

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СНИЖЕНИИ МАССЫ ТЕЛА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ*

Е.Н. Смирнова, *Пермский государственный медицинский университет им. академика*

Е.А. Вагнера, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

О.Н. Турунцева, *Пермский государственный медицинский университет им. академика*

Е.А. Вагнера, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

Е.А. Лоран, *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,*

Институт механики сплошных сред УрО РАН

С.Г. Шулькина, *Пермский государственный медицинский университет им. академика*

Е.А. Вагнера, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

А.А. Соболев, *Пермский государственный медицинский университет им. академика*

Е.А. Вагнера, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

Проведен анализ маркеров эндотелиальной дисфункции и результатов кожной термометрии у женщин с ожирением. В исследование были включены 47 женщин в постменопаузальном периоде и 21 фертильная женщина, в качестве группы сравнения исследованы 15 женщин с нормальной массой тела. Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры. Увеличение показателей эндотелина-1, эндотелиального фактора роста сосудов, числа эндотелиоцитов свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия. Результаты, полученные методом кожной термометрии, показали выраженное отклонение вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов у женщин с ожирением. Снижением массы тела и применение эстрогензаместительной терапии привело в улучшению показателей.

Ключевые слова: ожирение, эндотелиальная дисфункция, постменопауза, кожная термометрия.

Эндотелиальная дисфункция – системное патологическое нарушение, которое проявляется ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации и ремоделирования сосудов, что является ранним проявлением патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и развитием метаболического синдрома. Демографическая ситуация в стране такова, что немалую часть, активно работающих во всех сферах, составляют женщины в возрасте 50–55 лет, находящихся в перименопаузальном периоде, в связи с чем, их здоровье

приобретает особое медико-социальное значение. Этот период, характеризующийся дефицитом эстрогенов, часто становится фоном формирования ожирения и связанных с ним метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [3]. Известно, что в ответ на повреждение эндотелия происходит выброс васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ) сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF), стимулирующий активацию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и выживаемость эндотелиальных клеток [2]. Нару-

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-96027.

шение вазодилатационных свойств эндотелия сопровождаются повышением выработки вазоконстрикторов, в том числе и эндотелина-1 [1]. Индикатором структурного повреждения эндотелиоцитов, считается фактор Виллебранда [1, 2]. Таким образом, все перечисленные физиологические факторы могут служить маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Однако, кроме статичных маркеров, в последнее время определенным интерес исследователей вызывают функциональные изменения эндотелия и возможность их оценки. Методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ) является простой, неинвазивной процедурой, подтвердившей способность оценки нарушения вазодилатации при нагревании [4].

Цель – изучить в динамике состояние эндотелия у пациенток с ожирением в раннем постменопаузальном периоде при помощи биологических маркеров и методики ВАКТ.

Материалы и методы. Обследовано 67 женщин с ожирением, критерием включения служили: индекс массы тела (ИМТ) более 27 кг/м², подписанное информированное согласие. Пациентки были разделены по наличию менопаузы, критерием чего служили данные анамнеза и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 МЕ/л. В группу 1 вошла 21 фертильная женщина, в группу 2 – 46 пациенток в раннем постменопаузальном периоде (длительность 3,8±2,5 года). Для сравнительной оценки показателей эндотелиальной функции была исследована группа 15 практически здоровых фертильных женщин с нормальной массой тела, в возрасте 34,4±7,2 года. Через 6 месяцев повторное исследование проведено у 48 женщин: подгруппа 1 представлена 25 женщинами, применяющими симптоматическую терапию, подгруппа 2 состояла из 23 пациенток, принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Всем женщинам проводилось клинико-лабораторное исследование, уровень липидов, глюкозы плазмы крови, креати-

нина, мочевой кислоты определяли стандартными биохимическими методами. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост м². Уровни инсулина, ФСГ, эстрадиола, эндотелина-1, ВЭФ, фактора Виллебранда определяли методом ИФА. Также маркером эндотелиальной дисфункции служили десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec (1978) с нормальными значениями в диапазоне 2–4×10⁴/л.

Функциональное состояние эндотелия оценивали с помощью прибора «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175), имеющего разрешение по температуре 0,001°C. Производилась запись колебаний кожной температуры при локальном нагреве дистальной фаланги указательного пальца до 42°C в течение 10 минут. Затем наблюдали за процессом выравнивания температуры пальца до комнатной. Для преобразования сигнала данных, поступающих из датчика температуры и нагревателя использовался обратный вейвлет-анализ и записывался на компьютере в виде логарифмических значений. По частотно-амплитудным значениям выделено три диапазона: эндотелиальный – 0,02–0,0095 Гц; нейрогенный – 0,05–0,02 Гц и мышечный – 0,05–0,14 Гц. Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса было выбрано среднееквадратичное значение амплитуды колебаний кожной температуры в соответствующем частотном диапазоне. За индекс тепловой вазодилатации (ИТВ) принимали $K=(ST1-ST2)/ST2$, где ST1 – среднееквадратичное значение амплитуды температурных колебаний во время локального нагрева, ST2 – после локального нагревания [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 10. Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M\pm\delta$, где M – среднее, δ – его стандартное отклонение. Сравнение двух независимых групп проводили по критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считались такие изменения и различия, при которых $P\leq 0,05$. Для исследования

связи между параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для ранжирования значений, расположенных в середине упорядоченного ряда данных, была использована медиана.

Результаты. Исходные характеристики женщин в основных группах показало значительные отличия по гормональным признакам (табл. 1). Фертильные женщины (группа 1) имели нормальный уровень ФСГ и эстрадиола, были несколько моложе, однако метаболические и гемодинамические характеристики достоверно не различались. В группе 1 преобладали женщины I степени ожирения, во второй – с избыточной массой тела.

У женщин обеих групп отмечалась значительная гиперинсулинемия, что является показателем высокой инсулинрезистентности. Получена корреляция между содержанием уровня инсулина и уровня мочевой кислоты ($r=0,57$; $p=0,02$).

Анализ биологических маркеров ЭД установил преобладание их при ожирении (табл. 2). У пациенток с ожирением выявлено значительное повышение уров-

ня ВЭФ, эндотелина-1 и числа десквамированных эндотелиоцитов, что свидетельствовало у наличии эндотелиопатии. Выявлена прямая корреляция между уровнем ВЭФ и массой тела и ИМТ ($r=0,51$; $p=0,03$).

У пациенток в постменопаузе выявлена отрицательная связь между уровнем эндотелина-1 с эстрадиолом ($r=-0,56$; $p=0,01$) и положительная с холестерином ($r=0,45$; $p=0,01$) и мочевой кислотой ($r=0,46$; $p=0,01$), что свидетельствует о патологическом влиянии гипозэстрогемии на эндотелий сосудов в организме женщин. Кроме того, были выявлены связи фактора Виллебранда и содержания эндотелиоцитов ($r=0,43$; $p=0,02$).

Локальное нагревание при ВАКТ является физиологическим фактором, который приводит к снижению тонуса сосудов, вазодилатации и, следовательно, должно сопровождаться увеличением индекса тепловой вазодилатации (ИТВ), что демонстрирует группа контроля (табл. 3). У пациенток с ожирением отмечается недостаточный прирост ИТВ в эндотелиаль-

Таблица 1

Исходные характеристики по группам (M±δ)

Параметры	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=47)	P
Возраст, лет	45,57±6,07	51,31±3,62	0,0001
ИМТ, кг/м ²	35,22±5,48	31,44±4,13	0,063
САД, мм рт.ст.	139,33±12,95	135,2±11,57	0,196
ДАД, мм рт.ст.	87,38±9,03	83,85±8,39	0,08
Глюкоза, ммоль/л	5,54±0,58	5,46±0,74	0,47
Холестерин, ммоль/л	5,6±0,95	5,96±1,06	0,138
Триглицериды, ммоль/л	1,38±0,48	1,49±0,65	0,73
Инсулин, мкЕд/мл	16,10±8,02	13,53±6,3	0,49
ФСГ, мМЕ/мл	14,25±12,12	76,57±28,71	0,000
Эстрадиол, пг/мл	68,29±45,27	16,09±7,16	0,000

Таблица 2

Показатели эндотелиальной дисфункции по группам (M±δ)

Параметры	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=46)	Контроль 3 (n=15)	P
ВЭФ, пг/мл	206,20±91,51	363,29±185,36	93,6±22,3	P _{1,3} =0,000 P _{2,3} =0,000 P _{1,2} =0,71
ф. Виллебранда, ЕД/мл	1,14±0,26	1,03±0,32	1,03±0,25	Н,Д
Эндотелин-1, фмоль/л	2,34±1,40	3,90±2,07	0,41±0,13	P _{1,3} =0,000 P _{2,3} =0,000 P _{1,2} =0,087
Эндотелиоциты	4,89±1,70	4,80±1,50	2,20±0,95	P _{1,3} =0,000 P _{2,3} =0,0000 P _{1,2} =0,82

ном диапазоне частот, а у пациенток с ожирением в сочетании с гипоестрогенемией – и в нейрогенном, что означает нарушение вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов.

Через 6 месяцев в процессе лечения все пациентки снизили массу тела и ИМТ. В подгруппе 1 среднее уменьшение веса достигало 4,5% от исходного значения, а в подгруппе 2 – 6,5%. Анализ лабораторных данных не выявил достоверных изменений по уровню эндотелина-1, ВЭФ и фактора Виллебранда с тенденцией к их уменьшению.

Показатели ВАКТ изменились в большей степени (табл. 4). Через 6 месяцев отмечается увеличение амплитуд колебаний кожной температуры, что сопровождается повышением ИТВ во всех диапазонах частот у пациенток обеих подгрупп. Более выраженное восстановление показателей установлено в подгруппе женщин, получивших ЗГТ, что подтверждает тезис о значении гипоестрогенемии в развитии сосудистых расстройств у женщин.

Обсуждение. Известно, что гиперинсулинемия и инсулинрезистентность определяют формирование метаболического синдрома (МС), который представляет совокупность абдоминального ожирения,

гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии. Наличие ЭД считается обязательным условием в развитии метаболического синдрома. У наших пациенток отсутствовали проявления данного синдрома, а также уровень фактора Виллебранда – стандартного маркера ЭД – не отличался от контроля.

Однако наличие эндотелиальной дисфункции подтвердили по увеличению содержания ВЭФ, эндотелина-1, эндотелиоцитов крови, а также снижением ИТВ в эндотелиальном диапазоне при проведении ВАКТ. Выявленная прямая корреляция между уровнем ВЭФ и инсулином отражает зависимость инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у пациенток с ожирением. Также выявленная нами отрицательная корреляция между уровнем эндотелина-1 и уровнем эстрадиола крови у пациенток в постменопаузе позволяет судить о снижении ангиопротективного действия при гипоестрогенемии и способствует прогрессированию вазоконстрикции эндотелия сосудов и развитию эндотелиальной дисфункции.

Значение ожирения и гипоестрогенемии в развитии ЭД подтверждается восстановлением амплитуд колебаний кож-

Таблица 3

Индекс тепловой вазодилатации по группам (M±δ)				
Показатели	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=46)	Контроль 3 (n=15)	P
ИТВ мышечный	1,35±0,52	0,89±0,67	2,19±0,92	1-2=НД 2,3=0,004 1-3=НД
ИТВ нейрогенный	1,64±0,95	1,41±0,856	2,26±0,59	2,3=0,04 1-2=НД 1-3=НД
ИТВ эндотелиальный	1,13±0,43	0,75±0,44	6,86±4,04	1,3=0,00063 2,3=0,00001 1-2=НД

Таблица 4

Значения индекса тепловой вазодилатации в динамике в подгруппах лечения (M±δ)			
Показатель, единица измерения	ИТВ мышечный	ИТВ нейрогенный	ИТВ эндотелиальный
Группа 1 n=25 (исходно)	1,25±0,72	1,38±0,88	0,62±0,32
Подгруппа 1 n=25 через 6 мес.	2,85±0,68	2,9±1,86	2,49±1,22
P в соответствующих диапазонах	<0,01	<0,01	<0,001
Группа 2 n=23 (исходно)	0,78±0,54	0,99±0,87	1,2±0,73
Группа 2 n=23 (через 6 мес.)	2,05±1,46	2,89±1,71	3,41±2,61
P в соответствующих диапазонах	<0,01	<0,01	<0,001

ной температуры после снижения массы тела и применения заместительной терапии эстрогенами.

Таким образом, женщины с ожирением в раннем постменопаузальном периоде, без явной сердечно-сосудистой пато-

логии имеют доклинические изменения микроциркуляции, нарушение процесса вазодилатации. Терапия, направленная на уменьшение веса и восстановление гормонального баланса, сопровождается восстановлением вазодилатации.

Библиографический список

1. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(2). – С. 85–89.
2. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4(24). – С. 36–41.
3. Сметник В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита // Руководство по климактерию / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: МИА, 2001. – С. 406–440.
4. Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction // Microvascular Research. – 2015. – Vol. 97. – P. 109–114.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER BODY WEIGHT LOSS AMONG WOMEN WITH OBESITY

E.N. Smirnova, O.N. Turuntseva, E.A. Loran, S.G. Shulkina, A.A. Sobol

*Perm State Medical University named after E.A. Wagner
Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS*

The analysis of endothelial dysfunction markers and the results of skin thermometry among women with obesity has been held. The study included 47 postmenopausal women and 21 fertile women, 15 women with normal body weight were studied as the comparison group. To evaluate the response of microvascular tone, the method of wavelet analysis of skin temperature fluctuations was used. The increase of endothelin-1, endothelial vessel growth factor and the amount of endothelial cells testified endothelial dysfunction. The results obtained by the method of skin thermometry showed the stated deviation of vasodilatory mechanisms of vascular tone regulation among women with obesity. Body weight loss and the use of hormone replacement therapy led to the data improvement.

Keywords: obesity, endothelial dysfunction, postmenopause, skin thermometry.

Сведения об авторах

Смирнова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ), 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; инженер-исследователь, Институт механики сплошных сред УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИМСС УрО РАН), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1; e-mail: elenasm2001@mail.ru

Турунцева Ольга Николаевна, аспирант кафедры эндокринологии, ПГМУ; инженер-исследователь, ИМСС УрО РАН; e-mail: lilija514@mail.ru

Лоран Евгения Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, ПГМУ; инженер-исследователь, ИМСС УрО РАН; e-mail: jenushok@mail.ru

Шулькина Софья Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ПГМУ; инженер-исследователь, ИМСС УрО РАН; e-mail: shulkina-s@mail.ru

Соболь Александр Андреевич, аспирант кафедры патологической физиологии, ПГМУ; инженер-исследователь, ИМСС УрО РАН; e-mail: profdobro@gmail.com

Материал поступил в редакцию 21.10.2016 г.