

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Мария Геннадьевна ПУСТОВЕТОВА, Екатерина Николаевна БЕРЕЗИКОВА,
Сергей Николаевич ШИЛОВ, Оксана Алексеевна КУДЛАЙ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

В работе рассмотрены изменения эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов у женщин с артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести в постменопаузальном периоде на фоне гиперхолестеринемии (ГХС). В исследование было включено 120 пациенток с АГ II и III степени, риск 4, находящихся в естественной постменопаузе. Контрольную группу составили 25 условно здоровых женщин без АГ и факторов риска. Полученные результаты свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при АГ в постменопаузальном периоде. Сравнительный анализ позволил установить характерное для АГ существенное уменьшение содержания метаболитов оксида азота и увеличение уровней эндотелина-1, тромбоспандина А2 и ангиотензина II в крови в прямой зависимости от степени тяжести заболевания по мере ее увеличения, а также наличия ГХС как фактора риска сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: женщины, постменопаузальный период, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, гиперхолестеринемия.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска широкого спектра заболеваний, ухудшающих прогноз жизни пациентов [1]. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению особенностей развития и течения АГ, они не дают окончательных ответов на вопросы этиологии и патогенеза АГ. Установлено, что в постменопаузе повышается риск возникновения АГ [2]. У женщин с климактерическим синдромом частота встречаемости АГ составляет более 50–60 % [3]. Предполагают, что эстрогены играют значимую роль в профилактике кардиоваскулярных заболеваний путем влияния на липидный обмен и стенки сосудов [4].

В настоящее время известно, что АГ — патологическое состояние, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и повышением периферического сопротивления [5]. В целом ряде работ показано, что повышение периферического сопротивления при АГ связано с нарушением механизмов регуляции тонуса сосудов [6, 7]. Под механизмами регуляции сосудистого тонуса понимается взаимоотношение эндотелиальных вазодилатационных и вазоконстрикторных систем контроля тонуса сосудов. Работа этих систем включает две стадии: стадию функциональных из-

менений сосудов, связанную с констрикторными реакциями в ответ на гидростатическое давление и нейрогуморальную стимуляцию, и дилатационную, характеризующуюся структурным уменьшением тонуса сосудов [8]. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простациклин I_2 , оксид азота (NO), адреномедулин, к факторам констрикции — ангиотензин II, эндотелин, тромбоспандин A_2 , простагландин F_2 , эндопероксиды и др. [9]. Оксид азота является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения [10]. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование сосудосуживающих факторов увеличивается, что приводит к дисфункции эндотелия. Считается, что развитие и течение АГ сопряжено с нарушениями функционального состояния эндотелия сосудов. При этом одним из повреждающих факторов может являться гиперхолестеринемия [11]. Показано, что окисленные липопротеины низкой плотности способны угнетать активность эндотелиальной NO-синтазы [12].

Поэтому представляется целесообразным провести исследование патогенетических особенно-

Пустоветова М.Г. — д.м.н., проф. кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории, e-mail: patophysiol@mail.ru

Березикова Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины), e-mail: berezikova@ngs.ru

Шилов С.Н. — к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: sergei@rnp.ru

Кудлай О.А. — соискатель кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии

стей регуляции тонуса сосудов при АГ на фоне гормонально-метаболических изменений в организме женщин в постменопаузе.

Цель работы — анализ состояния эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при артериальной гипертензии у женщин с нормохолестеринемией и гиперхолестеринемией в постменопаузальном периоде.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 120 пациенток в возрасте 45–60 лет (средний возраст $52 \pm 2,4$ лет) с эссенциальной АГ II и III степени, риск 4, находящихся в естественной постменопаузе. Средняя продолжительность АГ составила $7,1 \pm 0,23$ лет; у 80 % обследованных пациенток прослеживалась наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям среди родственников. Распределение пациенток в зависимости от степени АГ проводилось в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр) от 2004 г. Наличие менопаузы подтверждалось данными гинекологического анамнеза и уровнем фолликулостимулирующего гормона ($>30,0$ МЕ/мл).

Согласно критериям Российских рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (от 2005 г.), определяющим условно нормальные уровни общего ХС в крови, пациентки II и III степени АГ были распределены на подгруппы с нормохолестеринемией (НХС, $<5,2$ ммоль/л) и гиперхолестеринемией (ГХС, $>5,2$ ммоль/л).

В группу контроля вошли 25 условно здоровых женщин-доноров (средний возраст $28,0 \pm 5,6$ лет) без АГ и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Обследование пациенток и забор материала проводился на базе кардиологических отделений Новосибирской муниципальной клинической

больницы № 1 и ФГУ НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Для определения маркеров, отражающих состояние функции эндотелия, у пациенток забирали 5 мл венозной крови, которой давали свернуться в течение 2 ч при температуре 22°C , затем охлаждали и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин, полученную сыворотку брали в работу.

Определение стабильных метаболитов NO (NO_x) в сыворотке крови проводили по методу Грисса [13], после восстановления нитритов до нитратов активированными медью гранулами кадмия, с последующим спектрофотометрическим исследованием при 538 нм. Уровень NO_x рассчитывали путем суммирования концентраций нитратов и нитритов и выражали в ммоль/мл. Анализ содержания эндотелина-1, тромбосана A_2 и ангиотензина II в сыворотке крови осуществляли ELISA-методом с использованием наборов (Diagnostica Stago, Франция). Полученные результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 с оценкой числовых переменных — средней арифметической (M), ошибки средней (m) и определением достоверности различий (p). Достоверность различий полученных значений оценивали по t -критерию Стьюдента, так как результаты предварительного анализа показали нормальное распределение данных в каждой группе обследованных [14]. Различия считали достоверными при 5%-ном уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При изучении содержания метаболитов NO_x в сыворотке крови у пациенток с АГ (табл.) было установлено, что их уровень, независимо от содер-

Таблица

Содержание метаболитов оксида азота, эндотелина-1, тромбосана A_2 и ангиотензина II в крови у пациенток АГ с нормохолестеринемией и гиперхолестеринемией ($M \pm m$)

Группа	NO_x (ммоль/мл)	Эндотелин-1 (пг/мл)	Тромбосан A_2 (пг/мл)	Ангиотензин II (пг/мл)
Контрольная (n = 25)	$11,5 \pm 0,33$	$0,71 \pm 0,15$	$123 \pm 22,0$	$15,3 \pm 0,18$
АГ II ст. с НХС (n = 33)	$9,7 \pm 0,12^*$	$1,5 \pm 0,01^*$	$156,4 \pm 10,13^*$	$24,8 \pm 0,05$
АГ III ст. с НХС (n = 25)	$8,6 \pm 0,17^*$	$1,9 \pm 0,04^*$	$176,9 \pm 11,19^*$	$27,9 \pm 0,18$
АГ II ст. с ГХС (n = 27)	$7,0 \pm 0,17^*$	$2,0 \pm 0,05^*$	$197,6 \pm 11,16^*$	$31,2 \pm 0,04$
АГ III ст. с ГХС (n = 35)	$6,5 \pm 0,13^*$	$2,6 \pm 0,13^*$	$229,2 \pm 12,14^*$	$36,9 \pm 0,07$

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,05$ с контрольной группой.

жания общего ХС в крови, имел четкую тенденцию к снижению по сравнению с контрольными параметрами. Так, у пациенток с АГ II степени с НХС концентрация NO_x в крови была меньше, чем в контроле, в 1,2 раза ($p < 0,05$), а при наличии ГХС — в 1,6 раза ($p < 0,05$). У пациенток с АГ III степени с сопутствующей НХС содержание NO_x в крови было в 1,3 раза, а при наличии ГХС — в 1,8 раза ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Следует также отметить, что концентрация NO_x в крови у больных с АГ III степени была в 1,2 раза ниже, чем у пациенток с АГ II степени как при НХС, так и при ГХС ($p < 0,05$).

Таким образом, у женщин, находящихся в физиологической постменопаузе и страдающих эссенциальной АГ различной степени, риск 4, наблюдается уменьшение концентрации метаболитов NO_x в крови, причем наибольшее снижение отмечено у пациенток с АГ III степени с ГХС.

Известно, что NO является мощным вазодилатором, приводящим к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня цГМФ; NO поддерживает базальный тонус сосудов и осуществляет их расширение в ответ на различные стимулы (напряжение сдвига крови, ацетилхолин, серотонин и др.) [15]. Но недостаточность вазодилаторных эффектов эндотелия (дефицит продукции NO) и его патологическая стимуляция при АГ усиливает секрецию эндотелиальных факторов вазоконстрикции и тромбогенеза, к которым относятся эндотелин-1, тромбоксан A_2 и ангиотензин II [9]. При этом вещества, высвобождаемые эндотелием, способны вызывать сокращение гладкомышечных клеток и спазм артериальных сосудов.

При анализе уровня эндотелина-1 было обнаружено (см. табл.), что у пациенток с АГ II степени, риск 4, при наличии НХС концентрация эндотелина-1 в крови в 2,1 раза, а при наличии ГХС — в 2,8 раза выше данных, полученных в контрольной группе ($p < 0,05$). У пациенток с АГ III степени уровень эндотелина-1 в крови выше контроля в 2,6 раза ($p < 0,05$) при НХС и в 3,6 раза — при ГХС ($p < 0,05$). При этом содержание эндотелина-1 в крови у пациенток с АГ III степени в 1,3 раза выше, чем у пациенток с АГ II степени как с НХС, так и с ГХС ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток, независимо от степени тяжести АГ, в постменопаузе наблюдается повышенный уровень эндотелина-1, который наиболее выражен при наличии ГХС. По мнению ряда авторов, содержание эндотелина-1 в крови увеличивается уже на ранних стадиях АГ, когда его влияние на изменения сосудистой функции реализуется через рецепторы ET_A . Эндотелин-1 обладает выраженной митогенной активностью, а

также способностью усиливать экспрессию адгезивных молекул [16].

При оценке содержания тромбоксана A_2 в крови при АГ выявлено (см. табл.) его увеличение во всех группах пациенток с АГ. Так, у пациенток с АГ II степени с НХС уровень тромбоксана A_2 был выше контроля в 1,3 раза ($p < 0,05$). В группе пациенток с АГ II степени с ГХС величина данного показателя превышала значения контроля в 1,6 раза ($p < 0,05$). У пациенток с АГ III степени концентрация тромбоксана A_2 в крови была выше контроля в 1,4 раза при НХС ($p < 0,05$) и в 1,8 раза — при ГХС ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении получены следующие результаты: у пациенток с АГ III степени содержание тромбоксана A_2 в 1,13 раза выше, чем у женщин с АГ II степени с НХС ($p > 0,05$), и в 1,2 раза — чем у пациенток с ГХС ($p < 0,05$).

Таким образом, наибольшее увеличение содержания тромбоксана A_2 в крови наблюдается у пациенток в физиологической постменопаузе с АГ II–III степени с ГХС.

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса принадлежит нейрогуморальной ренин-ангиотензиновой системе, главным эффектором которой является АТ-II. Рецепторы к нему имеют клетки различных тканей, в том числе эндотелий. Вазоконстрикцию АТ-II осуществляет через 1-й тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая концентрацию цАМФ за счет блокады аденилатциклазы.

При определении концентрации ангиотензина II в крови у пациенток с АГ II–III степени, риск 4, было установлено его значимое увеличение относительно группы контроля (см. табл.). Так, в группе пациенток с АГ II степени содержание ангиотензина II в крови превышало показатели контроля в 1,6 раза при наличии НХС ($p < 0,05$) и в 2,0 раза — при наличии ГХС ($p < 0,05$). В группе пациенток с АГ III степени, риск 4, данный показатель был увеличен в 1,8 раза — у женщин с НХС ($p < 0,05$) и в 2,4 раза при ГХС ($p < 0,05$), по сравнению с контрольными значениями. При этом уровень ангиотензина II в крови у пациенток с АГ III степени был выше, чем у пациенток с АГ II степени в 1,13 раза при НХС ($p < 0,05$) и в 1,2 раза — при ГХС ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток в физиологической постменопаузе с эссенциальной АГ, риск 4, концентрация ангиотензина II в крови повышается при увеличении степени тяжести заболевания и сопутствующих нарушениях липидного обмена.

Закключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при АГ в посменопаузальном периоде. Так, для эссен-

циальной АГ в постменопаузальном периоде характерно существенное уменьшение содержания NO_x в крови, очевидно, за счет снижения активности NO-синтазы, что, возможно, обуславливает патологическую стимуляцию эндотелиальных факторов вазоконстрикции, в первую очередь эндотелина-1, тромбосана A_2 и ангиотензина II.

ГХС, независимо от степени АГ, сопряжена со снижением активности NO-синтазы, в связи с чем ГХС может быть независимым фактором, обуславливающим нарушение метаболизма NO при АГ в постменопаузальном периоде у женщин.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия у пациенток с эссенциальной АГ II–III степени в постменопаузальном периоде.

2. У пациенток с эссенциальной АГ II–III степени в постменопаузальном периоде достоверно снижается уровень метаболитов NO в крови по сравнению с практически здоровыми женщинами.

3. У пациенток с эссенциальной АГ в постменопаузальном периоде отмечается стимуляция наработки эндотелиальных факторов вазоконстрикции (эндотелина-1, тромбосана A_2 и ангиотензина II) в организме, независимо от степени тяжести заболевания.

4. ГХС (содержание общего ХС более 5,2 ммоль/л) при АГ в постменопаузальном периоде сопровождается достоверным снижением концентрации метаболитов NO на фоне значимого повышения уровней эндотелина-1, тромбосана A_2 и ангиотензина II в крови.

Список литературы

1. Luft F.C. Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension // *Hypertension*. 2001. 37 (2). 594–598.
2. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // *Тер. архив*. 1999. 10. 61–65.
3. Smetnik V.P., Shestakov I.G. Menopause and cardiovascular system // *Ter. arkhiv*. 1999. (10). 61–65.
4. Изможерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н., Тагильцева Н.В. Частота артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний у женщин в климактерическом периоде // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. 7 (2). 28–31.
5. Izmozherova N.V., Popov A.A., Andreev A.N., Tagiltseva N.V. Frequency of arterial hypertension and accompanying diseases at women in a climacteric

period // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008. 7 (2). 28–31.

4. Herrington D. Role of estrogens, selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens in cardiovascular protection // *Can. J. Cardiol*. 2000. 16. 5–9.

5. Oparil S., Amin Zaman M., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med*. 2003. 139. 761–776.

6. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood*. 1998. 91 (10). 3527–3561.

7. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell*. 2001. 104. 545–556.

8. Намakanov Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005. 4 (6). 98–101.

Namakanov B.A., Rasulov M.M. Endothelial dysfunction at arterial hypertension — a risk factor of cardiovascular complications // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2005. 4 (6). 498–501.

9. Cottone S., Vadala A., Mangano M.T. Endothelial factors in essential hypertension with microalbuminuria // *Am. J. Hypertens*. 2000. 13. 172–176.

10. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol*. 2000. 190 (3). 244–254.

11. Wever R., Stoess E., Rabelink T.J. Nitric oxide and hypercholesterolemia: a matter of oxidation and reduction? // *Atherosclerosis*. 1998. 137 (1). 51–60.

12. Noll G., Luscher T.F. Influence of lipoproteins of endothelial function // *Thromb. Res*. 1994. 74. 45–54.

13. Granger D.L., Taintor R.R., Boockvar K.S., Hibbs J.B. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction // *Methods Enzymol*. 1996. 268. 142–151.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

Glantz S. Medical biological statistics. M.: Praktika, 1998. 459 p.

15. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries *in vivo* // *Circulation*. 1995. 91. 1314–1319.

16. Rebolloa S., Roy S., Saxenab P.R., Gulati A. Systemic hemodynamic and regional circulatory effects of centrally administered endothelin-1 are mediated through ETA receptors // *Brain Res*. 1995. 676 (1). 141–150.

STATE OF ENDOTHELIAL FACTORS OF VASCULAR TONE REGULATION UNDER ARTERIAL HYPERTENSION AT WOMEN WITH HYPERCHOLESTERINEMIA IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

**Maria Gennadjevna PUSTOVETOVA, Ekaterina Nikolaevna BEREZIKOVA,
Sergey Nikolaevich SHILOV, Oksana Alekseevna KUDLAI**

*Novosibirsk State Medical University of Roszdrav
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The changes of endothelial factors of vascular tone regulation at women with arterial hypertension (AH) of various severity levels in postmenopausal period on the background of hypercholesterinemia have been considered in the work. 120 patients with arterial hypertension of II and III degrees (the risk 4) in natural postmenopause have been included in the research. The control group consisted of 25 relatively healthy women without arterial hypertension and risk factors. The received results testify to the presence of endothelial dysfunction at arterial hypertension in postmenopausal period. The comparative analysis has allowed establishing typical for AH essential decrease in nitric oxide metabolites and increase in endothelin-1, thromboxane A2 and angiotensin II levels in blood in direct dependence on the disease severity levels according to its augmentation, as well as the presence of hypercholesterinemia as a risk factor of cardiovascular pathology.

Key words: women, postmenopausal period, arterial hypertension, endothelial dysfunction, hypercholesterolemia.

Pustovetova M.G. — doctor of medical sciences, professor of the chair of pathophysiology and clinical pathophysiology, head of central research laboratory, e-mail: patophysiol@mail.ru

Berezikova E.N. — candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of polyclinic therapy and general medical practice (family medicine), e-mail: berezikova@ngs.ru

Shilov S.N. — candidate of medical sciences, assistant of the chair of pathophysiology and clinical pathophysiology, e-mail: sergei@rnp.ru

Kudlai O.A. — degree-seeker of the chair of pathophysiology and clinical pathophysiology