov^a,
I. V. Fine^c, E. Magen^d**

^a*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

^b*Innovative Clinic "Health Academy", Chita, Russia*

^c*Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel*

^d*Medicine C Department, Barzilai Medical Center, Ben Gurion University of the Negev, Ashkelon, Israel*

**E-mail: bi_kuznik@mail.ru*

The study included 30 healthy elderly women and 72 women with hypertension divided into 2 groups. The first group included women receiving medication; the second group included women receiving medication and kinesiotherapy (3 or 4 courses regularly during the last 2–3 years). In elderly women with high blood pressure, the total amount of lymphocytes and eosinophils was increased as compared with healthy women. Women with hypertension also had higher stroke volume (SV), left ventricle end diastolic volume (LVEDV), cardiac output (CO), left ventricular mass (LVDM) and mass index (LVMI). In women with hypertension, the balance of velocity distribution in the arteries and microvasculature is shifted toward the fast interlayer processes. In women who exercise regularly, these changes are much less significant. In both healthy women and women with hypertension, we found the relationship between the total amount, individual types of leukocytes, the level of blood pressure and hemodynamic parameters. The relationships between the amount of eosinophils and arterial pressure were most significant.

Keywords: leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, cardiodynamics, hemodynamics, hypertension, moderate exercise.