

Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе

Сергей Николаевич Толстов*, Игорь Аркадьевич Салов, Андрей Петрович Ребров

Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Б.Казачья, 112

Цель. Оценить характер нарушений функции эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом, особенности ее изменений на фоне длительного применения фиксированной низкодозовой комбинации натурального эстрогена 17 β -эстрадиола и прогестина-дроспиренона (ДРСП).

Материал и методы. В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 162 женщины в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом. Обследуемые пациентки разделены на 2 группы. Основная группа (n=84) получала менопаузальную гормональную терапию (МГТ) фиксированной комбинацией 17 β -эстрадиола 1 мг/дроспиренона 2 мг в сутки (E2 1 мг/ДРСП 2 мг). Контрольная группа (n=78) не получала МГТ. Длительность наблюдения составила 5,2 года. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии оценивалась в пробе с реактивной гиперемией. Исследовали маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД): уровни эндотелина-1 (ЭТ-1), метаболитов оксида азота (NO), ассиметричного диметиларгинина (ADMA) и антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag) в плазме крови высокочувствительным количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У обследованных женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом установлено значимое повышение концентрации ЭТ-1 до 1,0 (0,7-1,3) фМоль/мл, повышение уровня vWF:Ag до 0,835 (0,760-0,990) Ед/мл и снижение уровня суммарного содержания стабильных метаболитов оксида азота (NOx) до 39,2 (35,4-43,7) мкмоль/л. Нарушения ЭЗВД плечевой артерии выявлены у 50 (59,5%) женщин основной группы и 45 (57,6%) женщин группы контроля (p=0,7). Выявлены взаимосвязи между величиной ЭЗВД и уровнями ADMA (r=-0,31, p=0,029) и NOx (r=0,31, p=0,002). У пациенток с нарушенной ЭЗВД выявлено значимое снижение уровня стабильных метаболитов NO и повышение ADMA и ЭТ-1.

На фоне МГТ отмечено значимое возрастание ЭЗВД плечевой артерии на протяжении всего периода наблюдения, повышение уровня метаболитов NO и снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения.

Заключение. Выявлено нарушение функции эндотелия у большинства женщин в периоде ранней постменопаузы, наиболее выраженные изменения отмечены у пациенток с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии. Установлены благоприятные изменения функционального состояния эндотелия сосудов на фоне длительной МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг.

Ключевые слова: ранняя постменопауза, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, ассиметричный диметиларгинин, эндотелийзависимая вазодилатация.

Для цитирования: Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):191-196. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196>

Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause

Sergey N. Tolstov*, Igor A. Salov, Andrey P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. B.Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate the nature of the dysfunction of the endothelium in postmenopausal women with climacteric syndrome, peculiarities of its changes during long-term use of a fixed low-dose combination of 17 β -estradiol 1 mg/drospiridone 2 mg daily (E2 1 mg/DRSP 2 mg).

Material and methods. A non-randomized, uncontrolled study included 162 women in early postmenopausal period with climacteric syndrome. Patients were divided into 2 groups. Patients of the main group (n=84) received menopausal hormone therapy (MHT) with the fixed combination of E2 1 mg/DRSP 2 mg. Patients of the control group (n=78) did not receive MHT. The duration of the follow-up was 5.2 years. The endothelium dependent vasodilation (EDVD) of brachial artery was assessed by reactive hyperemia. Endothelial dysfunction (ED) markers - plasma levels of endothelin-1 (ET-1), NO metabolites, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) - were studied by a highly sensitive quantitative enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The examined postmenopausal women with climacteric syndrome had significant increase in the concentration of ET-1 up to 1.0 (0.7-1.3) fmol/ml, increased levels of vWF:Ag up to 0.835 (0.760-0.990) U/ml and reduction in the level of the total content of stable metabolites of nitric oxide (NOx) to 39.2 (35.4-43.7) μ mol/l. Disorders of EDVD of the brachial artery were observed in 50 (59.5%) women of the main group and in 45 (57.6%) women of the control group (p=0.7). The relationships between EDVD parameters and levels of ADMA (r=-0.31, p=0.029) and NOx (r=0.31, p=0.002) were revealed. In patients with impaired EDVD, a significant decrease in the level of stable NO metabolites and an increase in ADMA and ET-1 levels were detected.

A significant increase in the EDVD of the brachial artery was observed throughout the follow-up period. Besides an increase in NO metabolites level, and decrease in the ET-1 and ADMA levels were found by the 12th month of MHT.

Conclusions. Disorders of endothelial function were found in the majority of women in early postmenopausal period, the most marked changes were in patients with impaired vasoreactivity of brachial artery. Favorable changes in vascular endothelium function were observed during long-term MHT with the fixed combination of E2 1 mg/DRSP 2 mg.

Keywords: early postmenopause, endothelial dysfunction, endothelin-1, asymmetric dimethylarginine, endothelium-dependent vasodilation.

For citation: Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):191-196. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tolstovsn@mail.ru

Received / Поступила: 07.02.2017

Accepted / Принята в печать: 13.02.2017

За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения функции эндотелия как показателя, характеризующего наиболее ранний и потенциально обратимый этап сосудистого ремоделирования. Среди клинических состояний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин особое место занимает менопауза [1]. Нарушения функциональной активности эндотелия возникают у женщин достаточно рано, но наиболее выражены они в перименопаузальный период, что еще раз указывает на важную роль возрастного эстрогенового дефицита в развитии ЭД [2].

Для оценки функционального состояния эндотелия наиболее часто используется интегральный параметр, характеризующий вазорегулирующую функцию эндотелия – эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), но представляет интерес и изучение маркеров функции эндотелия. В исследованиях показано, что приливы, одно из наиболее известных проявлений климактерического синдрома, существенно ухудшающие качество жизни женщин, имеют тесную взаимосвязь с кардиоваскулярным риском и могут быть ранним маркером латентно протекающих метаболических и сосудистых нарушений [3].

Несомненно, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в менопаузе является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения климактерического синдрома. Учитывая, что у трети женщин проявления климактерического синдрома сохраняются продолжительный период времени, возникает необходимость в длительном проведении МГТ, однако до сегодняшнего дня нет четких рекомендаций о продолжительности такой терапии [4]. Побочные эффекты и переносимость комбинированных препаратов для МГТ во многом определяются свойствами прогестагенного компонента, что представляется особенно важным при использовании непрерывного режима терапии у женщин в постменопаузе. В связи с изложенным представляет интерес изучение изменений функциональной активности эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом на фоне длительной МГТ.

Цель исследования: оценить функциональное состояние эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом и особенности его изменений на фоне длительного применения фиксированной низкодозовой комбинации натурального эстрогена – 1 мг 17 β -эстрадиола и прогестина-2 мг дроспиренона (Е2 1 мг/ДРСП 2 мг).

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 162 женщины периода ранней постменопаузы с различными проявлениями климактерического синдрома в возрасте 52,5 (48,0;56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые женщины в дальнейшем были разделены на 2 группы. Первая группа (основная) – 84 пациентки, которым совместно с гинекологом-эндокринологом по клиническим показаниям была назначена для фиксированная комбинация Е2 1 мг/ДРСП 2 мг (Анжелик®, Байер Фарма АГ, Германия) 1 р/сут ежедневно. Вторая группа (контроль) – 78 женщин, не получавших МГТ. Решение о продолжении МГТ или отказе от нее принималось индивидуально, и было отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска согласно существующим рекомендациям [4]. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Длительность терапии составила 5,2 (от 4,8 до 5,7 лет) года. Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ, осуществляли в сроки, установленные существующими рекомендациями [4].

Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза, ранее диагностированный сахарный диабет 1 и 2 типа, развитие артериальной гипертензии (АГ) в репродуктивном периоде и симптоматическая АГ, онкологические заболевания, преждевременная и ранняя менопауза, гистероэктомию, тяжелые соматические заболевания, курение на момент исследования и в анамнезе, противопоказания к приему МГТ.

Степень тяжести климактерического синдрома и эффективность проводимого лечения оценивались в

баллах модифицированного менопаузального индекса Куппермана-Уваровой. Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения на аппарате «MEDISON EKO 7» [1]. Исследование уровней маркеров ЭД эндотелина-1 (ЭТ-1), оксидов азота (NO₂/NO₃) и суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота (NOx), ассиметричного диметиларгинина (ADMA) и антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag) проводили в плазме крови высокочувствительным количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа, наборами ELISA (США) согласно инструкции.

Для установления контрольных значений лабораторных маркеров функции эндотелия были обследованы практически здоровые женщины (n=24) в возрасте 36,5 (35,5-39,0) лет.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента в случае нормальных распределений и непараметрический критерий Манна-Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для исследования связи признаков рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в табл. 1.

Существенных различий между женщинами двух групп по основным анализируемым показателям не было. Несмотря на схожую структуру жалоб, тяжесть климактерического синдрома у женщин основной группы была более выражена, что также явилось дополнительным фактором обоснованности назначения МГТ.

Окончили исследование 69 женщин основной группы и 66 женщин группы контроля. Результаты исследования лабораторных маркеров ЭД представлены в табл. 2. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровня эстрогенов неблагоприятным образом сказывалось на вазодилатации. У обследованных женщин выявлен дисбаланс между продукцией вазоконстрик-

Table 1. Clinical characteristics of women included in the study

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=78)
Возраст, лет	51,8 (49,0;55,0)	53,1 (50,0;55,5)
Возраст наступления менопаузы, лет	49,8 (47,0;52,5)	51,5 (50,0;53,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (53,5)	45 (57,6)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	8 (9,5)	10 (12,8)
Нейро-вегетативные нарушения, баллы	21,8±4,4	15,7±4,3**
Обменно-эндокринные нарушения, баллы	4,2±1,5	3,9±1,3
Психо-эмоциональные нарушения, баллы	7,4±2,5	6,9±2,2
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,0	29,9±5,2
ОТ, см	95,7±13,8	96,4±13,6
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	58 (69,0)	54 (69,2)
ОТ/ОБ, у.е.	0,86±0,07	0,86±0,06
Метаболический синдром, n (%)	42 (50,0)	43 (55,1)

Данные представлены в виде M±SD и Me (25%;75%) если не указано иное;
** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии,
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

торных и вазодилатирующих факторов, установлено повышение концентрации ЭТ-1 в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с уровнем ЭТ-1 у здоровых женщин, снижение уровня метаболитов NO, повышение концентрации vWF:Ag, хотя его уровень и не выходил за пределы референсных значений.

Изменения концентрации вазоконстрикторных факторов ассоциированы с изменением ЭЗВД плечевой артерии. Нарушения ЭЗВД плечевой артерии выявлены у 50 (59,5%) женщин основной группы и у 45 (57,6%) женщин группы контроля ($p=0,7$). Установлены взаимосвязи между ЭЗВД плечевой артерии и уровнем ADMA ($r=-0,31$; $p=0,029$), суммарным уровнем метаболитов NO ($r=0,31$; $p=0,002$).

Проведено изучение концентрации маркеров ЭД в зависимости от имеющихся нарушений ЭЗВД плечевой артерии. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 3.

У женщин с нарушенной ЭЗВД плечевой артерии отмечена тенденция к повышению уровня ЭТ-1 ($p=0,06$), установлено снижение уровня стабильных метаболитов NO и повышение уровня ADMA.

Изменения значений маркеров функции эндотелия на фоне длительной МГТ фиксированной комбинацией

Table 2. Values of endothelial function indices in women of the early postmenopausal period

Таблица 2. Значения показателей эндотелиальной функции у женщин раннего постменопаузального периода

Параметр	Обследованные женщины (n=162)	Здоровые (n=24)	p	Референсные значения
ЭТ-1, фМоль/мл	1,16±0,7	0,36 (0,29;0,43)	<0,000	0,26
NO ₂ , мкмоль/л	13,4 (12,1;15,4)	15,5 (14,9;17,0)	0,003	
NO ₃ , мкмоль/л	25,4 (22,3;27,5)	29,5 (25,5;30,6)	0,012	
NOx, мкмоль/л	39,2 (35,4;43,7)	45,0 (42,1;46,0)	0,006	35±0,3
ADMA, мкмоль/л	0,44±0,12	0,42 (0,36;0,46)	0,49	0,45±0,19
vWF:Ag, Ед/мл	0,835 (0,760;0,990)	0,601 (0,557;0,615)	<0,000	0,5;1,5

Данные представлены в виде M±SD и Me (25%;75%); p – уровень значимости различий между показателями обследованных женщин и здоровых женщин
ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NOx – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – асимметричный диметиларгинин, vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

Table 3. Values of indices of endothelial function in patients with different endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in a test with reactive hyperemia

Таблица 3. Значения показателей эндотелиальной функции у пациенток с различной ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Показатели	Нарушение ЭЗВД (n=95)	Сохранная ЭЗВД (n=67)	p
ЭТ-1, фМоль/мл	1,24±0,9	1,06±0,4	0,06
NO ₂ , мкмоль/л	13,2 (12,1;15,1)	14,2 (12,8;16,3)	<0,01
NO ₃ , мкмоль/л	24,5 (21,6;26,9)	26,4 (23,7;28,3)	<0,01
NOx, мкмоль/л	36,8 (34,7;41,7)	42,3 (38,6;46,6)	<0,001
ADMA, мкмоль/л	0,47±0,12	0,39±0,10	<0,001
vWF:Ag, Ед/мл	0,877 (0,762;1,01)	0,785 (0,705;0,941)	0,13

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%); p – уровень значимости различий между показателями у женщин с сохранной и нарушенной ЭЗВД
ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NOx – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – асимметричный диметиларгинин, vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

E2 1 мг/ДРСП 2 мг представлены в табл. 4. За время наблюдения на фоне МГТ установлено повышение уровня NO, наиболее выраженное к 12-му месяцу наблюдения. У женщин группы контроля выявлены противоположные изменения – значимое снижение уровня метаболитов NO за весь период наблюдения, особенно, к окончанию исследования. Установлены схожие, но менее выраженные изменения уровней вазоконстрикторных эндотелиальных факторов. На фоне МГТ отмечено значимое снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения. Иные изменения выявлены у женщин группы контроля – отмечено стабильное повышение уровней ЭТ-1 и ADMA на протяжении всего периода наблюдения. У женщин основной группы не выявлено существенных изменений уровня vWF:Ag на протяжении всего периода наблюдения, а у женщин группы контроля отмечено повышение уровня vWF:Ag.

Исходно ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у женщин основной группы составила 8,6±7,4%, у женщин группы контроля – 7,3±5,6% (p>0,05). Через 12 мес в 1-й группе отмечено значи-

мое возрастание ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с исходным значением на протяжении всего периода наблюдения (11,5±5,6%; p<0,01), а к окончанию исследования – 11,1±6,8% (p<0,05). У женщин группы контроля за период наблюдения отмечена тенденция к снижению уровня ЭЗВД (7,0±4,3% и 6,2±5,0%, соответственно; p>0,05 для всех значений), которая к окончанию наблюдения оказалась значимо ниже таковой в 1-й группе (p<0,0001).

Обсуждение

Влияние дефицита эстрогенов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний может опосредоваться различными механизмами. С одной стороны, возрастной дефицит эстрогенов способствует перераспределению жировой ткани с формированием абдоминального типа ожирения, развитию инсулинорезистентности, возникновению неблагоприятных метаболических сдвигов, что создает основу для формирования менопаузального метаболического синдрома. С другой стороны, следствием эстрогенового дефицита является дисбаланс вазоактивных медиаторов с преобладанием

Table 4. Changes in endothelial function markers in groups during follow-up
Таблица 4. Изменения величины маркеров функции эндотелия в группах за время наблюдения

Показатели	1-я группа		2-я группа			
	Исходно (n=84)	12 мес (n=81)	Окончание исследования (n=69)	Исходно (n=78)	12 мес (n=76)	Окончание исследования (n=66)
ЭТ-1, фМоль/мл	1,18±0,7	0,83±0,3***	1,08±0,4	1,14±0,4	1,17±0,4	1,49±0,9****††
NO ₂ , мкмоль/л	13,1 (11,3;14,5)	14,2 (13,4;16,2)***	13,4 (12,8;15,4)**	13,5 (12,2;15,6)	12,9 (12,7;15,1)**	11,6 (10,3;13,0)****††
NO ₃ , мкмоль/л	24,6 (21,6;29,7)	28,2 (23,7;35,6)***	25,6 (23,6;30,0)	26,2 (24,4;27,5)	23,7 (22,8;25,1)***	22,3 (21,1;23,6)****††
NO _x , мкмоль/л	37,1 (35,3;45,8)	43,1 (37,9;50,3)***	39,3 (36,5;46,9)**	40,4 (36,6;43,7)	37,8 (35,8;39,8)***	34,4 (32,7;35,6)****††
ADMA, мкмоль/л	0,44±0,11	0,40±0,12**	0,43±0,12	0,43±0,14	0,45±0,12	0,48±0,14*†
vWF:Ag, Ед/мл	0,835 (0,705;1,03)	0,850 (0,758;0,940)	0,841 (0,718;0,995)	0,836 (0,762;0,941)	0,853 (0,850;0,978)*	0,861 (0,768;0,960)*

Данные представлены в виде М±SD и Ме (25%;75%); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – по сравнению с исходным значением в той же группе;
†p<0,05, ††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NO_x – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – ассиметричный диметиларгинин,
vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

выработки вазоконстрикторов и снижением секреции вазодилаторов, особенно NO, повышенное отложение коллагена в сосудистой стенке. Таким образом, создаются условия для развития ЭД [5,6]. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения [2]. Вместе с тем, оценка влияния собственно менопаузы на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки затруднена в связи с тем, что с наступлением менопаузы у женщин выявляются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, составляющие основу метаболического синдрома, каждый из которых может влиять на состояние сосудистой стенки и вызывать развитие ЭД. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации [6], что было подтверждено в нашем исследовании.

Более половины обследованных женщин исходно имели нарушения ЭЗВД плечевой артерии, дисбаланс между продукцией релаксирующих и сосудосуживающих факторов. В ряде исследований было выявлено снижение суммарных метаболитов NO и повышение уровня ЭТ-1 у женщин постменопаузального периода по сравнению с пациентками репродуктивного возраста. Снижение эндотелий-зависимой релаксации на фоне возрастного эстрогенового дефицита создает основу для развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. В нашем исследовании у пациенток с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии отмечен и более выраженный дефицит NO, и повышенный уровень ADMA.

В настоящее время в связи с многообразием препаратов для проведения МГТ и неоднозначным их влиянием на сердечно-сосудистую систему неправомерно говорить о класс-эффекте препаратов, при этом важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений отводится гестагену, входящему в состав препарата для МГТ [8]. Синтетические прогестины в зависимости от своих фармакологических свойств при комбинации с эстрогенами могут нивелировать положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и ухудшать структурно-функциональные показатели сердца и сосудов [8]. Определенное влияние на функциональную активность эндотелия оказывает и способ приема препарата МГТ – пероральный прием эстрогенов в большей степени способствует снижению уровня ADMA по сравнению с трансдермальным приемом эстрогенов [9].

Изменения уровней маркеров и величины ЭЗВД плечевой артерии по результатам проведенного исследования свидетельствуют об определенном протективном эффекте на эндотелий сосудов МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг. Изменения функциональной активности эндотелия у женщин двух групп носили противоположный характер. На фоне МГТ отмечено возрастание ЭЗВД плечевой артерии на протяжении всего периода наблюдения, а у женщин без МГТ выявлена тенденция к уменьшению ЭЗВД. На фоне МГТ на протяжении всего периода наблюдения отмечено повышение концентрации вазодилатирующих факторов, значимое снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения. Схожие изменения лабораторных маркеров ЭД на фоне проводимой МГТ отмечены и в других исследованиях [10,11].

Отличительной особенностью проведенного нами исследования является длительность использования МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг – 5,2

(от 4,8 до 5,7) лет. Большинство исследований, оценивающих влияние МГТ на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, были ограничены временными рамками от нескольких месяцев до 1-3-х лет [12, 13].

ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. ДРСП способствует снижению АД, стимулирует выработку NO путем связывания с прогестероновыми и минералокортикоидными рецепторами, расположенными на эндотелиоцитах, запускает негеномный и геномный пути синтеза NO, не препятствуя синтезу NO, индуцированному эстрогенами [12, 13]. Способность ДРСП снижать АД, препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влиять на липидные изменения крови и выраженность проявлений метаболического синдрома может быть еще одним механизмом благоприятного влияния на структурно-функциональное состояние сосудов [5].

Заклучение

У большинства женщин в периоде ранней постменопаузы выявлено нарушение функции эндотелия, что проявляется повышением уровня ЭТ-1 и vWF:Ag, снижением уровня метаболитов NO, нарушением ЭЗВД плечевой артерии. У женщин с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии отмечен более низкий уровень NO и сопряженный с этим повышенный уровень ADMA. Изменения уровней маркеров функциональной активности эндотелия свидетельствуют о протективном влиянии на эндотелий сосудов комбинированной МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг, что заключается в увеличении ЭЗВД плечевой артерии и стабильном росте метаболитов NO, снижении уровней ЭТ-1 и ADMA.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер Фарма АГ, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer Pharma AG, but it did not affect study results and authors' own opinion.

References / Литература

1. Shabrov A.V., Apresjan A.G., Dobkes A.L., et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) [Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):733-42].
2. Anichkov D.A., Shostak N.A. Menopause and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005;1:37-42. (In Russ.) [Аничков Д.А., Шостак Н.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;1:37-42].
3. Szmulowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E., et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(6):603-10.
4. de Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316-37.
5. Salov I.A., Tolstov S.N., Mychka V.B., et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. *Akusherstvo i Ginekologija*. 2011;2:24-31. (In Russ.) [Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. *Акушерство и Гинекология*. 2011;2:24-31].
6. Arnal J.F., Fontaine C., Billon-GaleFs A., et al. Estrogen receptors and endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1506-12.
7. Cagnacci A., Tarquini R., Peretto F., et al. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. *Maturitas*. 2003;44(2):117-24.
8. Baber R.J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
9. Verhoeven M.O., Hemelaar M., Van der Mooren M.J., et al. Oral, more than transdermal, oestrogen therapy lowers asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *J Intern Med*. 2006;259(2):199-208.
10. Maffei S., Mercuri A., Zucchelli G.C., Vassalle C. Estrogen therapy effects on different vasoactive factors in recent postmenopausal healthy women. *Int J Cardiol*. 2006;107(2):194-9.
11. Silvestri A., Gambacciani M., Vitale C., et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas*. 2005;50(4):305-11.
12. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B., et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric*. 2011;14(1):18-24.
13. Simoncini T., Fu X.D., Caruso A., et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2325-34.

About the Authors:

Sergey N. Tolstov - MD, PhD, Candidate for a Doctor's Degree, Chair of Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Igor A. Salov - MD, PhD, Head of Chair of Obstetrics and Gynecology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Andrey P. Rebrov - MD, PhD, Head of Chair of Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Толстов Сергей Николаевич – к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Салов Игорь Аркадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского