

Б. И. Кузник<sup>1,2</sup>, С. О. Давыдов<sup>1,2</sup>, Ю. Н. Смоляков<sup>1</sup>, А. В. Степанов<sup>1,2</sup>,  
Е. С. Гусева<sup>1,2</sup>, И. В. Файн<sup>3</sup>, Н. С. Линькова<sup>4,5</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>4,6</sup>

## РОЛЬ «БЕЛКОВ МОЛОДОСТИ И СТАРОСТИ» В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. Горького 39а, e-mail: bi\_kuznik@mail.ru;

<sup>2</sup> Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, Чита, ул. Коханского, 13; <sup>3</sup> Elfi-Tech Ltd., 2 Prof. Bergman St., Science Park, Rehovot, 76705, Israel; <sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: khavinson@gerontology.ru; <sup>5</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; <sup>6</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Гипертоническая болезнь (ГБ) является ассоциированным с возрастом заболеванием и в ряде случаев мало поддается фармакотерапии у пожилых пациентов. В связи с этим поиск новых молекул-мишеней для терапии ГБ является актуальной задачей геронтологии и молекулярной медицины. Установлено, что при ГБ в крови в 3,3 раза снижается концентрация «белка молодости» *GDF11* и в 1,4–2,4 раза повышается уровень «белков старости» *GDF15*, *JAM-A/1* и *CCL11*. У пациенток с ГБ нарушаются процессы микроциркуляции, что установлено по снижению гемодинамических индексов *НП* и *Н1–Н3* в 1,3 и 1,7 раза соответственно. У пациенток с ГБ концентрация «белка старости» *GDF15* отрицательно коррелирует с АД, а для адгезивной молекулы *JAM-A/1* корреляция отсутствует, тогда как в норме обе корреляции положительны. Уровень «белка старости» *GDF15* в крови при ГБ положительно коррелирует с *НП-Н3*, отрицательно — с индексами *NEUR\_H12* и *MAYER\_H13*, что может указывать на патогенетические механизмы регуляции функции эндотелия и гладкомышечного слоя ткани сосудов. Вероятно, влияние на экспрессию «белков молодости и старости» *GDF11*, *GDF15*, *JAM-A/1* и *CCL11* может являться мишенью для терапии ГБ.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, *GDF11*, *GDF15*, *JAM-A/1*, *CCL11*, старение

В 2011 г. в журнале «Nature» появилась статья, выполненная коллективом сотрудников Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine) [19]. В модели гетерохронного парабиоза (система общего кровообращения у молодых и старых мышей) у молодых животных в зубчатой извилине головного мозга снижался нейрогенез, синаптопластичность и способность к обучению. Снижение функций головного мозга у молодых мышей в модели гетерохронного парабиоза связано с действием хемокина, содержащего C-C последователь-

ность *CCL11* (C-C motif chemokine 11, eosinophil chemotactic protein (белок хемотаксиса эозинофилов), eotaxin-1 (эотаксин-1)), концентрация которого в крови с возрастом повышается. По этой причине *CCL11* был назван «белком старости». У лиц пожилого и старческого возраста концентрация хемокина *CCL11* в крови и спинномозговой жидкости повышается по сравнению с лицами молодого и среднего возраста [6, 8, 19].

Под действием крови молодых животных у старых мышей с кардиальной гипертрофией наблюдали регресс заболевания — уменьшение размеров кардиомиоцитов и увеличение их поперечной исчерченности. Снижение выраженности возрастной гипертрофии миокарда было обусловлено наличием в крови молодых мышей дифференцировочного фактора роста — 11 (growth differentiation factor 11, *GDF11*), получившего название «белок молодости» [13, 17]. Концентрация другого дифференцировочного фактора роста, *GDF15* (член суперсемейства *TGF-β*), возрастает в крови при старении и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при ХСН [10, 15, 21]. Таким образом, *GDF15* можно отнести к «белкам старости». Известно, что белок плотных адгезионных контактов *JAM-A/1* (Junctional adhesion molecules A/1), экспрессируемый на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и тромбоцитах, участвует в патогенезе гипертонической болезни (ГБ). В плазме пациентов с артериальной гипертензией уровень *JAM-A/1* был выше, чем у лиц без ГБ. Выявлена высокая положительная корреляция уровня *JAM-A/1* в плазме, величин САД и ДАД и концентрации фибриногена [16].

Цель работы — сравнительное изучение концентрации «белков молодости и старости» *GDF11*,

*GDF15*, *CCL11*, *JAM-A/1* и их взаимосвязи с уровнем САД и ДАД и гемодинамикой в норме и при ГБ.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 37 женщинах с диагнозом ГБ II стадии, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, средний возраст —  $57,8 \pm 5,7$  года (основная группа). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ был поставлен на основании наличия у пациенток гипертрофии ЛЖ по данным эхо-КГ, локального сужения артерий сетчатки, ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий.

Все женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, а также фиксированные и оптимальные нефиксированные комбинации указанных антигипертензивных средств. Кроме того, всем женщинам назначали статины. На момент исследования у 60 % из них был достигнут целевой уровень АД, у 40 % АД соответствовало I степени ГБ, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Контрольную группу составили 30 женщин без патологии сердечно-сосудистой системы в возрасте  $55,2 \pm 2,9$  года, сопоставимых по массе тела с пациентками с ГБ. Критерием исключения из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ > 40.

У женщин контрольной и основной (с ГБ) групп методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию «белка молодости» *GDF11* и «белков старости» *GGDF15*, *JAM-A* и *CCL11* в крови с применением реактивов фирмы «USCN Cloud Clone Corp» на аппарате «Chem Well» (США). Всем женщинам проведено эхо-КГ-исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате «Vivid-7 Dimension Pro» («General Electric», США).

Одной из задач исследования стало изучение взаимосвязи содержания «белков молодости и старости» в крови и колебаний кровотока у здоровых людей и больных ГБ. Используя датчик *mDLS* и новый алгоритмический подход, была разработана методика для разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками [11, 12]. Для того, чтобы облегчить интерпретацию многочастотного анализа, вводится гемодинамический индекс *HI* (условная мощность спекл-колебаний в заданном частотном диапазоне). Зависимость *HI* от скорости сдвига интерпретируется путем сопоставления каждой полосе частот определенной скорости сдвига. Различия между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) связаны с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). *HI1*, связанный с диапазоном очень низких частот, определяет взаимодействие эндотелия с эритроцитами. Высокочастотная область *HI3* характеризует быстрый поток пульсирующей крови.

Для каждого *HI* (*HI1-HI3*) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (*OHI*). Определены следующие *OHI*: 0,005–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (*NEUR*), 0,05–0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (*MAYER*), 0,15–0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (*RESP*), и 0,6–3,0 Гц — пульсовые толчки (*PULSE*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10. Для описания характера распределения количественных признаков определяли средние величины (*M*) и стандартные отклонения (*SD*). Для оценки связей между исследуемыми «белками молодости и старости» и другими изучаемыми показателями применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). Для оценки различий показателей в группах использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У пациенток с ГБ в 3,3 раза снижено содержание *GDF11* и в 2,4 раза повышена концентрация *GDF15* в крови по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Известно, что белок *GDF11* оказывает протекторное действие на состо-

Таблица 1

**Концентрация «белков молодости и старости»  
у здоровых женщин и пациенток с гипертонической  
болезнью,  $M \pm SD$**

Группа	Концентрация белков, пг/мл			
	<i>GDF11</i>	<i>GDF15</i>	<i>JAM-A/1</i>	<i>CCL11</i>
Контрольная	30,8±4,6	5,8±1,4	2,2±0,4	188,5±27,5
Основная	9,3±1,1*	13,9±0,9*	3,5±0,3*	260,9±37,3*

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: \*  $p < 0,05$  — по сравнению с соответствующей контрольной группой (критерий Манна–Уитни).

яние сердечной мышцы, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры [10, 13, 20]. Следовательно, снижение его экспрессии может быть одним из факторов развития ГБ.

Фактор роста *GDF15* является предиктором смерти при сердечно-сосудистой патологии [10, 15], поэтому повышение его концентрации в крови при ГБ может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

У пациенток с ГБ в 1,6 раза повышается содержание в крови адгезивной молекулы *JAM-A/1* (см. табл. 1). Аналогичные результаты получены другими исследователями. У крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией обнаружено повышение концентрации *JAM-A/1* в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердца, печени, почек и селезенки [22]. Гиперэкспрессия *JAM-A/1* в сосудах крыс и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии — *2K-1C* и при центральном или периферическом введении ангиотензина-II. Повышенная экспрессия *JAM-A/1* в этих моделях не является вторичной к артериальной гипертензии, так как уровень адгезивной молекулы возрастает до повышения АД [22]. У пациентов с ГБ в подкожной вене нижней конечности (*v. saphena*) увеличивался уровень мРНК *JAM-A* по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии. Возможно, что *JAM-A* участвует в механизме развития ГБ, а определение ее концентрации может явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития гипертензии.

У пациенток с ГБ концентрация хемокина *CCL11* в крови была в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). По данным литературы, у женщин с преэклампсией и высоким АД концентрация *CCL11* в крови также повышена [18]. В клетках гладких мышц атеромы человека выявляется гиперэкспрессия *CCL11*, что может указывать на участие *CCL11* в развитии атеросклероза.

Не исключено, что увеличение уровня *CCL11* при ГБ связано с наличием у пациенток атеросклероза.

В следующей серии исследований оценивали взаимосвязь концентрации «белков молодости и старости» в крови и уровня АД. У женщин в контрольной группе САД соответствовало  $124,5 \pm 8,5$  мм рт. ст., тогда как у больных, получавших антигипертензивную терапию, —  $135,7 \pm 11,5$  мм рт. ст. У женщин без сердечно-сосудистой патологии существуют положительные взаимосвязи средней тесноты содержания *GDF15* в крови и ДАД ( $r=0,53$ ), а также пульсового давления ( $r=0,49$ ). В контрольной группе выявлена положительная взаимосвязь умеренной тесноты концентрации *JAM-A* в крови и ДАД ( $r=0,45$ ). У пациенток с ГБ обнаружена отрицательная корреляция средней тесноты содержания *GDF15* в крови и уровня САД ( $r=-0,51$ ), а также пульсового давления ( $r=-0,41$ ).

Повышение концентрации *GDF15* в крови является неблагоприятным фактором прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы [9], что согласуется с нашими данными. Одновременно в крови пациенток с ГБ повышалась и концентрация адгезивной молекулы *JAM-A/1*, являющейся предиктором этой патологии. Однако в другом исследовании показано, что *GDF15* тормозит прогрессирование атеросклероза, регулируя участие *IL-6* в воспалительной реакции [7]. Разнонаправленное действие *GDF15* на сердечно-сосудистую систему может зависеть от того пути, на который он влияет, — *Smad2/3* или *Smad1* [9]. Что же касается молекулы *JAM-A*, то её положительное влияние на уровень АД может быть связано с применением статинов [16]. Можно предположить, что выявленная нами отрицательная взаимосвязь концентрации *GDF15* в крови и уровня АД связана с компенсаторными механизмами, направленными на ликвидацию гипертензии.

Меньшие значения гемодинамических индексов *H1* и *H1-H3* при ГБ по сравнению с показателями контрольной группы демонстрируют более низкую активность микроциркуляторных гемодинамических процессов (табл. 2). Снижение индекса *H1* в 1,3 раза у пациенток с ГБ характеризует нарушение пристеночной гемодинамики. Описанное перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается снижением в 1,7 раза при ГБ показателя сдвига между индексами *H1—H3*.

Ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принад-

**Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у больных гипертонической болезнью и в контрольной группе,  $M \pm SD$**

Гемодинамический индекс, безразмерная величина	Группа	
	контрольная	основная
<i>HI1</i>	269,9±62,5	214,9±80,7*
<i>HI2</i>	359,8±107,9	289,5±131,7
<i>HI3</i>	204,8±46,3	175,8±48,1
<i>HI1-HI3</i>	65,14±28,85	39,02±45,6*
<i>HI1/HI3</i>	1,321	1,198
<i>NEUR_HI2</i>	0,062±0,021	0,055±0,031
<i>MAYER_HI2</i>	0,083±0,026	0,070±0,020

*Примечание.* *HI1* — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном очень низких частот, который определяет взаимодействие эндотелия с эритроцитами; *HI2* — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном средних частот, характеризующий среднюю скорость сдвига слоев кровотока; *HI3* — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном высоких частот, характеризующий быстрый поток пульсирующей крови; *HI1-HI3* — диапазон изменения всех указанных выше гемодинамических индексов; *HI1/HI3* — отношение гемодинамических индексов *HI1* и *HI3*; *NEUR* — индекс, характеризующий движение крови, ассоциированное с эндотелием; *MAYER* — индекс, характеризующий движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов.

точной проницаемости и оказывают влияние на интенсивность кровотока [23].

У здоровых женщин выявлены сильные положительные корреляции между *GDF11* и *NEUR\_HI3* ( $r=0,81$ ), *JAM-A* и *RESP\_HI2* ( $r=0,84$ ), *HI1/HI3* ( $r=0,86$ ) и *RESP\_HI2* ( $r=0,87$ ), а также сильная отрицательная связь с *RHI3* ( $r=-0,76$ ). Отрицательная связь средней степени силы выявлена между *GDF15* и *RESP\_HI3* ( $r=-0,68$ ). Представленные данные свидетельствуют о регуляторном влиянии «белков молодости и старости» на особенности кровотока у здоровых женщин.

При корреляционном анализе между концентрацией *GDF15*, *JAM-A/1*, *CCL11* в крови у пациенток с ГБ и показателями гемодинамики были получены следующие результаты. Уровень белка *GDF15* в крови при ГБ имеет положительную корреляцию средней степени силы с *HI1-HI3* ( $r=0,38$ ) и отрицательную — с индексом *NEUR\_HI2* ( $r=-0,44$ ) и индексом *MAYER\_HI3* ( $r=-0,44$ ).

Нетрудно заметить, что у здоровых и больных ГБ корреляции «белков молодости и старости» и исследуемых показателей гемодинамики не совпадают. Более того, исследуемые нами молекулы в большей степени влияют на динамические показатели кровотока у здоровых людей по срав-

лежит эндотелию. ГБ сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией и нарушением функции сердца [5]. Эндотелиоциты, обладая механосенсорами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие 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 [14]. При этом происходит реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Это является одним из ключевых факторов патогенеза ГБ. Утолщение стенки артерий приводит к сужению просвета сосудов и повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тоне гладкой мускулатуры сосудистого русла. Все перечисленные сдвиги отражаются на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Индекс *HI1* зависит от разности заряда эритроцитов и эндотелия сосудистой стенки. Все жидкие среды организма (протоплазма клеток, межклеточная жидкость, лимфа и кровь) являются электростатическими коллоидами, так как их частицы несут отрицательный заряд. Такой же заряд имеет плазма и все форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), что приводит к электроотталкиванию между ними, препятствует их агрегации и адгезии к сосудистой стенке. Кроме того, эритроциты обладают отрицательным поверхностным зарядом [2]. При ГБ и атеросклерозе отрицательный заряд эритроцитов снижен и находится в прямой зависимости от концентрации антитромбинов в крови и в обратной — от уровня фибриногена. При эндотелиальной дисфункции интима по отношению к адвентиции, а также к форменным элементам крови приобретает положительный заряд, что является одной из причин изменения гемодинамических индексов при ГБ и атеросклерозе [2]. Кроме того, при эндотелиальной дисфункции усиливается экспрессия адгезивных молекул на сосудистой стенке [1]. Усиление экспрессии адгезивных молекул семейства *JAMs* (*JAM-A/1*, *JAM-B/2*) отражается на состоянии турбулентного потока крови [3, 4]. Молекулы семейства *JAMs*, локализованные в месте контактов эпителия, эндотелия, на поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, играют существенную роль в регуляции околосле-

нению с больными ГБ. Для объяснения этих данных требуются дополнительные исследования.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при гипертонической болезни в крови в 3,3 раза снижается концентрация «белка молодости» *GDF11* и в 1,4–2,4 раза повышается уровень «белков старости» *GDF15*, *JAM-A/1* и *CCL11*. У пациенток с гипертонической болезнью нарушаются процессы микроциркуляции, что установлено по снижению гемодинамических индексов *НИ1* и *НИ3* в 1,3 и 1,7 раза соответственно. В норме концентрация молекул *GDF15*, *JAM-A/1* в крови положительно коррелирует с АД. При этом у пациенток с данной патологией концентрация «белка старости» *GDF15* отрицательно коррелирует с АД, а для адгезивной молекулы *JAM-A/1* корреляция отсутствует. Кроме того, уровень белка *GDF15* в крови при гипертонической болезни имеет отрицательную корреляцию с индексами *NEUR \_ NI2* и *MAYER \_ NI3*, что может указывать на патогенетические механизмы регуляции функций эндотелия и гладкомышечного слоя ткани сосудов. Вероятно, влияние на экспрессию «белков молодости и старости» *GDF11*, *GDF15*, *JAM-A/1* и *CCL11* может являться мишенью для терапии не только гипертонической болезни, но и других сердечно-сосудистых заболеваний.

### Литература

1. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. и др. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. № 45 (4). С. 34–49.
2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
3. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Давыдов С.О. и др. Белки молодости и старости. Белки — маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. Palmarium, academic publishing, 2017.
4. 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. С. 22–31.
5. Arends S.J., Damoiseaux J.G., Duijvestijn A.M. et al. Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension // Autoimmunity. 2013. Vol. 46. № 7. P. 463–470.
6. Bitto A., Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood // Cell Metab. 2014. Vol. 20. P. 2–4.
7. Bonaterra G.A., Zugel S., Thogersen J. et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury // J. Amer. Heart Ass. 2012. Vol. 1. № 6. P. 1–14.
8. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain // J.A.M.A. Neurol. 2015. Vol. 72. P. 1191–1194.
9. Corre J., Hebraud B., Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role // Stem Cells Transl. Med. 2013. Vol. 12. P. 946–952.
10. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Hernandez-Baldero I.F. et al. 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. Vol. 2014. P. 1–5.
11. 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, edited by V.V.Tuchin. SPIE Press, 2016. Vol. 9707, P. 970705. doi: 10.1117/12.2212866.
12. 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. Vol. 17. № 8. P. 2–7.
13. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // Cell. 2013. Vol. 153. № 4. P. 828–839.
14. Moriel P., Sevanian A., Ajzen A. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension // Braz. J. Med. Bio. Res. 2002. Vol. 35. P. 1301–1309.
15. Norozi K., Buchhorn R., Yasin A. et al. Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects // Amer. Heart J. 2011. Vol. 162. № 1. P. 131–135.
16. Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A. et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension // Amer. J. Hypertens. 2009. Vol. 22. № 5. P. 500–505.
17. Sinha M., Jang Y.C., Oh J. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // Science. 2014. Vol. 344. № 6184. P. 649–652.
18. Tersigni C., Di Nicuolo F., Maulucci G. et al. Placental Chemokine Receptor D6 Is Functionally Impaired in Pre-Eclampsia // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0164747. doi: 10.1371/journal.pone.0164747.
19. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // Nature. 2011. Vol. 477. P. 90–94.
20. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // Nat. Med. 2014. Vol. 20. № 6. P. 659–663.
21. Wiklund F.E., Bennet A.M., Magnusson P.K. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality // Aging Cell. 2010. Vol. 9. № 6. P. 1057–1064.
22. 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. Vol. 96. № 3. P. 552–560.
23. Zhao H., Yu H., Martin T.A. et al. The role of *JAM-B* in cancer and cancer metastasis (Review) // Oncol. Rep. 2016. Vol. 36. № 1. P. 3–9.

*B. I. Kuznik*<sup>1,2</sup>, *S. O. Davydov*<sup>1,2</sup>, *Yu. N. Smolyakov*<sup>1</sup>, *A. V. Stepanov*<sup>1,2</sup>, *Ye. S. Guseva*<sup>1,2</sup>,  
*I. V. Fine*<sup>3</sup>, *N. S. Linkova*<sup>4,5</sup>, *V. Kh. Khavinson*<sup>4,6</sup>

**THE ROLE OF «YOUTH AND AGING PROTEINS» IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS**

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo str., Chita, 672000, e-mail: bi\_kuznik@mail.ru;

<sup>2</sup> Innovative Clinic «Health Academy», 13, Kohanskogo str., Chita, 672000;

<sup>3</sup> Elfi-Tech Ltd., 2 Prof. Bergman St., Science Park, Rehovot, 76705, Israel; <sup>4</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110, e-mail: khavinson@gerontology.ru;

<sup>5</sup> Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya str., St. Petersburg, 195251; <sup>6</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6, Makarova Emb., St. Petersburg, 199034

Essential hypertension (EG) is an age-associated disease. Often EG of elderly patients haven't good way of treatment. Thus, the search of new target molecules for EG therapy is an actual goal of gerontology and molecular medicine. It was shown, that during EG concentrations of *GDF11* «youth protein» decreased in 3,3 times and *GDF15*, *JAM-A/1*, *CCL11* «aging proteins» increased in 1,4–2,4 times. EG patients have abnormal microcirculation processes. It was shown as decreasing in 1,3 and 1,7 times of hemodynamic *HI1* and *HI1-H3* indexes. EG patients have negative correlation of *GDF15* concentration with arterial pressure. EG patients have no correlation of *JAM-A/1* concentration with arterial pressure. Normal is positive correlation with *GDF15*, *JAM-A/1* concentration with arterial pressure. *GDF15* blood level during EG have positive correlation with *HI1-H3* and negative correlation with *NEUR\_HI2* and *MAYER\_HI3* indexes. It can show on pathogenesis mechanisms of endothelial and smooth muscles function of vessels tissues. We suppose, that the regulation of *GDF11*, *GDF15*, *JAM-A/1*, *CCL11* «youth and aging proteins» can be target object of EG therapy.

**Key words:** *essential hypertension, GDF11, GDF15, JAM-A/1, CCL11, aging*