

кислоты, гистоны. Поэтому у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции в III триместре гестации, мы нередко отмечаем отложение конгломератов под эндотелием в стенке пуповинных артерий, дающих интенсивную реакцию на щелочную фосфатазу (рисунок), а также на NO-синтазу (NOS1). Более того, необходимым условием отложения комплексов является изменение проницаемости сосудов, которое происходит за счет действия вазоактивных аминов, освобождающихся из резервуаров в кровотоке или тканях. Так, отмечена четкая корреляция между выделением гистамина из тромбоцитов и развитием поражений сосудов [1].

Это позволяет предполагать, что повреждение фетоплацентарного барьера при активации герпесной инфекции дает возможность циркулирующим иммунным комплексам проникать в пуповину и, осаждаясь на поверхности ее сосудов, вызывать дезинтеграцию эндотелиального слоя стенки сосудов с развитием васкулитов.

Л и т е р а т у р а

1. Андриевская И.А. Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и

биоактивных веществ у беременных с герпес-вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2004. 20 с.

2. Габенова К.А. Роль фиксированных в плаценте иммунных комплексов в патогенезе гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИ акуш. и гинекол., 1999. 20 с.

3. Долгих В.Т. // Основы иммунопатологии. Н.Новгород, 1998. 208 с.

4. Зубжицкая Л.Б. // Экол.- физиол. пробл. адапт.: Мат-лы VIII Междунар. симп. М., 1998. С. 146-147.

5. Коржевский Д.Э. // Морфология. 1996. Т. 109, №3. С. 76-77.

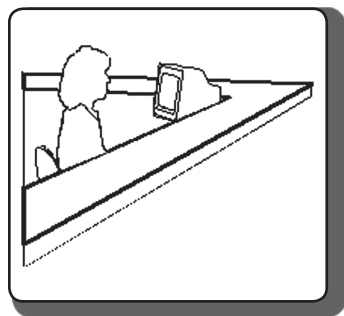
6. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 624 с.

7. Луценко М.Т. // Вестник ДВО РАН. 2004. №3. С. 155-166.

8. Соловьева А.С. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып. 20. С. 7-11.

9. Digeon M., Laver M., Bach J.F. // J. Immunol. Methods. 1977. Vol. 16, P. 165-183.

10. Starcebaum G.R.A.H., Jimenez R.A.H., Arend W.P. // J. Immunol. 1982. Vol. 128, №1. P. 141-147.



УДК 616 - 055.2 : 618.173 : 616.12 - 009.86

Н.В. Ларева, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКСОМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Исследования последних лет убедительно показали важную самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции, под которой понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и выработкой вазоконстрикторных субстанций — с другой [2, 7]. В ряде исследований установлено, что наличие дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе является фактором риска атеросклероза и ранней ИБС [4], артериальной гипертензии, независимо от возраста и базисного АД [6], а также поражения периферических артерий [5]. Однако вопрос о взаимосвязи эндотелиальной функции с различными типами менопаузы и особенностями циркадных колебаний АД в литературе практически не освещен. В

связи с этим целью нашего исследования было изучение функционального состояния эндотелия у женщин в постменопаузе в зависимости от типа менопаузы и наличия артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты обследования 203 женщин, находившихся в состоянии естественной или хирургической постменопаузы и имевших клинические и лабораторные (уровень ФСТ в крови более 30 МЕ/л) признаки эстрогенового дефицита. Критериями исключения из исследования явились: сохраненная менструальная функция; гипертоническая болезнь; ишемическая болезнь сердца; ряд соматических и эндокринных заболеваний с нарушением функции органов. С целью исследования нитрооксидпродуцирующей функ-

ции эндотелия определяли содержание нитрита/нитрата в сыворотке крови по методу П.П. Голикова, 2000 [1]. Количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови определяли по методу J. Hladovec [8]. Кроме того, проводили ультразвуковую доплерографию плечевой артерии с помощью ультразвукового аппарата «Sharp». Плечевая артерия лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда.

При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая реакция, ЭНЗВД). Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, характеризующий ее способность к вазодилатации [3]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft) с применением методов непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускаллы-Уоллиса и медианный тест, в последующем группы сопоставлялись между собой при помощи критерия Дана. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ -квадрат. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено (табл. 1), что количество нитритов, нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у женщин с естественной менопаузой было на 18-19% ниже, чем в группе здоровых ($p < 0,05$), а у пациенток с хирургической менопаузой эти показатели составили 70-71% от уровня, зарегистрированного в контрольной группе ($p < 0,01$), что было на 13-14% меньше, чем у женщин с естественной менопаузой ($p < 0,05$). Вопреки нашим ожиданиям, обнаружено отсутствие достоверных различий по содержанию нитритов, нитратов и суммарному их количеству азота у женщин в постменопаузе с нормальными и повышенными цифрами АД. Не обнаружено также различий по указанным параметрам у пациенток с различными типами суточного профиля АД. Этот факт, вероятно,

Таблица 1

Нитроксидапродуцирующая функция эндотелия у женщин с хирургической и естественной менопаузой (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n=35)	1 группа (естественная менопауза) (n=61)	2 группа (хирургическая менопауза) (n=142)
NO ₂	4,57 [3,94; 5,62]	3,73* [3,23; 4,33]	3,22**** [3,15; 3,85]
NO ₃	18,10 [15,98; 20,50]	14,66* [11,93; 16,78]	12,68**** [11,46; 14,90]
NOx	22,69 [19,33; 26,42]	18,38* [15,03; 21,20]	15,93**** [14,60; 18,97]

Примечания. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); *** — достоверность различий по сравнению с пациентками в состоянии естественной менопаузы ($p < 0,01$).

Резюме

В настоящей работе представлены результаты обследования 203 женщин в состоянии постменопаузы (естественной — 63 чел., хирургической — 142). Установлено, что частота встречаемости эндотелиальной дисфункции зависела от типа менопаузы и была максимальной у пациенток, перенесших различные оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы. В этой же группе женщин отмечались минимальные уровни метаболитов оксида азота и наибольшее количество десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови.

N.V. Lareva, A.V. Govorin, T.V. Kalinkina

FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN DIFFERENT TYPES OF MENOPAUSE

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

This paper presents the results of investigation of 203 postmenopausal women (142 pts with surgical and 61 pts with natural menopause). Frequency of endothelial dysfunction depended on menopause type: it was maximum in patients with surgical menopause. These patients had also the lowest levels of nitric oxide products and the highest degree of circulating endothelial cells.

свидетельствует о том, что угнетение нитроксидапродуцирующей функции эндотелия обусловлено в большей степени дефицитом эстрогенов и на данном этапе не играет существенной роли в становлении синдрома постменопаузальной гипертензии. Именно поэтому у женщин с хирургической менопаузой, когда эстрогеновый дефицит наиболее выражен и развивается в короткие сроки, зарегистрированы минимальные уровни продукции метаболитов оксида азота. Установлено, что количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов у всех женщин в постменопаузе было выше, чем в контрольной группе: у пациенток с естественной менопаузой — в 2,2 раза, с хирургической менопаузой — в 2,8 раза; у нормотоников — в 1,9 раза, а у пациенток с повышенным АД — в 3,2 раза. При этом различия между группами обследованных пациенток также были статистически значимы: у женщин с хирургической менопаузой данный показатель превышал значения группы естественной менопаузы в 1,3 раза; пациентки с АГ по сравнению с нормотониками демонстрировали увеличение указанного параметра в 1,7 раза ($p < 0,05$ во всех случаях).

У всех включенных в исследование пациенток было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать эндотелийзависимую вазодилатацию, показатель дисфункции эндотелия, коэффициент чувствительности к напряжению сдвига кровотока. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2. Установлено, что по исходному диаметру плечевой артерии и исходной скорости кровотока различий между здоровыми женщинами с сохраненной репродуктивной функцией и пациентками в постменопаузе не выявлено.

Таблица 2

Результаты ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у женщин с хирургической и естественной менопаузой (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n=35)	1 группа (естественная менопауза) (n=61)	2 группа (хирургическая менопауза) (n=142)
D ₀ , мм	4,0 [3,3; 4,3]	3,8 [3,4; 4,2]	3,8 [3,5; 4,2]
D ₁ , мм	7,3 [6,8; 7,9]	4,3 [3,9; 4,5]*	3,9 [3,7; 4,5]***
D ₂ , мм	5,1 [4,7; 5,4]	4,9 [4,6; 5,3]	4,7 [4,4; 5,0]
V ₀ , см/с	21,9 [20,8; 27,1]	23,9 [22,6; 28,5]	24,0 [21,5; 26,5]
V ₁ , см/с	23,4 [21,2; 25,6]	25,0 [22,6; 28,5]	25,8 [22,9; 28,5]
ЭЗВД, %	17,8 [15,3; 19,4]	10,5* [5,4; 16,7]	4,6*** [2,13; 12,5]
ЭНЗВД, %	29,4 [22,6; 35,3]	28,3 [19,5; 35,7]	24,0 [11,1; 32,6]
K, усл. ед.	0,58 [0,42; 1,15]	0,13* [-0,79; 0,85]	-1,61*** [-11,93; 0,77]

Примечания. D₀ — исходный диаметр плечевой артерии; D₁ — диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; D₂ — диаметр плечевой артерии при проведении пробы с нитроглицерином; V₀ — исходная скорость кровотока; V₁ — скорость кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; K — коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии; * — достоверность различий с группой контроля (p<0,05); ** — достоверность различий с группой естественной менопаузы (p<0,05).

В пробе с реактивной гиперемией скорость кровотока нарастала в одинаковой степени, однако в группах постменопаузальных женщин реакция сосуда в виде увеличения его диаметра была несоразмерной: в группе женщин в состоянии естественной менопаузы диаметр плечевой артерии после реактивной гиперемии составил 59% от уровня, зафиксированного в контроле, а у пациенток с хирургической менопаузой этот показатель составил 53% от величины данного параметра в контрольной группе, что было на 10% меньше, чем в группе 1 (все указанные различия статистически значимы, p<0,05).

Увеличение диаметра артерии в ответ на прием нитроглицерина во всех группах происходило в одинаковой степени, по показателю ЭНЗВД не было выявлено достоверных различий между группами. Показатель ЭЗВД был существенно снижен у всех пациенток в постменопаузе: в 1 группе величина его была в 1,7 раза меньше, чем в контрольной группе, а в группе 2 уровень данного параметра составил лишь 26% от уровня, зафиксированного в контроле, что было в 2,3 раза ниже, чем в группе 1 (все указанные различия статистически значимы, p<0,05). В наибольшей степени был изменен коэффициент, характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига, и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда. Чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии. Нулевое или отрицательное значение K свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига, то есть о максимально выраженной дисфункции эндотелия. Указанный коэффициент у пациенток в

состоянии естественной менопаузы был в 4,5 раза ниже по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста (p<0,05), у пациенток же с хирургической менопаузой среднее значение данной величины было отрицательным, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

Учитывая тот факт, что численные значения показателей, полученных при проведении УЗДГ плечевой артерии и проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином были очень вариабельны, и усреднение в некоторой степени лишало их физиологического смысла, мы исследовали также частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в различных группах женщин в постменопаузе, оценив эндотелиальную дисфункцию как качественный показатель. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при значении ЭЗВД менее 10%. Суммарная частота встречаемости нарушений функционального состояния эндотелия у женщин в постменопаузе составила 67% (136 чел.). Установлено, что в группе пациенток с хирургической менопаузой ЭД встречалась чаще — в 74,8% случаев против 48,7% случаев в группе женщин в состоянии естественной менопаузы (p=0,028). При формировании групп по признаку наличия или отсутствия артериальной гипертензии достоверных различий по частоте выявления ЭД не обнаружено: ЭД встречалась у 69,6% нормотоников и у 64,1% пациенток с повышенными цифрами АД.

Таким образом, нарушения эндотелийзависимой вазодилатации выявлены у большинства женщин в постменопаузе, при этом частота встречаемости эндотелиальной дисфункции в большей степени зависела от типа менопаузы и была максимальной у пациенток, перенесших различные оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы. Наличие или отсутствие артериальной гипертензии не играло существенной роли в формировании нарушений функционального состояния эндотелия.

Л и т е р а т у р а

- Голиков П.П., Николаева Н.Ю. // *Вопр. биомед. химии.* 2004. №1. С. 79-85.
- Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. 184 с.
- Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. // *Кардиология.* 1998. №3. С. 37-41.
- Омельяненко М.Г., Краснова Л.Г., Полятыкина Т.С. и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2002. №1. С. 47-52.
- Westendrop I.C.D., Hofman A., Grobbee D.E. et al. // XIXth Congress of the European Society of Cardiology, August 24-28, 1997, Stockholm, Sweden. Abstract 1316 (CD-ROM).
- Rossi R., Chiurila E., Nuzzo A. et al. // *J Am Coll Cardiol.* 2004. № 44(8). P. 1636-1640.
- Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. // *FASEB J.* 1989. №3. P. 2007-2018.
- Hladovec J. // *Physiologia Bohemoslovaca.* 1978. Vol. 27, P. 140-144.

