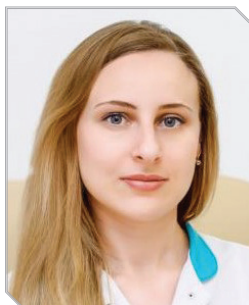


РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ҐЕНЕЗІ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗІ



О.В. ЗАНЬКО

аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
ORCID: 0000-0002-1393-4115



Л.В. БОЛГОВА

лікар функціональної діагностики МЦ «Verum»
ORCID: 0000-0002-6556-4638



Н.В. КОВАЛЕНКО

лікар гінекологічного відділення Київської міської лікарні №9
ORCID: 0000-0002-6787-0559

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. ЯРОЦЬКА

молодший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»
ORCID: 0000-0002-0134-920X

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Зростання частоти клімактеричного синдрому (КС) та обумовлене цим зниження якості життя жінок в період їх найбільшої соціальної та професійної активності обумовлюють актуальність даної теми. Це також пов'язане зі збільшенням тривалості життя населення та відповідно з підвищенням періоду працездатності в Україні і світі. Слід зазначити, що станом на 2016 р. 46,7% жінок в структурі жіночого населення України старші за 50 років, тоді як середній вік розвитку менопаузи в нашій країні складає 48,7 років, тобто майже половина жіночого населення перебуває в менопаузальному періоді та потенційно може страждати на КС різного ступеня вираженості [2].

Крім того, відомо, що менопауза є специфічним тригером розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), адже на тлі гіпоестрогенії, крім виражених клінічно нейровегетативних та психоемоційних симптомів, починають розвиватися метаболічні зміни, які з часом можуть призводити до формування ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, ожиріння, інсулінорезистентності та інших чинників, які є традиційними передумовами розвитку ССЗ. Саме тому маніфестація ССЗ у жінок починається на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, однак з менопаузою відбувається стрімке зростання ССЗ, які навіть починають переважати порівняно з чоловіками. За даними рекомендацій щодо профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (2012), станом на 2012 р. смертність від ССЗ в європейських країнах серед жінок становила 55%, тоді як серед чоловіків – 45%. В Україні також переважала жіноча смертність від ССЗ (57,2% проти 42,8 % серед чоловіків) [1, 2, 6, 8, 14].

На сьогоднішній день, на жаль, немає жодних достовірних показників, за якими можна було би заздалегідь чітко спрогнозувати вираженість та тривалість клімактеричних розладів, адже КС є мультифакторним захворюванням, на розвиток якого впливають різні чинники: наявність та вираженість соматичної патології, дія факторів зовнішнього середовища, а також обтяжена спадковість. Крім того, недостатньо вивченими залишаються і патофізіологічні механізми розвитку основних симптомів КС. Відомо, що розвиток КС обумовлений зниженням гормональної активності яєчників, що в свою чергу призводить до гіпоестроге-

нії, на тлі якої можуть виникнути вазомоторні, психопатологічні, а в подальшому трофічні, кардіоваскулярні та метаболічні зміни.

Разом із тим в останні роки спостерігається активне вивчення ендотеліальної дисфункції, яка може розглядатися як один із факторів в ґенезі не лише кардіоваскулярної патології, а й у розвитку КС, що в подальшому може бути перспективним для розробки та впровадження нових лікувально-профілактичних заходів [2, 14, 17].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Судинний ендотелій є активним паракринним, ендокринним та аутокринним органом, незамінним для регуляції судинного тонуусу і підтримки судинного гомеостазу. В фізіологічних умовах для ендотелія є характерним збалансоване утворення судиннорозширюючих (оксид азоту (NO), простагландин, натрійуретичний пептид, ендотеліальний фактор гіперполяризації та ін.) та судиннозвужуючих факторів (ендотелін-1, простагландин H2, тромбосан A2). У випадку дії стимулюючих чинників нормально функціонуючий ендотелій відповідає посиленням синтезу речовин, які призводять до розслаблення судинної стінки. Найбільш виражений судиннорозширюючий ефект властивий NO, який за допомогою фермента NO-синтетази синтезується з амінокислоти L-аргініну. Однак в разі порушення морфофункціонального стану ендотелію внаслідок дії різних пошкоджуючих факторів (інфекційних, механічних, імунотоксичних, метаболічних та ін.) виникає дисбаланс між судиннорозширюючими та судиннозвужуючими механізмами – здатність ендотеліоцитів звільняти судиннорозширюючі фактори зменшується, тоді як утворення судиннозвужуючих факторів, навпаки, збільшується. Це призводить до патологічної судинної відповіді на вазодилатаційну стимуляцію і формується патологічний стан, який називається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [10, 13].

Судинний ендотелій є досить вразливим для дії негативних чинників. Під дією фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α) та оксидативного стресу ендотеліальні клітини легко піддаються апоптозу. Розвиток ЕД в клімактерії обумовлюється також зниженням захисної дії естрогенів на ендотелій внаслідок гіпоестрогенії. Естрогени впливають на зниження рівня ФНП-α, а також завдяки стимулюванню

ними захисних ферментних антиоксидантів (супероксиддисмутази) та наявності в молекулі естрогену фенольного кільця, яке надає естрогенам антиоксидантних властивостей, сприяє гальмуванню оксидативного стресу. Крім того, в 2003 р. K. Strehlow було виявлено вплив естрогенів на клітини-попередники ендотеліоцитів. Експериментально було виявлено, що кількість циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів є більшою в жінок із високим рівнем естрогенів. В літературі також описана інгібуєча дія метаболітів 17- β естрадіолу (2-гідроксиестрадіолу та 2-метоксиестрадіолу) на синтез ендотеліну-1. Слід підкреслити, що фермент катехол-О-метилтрансфераза, який бере участь в утворенні 2-метоксиестрадіолу, також є одним із головних ферментів катаболізму катехоламінів. Тому в разі наявності патологічних станів, які супроводжуються посиленням симпатичної активності нервової системи, виникає конкурентне інгібування 2-метоксиестрадіолу, що в свою чергу здійснює вплив на вазопротекторний потенціал естрогенів та їхніх метаболітів [7, 8, 12, 16].

Необхідно зазначити, що в пацієнок з КС активація симпатичного відділу нервової системи спостерігається досить часто. Клінічно це проявляється припливами, тахікардією, коливанням артеріального тиску. Крім того, в патогенезі припливів певне місце займає підвищення рівня норадреналіну, який є основним нейротрансмітером, що відповідає за звуження терморегуляторної зони гіпоталамуса (рис. 1, 2). Вважається, що утворення норадреналіну в терморегуляторному ядрі повністю інгібується ендорфінами та катехол-естрогенами. Тому при дефіциті останніх буде виникати надлишок норадреналіну та відповідно порушення терморегуляції. Ще одним вірогідним нейротрансмітером, що бере участь у виникненні припливів, є серотонін, рівень якого знижується паралельно з естрогенами [4].

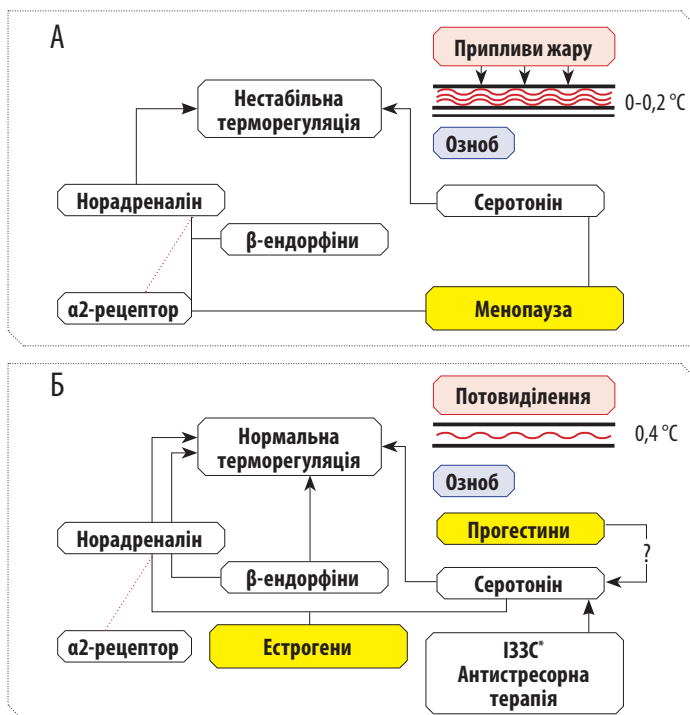


Рисунок 1 А, Б. Теорія порушення терморегуляції в менопаузі

* ІЗЗС – інгібітори зворотного захоплення серотоніну

У зв'язку з цим можна припустити, що наявність ЕД у жінок із КС поглиблює стресорні реакції симпатоадреналової системи, активація якої в свою чергу негативно впливає на ендотелій судин і замикає хибне коло в розвитку клімактеричних розладів.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства менопаузи (International Menopause Society, IMS) від 2016 р. золотим стандартом лікування клімактеричних розладів є менопаузальна гормональна терапія (МГТ), однак певна кількість пацієнок мають протипоказання до її застосування, а значна кількість жінок, на жаль, ставляться до неї упереджено [9]. Саме тому перспективним у лікуванні даної категорії жінок нині є застосування препаратів L-аргініну [2, 7, 16]. На сьогоднішній день існує велика кількість досліджень, які свідчать про покращення функції ендотелію на тлі застосування препаратів L-аргініну [3, 15].

L-аргінін є попередником для синтезу білків та багатьох біологічно важливих молекул, однак його основна функція полягає в перетворенні на оксид азоту (NO). Останній володіє широким спектром біорегуляторної дії, яка поширюється від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів та контролю нейрональних функцій. Роль NO в підтримці судинного гомеостазу обумовлюється регуляцією судинного тону, процесів проліферації та апоптозу ендотелію судин, а також антиоксидантними властивостями [3, 10].

З позиції зростання ССЗ у жінок із настанням менопаузи та з урахуванням ролі ЕД в її розвитку надзвичайно цікавим та перспективним є дослідження функції ендотелію в жінок на етапі згасання репродуктивної функції. Не менш важливим є питання можливості корекції ЕД в даній категорії жінок, зокрема за допомогою пероральних форм L-аргініну.

Мета роботи: визначити стан мікроциркуляції судин у жінок із клінічними проявами КС та вивчити ефективність застосування пероральних форм L-аргініну в його лікуванні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Задля досягнення мети дослідження було обстежено 30 пацієнок віком 40–50 років (середній вік – $46,3 \pm 0,7$ років) з клінічними проявами КС легкого та середнього ступеня. Групу контролю склали 32 пацієнтки того ж віку в періоді пременопаузи без ознак КС.

Критеріями включення були:

- клінічні прояви КС;
- наявність пременопаузи (період від останньої менструації менше 12 місяців);
- показник фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) понад 30 мМО/мл.

Критеріями виключення були визначені на етапі скринінгу гіперпролактинемія, гіпотиреоз та наявність пухлинної патології органів малого таза, діагностованої за допомогою ультразвукового дослідження.

Ступінь вираженості КС оцінювався за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (MRS). Дослідження гормонального гомеостазу полягало у визначенні рівня пролактину, ФСГ, лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонів та естрадіолу за допомогою радіоімунологічного методу.

Оцінка стану судин мікроциркуляторного русла була здійснена за допомогою проби з «реактивною гіперемією» з оцінкою ендотелій-залежної вазодилатації до та після оклюзійної проби, шляхом визначення реакції кровоплину (доплерометрії) по плечовій артерії за допомогою вимірювання діаметра артерії в стані спокою та після 3-хвилинного стиснення судин плеча манжеткою. Після вимірювань підраховують відношення зміни діаметру артерії на тлі реактивної гіперемії до діаметру артерії в стані спокою, яке визначається у відсотках. Оцінка проводилась на УЗ апараті VOLUSON-530 (Австрія) за допомогою лінійного датчика 7,5 МГц у триплексному режимі сканування за методикою D. Celermajer та ін. (1992). Збільшення діаметра артерії від 10 до 20% вважається загальноприйнятою нормою (нормоергічний тип післяоклюзійної реакції плечової артерії). Збільшення діаметра артерії на 20–40% відповідає гіперергічному типу. Відсутність реакції або збільшення діаметра менше ніж на 10% притаманне гіпоергічному типу, зменшення діаметру – парадоксальному типу [11].

Крім того, для оцінки стану судин мікроциркуляторного русла була застосовано метод лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ) на апараті «ЛАКК-02», який є новітньою медичною технологією в галузі функціональної діагностики периферичного кровообігу. Основними перевагами даного методу, який полягає в оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом та подальшому аналізі сигналу частотного спектру, відбитого від еритроцитів [5], є неінвазивність, безпечність і простота виконання дослідження. Він також дозволяє за необхідності виконувати повторні дослідження.

Обстеження пацієнток здійснювалося вранці натщесерце в положенні на спині після попередньої адаптації до температури повітря у приміщенні (20–22 °C). Датчик було розташовано в зоні Захар'їна-Геда (в ділянці зовнішньої поверхні лівого передпліччя на 4 см вище основи шилоподібних відростків ліктьової і променевої кісток). Вибір даної зони полягав у відсутності великої кількості артеріо-венозних анастомозів, що обумовлює стійкість до зовнішніх впливів.

Діагностика стану мікроциркуляторного русла проводилась у два етапи: під час першого досліджувався базальний кровотік, під час другого – проводилась функціональна проба з оклюзією плечової артерії. Дослідження було виконане наступним чином: датчиком впродовж 1 хвилини реєструвався висхідний показник мікроциркуляції (ПМ), потім протягом 3 хвилин здійснювалась оклюзія плечової артерії, після завершення якої реєструвались зміни ПМ до висхідного рівня (в середньому 6 хвилин).

При проведенні дослідження було оцінено такі показники:

а) у стані спокою пацієнта: ПМ – загальний рівень мікроциркуляції (перфузійних одиниць, пф. од.), E – амплітуда коливань кровотоку, обумовлених активністю ендотеліоцитів (пф. од.), Kv – коефіцієнт варіації, який характеризує співвідношення між мінливістю перфузії та середньої перфузії в ділянці зондування;

б) під час оклюзійної проби було визначено РКК – резерв капілярного кровотоку (%).

За результатами показників ПМ та РКК, отриманих на I етапі і II етапі ЛДФ, визначено гемодинамічні типи мікроциркуляції: гіперемічний, нормоциркуляторний, спастичний і застійно-стазійний.

Для гіперемічного типу характерний ПМ більше за 6 пф. од. та РКК менше за 200%, для нормоциркуляторного типу ПМ складає 4,5–6 пф. од., РКК – 200–300%. При спастичному типі ПМ складає менше 4,5 пф. од., а РКК перевищує 300%, при застійно-стазійному – ПМ менше 4,5 пф. од., РКК менше за 200% [5].

Всім пацієнткам з метою корекції функції ендотелію було запропоновано пероральну форму L-аргініну – Валаргін, таблетки шипучі, що містять 3000 мг вільного L-аргініну в дозі 1 таблетка 1 раз на добу впродовж 1 місяця, після чого було проведено повторне дослідження стану судинного ендотелію за допомогою вищезазначених методик.

Отримані цифрові дані статистично опрацьовували з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office 2010 із застосуванням для абсолютних величин критерію Ст'юдента, для малих вибірок – критерію Манна-Уїтні, а також методу Фішера для відносних величин. Кореляційний аналіз проводили шляхом підрахування коефіцієнта парної кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні вираженості клімактеричних розладів за результатами опитування за шкалою MRS було виявлено, що 70% обстежуваних пацієнток мали КС легкого ступеня, решта 30% відзначали симптоми, характерні для середнього ступеня важкості КС. При цьому середній показник за шкалою MRS в обстежених жінок склав $14,7 \pm 1,5$ балів. Серед усієї варіабельності симптомів переважали нейровегетативні та психоемоційні, які в більшості випадків характеризувалися наявністю припливів, коливанням артеріального тиску, тахікардією та емоційною лабільністю. Аналіз супутньої соматичної патології обстеженої категорії пацієнток показав, що найпоширенішим екстрагенітальним захворюванням була артеріальна гіпертензія I і II ступеня – у 8 (26,6%) пацієнток групи дослідження та 7 (21,8%) групи контролю. Дві пацієнтки групи дослідження та 1 пацієнтка групи контролю хворіли на цукровий діабет II типу.

При порівнянні гормонального статусу пацієнток обох груп було виявлено зниження середнього рівня естрадіолу та підвищення середніх показників ФСГ і ЛГ в групі дослідження в порівнянні з контрольною групою: концентрація естрадіолу склала $42,31 \pm 3,36$ пг/мл проти $83,15 \pm 2,44$ пг/мл, ФСГ – $49,34 \pm 5,2$ мМО/мл проти $32,12 \pm 4,8$ мМО/мл, ЛГ – $37,92 \pm 9,3$ мМО/мл проти $24,23 \pm 7,2$ мМО/мл відповідно ($p < 0,05$).

За результатами ендотелій-залежної вазодилатації після проведеної проби з «реактивною гіперемією» (рис. 2) було відзначено, що в групі дослідження патологічна відповідь на оклюзію плечової артерії була достовірно вищою в порівнянні з групою контролю (53,3% проти 25%, $p < 0,05$). В досліджуваній групі тільки у 14 (46,7%) жінок реакція плечової артерії на оклюзію була нормальною. Середній приріст діаметра плечової артерії становив $13,6 \pm 1,4\%$. Патологічна реакція була відзначена в 16 пацієнток основної групи, а саме: у 8 (26,7%) був відзначений гіпоергічний тип післяоклюзійної реакції (величина діаметру не змінювалась або була меншою за 10%), у 3

(10%) спостерігався гіперергічний тип відповіді (середнє значення приросту діаметру плечової артерії склало $23,3 \pm 5\%$), а в 5 (16,6%) жінок було визначено парадоксальний тип реакції плечової артерії. Подібні зміни в групі контролю здебільшого відзначалися в пацієток із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом. У групі контролю структура типів післяоклюзійної реакції мала наступний вигляд: 75% здорових пацієток мали нормоергічну реакцію плечової артерії, 18,75% – гіпоергічну, 6,25% – гіперергічну.

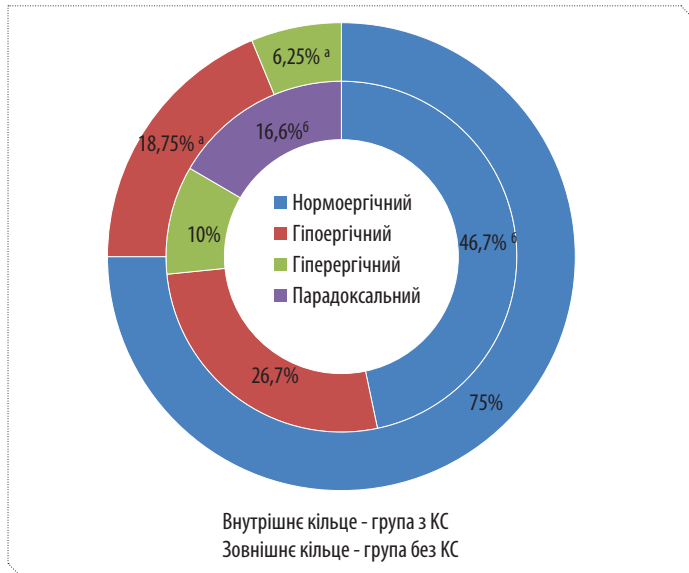


Рисунок 2. Типи післяоклюзійної реакції плечової артерії в жінок у перменопаузі

^а різниця достовірна відносно нормоергічного типу в контрольній групі, $p < 0,005$;

^б різниця достовірна відносно відповідного показника в контрольній групі, $p < 0,005$

На основі висхідної ЛДФ-грами та після проведеної оклюзійної проби (рис. 3) в групі контролю було виявлено перевагу нормоциркуляторного типу (71,8%). Це означає, що в даній категорії пацієток збережені механізми регуляції мікроциркуляції та здатність мікросудин адекватно реагувати на патологічні стимули (в даному випадку ішемію), тоді як відносний показник частоти патологічної гемодинамічної мікроциркуляції в цій групі склав 28,2% ($p < 0,05$). Слід зазначити, що питома вага пацієток із нормоциркуляторним типом в основній групі дослідження була достовірно меншою, ніж в групі контролю (43,30% проти 71,8%, $p < 0,05$).

При більш детальному вивченні патологічних типів мікроциркуляції було виявлено, що у 18,75% пацієток без КС спостерігався спастичний тип, що характеризується зниженням притоку крові в мікроциркуляторне русло, обумовленим спазмом резистивних судин. У двох пацієток було виявлено гіперемічний тип, та в однієї – застійно-стазійний, що свідчить про зміни реологічних властивостей крові на рівні мікроциркуляції.

В пацієток із ознаками КС в перменопаузі структура гемодинамічних типів мікроциркуляції мала зовсім інший вигляд: у 30% жінок було визначено спастичний гемодинамічний тип, для якого характерне підвищення синтезу біологічно активних речовин вазоконстрикторної дії та посилення активності симпатичної нервової системи, у 10% –

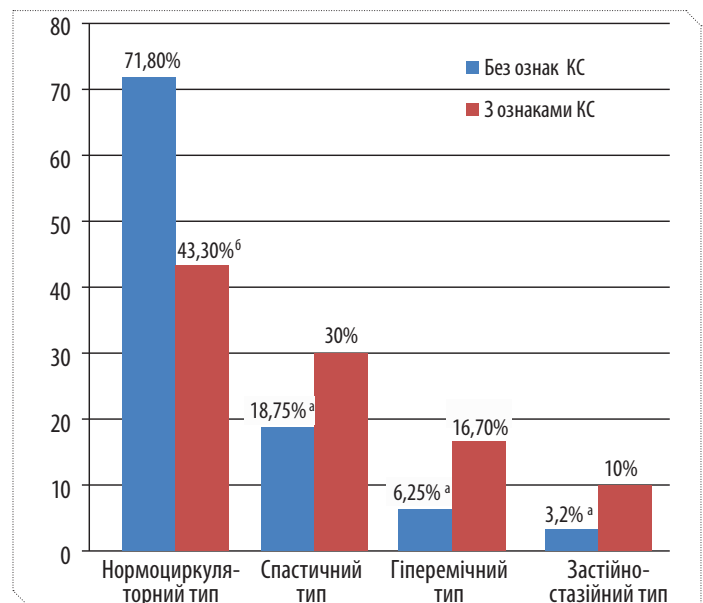


Рисунок 3. Гемодинамічні типи мікроциркуляції в жінок у перменопаузі

^а різниця достовірна відносно показника нормоциркуляторного типу в основній групі, $p < 0,005$;

^б різниця достовірна відносно відповідного показника в контрольній групі, $p < 0,005$

застійно-стазійний тип, у 16,7% – гіперемічний тип, нормоциркуляторний тип був притаманний 43,3%.

Звертає на себе увагу, що ПМ в досліджуваній групі був достовірно нижчим, ніж в групі контролю і становив в середньому $3,68 \pm 0,20$ пф. од. проти $4,52 \pm 0,24$ пф. од. ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в пацієток із артеріальною гіпертензією ПМ був нижчим порівняно з пацієтками без неї ($2,8 \pm 0,23$ пф. од. проти $3,74 \pm 0,34$ пф. од., $p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними аналізу активності ендотеліоцитів (Е) було відзначено, що показник середньої амплітуди коливання в діапазоні коливань, обумовлених активністю ендотеліоцитів, був значно меншим в основній групі в порівнянні з групою контролю ($0,38 \pm 0,04$ пф. од. проти $0,93 \pm 0,025$ пф. од., $p < 0,05$). Найнижчим він був у пацієток із цукровим діабетом – середнє значення $0,15 \pm 0,03$ пф. од., що можна вважати проявом вираженої ЕД на рівні мікросудин.

Слід зазначити, що при порівняльному аналізі даних в залежності від ступеня вираженості клімактеричних розладів достовірної різниці між групами виявлено не було.

Як свідчать отримані результати, збереження механізмів регуляції мікроциркуляції та здатність мікросудин адекватно реагувати на несприятливі фактори притаманна менше ніж половині жінок із клімактеричними розладами. Тобто, в переважній більшості жінок на етапі перехідного періоду до менопаузи виникає порушення ендотеліальної функції, що проявляється зниженням адаптаційних властивостей мікроциркуляторного русла до несприятливих стимулів.

При аналізі отриманих результатів виявлено достовірну пряму кореляційну залежність між рівнем естрогенів та показником, що відображає активність ендотеліоцитів (рис. 4).

Проаналізувавши показники ЛДФ у жінок після застосування Валаргіну протягом місяця, ми відзначили достовірне покращення показників ПМ, Е, РКК та тенденцію до

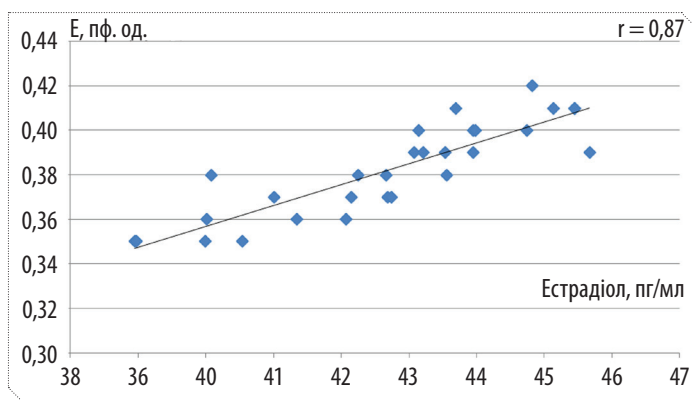


Рисунок 4. Корелятивна залежність між рівнем естрадіолу та Е в жінок у перменопаузі з проявами КС

покращення Kv, що свідчить про позитивний вплив пероральних форм L-аргініну (Валаргіну) на ендотелій мікросудин (табл.).

Таблиця. Динаміка показників мікроциркуляції в пацієнтках із КС, n = 30		
Параметри мікроциркуляції	До лікування	Після лікування
ПМ, пф. од.	3,68 ± 0,20	4,43 ± 0,26*
Е, пф. од.	0,38 ± 0,04	0,51 ± 0,03*
Kv	2,4 ± 0,23	2,9 ± 0,16
RKK, %	189,22 ± 3,36	218,15 ± 2,65*

* різниця достовірна між показниками до та після лікування, p < 0,05

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (27). – С. 8–25.
"National consensus on the management of patients in menopause." Reproductive endocrinology 1.27 (2016): 8–25.
2. Збереження якості життя та соціальної активності жінок в пострепродуктивному періоді. Резолюція експертної ради щодо впровадження соціально-інформаційного проекту // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 4 (36). – С. 9–12.
"Maintaining the quality of life and social activity of women in the postreproductive period." Resolution of the Expert council on the implementation of the social-information project. Reproductive endocrinology 4.36 (2017): 9–12.
3. Бабушкіна, А.В. Ефективність перорального застосування L-аргініну у пацієнток з ендотеліальною дисфункцією / А.В. Бабушкіна // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 24–30.
Babushkina, A.V. "Efficacy of oral administration of L-arginine in patients with endothelial dysfunction." Ukrainian medical journal 1.75 (2010): 24–30.
4. Громова, О.А. Патологія вегетативно-судинних пароксизмів (приливи) в період менопаузи у жінок і механізми впливу в-аланіну. Новий клініко-фармакологічний концепт / О.А. Громова, І.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, А.А. Ніконов // Гінекологія. – 2010. – № 2 (12). – С. 29–36.
Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A., Nikonov, A.A. "Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (flushes) during menopause in women and mechanisms of L-arginine exposure. New clinical pharmacological concept." Gynecology 2.12 (2010): 29–36.
5. Крупаткін, А.І., Сидоров, В.В. Лазерна доплерівська флоуметрія мікроциркуляції крові. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.

- Krupatkin, A.I., Sidorov, V.V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Moscow. Medicine (2005): 254 p.
6. Міщенко, О.І. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи / О.І. Міщенко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 96–102.
Mitschenko, O.I., Mamedov, M.N., Kolesnik, T.V., et al. "Features of the prevalence of cardiovascular risk factors in women, depending on the presence of menopause." Ukrainian cardiology magazine 4 (2015): 96–102.
7. Худякова, Н.В. Механізми впливу естрогенів на серцево-судинну систему / Н.В. Худякова, Н.А. Шишкін, І.Ю. Пчелин, Н.В. Іванов // Вестник Санкт-Петербурзького університету. – 2015. – Вып. 1, Сер. 11. – С. 13–24.
Khudyakova, N.V., Shishkin, N.A., Pchelin, I.Y., Ivanov, N.V. "Mechanisms of the effect of estrogens on the cardiovascular system." Bulletin of St. Petersburg University Issue 1, Series 11 (2015): 13–24.
8. Shah, C.T., Palaskas, N., Ahmed, A. "An Update on Gender Disparities in Coronary Heart Disease Care." Curr Atheroscler Rep 18.5 (2016): 28.
9. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., The IMS Writing Group. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." Climacteric 19.2 (2016): 109–50.
10. Bonetti, P.O., Lerman, L.O., Lerman, A. "Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk." Arterioscler Thromb Vasc Biol 23 (2003): 168–75.
11. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M., et al. "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis." Lancet 340.8828 (1992): 1111–5.
12. El Khoudary, S.R., Chen, X., Brooks, M. "Cardioprotective Association Between High Density Lipoprotein Cholesterol and Endothelial Function Attenuated at Lower Levels of Estradiol in Women at Midlife. The SWAN Heart Study." Circulation 135 (2017): AP118.

13. Escalante, C.G., Mora, S.Q., Bolaños, L.N. "Hormone replacement therapy reduces lipid oxidation directly at the arterial wall: A possible link to estrogens' cardioprotective effect through atherosclerosis prevention." J Midlife Health 8.1 (2017): 11–6.
14. Moreau, K.L., Hildreth, K.L., Meditz, A.L., et al. "Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women." J Clin Endocrinol Metab 97.12 (2012): 4692–700.
15. Melik, Z., Zaletel, P., Virtic, T., Cankar, K. "L-arginine as dietary supplement for improving microvascular function." Clinical Hemorheology and Microcirculation Preprint (2016): 1–13.
16. Strehlow, K., Werner, N., Berweiler, J., et al. "Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation." Circulation 107 (2003): 3059–65.
17. Thurston, R.C., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S.A. "Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study." Circulation 118.12 (2008): 1234–40. □

Контакти:
Занько Олена Василівна
ДУ «ІПАГ НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВАЛАРГІН

L-аргінін – 3000 мг

- Тільки вільний L-аргінін
- 3000мг у одній таблетці
- Зручна форма розчинних таблеток
- 1-2 таблетки на добу



Розраховано для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Склад:** 1 таблетка розчинна містить L-Аргінін (вільна форма) – 3000мг; **Рекомендації щодо застосування:** за рекомендацією лікаря в якості добавки дієтичної до раціону харчування для відновлення рівня вмісту аргініну - важливішого компоненту системи енергозабезпечення організму та системи синтезу оксиду азоту, а також важливого компоненту антигіпоксичного, цитопротекторного, антиоксидантного, детоксикаційного, мембраностабілізуючого захисту. Як донатор оксиду азоту, L-Аргінін бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, включається в процеси фібринолізу, сперматогенезу. Валаргін проявляє помірну анаболічну дію, стимулює діяльність вилочкової залози, сприяє синтезу інсуліну і регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги, помірно розширює судини та сприяє відновленню кровообігу, порушеного атеросклерозом. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим під час їжі по 1 таблетці 1-2 рази на добу, попередньо розчинивши у склянці води. Тривалість застосування 8-15 днів. За необхідності курс можна повторити. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, тяжкі порушення функції нирок, дитячий вік (до 18 років), період вагітності або лактації.
Гігієнічний висновок № 05.03.02-03/21761 від 21.05.2015 **Виробник:** Kendy Ltd, Bulgaria, Bozhurishte 2227, Gornazovsko shoes 8.

Розробник: Novelty Pharma GDD SA, Switzerland, 6928 Manno, Via Cantonale 35/A. **Заявник:** ТОВ «ВАЛАРГІН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60;

Valartin
pharma

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗІ**О.В. Занько**, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»**Л.В. Болгова**, лікар функціональної діагностики МЦ «Verum»**Н.В. Коваленко**, лікар гінекологічного відділення Київської міської лікарні №9**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»**Н.В. Яроцька**, мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Метою проведеної роботи було визначення стану мікроциркуляції судин у жінок із клінічними проявами клімактеричного синдрому (КС) та вивчення ефективності застосування в його лікуванні пероральних форм L-аргініну.

Матеріали та методи. Обстежено 62 пацієнтки віком 40–50 років: 30 пацієнок з клінічними проявами КС та 32 пацієнтки без ознак КС. Ступінь вираженості КС оцінювався за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (MRS). Дослідження гормонального гомеостазу полягало у визначенні рівня естрадіолу, ФСГ, ЛГ, ТТГ та пролактину. Оцінка стану судин мікроциркуляторного русла була здійснена за допомогою проби з «реактивною гіперемією» та методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) з проведенням оклюзійної проби. Всім пацієнткам з ознаками ендотеліальної дисфункції було призначено пероральну форму L-аргініну – Валаргін, в дозі 1 таблетка на добу впродовж 1 місяця, після чого було проведено повторне дослідження стану судинного ендотелію.

Результати. При порівнянні гормонального статусу в основній групі було виявлено зниження середнього рівня естрадіолу та підвищення середніх показників ФСГ порівняно з групою контролю. За результатами проби з «реактивною гіперемією» було виявлено достовірно вищий рівень патологічної відповіді на оклюзію в порівнянні з групою контролю. Крім того, було виявлено достовірну пряму кореляційну залежність між рівнем естрогенів та показником, що відображає активність ендотеліоцитів. Через 1 місяць після застосування Валаргіну ступінь вираженості КС за шкалою MRS зменшився з $14,7 \pm 1,5$ до $8,6 \pm 1,3$ балу.

Висновок. У пацієнок із клінічними проявами КС достовірно частіше виявляється ендотеліальна дисфункція. Це потребує додаткового обстеження та застосування профілактичних заходів, спрямованих на попередження кардіоваскулярної патології. Доведена ефективність пероральних форм L-аргініну в адекватно високих дозах, зокрема препарату Валаргін, в лікуванні ендотеліальної дисфункції та позитивний вплив даної терапії в пацієнок із КС.

Ключові слова: клімактеричний синдром, ендотеліальна дисфункція, лікування, L-аргінін, Валаргін.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ**Е.В. Занько**, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»**Л.В. Болгова**, врач функциональной диагностики МЦ «Verum»**Н.В. Коваленко**, врач гинекологического отделения Киевской городской больницы №9**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»**Н.В. Яроцкая**, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Целью работы было определение состояния микроциркуляции сосудов у женщин с клиническими проявлениями климактерического синдрома (КС) и изучение эффективности применения в его лечении пероральных форм L-аргинина.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациентки в возрасте 40–50 лет: 30 пациенток с клиническими проявлениями КС и 32 пациентки без признаков КС. Степень выраженности КС оценивалась с помощью менопаузальной рейтинговой шкалы (MRS). Исследование гормонального гомеостаза состояло в определении уровня эстрадиола, ФСГ, ЛГ, ТТГ и пролактина. Оценка состояния сосудов микроциркуляторного русла была осуществлена с помощью пробы с «реактивной гиперемией» и методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с проведением окклюзионной пробы. Всем пациенткам с признаками эндотелиальной дисфункции была назначена пероральная форма L-аргинина – Валаргин в дозе 1 таблетка в сутки в течение 1 месяца, после чего было проведено повторное исследование состояния сосудистого эндотелия.

Результаты. При сравнении гормонального статуса было выявлено снижение среднего уровня эстрадиола и повышение средних показателей ФСГ в основной группе по сравнению с группой контроля. По результатам пробы с «реактивной гиперемией» был выявлен достоверно более высокий уровень патологического ответа на окклюзию по сравнению с группой контроля. Кроме того, была обнаружена достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем эстрогенов и показателем, отражающим активность эндотелиоцитов. Через 1 месяц после применения Валаргина степень выраженности КС по шкале MRS уменьшилась с $14,7 \pm 1,5$ до $8,6 \pm 1,3$ балла.

Вывод. У пациенток с клиническими проявлениями КС достоверно чаще обнаруживается эндотелиальная дисфункция. Это требует дополнительного обследования и применения профилактических мер, направленных на предупреждение кардиоваскулярной патологии. Доказана эффективность пероральных форм L-аргинина в адекватно высоких дозах, в частности препарата Валаргин, в лечении эндотелиальной дисфункции и положительное влияние данной терапии у пациенток с КС.

Ключевые слова: климактерический синдром, эндотелиальная дисфункция, лечение, L-аргинин, Валаргин.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME IN PREMENOPAUSAL WOMEN**O.V. Zanko**, postgraduate student at the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"**L.V. Bolgova**, doctor of functional diagnostics, Medical Centre «Verum»**N.V. Kovalenko**, doctor at gynecological department, Kiev City Hospital No. 9**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"**N.V. Iarotska**, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

The aim of the study was to determine the state of vascular microcirculation in women with clinical manifestations of climacteric syndrome (CS) and to study the efficacy of using oral forms of L-arginine in its treatment.

Materials and methods. 62 patients aged 40–50 years were examined: 30 patients with clinical manifestations of CS and 32 patients without signs of CS. The severity of CS was assessed using the menopausal rating scale (MRS). The study of hormonal homeostasis consisted in determining the levels of estradiol, FSH, LH, TSH and prolactin. The evaluation of the state of the vessels of the microcirculatory bed was carried out with the help of a test with «reactive hyperemia» and laser doppler fluorometry (LDF) with occlusion test. All patients with signs of endothelial dysfunction were prescribed an oral form of L-arginine – Valargin in a dose of 1 tablet per day during 1 month, after which a repeated examination of the state of the vascular endothelium was carried out.

Results. When comparing the hormonal status, a decrease in the average level of estradiol and an increase in the average FSH indices in the main group were found in comparison with the control group. Based on the results of the test with «reactive hyperemia», a significantly higher level of pathological response to occlusion was revealed in comparison with the control group. In addition, a significant direct correlation was found between the level of estrogens and the index reflecting the activity of endotheliocytes. 1 month after Valargin application the degree of CS on the MRS scale decreased from $14,7 \pm 1,5$ to $8,6 \pm 1,3$ points.

Conclusion. In patients with clinical manifestations of CS endothelial dysfunction is more reliably detected. This requires additional testing and the use of preventive measures aimed at preventing cardiovascular pathology. The efficacy of oral forms of L-arginine in adequately high doses, in particular Valargin, in the treatment of endothelial dysfunction and the positive effect of this therapy in patients with CS is proved.

Keywords: climacteric syndrome, endothelial dysfunction, treatment, L-arginine, Valargin.