

# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

## ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION ACCORDING TO GENDER

*Kh. Ibragimova*

*Summary.* Aim. Determine the level of endothelin-1 (ET-1) in the blood serum of patients with arterial hypertension (AH) according to gender and age.

*Material and methods.* The study involved 89 patients with essential hypertension. Patients were divided into 4 groups: women under the age of 50 years (group 1), with no symptoms of menopause, postmenopausal women older than 50 years (group 2), men under the age of 50 years (group 3), men older than 50 years (4 Group). The control group consisted of 35 healthy subjects, aged 19 to 49 years. To assess the functional status of the endothelium was determined by the level of endothelial vasoactive factors in serum ET-1 by enzyme immunoassay. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) performed «Valenta» device.

*Results.* A significant increase in ET-1 levels in serum of patients with hypertension compared to healthy people. The highest concentration levels of ET-1 was detected in patients with hypertension in the group of women in menopause. In addition, significant correlation was found between serum levels of ET-1, both with an average daily value of systolic blood pressure (BP), and the average value of pulse pressure (PAP) in the group of women in menopause.

*Conclusion.* Our results suggest that endothelin is one of the most powerful vasoconstrictor factors contribute to the development of hypertension in menopausal women.

*Key words:* arterial hypertension; gender differences; endothelial dysfunction.

**Ибрагимова Ханича Ибрагимовна**

Аспирант, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ. Махачкала  
ibragimova3953@mail.ru

*Аннотация.* Цель. Определить уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от пола и возраста.

*Материал и методы.* Обследовано 89 больных эссенциальной АГ. Пациенты были разделены на 4 группы: женщины в возрасте до 50 лет (1 группа), без признаков менопаузы, женщины в постменопаузе старше 50 лет (2 группа), мужчины в возрасте до 50 лет (3 группа), мужчины старше 50 лет (4 группа). Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц, в возрасте от 19 до 49 лет. Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровень вазоактивного эндотелиального фактора ЭТ-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось аппаратом «Валента».

*Результаты.* Установлено достоверное повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у больных АГ по сравнению со здоровыми людьми. Наибольшая концентрация уровня ЭТ-1 выявлена у больных АГ в группе женщин в постменопаузе. Кроме того, выявлена достоверная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови, как со среднесуточным значением систолического артериального давления (АД), так и средним значением пульсового АД (ПАД) в группе женщин в постменопаузе.

*Заключение.* Полученные нами результаты свидетельствуют, что эндотелин, как один из мощных вазоконстрикторных факторов способствует развитию АГ у женщин в менопаузе.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия; гендерные различия; эндотелиальная дисфункция.

### Список сокращений

АГ- артериальная гипертензия, АД- артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЭТ-1- эндотелин-1

### Введение

В структуре болезней кровообращения особое место занимает АГ. В России распространенность АГ сре-

ди взрослого населения составляет в среднем 39,2% у мужчин и 41,1 у женщин, при этом в возрастных группах старше 60 лет распространенность АГ в 1, 5–2 раза выше [1]. Одним из новых направлений оптимизации решения этой проблемы является изучение гендерных особенностей этиологии, патогенеза, клинических проявлений АГ. Известно, что у женщин АГ развивается обычно на 10 лет позже, чем у мужчин и в основном после менопаузы [2]. Среди лиц в возрасте до 50 лет распространенность АГ выше среди мужчин, тогда как в более старших возрастных группах данная закономерность меняется [3].

Начальными звеньями развития сердечно-сосудистых заболеваний являются: дислипидемия, ожирение, возраст, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, сахарный диабет, повышенное АД и другие. В научной литературе распространены множественные доказательства того, что они проявляют своё действие посредством влияния на функциональное состояние эндотелия [4,5].

При различных патологических состояниях, включая наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, эндотелий подвергается функциональным и структурным изменениям, что приводит к утрате его протективного действия. Дисфункция эндотелия может быть, как фактором, предрасполагающим к развитию патологии, так и маркёром прогрессирования заболевания, например, АГ, сердечной недостаточности, атеросклероза или сахарного диабета [4,6].

Одним из подходов к оценке степени выраженности эндотелиальной дисфункции является количественное определение содержания в крови биологически активных веществ, выделяемых эндотелием. Таковым является ЭТ-1, наиболее активный из всех констрикторов сердечнососудистой системы человека, в 100 раз превышающий эффекты норадреналина, в 10 раз — ангиотензина II [7]. В связи с множественными сердечно-сосудистыми эффектами ЭТ-1, наблюдается большой интерес к его вкладу в патофизиологию АГ [8,9].

Гендерные особенности в метаболизме ЭТ-1 были оценены по экспрессии рецепторов к этому маркёру функции эндотелия, а также его количественным показателям в плазме крови [10]. Эти различия вносят свой вклад в механизмы регуляции АД. Физиологическая секреция ЭТ-1, способствует поддержанию базального тонуса сосудов и АД посредством воздействия на 2 вида рецепторов: ET-A и ET-B, расположенных на гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Вазодилатирующий эффект ET-1 реализуется посредством активации ET-B рецепторов, в то время как сосудистый спазм — результат активации обоих типов рецепторов [10]. У женщин выявлена большая активность рецепторов ET-B, что играет свою роль в более низкой заболеваемости АГ у молодых женщин по сравнению с мужчинами сопоставимого возраста. В то же время, после наступления менопаузы, различия в распространённости повышения АД между полами исчезают [10].

Необходимы дальнейшие исследования роли ЭТ-1 в регуляции АД у мужчин и женщин. Новые данные, полученные в этой области, позволят оптимизировать терапевтический подход при лечении АГ с учётом гендерных особенностей механизмов развития этого заболевания.

**Цель исследования:** определение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у больных АГ в зависимости от пола и возраста.

### Материал и методы исследования

В исследование включено 89 больных эссенциальной АГ в возрасте от 30 до 68 лет (средний возраст  $51,2 \pm 11,4$ ), из них 48 женщин (средний возраст  $51,5 \pm 12,5$ ) и 41 мужчин (средний возраст  $50,9 \pm 10,1$ ). Все пациенты были разделены на 4 группы: в первую группу вошли — 22 женщины в возрасте до 50 лет (средний возраст  $40,5 \pm 8,6$ ), без признаков менопаузы, во вторую группу — 26 женщин в постменопаузе в возрасте старше 50 лет (средний возраст  $59,8 \pm 7,9$ ), в третью группу — 20 мужчин в возрасте до 50 лет (средний возраст  $42,6 \pm 4,7$ ), в четвертую группу — 21 мужчина старше 50 лет (средний возраст  $58,4 \pm 7,1$ ). Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц: 20 женщин и 15 мужчин (средний возраст  $45,6 \pm 1,9$ ).

Все включённые в исследование пациенты с АГ были обследованы в условиях стационара в 3-м кардиологическом отделении Республиканской клинической больницы, Республики Дагестан (г. Махачкала). Здоровые добровольцы без АГ были обследованы в амбулаторном порядке.

Диагноз АГ устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, физикального обследования, уровня систолического и диастолического АД, а также лабораторно-инструментальных методов в соответствии с «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии», ВНОК 2010.

Всем пациентам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови, электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца, СМАД, холтеровское мониторирование ЭКГ. Для оценки функционального состояния эндотелия измеряли уровень вазоактивного эндотелиального фактора ЭТ-1 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора «Эндотелин 1–21» («BiomedicaMedizinprodukteGmbH&co», Австрия) в медицинском центре «Гепар» г. Махачкала. СМАД проводилось аппаратом «Валента» («Санкт-Петербург», Россия) по общепринятой методике, в течение 24 часов с интервалом измерения 15/30 минут (день/ночь, соответственно). Оценивали суточный профиль систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), средние значения частоты сердечных сокращений за три временных интервала- день, ночь, сутки; среднесуточное значение ПАД; суточные профили САД и ДАД по суточному индексу. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatsoftInc., США).

## Результаты и их обсуждение

По результатам СМАД, наиболее часто регистрируется суточный профиль АД у больных АГ- «non — dipper» — 53,9% (n=48), второй по частоте — «dipper» — 23,5% (n=21), реже регистрируется — «over-dipper» у 12,3% (n=11) и «night-peaker» у 10,1% (n=9).

У больных старших возрастных групп средние значения САД были достоверно выше ( $p < 0,001$ ), причем у женщин наблюдалась тенденция к более высоким цифрам АД, чем у мужчин ( $p < 0,001$ ). Среднесуточное САД у женщин в постменопаузе составило  $165,6 \pm 2,1$  мм.рт.ст., что достоверно выше, чем у женщин в возрасте до 50 лет ( $143,3 \pm 1,9$  мм.рт.ст.,  $p < 0,001$ ). Среднесуточное ДАД в сравниваемых группах достоверно не отличалось между собой ( $92,7 \pm 7,2$  мм.рт.ст.,  $90,7 \pm 4,3$  мм.рт.ст.,  $94,6 \pm 5,5$  мм.рт.ст.,  $89,5 \pm 6,4$  мм.рт.ст. соответственно,  $p = 0,06$ ). При анализе среднесуточных значений ПАД отмечено его повышение с возрастом, которое достигало максимальных значений у женщин во второй группе ( $61,1 \pm 4,05$  мм.рт.ст) по сравнению с первой группой женщин ( $47,9 \pm 3,7$  мм.рт.ст) и у мужчин 3-й и 4-й групп ( $54,9 \pm 2,6$  мм.рт.ст и  $57,1 \pm 3,6$  мм.рт.ст.,  $p > 0,05$ ). Полученные нами результаты не противоречат данным литературы [1].

При исследовании сыворотки крови пациентов на содержание ЭТ-1 выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение данного показателя во 2-й и 4-й группах обследуемых больных по сравнению с группой контроля ( $9,2 \pm 2,1$  фмоль/мл.,  $5,4 \pm 0,8$  фмоль/мл и  $0,71 \pm 0,18$  фмоль/мл, соответственно). У больных 1-й и 3-й групп также отмечено повышение уровня ЭТ-1 по сравнению с группой контроля ( $1,4 \pm 0,7$  фмоль/мл.,  $1,8 \pm 0,9$  фмоль/мл., и  $0,71 \pm 0,18$  фмоль/мл, соответственно), однако достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

При изучении взаимосвязи ЭТ-1 с уровнем АД в нашем исследовании установлена достоверная положительная корреляция как со среднесуточным значением САД ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,03$ ), так и с показателями ПАД ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,04$ ) у больных во второй группе. Полученные нами результаты свидетельствуют, что высокий уровень ЭТ-1, как один из мощных вазоконстрикторных факторов способствует развитию АГ у женщин в менопаузе, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку. Период менопаузы сопровождается дефицитом эстрогенов, приводя к снижению концентрации в крови таких мощных вазодилататоров, как оксид азота и простаглицин, а также способствуя увеличению внутриклеточного кальция. Увеличение секреции ЭТ-1 в период менопаузы способствует увеличению реабсорбции натрия в почках и усилению оксидативного стресса, что также способствует повышению АД [2].

## Выводы

1. Среднесуточные значения систолического и пульсового артериального давления у женщин в постменопаузе достоверно выше, чем у женщин в возрасте до 50 лет и в группе мужчин.
2. В группе женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет установлено достоверное повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля.
3. Наибольшая концентрация эндотелина-1 выявлена у больных артериальной гипертензией в группе женщин в постменопаузе, уровень которого положительно коррелировал с среднесуточным значением систолического и пульсового артериального давления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г. [и др.]. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. — Т. 10, № 1. С. 9–13.
2. Подзолков В.И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., [и др.]. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11 (5). — С. 49–54.
3. Беленков Ю.Н., Фомин И. В., Бадин Ю. В., [и др.]. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007 // Проблемы женского здоровья. — 2011 — Т. 6., № 4. — С. 5–11.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
5. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A., Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2005 Feb; 23(2):233–46.
6. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women. Diabetes Care. 2005 Mar; 28(3):702–7.
7. Stewart, D.J., Levy, R.D., Cernacek, P., et al (1991). Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? Annals of Internal Medicine 114, 464–469.

8. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *AdvPharmacol.* 2016; 77:143–75.
9. Baretella O, Vanhoutte PM. Endothelium-Dependent Contractions: Prostacyclin and Endothelin-1, Partners in Crime? *AdvPharmacol.* 2016;77:177–208.
10. Ellen E. Gillis, Jennifer M. Sasser, Jennifer C. Sullivan Endothelin, sex, and pregnancy: unique considerations for blood pressure control in females. *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* Published 15 April 2016 Vol. 310 no. 8, R691-R696

---

© Ибрагимова Ханича Ибрагимовна ( ibragimova3953@mail.ru )

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»