

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ РИТМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Т.А. Илашук*

**Резюме.** С целью изучения суточных колебаний артериального давления у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в зависимости от формы ишемической болезни, обследовано 110 пациентов с использованием суточного мониторирования артериального давления. Установлены особенности суточных изменений артериального давления у больных с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

## THE PECULIARITIES OF THE DIURNAL RHYTHMICS OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

*Т.О. Илашчук*

**Abstract.** With the purpose of investigating the 24-hour blood pressure fluctuations in patients with acute forms of ischemic heart disease and arterial hypertension dependent on the form of ischemic heart disease, 110 patients have been examined by using of diurnal blood pressure monitoring. The specific characteristics of 24-hour blood pressure changes in patients with acute forms of ischemic heart disease and arterial hypertension have been established.

**Key words:** myocardial infarction, ischemic heart disease, arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 153-156

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

© Т.О. Илашчук, 2013

УДК 616-005.4-084:616.379-008.64

*А.С. Исаева*

## ПРОГЕСТЕРОН И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

**Резюме.** В статье исследованы кардиоваскулярные эффекты прогестерона и, прежде всего, его влияние на метаболизм оксида азота у 91 женщины в периоде перименопаузы. Выявлено, что прогестерон оказывает статистически значимое влияние на уровень  $\text{NO}_2$ ,

при этом между уровнем гормона и  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  подобной связи не обнаружено. Также на  $\text{NO}_2$  оказывал влияние уровень общего холестерина и аполипопротеина В.

**Ключевые слова:** прогестерон, женщины, перименопауза, нитраты, нитриты.

**Введение.** В литературе хорошо описаны кардиоваскулярные эффекты эстрогенов. Проблема их влияния на состояние сердечно-сосудистой системы посвящено много работ. При этом значительно менее изучены эффекты прогестерона. Известно, что рецепторы к прогестерону обнаружены как в миокарде, так и в гладких мышцах сосудов [1]. Добавление прогестерона к культуре кардиомиоцитов замедляет их апоптоз [2]. В небольшом количестве исследований показана антиминералкортикоидная активность естественного прогестерона и его синтетического аналога дросперина [3]. Известно, что прогестерон может влиять на метаболизм оксида азота. Так, на-

пример, *in vitro* прогестерон способен изменять процессы реполяризации в миокарде путем модуляции синтеза оксида азота [4]. Тем не менее, в настоящий момент данных о роли естественного прогестерона в метаболизме оксида азота в литературе недостаточно.

**Цель исследования.** Изучить связь между уровнем естественного эндогенного прогестерона, содержанием нитратов/нитритов крови и степенью повреждения миокарда у пациенток в перименопаузе.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное исследование с участием 91 пациентки. Основным критерием включения пациенток в

© А.С. Исаева, 2013

исследование было доказательство того, что женщина находится в периоде ранней постменопаузы (уровень ФСГ более 30 МЕ/л; либо имелось отсутствие менструальных циклов или изменение их продолжительности). Все включенные в исследование женщины обратились за консультативной помощью в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» накануне назначения гормональной заместительной терапии. Все женщины были обследованы у гинеколога для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС), эндокринными, либо гинекологическими причинами нарушения периодичности и длительности менструаций, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, тяжелой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до одного года, длительностью менопаузы более пяти лет, хирургической менопаузой. Стандартное для всех пациенток обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию (ЭКГ).

Содержание ФСГ в сыворотке проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для диагностики менопаузы использовали уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л.

Определение метаболита NO – NO<sub>2</sub> в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом при помощи реакции Грисса с 1% раствором сульфамида и 0,1% раствором N-1- нафтилэтилендиаминахлорида. Депротеинизацию образцов плазмы проводили 55мМ ZnSO<sub>4</sub> и 75 мМ NaOH в объемном соотношении 2/5.

Для оценки состояния миокарда использовали ЭКГ индекс миокардиального повреждения (ИМП). Расчет проводили по стандартной ЭКГ, снятой в 12 отведениях после 15 минут отдыха. После измерения длины и высоты показателей QRS комплекса рассчитывалась общая сумма баллов [5].

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Kupperman Н. и соавт. и известного в нашей стране в модификации Уваровой Е.В. Оценка данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95 % и 90 % доверительного интервала. При описании результатов регрессионного анализа использованы следующие параметры: b – стандартизованный коэффициент регрессии; B – не стандартизованный регрессионный коэффициент; d – стандартная ошибка; p – уровень достоверности; T – критерий Стьюдента.

Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией и все обследованные пациентки были проинформированы о цели, задачах и методах исследования и подписали информированное согласие для участия в исследовании.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст во всей группе обследованных женщин был 53,8±2,8 лет, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8 %), курили 4 (5,6 %), общий холестерин (ОХС) 5,2±1,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 2,7±0,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 0,9±1,1 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) был 1,4±0,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) – 29,1±3,1 кг/м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность постменопаузы составила 2,9±1,1 лет.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика пациенток в группах с различным уровнем прогестерона

Показатели	Группа 1, n=59 (Прогестерон менее 2,3)	Группа 2, n=11 (Прогестерон более 2,3)
Возраст, годы (M±m)	57,28±2,6	52,0±0,74*
САД, мм рт.ст. (M±m)	131,2±1,7	139,3±2,3
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	85,7±2,7	89,3±4,5
ЧСС, уд. в мин. (M±m)	70,1±2,1	72,1
ФВ, % (M±m)	54,2±2,9	59,8±0,75
ИМП, баллы (M±m)	8,5±2,7	14,3±1,6*
МИ, баллы (M±m)	34,8±2,7	38,0±1,7

Примітка. \*p<0,05; M±m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения

Таблиця 2

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитритов (NO<sub>2</sub>) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
ОХС	-0,29±0,12	-0,21±0,09	-2,3	0,01
Прогестерон	0,25±0,11	0,23±0,12	1,8	0,06
АпоВ	-0,21±0,12	-0,01±0,01	-1,7	0,08
МИ	-0,13±0,12	-0,008±0,007	-1,0	0,2

Таблиця 3

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитратов/нитритов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
САД	0,36±0,14	0,33±0,13	2,4	0,01
ИМТ	-0,18±0,11	-1,0±0,7	-1,3	0,18
ЧСС	-0,20±0,12	-0,4±0,2	-1,6	0,10
МИ	0,19±0,13	0,3±0,2	1,5	0,13
ИМП	0,22±0,12	0,7±0,4	1,8	0,07
ФСГ	0,19±0,12	0,1±0,1	1,5	0,1
АпоВ	0,12±0,12	0,3±0,3	1,0	0,3

В зависимости от уровня прогестерона пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациентки, у которых уровень прогестерона был менее 2,3 нг/мл, во 2-ой группе прогестерон был более 2,3 нг/мл.

Группы достоверно не различались по уровню ФСГ. Так, данный показатель в группах 1 и 2 был 33,8±1,2 и 38,3±4,7 мМЕ/л, соответственно,  $p_{1-2} = 0,69$ . При этом средний возраст пациенток в группах достоверно отличался. Так, пациентки в группе 2 были моложе пациенток в группе 1 ( $p=0,01$ ) (табл. 1). При этом показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографического индекса миокардиального повреждения, а также тяжести симптомов менопаузы (менопаузальный индекс (МИ)) в группах 1 и 2 достоверно не отличались.

Выявлено, что у пациенток с более высокими значениями прогестерона ИМП был выше ( $p=0,012$ ).

Сравнение уровней нитритов и суммы нитратов/нитритов в группах показало, что в группе 2 уровень нитритов был достоверно выше, чем в группе 1. Так, NO<sub>2</sub> в группе 1 составил 1,96±0,15 мкмоль/л, тогда как в группе 2 – 1,39±0,13 мкмоль/л ( $p=0,02$ ). При сравнении уровней NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> достоверных различий между группами выявлено не было, но в группе 2 этот показатель был несколько выше. Так, уровень NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> в группах 1 и 2 составил 27,7±3,5 и 21,7±5,1 мкмоль/л ( $p=0,67$ ), соответственно.

Нами проведен регрессионный анализ для выявления тех факторов, которые влияют на уровень нитритов и нитратов/нитритов у обследованных пациенток.

Выявлено, что уровень нитритов зависел от уровня общего холестерина крови. Представленные в таблице 2 данные демонстрируют, что влияние прогестерона и АпоВ на этот показатель достаточно велико и не достигает достоверного значения для 95 % доверительного интервала, но при использовании 90 % доверительного интервала можно говорить о достоверном влиянии прогестерона на уровень нитритов крови.

Выявлено, что уровень нитратов/нитритов крови не был связан с уровнем прогестерона и на этот показатель достоверно оказывали влияние уровень систолического артериального давления. Также была выявлена высокая степень связи этого показателя с ИМП (табл. 3).

Уровень нитратов/нитритов крови является маркером эндотелиальной дисфункции, нарастающей по мере развития репродуктивного старения женщины. В ряде экспериментальных работ показано, что прогестерон может влиять на различные функции клеток сосудистого эндотелия. Так, существование рецепторов к прогестерону показано как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в эндотелиальных сосудистых клетках. При этом выявлена способность прогестерона ингибировать рост эндотелиальных клеток *in vitro* [1]. Выявлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миокарде.

рде, при этом данный эффект не связан с воздействием на геном и опосредуется через оксид азота [4]. В экспериментальных работах продемонстрирована способность прогестерона вызывать эндотелиальную дисфункцию путем снижения уровня eNOS, а также за счет увеличения потребления оксида азота супероксид анионом [5].

В это же время показано, что эндогенный прогестерон у женщин с сохраненным менструальным циклом повышает уровень eNOS, а эстрадиол снижает его. При этом пероральные контрацептивы значительно уменьшают эффект эндогенного прогестерона [6].

Следует отметить, что данные литературы о влиянии прогестерона на метаболизм оксида азота и уровень его конечных метаболитов очень ограничены и достаточно противоречивы. Как правило, авторы исследуют влияние синтетических прогестинов, входящих в состав гормональной заместительной терапии. В то же время хорошо доказано, что биологические эффекты синтетических прогестинов и естественного прогестерона могут очень сильно отличаться [7]. Целью нашей работы было изучение влияния на нитраты/нитриты крови именно эндогенного природного прогестерона у женщин в перименопаузе. Нами выявлено, что только уровень NO<sub>2</sub>, а не NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> опосредуется уровнем прогестерона. Также на этот показатель (NO<sub>2</sub>) влияют уровень общего холестерина, и близким эффектом к статистической значимости обладает АпоВ. При этом уровень NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> у обследованных пациенток был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления. Таким образом, наши данные подтверждают участие прогестерона в регуляции оксида азота, но, безусловно, необходимы дополнительные исследования в этой области для более глубокого понимания связи между прогестероном и состоянием эндотелия.

#### Выводы

1. У здоровых женщин в периоде перименопаузы прогестерон обладает рядом кардиоваску-

лярных эффектов, включающих его влияние на метаболизм оксида азота. Эффекты прогестерона связаны с NO<sub>2</sub>, тогда как между уровнем гормона и NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> подобной взаимосвязи не было установлено.

2. Достоверное отрицательное влияние на уровень NO<sub>2</sub> было выявлено для уровня общего холестерина и АпоВ, тогда как NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления.

**Перспективы дальнейших исследований:** необходимы дополнительные исследования о связи полученных данных с течением менопаузы и риском развития сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные позволяют повысить эффективность оценки кардиоваскулярного риска в женской популяции.

#### Литература

1. Progesterone Regulates Proliferation of Endothelial cells / Cells / F.V. zquez, J.C. Rodremquez-Manzaneque, J.P. Lydon [et al.] // The J. of Biol. Chemistry January. – 1999. – Vol. 22, № 274. – P. 2185-2192.
2. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes / S. Morissy, B. Xu, D. Aguilar [et al.] // Aging Cell. – 2010. – Oct. – Vol. 9 (5). – P. 799-809.
3. Progestogens with antimineralocorticoid activity / W. Losert, J. Casals-Stenzel, M. Buse // Arzneimittelforschung. – 1985. – Vol. 35(2). – P. 459-471.
4. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C.X. Bai [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 18, № 116 (25). – P. 2913-2922
5. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries / M.W. Cox, W. Fu [et al.] // J. Surg. Res. – 2005. – Mar. – Vol. 124 (1). – P. 104-111.
6. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle / P.J. Mandhane, S.E. Hanna, M.D. Inman [et al.] // Chest. – 2009. – Nov. – Vol. 136 (5). – P. 1301-1307.
7. Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone / W. Oelkers // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2000. – Dec. – Vol. 5, Suppl 3. – P. 17-24.

### ПРОГЕСТЕРОН ТА РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗИ

*Г.С. Ісаєва*

**Резюме.** У статті досліджуються кардіоваскулярні ефекти прогестерону і, в першу чергу, його вплив на метаболізм оксиду азоту в здорових жінок у періоді перименопаузи. Дослідження проведене за участю 91 пацієнтки, які проходили обстеження перед призначенням ГЗТ. Виявлено, що достовірно ефекти прогестерону пов'язані з NO<sub>2</sub>, тоді як між рівнем гормону і NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> такого взаємозв'язку не встановлено. Також рівень NO<sub>2</sub> залежав від рівня загального холестерину і АпоВ.

**Ключові слова:** прогестерон, жінки, перименопауза, нітрати, нітриди.

### PROGESTERONE AND THE LEVEL OF NITRIC OXIDE METHABOLITES IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

*G.S. Isayeva*

**Abstract.** The cardiovascular effects of progesterone and place in the first its influence on the nitric oxide metabolism in healthy perimenopausal women have been studied in the paper. Ninety one women were enrolled in the study. All of

them underwent an examination before being prescribed hormonal replacement therapy (HRT). It has been demonstrated reliably that the effects of progesterone are associated with NO<sub>2</sub>, whereas, such a correlation between the level of the hormone and NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> hasn't been established. The level of NO<sub>2</sub> was also dependent upon the level of total cholesterol and ApoB.

**Key words:** progesterone, women, perimenopause, nitrates, nitrites.

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaia of Ukraine's NAMS (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 156-160

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

© А.С. Исаева, 2013

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

*І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк*

## ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ І МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

ВДНЗ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

**Резюме.** Визначено особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановлені кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2 порівняно з хворими без цукрового діабету виявлені достовірно вищі показники вмісту в крові фібрино-

гену, діаметра плечової артерії після декомпресії, а також встановлені прямі кореляційні взаємозв'язки між глікемією натще і МАУ та зворотні кореляційні взаємозв'язки між ЕЗВД, глікемією натще, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну і ліпопротеїнів дуже низької щільності.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) зумовлює зростання кількості пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та зростання захворюваності і смертності від їх ускладнень, однак часто ці ускладнення передують встановленню діагнозу ЦД [9-12]. Серед патогенетичних механізмів розвитку ССЗ розглядається вплив гіперглікемії, дисфункції ендотелію (ДЕ) [2], порушень реологічних властивостей крові, ліпідного обміну, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 4, 7]. Тому досить важливим є вивчення особливостей ДЕ та виявлення кореляційних взаємозв'язків між ДЕ та показниками ліпідного, вуглеводного обміну, гемодинамічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), поєднану з ЦД типу 2.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановити ймовірні кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2.

**Матеріал і методи.** Обстежено 175 хворих на ІХС: стабільна стенокардія напруги, II-III функціональний клас (ФК), віком від 34 до 87 років, середній вік 61,0±8,0 року, які проходили

стаціонарне лікування в умовах кардіологічних відділень Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру та ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

У дослідження не включали хворих на ІХС: нестабільною стенокардією, тяжкими порушеннями серцевого ритму, гемодинамічно значущими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, ЦД типу 1, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи та сечовивідної системи в стадії загострення, печінковою або нирковою недостатністю, онкологічні та інфекційні хворі, а також ті, які були неспроможні підписати інформовану згоду або виконувати протокол дослідження.

Верифікацію діагнозу ІХС здійснювали згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ (1999) і Українського товариства кардіологів (2006). ФК стенокардії напруги верифікували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003). Діагноз ЦД типу 2 встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999), а також критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA, 1997 і 2003).