

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.12-008.331.1: 612.11

Кузник Б.И.^{1,2}, Смоляков Ю.Н.^{1,2}, Давыдов С.О.^{1,2}, Гусева Е.С.², Максименя М.В.¹

Взаимосвязи между форменными элементами крови, половыми гормонами и системой ПОЛ у женщин с эссенциальной гипертонией

¹Читинская государственная медицинская академия,
672000, г. Чита, Россия, ул. Горького, 39а;

²Иновационная клиника «Академия здоровья»,
672038, г. Чита, Россия, ул. Коханского, д. 13

У женщин, больных гипертензивной болезнью, существуют тесные корреляционные взаимосвязи между различными форменными элементами крови и уровнем артериального давления, показателями деятельности сердца, тестами, характеризующими состояние гемодинамики, тромбодинамики и коагуляционной активности крови.

Цель исследования – изучение роли различных форменных элементов крови и их соотношения в регуляции уровня эстрогена, прогестерона и пролактина, ТБК-активных продуктов и антиоксидантной активности у больных гипертензивной болезнью.

Методика. Исследования проведены на 72 больных гипертензивной болезнью, контрольную группу составили 12 женщин с нормальным артериальным давлением. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 37 пациенток с гипертензивной болезнью II стадии, находящиеся на гипотензивной терапии, 2-ю – составили 35 женщин с гипертензией II стадии, которые кроме медикаментозного лечения, регулярно проходили курсы кинезотерапии на протяжении 2-3 лет.

Результаты. Методом корреляционного анализа установлено, что у здоровых женщин и больных гипертензивной болезнью, изучаемые взаимосвязи могут носить как однонаправленный, так и разнонаправленный характер. У здоровых женщин обнаруживается прямая связь между количеством лимфоцитов и уровнем прогестерона и обратная – с уровнем пролактина. Прямая связь также выявлена между индексом нейтрофилы/базофилы и прогестероном. При гипертензии у больных 1-й группы обнаруживается прямая связь между количеством эритроцитов и прогестероном, числом эозинофилов и пролактином; индекса лимфоциты/эозинофилы с эстрадиолом; индексов нейтрофилы/моноциты, нейтрофилы/базофилы и лимфоциты/базофилы с прогестероном. Отрицательная корреляция выявляется между индексами нейтрофилы/лимфоциты и нейтрофилы/эозинофилы с пролактином. У больных 2-й группы обнаружены прямые корреляционные связи между абсолютным количеством лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов и отрицательная связь индекса эритроциты/лейкоциты с пролактином. При оценке корреляционных взаимосвязей показателей крови с показателями активности оксидантно/антиоксидантной системы показано, что у здоровых женщин существуют положительные связи между числом моноцитов с содержанием ТБК-продуктов и активностью антиоксидантной системы; эозинофилов с активностью антиоксидантной системы; индекса лейкоциты/тромбоциты с уровнем ТБК-продуктов. При гипертензивной болезни в группе без кинезотерапии (1-я группа) выявлена отрицательная взаимосвязь между общим числом эритроцитов и показателями активности антиоксидантной системы.

Заключение. Практически все форменные элементы крови и различные их взаимоотношения у здоровых и больных гипертензивной болезнью играют существенную роль в регуляции уровня эстрадиола, прогестерона, пролактина и состояния системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная активность.

Ключевые слова: корреляционные взаимосвязи; форменные элементы крови; эстроген; прогестерон; пролактин; ТБК, антиоксидантная активность.

Для цитирования: Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Максименя М.В. Взаимосвязи между форменными элементами крови, половыми гормонами и системой ПОЛ у женщин с эссенциальной гипертонией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4):39-47.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.39-47

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.09.2019

Kuznik B.I.^{1,2}, Smolyakov Y.N.^{1,2}, Davydov S.O.^{1,2}, Guseva E.S.², Maximenya M.V.¹

Relationships between blood cells, sex hormones, and lipid peroxidation in women with essential hypertension

¹Chita State Medical Academy, Gorky Str. 39a, Chita 672000, Russia;²«Academy of Health» Innovation Clinic, Kokhanskogo Str. 13, Chita 672038, Russia

Close correlations exist between different blood cells (BC), blood pressure, heart function, results of hemodynamics tests, thrombodynamics, and blood coagulation in women with hypertension.

Aim. The study addressed the role of different BCs and their combinations in regulation of estrogen, progesterone, prolactin, TBA-reactive substances (TBARS), and antioxidant activity (AOA) in hypertensive patients.

Methods. The study included 12 healthy women (control) and 72 patients with essential hypertension (EH). Patients with EH were divided into two groups; the first group (EH-1) consisted of 37 women with stage II EH receiving an antihypertensive therapy and the second group (EH-2) consisted of 35 women who, in addition to the drug therapy, yearly underwent 3-4 courses of kinesitherapy for 2-3 year on a regular basis.

Results. Both in healthy women and patients of the EH-1 and EH-2 groups, the studied relationships were either positive or negative. In healthy women, LYM positively correlated with progesterone and inversely correlated with prolactin, and the NEU/BAS ratio positively correlated with progesterone. In patients of the EH-1 group, there were positive correlations of RBC with progesterone; EOS with prolactin; and LYM/EOS with estradiol; and NEU/MON, NEU/BAS, and LYM/BAS with progesterone. The NEU/LYM and NEU/EOS ratios inversely correlated with prolactin. In patients of the EH-2 group, there were positive correlations of WBC, NEU, and EOS with prolactin and inverse correlations of the RBC/WBC ratio with prolactin. Evaluation of correlations between blood indexes and the oxidant/antioxidant system showed that in healthy women, there were positive correlations of the MON count with TBARS and AOA; EOS with AOA; and the WBC/PLT ratio with TBARS. Patients of the EH-1 group showed a negative correlation of the total RBC count with AOA. **Conclusion.** In both healthy subjects and EH groups, almost all BCs and their relationships play a significant role in regulation of estradiol, progesterone, prolactin, and the lipid peroxidation/AOA system.

Keywords: correlations; blood cells; estrogen; progesterone; prolactin; TBARS; AOA.

For citation: Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Davydov S.O., Guseva E.S., Maximenya M.V. Relationships between the blood cells, sexual hormones and lipid peroxidation in women with essential hypertension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 39-47. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.39-47

For correspondence: Kuznik Boris Ilyich, MD, Professor of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Information about authors:

Kuznik B.I., <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>Smolyakov Y.N., <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>Davydov S.O., <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>Guseva E.S., <https://orcid.org/0000-0001-6212-6571>Maximenya M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29.09.2019

Нами предыдущими исследованиями [1, 2] установлено, что у женщин, больных гипертонической болезнью (ГБ), существуют тесные корреляционные взаимосвязи между различными форменными элементами крови (ФЭК) и уровнем АД, показателями деятельности сердца (по ЭхоКГ), тестами, характеризующими состояние гемодинамики, тромбодинамики и коагуляционной активности крови. Известно, что, в развитии ГБ существенную роль играют нарушения гормональной регуляции, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной активности (АОА). Вместе с тем, в доступной литературе мы не встретили исчерпывающих работ, в которых бы освещалась роль

форменных элементов крови и их взаимосвязи с показателями гормонального статуса, а также с состоянием системы ПОЛ-АОА, играющих существенную роль в патогенезе ГБ. Этим вопросам и посвящается наше исследование. **Цель** исследования – изучение роли различных форменных элементов крови и их соотношения в регуляции уровня эстрогена, прогестерона и пролактина, ТБК-активных продуктов и антиоксидантной активности у больных гипертонической болезнью.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, «Рекомендациями для врачей,

занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании приняли участие 72 женщины с ГБ II стадии и 12 сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) относительно здоровых женщин. Больные ГБ были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (ГБ-1) вошли 37 женщин с ГБ II стадии имеющих относительно высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Во 2-ю группу (ГБ-2) вошли 35 женщин с ГБ II стадии, регулярно проходившие на протяжении 2-3 лет по 3-4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Средний возраст обследуемых женщин с гипертензией составил 54 – 60 лет, ИМТ 28.4 ± 4.4 . Основной диагноз был установлен на основании признаков поражения органов мишеней: гипертрофия левого желудочка (по данным ЭХОКГ), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все пациентки получали лечение от гипертензии в виде монотерапии или комбинации двух препаратов по стандартным схемам.

Критериями исключения из исследования были все ассоциированные с ГБ 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 (индекс массы тела более 40.0). Подсчет общего числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и их популяций в крови производился на гемоанализаторе PENTRA-80, Horiba ABX Diagnostics (USA). Иммунохимически (аппарат «Advia Centaur», Siemens, Germany) определяли уровень эстрадиола, пролактина и прогестерона, содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в эритроцитах – по методу Л.А. Андреевой [3], антиоксидантную активность (АОА) по методу М.Ш. Промыслова и др. [4].

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R версии 3.6.0 [5]. С целью оценки корреляционных связей применяли метод Спирмена (при несоответствии нормальному распределению факторов, группа контроля) и Пирсона в остальных группах. Статистическая значимость корреляционных коэффициентов определялась уровнем $p < 0.05$. При $p < 0.1$ взаимосвязи рассматривались как близкие к значимым (вероятностные).

Результаты и обсуждение

Как показали наши исследования [6, 7], у больных группы ГБ-1 по сравнению со здоровыми содержание эстрадиола, прогестерона и пролактина было существенно снижено. У больных группы ГБ-2 концентрация основных женских половых гормонов, за исключением эстрадиола (его концентрация оказалась значительно сниженной), значимо не отличалась от показателей контроля. У больных ГБ-1 выявлено увеличение ТБК активных продуктов и значительное снижение активности антиоксидантной системы. У больных ГБ-2 эти сдвиги выражены в меньшей степени [6, 8].

На рисунке представлена композиция 3 прямоугольных корреляционных матриц, демонстрирующих взаимосвязи концентрации половых гормонов с показателями ПОЛ, а также с отдельными форменными элементами крови и индексами их взаимосвязей во всех исследуемых группах. Отдельно отмечены значимые ($p < 0,05$) и вероятностные ($p < 0.1$) различия. С помощью подобной демонстрации можно видеть, что исследуемые взаимосвязи значительно различаются между собой у здоровых женщин (контроль) и групп пациенток с гипертонической болезнью (ГБ-1 и ГБ-2).

Анализ показал, что у здоровых женщин выявляется прямая корреляция между индексами NEU/BAS, LYM/ BAS, EOS/ BAS и прогестероном ($r=0.6$, $p=0.039$, $r = 0.774$, $p=0.008$, $r=0.626$, $p=0.040$, соответственно). Кроме того, были выявлены отрицательные связи близкие к значимым между BAS, индексом RBC/ PLT с прогестероном ($r=-0.584$, $p=0.059$; $r=-0.622$, $p=0.074$ соответственно). Обнаружена также отрицательная связь между RBC и эстрадиолом ($r=-0.746$, $p=0.013$). Между LYM/ MON и пролактином установлены прямые корреляционные связи ($r=0.699$, $p=0.017$) и отрицательные близкие к значимым между LYM и MON с одной стороны и пролактином с другой ($r=-0.598$, $p=0.068$; $r=-0.647$, $p=0.060$ соответственно). Обнаружены также прямые связи между MON, EOS, индексом NEU/ LYM, с показателями активности антиоксидантной системы ($r=0.811$, $p=0.027$; $r=0.736$, $p=0.024$; $r=0.707$ $p=0.050$). Одновременно проявилась тенденция к отрицательной связи, близкая к значимой, между индексом NEU/BAS и АОА ($r=-0.27$, $p=0.060$).

В группе ГБ-1 установлена тенденция к прямой связи между количеством NEU и ТБК ($r=0.35$, $p=0.058$) и отрицательная взаимосвязь между общим числом RBC и АОА ($r=-0.401$, $p=0.028$). У больных группы ГБ-2 выявлена прямая связь WBC и NEU с концентрацией пролактина ($r=0.457$, $p=0.015$ и $r=0.495$, $p=0.007$, соответственно) и значимая отрицательная между RBC/WBC и пролактином ($r=-$

0.394, $p=0.038$). В этой же группе намечается вероятностная прямая связь между NEU и эстрадиолом ($r=0.339$, $p=0.072$), и отрицательная между индексом LYM/MON и ТБК ($r=-0.523$, $p=0.012$).

Наконец, следует указать на то, что у здоровых женщин и больных группы ГБ-2 существуют прямые связи между эстрадиолом и прогестероном. Кроме того, в группе ГБ-2 обнаружены прямые связи эстрадиола с пролактином.

Анализ полученных данных. Представленные данные свидетельствуют о том, что практически все форменные элементы крови и их соотношение играют далеко не последнюю роль в регуляции уровня женских половых гормонов, а также активности систем ПОЛ-АОА как у здоровых женщин, так и больных ГБ. При этом отчетливо видно (рисунок), что у здоровых женщин и больных групп ГБ-1 и ГБ-2 обнаруженные взаимосвязи далеко не однотипны и могут носить как однонаправленный, так и прямо противоположный характер.

Более того, у здоровых и больных ГБ на исследуемые нами показатели могут оказывать влияние различные форменные элементы крови и их взаимосвязи.

Как выше отмечено, у здоровых женщин обнаружена прямая корреляция между NEU/BAS, LYM/BAS, EOS/BAS и прогестероном, отрицательные связи близкие к значимым между BAS, RBC/PLT и прогестероном, а также отрицательная связь между RBC и эстрадиолом. Между индексом LYM/MON и пролактином установлены прямые взаимосвязи и отрицательные близкие к значимым между LYM и MON с одной стороны и пролактином с другой. У пациенток группы ГБ-1 проявляется прямая связь между RBC и прогестероном, EOS с пролактином и вероятностная прямая связь LIM с пролактином. Одновременно проявляются тенденция или значимые отрицательные связи между индексами RBC/PLT и WBC/PLT, а также положительная связь LYM/EOS с эстрадиолом. Кроме того, индексы NEU/MON, NEU/BAS и LYM/BAS положи-

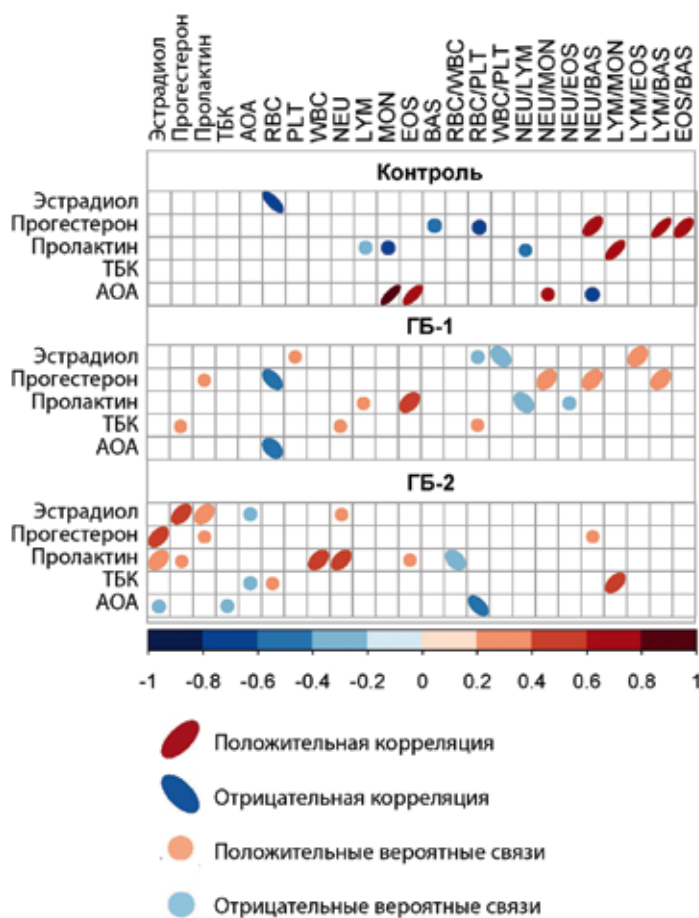


Рис. Матрица корреляционных взаимосвязей между форменными элементами крови, половыми гормонами и системой ПОЛ.

тельно коррелируют с концентрацией прогестерона, а индексы NEU/LYM и NEU/EOS – отрицательно с уровнем пролактина. У больных группы ГБ-2 намечается вероятностная взаимосвязь между NEU и эстрадиолом, а также значимые прямые связи WBC, NEU, EOS с пролактином. Выявляется тенденция к положительной взаимосвязи между индексом NEU/BAS и прогестероном и значимая отрицательная между RBC/WBC и пролактином.

Известно, что гормональный фон женщины оказывает влияние на содержание общего числа лейкоцитов и их популяций. В частности, у здоровых женщин установлено, что в период овуляции увеличивается общее содержание лейкоцитов (овуляторный лейкоцитоз), в том числе количество нейтрофилов. При этом происходит «всплеск» уровня лютеинизирующего гормона, что приводит к общей активации полиморфоядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), необходимой, возможно, для инициации овуляции [9, 10]. В момент овуляции установлены прямые связи между WBC, числом нейтрофилов и эстрогеном [11], а в межменструальный период – прямые корреляционные взаимосвязи между WBC и содержанием эстрадиола и отрицательные между WBC, числом нейтрофилов и прогестероном [12]. В лютеиновую фазу наблюдается параллельное увеличение числа лейкоцитов и увеличение концентрации прогестерона [13]. У женщин, находящихся в менопаузе, обнаружена отрицательная корреляция между WBC и уровнем фолликуло-стимулирующего гормона [14].

Введение в течение 5 нед β -эстрогена старым крысам с спонтанной гипертонией приводило наряду с снижением АД к значительному уменьшению числа Т-лимфоцитов, снижению соотношения CD4+/CD8+ и концентрации основных провоспалительных цитокинов [15]. Более того, оказалось, что эстроген ингибирует дифференцировку Th17, что приводит к снижению их числа в кровотоке [16]. Наконец, Т- и в большей степени В-лимфоциты способны через специфические рецепторы связывать и поглощать эстрадиол, что может отражаться на его концентрации в крови [17]. V. Pergialiotis и соавт. [18] установили, что у женщин с поликистозом яичников соотношения PLT/LYM и NEU/LYM отрицательно коррелируют с уровнем прогестерона, а PLT/NEU – с концентрацией эстрогена.

Показано, что при увеличении числа лейкоцитов и эритроцитов у обоих полов возрастает риск развития метаболического синдрома (МС), но у женщин эта взаимосвязь выражена в большей степени. У женщин также имеется прямая корреляция между количеством тромбоцитов и проявлением МС [19].

Chen Yejun и соавт. [20] обследовали 20667 женщин в возрасте от 18 до 93 лет. У женщин в возрасте около 50 лет количество NEU снижалось, в то время как количество LIM возрастало. Соответственно, женщины до 50 лет имели значительно более высокий процент и абсолютное число NEU и более низкий процент и абсолютное количество LYM, а также более высокий индекс NEU/LIM, чем женщины в возрасте 51 года и старше. Разумеется, обнаруженные особенности в значительной степени обусловлены изменением гормонального статуса. Установлено, что пролактин играет далеко не последнюю роль в регуляции иммунного ответа, оказывая влияние на процесс созревания В-клеток и выработку ими специфических антител [21]. Низкие дозы пролактина вызывают провоспалительные реакции и выработку антител, тогда как высокие дозы подавляют эти ответы. Доказано, что низкие дозы пролактина способны усиливать функцию CD4+, тогда как высокие проявляют тенденцию к их подавлению [22]. Под воздействием пролактина может усиливаться функция дендритных клеток, что сопровождается повышением продукции IL-6 и IL-23, а также приводит к изменению фенотипов Т-регуляторных клеток [23].

Как видно из приведенных данных, сведения о взаимосвязи форменных элементов крови с функцией женских половых гормонов скудны и зачастую носят ориентировочный характер. До сих пор остается непонятным, чем могут быть обусловлены подобные связи.

В литературе имеются сведения о том, что лейкоциты, воздействуя на системы ПОЛ-АОА, способны оказывать существенное влияние на течение гипертонической болезни. Так, E. Norpp и соавт. [24] в обстоятельном обзоре сообщали, что ПМЯЛ играют ведущую роль в процессах повреждения, обусловленных атеросклерозом и артериальной гипертонией. Повышенное количество лейкоцитов и более высокий уровень активации ПМЯЛ являются факторами риска АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Спонтанно активированные ПМЯЛ высвобождают провоспалительные факторы, в том числе цитокины и продуцируют активные формы кислорода, оказывающие негативное влияние на тонус сосудов и адгезию ПМЯЛ к эндотелию. Окислительный стресс в ПМЯЛ при ГБ проявляется в увеличении продукции NADPH-оксидазы и активации ПОЛ, а также в снижении концентрации цитозольной и митохондриальной супероксиддисмутазы, что неминуемо сопровождается повреждением эндотелия, усилением адгезии форменных элементов, приводя в конечном итоге к сердечно-сосудистым катастрофам. В то же время действие радикалов на сосудистую стенку может быть предотвращено антиокси-

дантами, такими как супероксиддисмутаза и каталаза гранулоцитов [25]. По мнению R Garg и соавт. [26], основное влияние на процессы ПОЛ при ГБ оказывают нейтрофилы и моноциты, что связано с образованием лейкотриенов генерацией высокореактивного кислорода и свободных радикалов, способных вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции. Между тем, в опытах на крысах при моделировании ГБ показано, что существует прямая связь между числом тромбоцитов, их активацией и интенсивностью процессов ПОЛ, а также риском развития сердечно-сосудистых катастроф [27].

Как видно из представленных сведений литературы, существуют лишь косвенные данные, подтверждающие полученные нами результаты о роли форменных элементов крови и их различных сочетаний на уровень половых гормонов, процессов ПОЛ и АОА при ГБ. В литературе практически не существует работ, детализирующих представляемые факты. Остается неясным, почему выявленные нами взаимосвязи у здоровых пожилых женщин и у больных групп ГБ-1 и ГБ-2 носят столь различный характер. Известно, что при ГБ, а также при систематической физической нагрузке, изменяется гормональный фон, способный влиять на функциональную активность форменных элементов крови (главным образом, лейкоцитов и тромбоцитов) и их взаимоотношение с физиологическими системами организма. Об этом, в частности, свидетельствуют представленные нами данные. Установлено, что при физической нагрузке возникает так называемый миогенный лейкоцитоз [10, 28], что способствует регенерации поврежденных во время интенсивной физической нагрузки мышц [29]. Существуют половые и возрастные различия в интенсивности миогенного лейкоцитоза, что обусловлено различиями гормонального фона [28]. При систематической физической нагрузке изменяется активность ПОЛ-АОА [30], что не могло не отразиться на результатах, полученных в группах ГБ-1 и ГБ-2. MR Mota и соавт. [31] указывают, что комбинированные физические упражнения увеличивают функциональные возможности антиоксидантной системы и уменьшают повреждения, вызванные окислительным стрессом. Вместе с тем, эта мало исследованная проблема нуждается в дальнейшем тщательном изучении.

Заключение

Все представленные данные свидетельствуют о том, что форменные элементы крови способны непосредственно или опосредованно влиять на концентрацию основных женских половых гормонов, а также на

процессы ПОЛ-АОА. Эти связи могут носить как прямой, так и обратный характер. Особенно интенсивно на уровень половых гормонов оказывают воздействие EOS и LYM, а также индексы NEU/MON, NEU/BAS и LYM/BAS. На состояние системы ПОЛ-АОА больше всего оказывают влияние MON и EOS, а также соотношение WBC/PLT. Особый интерес представляют установленные нами факты, свидетельствующие о том, что у здоровых людей, а также у больных ГБ, проходящих систематически и не проходящих курсы кинезотерапии, взаимосвязи носят разнонаправленный характер.

Безусловно, выявленные различия во многом определяются гормональным фоном, а также теми изменениями, которые оказывает умеренная физическая нагрузка на показатели крови, а также гормональный фон и процессы ПОЛ-АОА. Анализ показал, что этот вопрос абсолютно не освещен в современной литературе и требует дальнейшего тщательного изучения. Вместе с тем, изменение количественного и качественного состава форменных элементов крови может отражаться на характере течения ГБ, вплоть до развития тяжелых осложнений (инфарктов миокарда и инсультов) [32–34]. Последнее также должно учитываться клиницистами.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кузник Б.И., Давыдов С.О.

Сбор и обработка материала – Гусева Е.С.

Статистическая обработка – Смоляков Ю.Н.

Написания текста – Кузник Б.И.

Редактирование – Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н.

Литература

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Степанов А.В., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н., Файн И.В., Маген Э. Взаимоотношение отдельных популяций лейкоцитов и деятельность сердечнососудистой системы у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017; 14 (4): 32-7. doi: 10.26442/2075-082X_14.4.32-7.
2. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. Роль форменных элементов крови в формировании гемокоагуляционных сдвигов при гипертонической болезни. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 4: 84-92. doi: 10.25557/0031-2991.2018.04.84-92.
3. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988; 11: 41-3.
4. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиокислительной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 36(4): 90-2.
5. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 20 June 2019).

6. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н. и др. Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017; 3: 22-31. doi: 10.25555/THR.2017.3.0791.
7. Кузник Б.И. Хавинсон В.Х., Давыдов С.О., Степанов А.В. Белки молодости и старости. *Белки – маркёры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни*. Palmarium, academic publishing. 2017.
8. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н., Степанов А.В., Гусева Е.С., Файн И.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Роль белков «молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018; 3: 362-7.
9. Shirai F., Kawaguchi M., Yutsudo M., Dohi Y. Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002; 196(1-2): 21-8. doi: 10.1016/S0303-7207(02)00228-9.
10. Кузник Б.И. *Физиология и патология системы крови*. М.; Вузовская книга. 2004.
11. Makinoda S., Hirotsaki N., Waseda T. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the mechanism of human ovulation and its clinical usefulness. *Current Medicinal Chemistry*. 2008; 15(6): 604-13. doi: 10.2174/092986708783769740.
12. Nowak J., Borkowska B., Pawlowski B. Leukocyte changes across menstruation, ovulation, and mid-luteal phase and association with sex hormone variation. *Am J Hum Biol*. 2016; 28(5): 721-8. doi: 10.1002/ajhb.22856.
13. Żelaźniewicz A., Borkowska B., Nowak J., Pawłowski B. The progesterone level, leukocyte count and disgust sensitivity across the menstrual cycle. *Physiol Behav*. 2016; 161: 60-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.002.
14. Vaikkakara S., Raj M.N., Sachan A., Mohan A., Vengamma B., Rao P.V.L.N.S. et al. Impact of Severity of Illness on the Function of the Hypothalamo-pituitary-gonadal Axis in Postmenopausal Women with Acute Severe Illness: Implications for Predicting Disease Outcome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21(5): 738-44. doi: 10.4103/ijem.IJEM_398_16.
15. Ni X., Zhang L., Ma X., Shan L.Y., Li L., Si J.Q., Ma K.T. β -estradiol alleviates hypertension-and concanavalin A-mediated inflammatory responses via modulation of connexins in peripheral blood lymphocytes. *Molecular medicine reports*. 2019; 3743-55. doi: 10.3892/mmr.2019.10037.
16. Xiu F., Sabz A.Z., Palaniyar N., Swezey N. A dual neutrophil-T cell purification procedure and methodological considerations in studying the effects of estrogen on human Th17 cell differentiation. *J Immunol. Methods*. 2019; 467: 1-11. doi: 10.1016/j.jim.2019.01.002.
17. Balogh A., Karpati E., Schneider A.E., Hetey S., Szilagyi A., Juhasz K. et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 4. doi: 10.1038/s41598-018-36882-3.
18. Pergialiotis V., Trakakis E., Parthenis C., Hatziazgelaki E., Chrelias C., Thomakos N., Papantoniou N. Correlation of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio with hormonal and metabolic parameters in women with PCOS. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2018; 34(3). doi: 10.1515/hmbci-2017-0073.
19. Zhou P., Meng Z., Liu M., Ren X., Zhu M., He Q. et al. The associations between leukocyte, erythrocyte or platelet, and metabolic syndrome in different genders of Chinese. *Medicine*. 2016; 95(44): 2-7. doi: 10.1097/MD.0000000000005189.
20. Chen Y., Zhang Y., Zhao G., Chen C., Yang P., Ye S., Tan X. Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. *Plos One*. 2016; 11(9): 2-10. doi: 10.1371/journal.pone.0162953.
21. Legorreta-Haquet M.V., Flores-Fernández R., Blanco-Favela F., Fuentes-Pananá E.M., Chávez-Sánchez L., Hernández-González R. et al. Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of systemic lupus erythematosus-like disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013. doi: 10.1155/2013/287469.
22. Tomio A., Schust D.J., Kawana K., Yasugi T., Kawana Y., Mahalingaiah S. et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunology and cell biology*. 2008; 86(7): 616-21. doi: 10.1038/icb.2008.29.
23. Wu W., Sun M., Zhang H.P., Chen T., Wu R., Liu C. et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. *Gut*. 2014; 63(12):1883-92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306083.
24. Hopps E., Presti R.L., Caimi G. Pathophysiology of polymorphonuclear leukocyte in arterial hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2009; 41(3): 209-18. doi: 10.3233/CH-2009-1173.
25. Madjid M., Awan I., Willerson J.T., Casscells S.W. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease. *J Am. Col. Cardiol*. 2004; 44(10): 1547-956. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.056.
26. Garg R., Kumbkarni Y., Aljada A., Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., Dandona P. Troglitazone Reduces Reactive Oxygen Species Generation by Leukocytes and Lipid Peroxidation and Improves Flow-Mediated Vasodilatation in Obese Subjects. *Hypertension*. 2000; 36: 430-5. doi: 10.1161/01.HYP.36.3.430.
27. Vazzana N., Ganci A., Cefalù A.B., Lattanzio S., Noto D., Santoro N. et al. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation as potential contributors to increased cardiovascular risk in the low-HDL phenotype. *J Am. Heart Assoc*. 2013; 2(2): e000063. doi: 10.1161/JAHA.113.000063.
28. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am. Med. Direct. Ass*. 2013; 14(12): 877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
29. Saclier M., Cuvellier S., Melanie M., Mounier R., Chazaud B. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration. *The FEBS Journal*. 2013; 280(17): 4118-30. doi: 10.1111/febs.12166.
30. Khani M., Motamedi P., Dehkhoda M.R., Nkukheslat D.S., Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 α content and endurance exercise performance in rats. *Journal of the international society of sports nutrition*. 2017; 14(1): 11. doi: 10.1186/s12970-017-0167-x.
31. Mota M.P., dos Santos Z.A., Soares J.F.P., de Fátima Pereira A, João P.V., Gaivão I.O.N., Oliveira M.M. Intervention with a combined physical exercise training to reduce oxidative stress of women over 40 years of age. *Experimental gerontology*. 2019; 123: 1-9. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.002.
32. Collier B.S. Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25: 658-70. doi: 10.1161/01.ATV.0000156877.94472.a5.
33. Кузник Б.И., Морозова И.Ю., Роднина О.С., Страмбовская Н.Н., Ширшов Ю.А. Лейкоцитозы и исходы острого нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.Корсакова*. 2010; 110(3): 10-4.
34. Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И., Роднина О.С. Роль лейкоцитов в развитии нарушения гемостаза у больных с мозговым инсультом. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; 1: 51-6.

References

- Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Stepanov A.V., Smolyakov Y.N., Tsybikov N.N., Fayn I.V., Magen E. Interrelationship between individual leukocyte populations and the cardiovascular system in women, suffering from hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2017; 14(4): 32-7. doi: 10.26442 / 2075-082X_14.4.32-7. (in Russian)
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Smolyakov Yu.N., Stepanov AV, Tsybikov N.N. The role of blood cells in the formation of hemocoagulation changes in hypertension. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 4: 84-92. doi: 10.25557/0031-2991.2018.04.84-92. (in Russian)
- Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kiskun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo*. 1988; 11: 41-3. (in Russian)
- Promyslov M.Sh., Demchuk M.L. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1990; 36(4): 90-2. (in Russian)
- Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed 20 June 2019).
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V., Guseva E.S., Smolyakov Y.N., Tsybikov N.N., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Bikbaeva M.V. Adhesive JAM-A molecule and the state of the hemostatic system in women suffering from hypertension. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017; 3: 22-31. doi: 10.25555/THR.2017.3.0791. (in Russian)
- Kuznik B.I., Havinson V.Kh., Davydov S.O., Stepanov A.V. *Proteins of youth and old age. Proteins are markers of cellular aging and predictors of longevity. [Belki molodosti i starosti. Belki – markjory kletchnogo starenija i predskazateli prodolzhitel'nosti zhizni]* Palmarium, academic publishing. 2017. (in Russian)
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Smolyakov Y.N., Stepanov A.V., Guseva E.S., Fayn I.V., Linkova N.S., Khavinson V.Kh. The role of proteins "youth and old age" in the pathogenesis of hypertension. *Uspekhi gerontologii*. 2018; 3: 362-7. (in Russian)
- Shirai F., Kawaguchi M., Yutsudo M., Dohi Y. Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002; 196(1-2): 21-8. doi: 10.1016/S0303-7207(02)00228-9.
- Kuznik B.I. *Physiology and pathology of the blood system. [Fiziologiya i patologiya sistemy krovi]* Moscow; Vuzovskaya kniga. 2004. (in Russian)
- Makinoda S., Hirotsaki N., Waseda T. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the mechanism of human ovulation and its clinical usefulness. *Current Medicinal Chemistry*. 2008; 15(6): 604-13. doi: 10.2174/092986708783769740.
- Nowak J., Borkowska B., Pawlowski B. Leukocyte changes across menstruation, ovulation, and mid-luteal phase and association with sex hormone variation. *Am J Hum Biol*. 2016; 28(5): 721-8. doi: 10.1002/ajhb.22856.
- Żelaźniewicz A, Borkowska B, Nowak J, Pawłowski B. The progesterone level, leukocyte count and disgust sensitivity across the menstrual cycle. *Physiol Behav*. 2016; 161: 60-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.002.
- Vaikkakara S., Raj M.N., Sachan A., Mohan A., Vengamma B., Rao P.V.L.N.S.et al. Impact of Severity of Illness on the Function of the Hypothalamo-pituitary-gonadal Axis in Postmenopausal Women with Acute Severe Illness: Implications for Predicting Disease Outcome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21(5): 738-44. doi: 10.4103/ijem.IJEM_398_16.
- Ni X., Zhang L., Ma X., Shan L.Y., Li L., Si J.Q., Ma K.T. β -estradiol alleviates hypertension-and concanavalin A-mediated inflammatory responses via modulation of connexins in peripheral blood lymphocytes. *Molecular medicine reports*. 2019; 3743-55. doi: 10.3892/mmr.2019.10037.
- Xiu F., Sabz A.Z., Palaniyar N., Swezey N. A dual neutrophil-T cell purification procedure and methodological considerations in studying the effects of estrogen on human Th17 cell differentiation. *J Immunol. Methods*. 2019; 467: 1-11. doi: 10.1016/j.jim.2019.01.002.
- Balogh A., Karpati E., Schneider A.E., Hetey S., Szilagyi A., Juhasz K. et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 4. doi: 10.1038/s41598-018-36882-3.
- Pergialiotis V., Trakakis E., Parthenis C., Hatziagelaki E., Chrelia C., Thomakos N., Papanтониou N. Correlation of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio with hormonal and metabolic parameters in women with PCOS. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2018; 34(3). doi: 10.1515/hmbci-2017-0073.
- Zhou P., Meng Z., Liu M., Ren X., Zhu M., He Q. et al. The associations between leukocyte, erythrocyte or platelet, and metabolic syndrome in different genders of Chinese. *Medicine*. 2016; 95(44): 2-7. doi: 10.1097/MD.0000000000005189.
- Chen Y., Zhang Y., Zhao G., Chen C., Yang P., Ye S., Tan X. Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. *Plos One*. 2016; 11(9): 2-10. doi: 10.1371/journal.pone.0162953
- Legorreta-Haquet M.V., Flores-Fernández R., Blanco-Favela F., Fuentes-Pananá E.M., Chávez-Sánchez L., Hernández-González R. et al. Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of systemic lupus erythematosus-like disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013. doi: 10.1155/2013/287469.
- Tomio A., Schust D.J., Kawana K., Yasugi T., Kawana Y., Mahalingaiah S. et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunology and cell biology*. 2008; 86(7): 616-21. doi: 10.1038/icb.2008.29.
- Wu W., Sun M., Zhang H.P., Chen T., Wu R., Liu C. et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. *Gut*. 2014; 63(12): 1883-92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306083.
- Hopps E., Presti R.L., Caimi G. Pathophysiology of polymorphonuclear leukocyte in arterial hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2009; 41(3): 209-18. doi: 10.3233/CH-2009-1173.
- Madjid M., Awan I., Willerson J.T., Casscells S.W. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease. *J Am. Coll. Cardiol*. 2004; 44(10): 1547-956. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.056.
- Garg R., Kumbkarni Y., Aljada A., Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., Dandona P. Troglitazone Reduces Reactive Oxygen Species Generation by Leukocytes and Lipid Peroxidation and Improves Flow-Mediated Vasodilatation in Obese Subjects. *Hypertension*. 2000; 36: 430-5. doi: 10.1161/01.HYP.36.3.430.
- Vazzana N., Ganci A., Cefalù A.B., Lattanzio S., Noto D., Santoro N., Saggini R., Puccetti L., Averna M., Davi G. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation as potential contributors to increased cardiovascular risk in the low-HDL phenotype. *J Am. Heart Assoc*. 2013; 2(2): e000063. doi: 10.1161/JAHA.113.000063.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am. Med. Direct. Assoc*. 2013; 14(12): 877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.

29. Saclier M., Cuvellier S., Melanie M., Mounier R., Chazaud B. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration. *The FEBS Journal*. 2013; 280(17): 4118-30. doi: 10.1111/febs.12166.
30. Khani M., Motamedi P., Dehkhoda M.R., Nkukheslat D.S., Kari-mi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 α content and endurance exercise performance in rats. *Journal of the international society of sports nutrition*. 2017; 14(1): 11. doi: 10.1186/s12970-017-0167-x.
31. Mota M.P., dos Santos Z.A., Soares J.F.P., de Fátima Pereira A, João P.V., Gaivão I.O.N., Oliveira M.M. Intervention with a combined physical exercise training to reduce oxidative stress of women over 40 years of age. *Experimental gerontology*. 2019; 123: 1-9. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.002.
32. Collier B.S. Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25: 658-70. doi: 10.1161/01.ATV.0000156877.94472.a5.
33. Kuznik B.I., Morozova I.Y., Rodnina O.S., Strambovskaya N.N., Shirshov Y.A. Leukocytosis and outcomes of acute cerebrovascular accident. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. Korsakova*. 2010; 110(3): 10-4. (in Russian)
34. Morozova I.Y., Strambovskaya N.N., Kuznik B.I., Rodnina O.S. The role of leukocytes in the development of hemostatic disorders in patients with cerebral stroke. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015; 1: 51-6. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, науч. консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», E-mail: bi_kuznik@mail.ru;

Смоляков Юрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА, E-mail: smolyakov@rambler.ru;

Давыдов Сергей Олегович, доктор мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ЧГМА, руководитель инновационной клиники «Академия Здоровья», E-mail: davydov-so@mail.ru;

Гусева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, зам. директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе клиники «Академия здоровья», E-mail: guseva81@gmail.com;

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО ЧГМА, E-mail: mmv4510@mail.ru