

Л.Б. Доломан, А.В. Коцюруба, Г.В. Косякова, О.В. Петренко, В.Ф. Сагач

Робота серця та функціональна активність ендотелію залежно від віку і статі людини

Благодаря комплексному изучению кардиогемодинамики и функциональной активности эндотелия у здоровых людей разного возраста нам удалось установить, что процесс старения сопровождается постепенным снижением функциональной активности эндотелия, которое приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и системного артериального давления и уменьшению сократительной активности миокарда. Такие возрастные изменения функции эндотелия могут быть вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность которых с возрастом значительно увеличивается. Анализ различий в функциональном состоянии эндотелия в зависимости от пола показал, что у мужчин уже с 40-летнего возраста начинается прогрессирующее снижение эндотелийзависимой вазодилаторной реакции, которое приводит к уменьшению вазодилаторного резерва с повышением периферического сосудистого сопротивления и системного артериального давления. Ухудшение сократительной функции сердца, которое у мужчин также начинается уже в 40-летнем возрасте, может обуславливаться изменением синтетической деятельности эндотелия, о чем свидетельствует уменьшение концентрации стабильных метаболитов NO в плазме крови. У женщин такое снижение функциональной активности эндотелия начинается на 10 лет позже и прогрессирует медленнее, чем у мужчин. Скорость ухудшения функционального состояния эндотелия у мужчин вдвое больше, чем у женщин. Это приводит к тому, что в пожилом возрасте у женщин эндотелий оказывается на 20 лет «моложе» эндотелия мужчин, чем может объясняться лучшее функционирование сердечно-сосудистой системы у женщин пожилого возраста. Следовательно, функциональная активность эндотелия может быть главным детерминирующим фактором, обуславливающим хорошо известные возрастные и половые различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и продолжительности жизни. Предупреждение ранних нарушений функции эндотелия может привести к нивелированию разницы между мужчинами и женщинами в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и продолжительности жизни, уменьшению общей заболеваемости с улучшением качества жизни людей пожилого возраста и к увеличению общей продолжительности жизни человека.

ВСТУП

Фундаментальні дослідження останніх років довели важливе значення ендотелію в діяльності серцево-судинної системи і дозволили сформувані багато принципово нових важливих концепцій у фізіології та патофізіології серця і судин. Було встановлено, що клітини ендотелію відіграють важливу роль майже в усіх аспектах нормальній життєдіяльності тварин і людини і

що з патологічними змінами структури та функції цих клітин пов'язана велика кількість серцево-судинних захворювань (атеросклероз, гіпертензія, реперфузійні пошкодження, ішемія тощо) [11–13, 19].

Відомо, що при старінні організму суттєво порушується як гетерометрична, так і гомеометрична регуляція скорочення судин. Внаслідок цього змінюються не тільки реакції серцево-судинної системи, її потенційні можливості та надійність функ-

© Л.Б. Доломан, А.В. Коцюруба, Г.В. Косякова, О.В. Петренко, В.Ф. Сагач

ціонування, але й базальний рівень її діяльності. Ці зміни настільки значні, що вони обмежують адаптаційні можливості всього організму і призводять до розвитку вікової патології [3, 14].

В експериментах на тваринах встановлено, що старіння організму та різні патологічні стани значною мірою супроводжуються зниженням вивільнення з ендотеліальних клітин монооксиду азоту (NO), який відіграє важливу роль у підтримці нормального артеріального тиску, і порушенням балансу між вазодилаторними та вазоконстрикторними факторами [9, 18, 23, 26, 28, 29]. Показано, що при старінні організму пригнічуються ендотелійзалежні вазодилаторні реакції та змінюються скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів при розтягуванні [7, 10, 12]. Крім того, з'явилися дані, що у людей з віком підвищується кількість циркулюючого у плазмі ендотеліну [6, 21, 25]. Таким чином, порушення синтетичної діяльності ендотелію з віком може розглядатись як фактор ризику розвитку атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, які дійсно найчастіше зустрічаються у людей похилого віку. Виходячи з цього, зрозуміло, що оцінка функціональної активності ендотелію могла б значно допомогти у ранній діагностиці атеросклерозу, який протягом багатьох років може розвиватися без виразних клінічних ознак і лише на пізніх стадіях проявляється у загрозливих для життя судинних захворюваннях. Тому вивчення змін синтетичної активності ендотелію на фоні добре відомих вікових зсувів насосної та скоротливої діяльності серця є актуальним.

Жінки молодого та середнього віку меншою мірою, ніж чоловіки наражаються на ризик розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним ускладнень. Враховуючи, що одним з найбільш ранніх проявів атеросклерозу є ендотеліальна дисфункція, ми вважали доцільним додатково визначити статеві різниці у функціонуванні ендотелію

у людей однієї вікової групи.

Існуючі прямі або інвазивні методи оцінки стану ендотелію не можуть широко застосовуватись у клінічній практиці, тому його функціональну активність клініцисти здебільшого намагаються оцінювати за ступенем відтворення ендотелійзалежних судинних реакцій на введення різних фармакологічних агентів.

Після встановлення, що у реалізації однієї з фундаментальних судинних реакцій – реактивної гіперемії – бере участь ендотелій [7, 8, 16, 22, 31], з'явилася можливість неінвазивної оцінки функціональної активності ендотелію за ступенем збільшення кровотоку після його тимчасового припинення.

Метою нашого дослідження було вивчення змін серцевої діяльності та функціонального стану ендотелію, які відбуваються у здорових людей зі збільшенням віку. Крім того, ми намагалися визначити статеві відмінності функціонування ендотелію у здорових людей однієї вікової групи.

МЕТОДИКА

При вивченні ендотелійзалежної вазодилатації у відносно здорових людей нами було обстежено 105 чоловіків і 84 жінки віком від 20 до 80 років. У всіх обстежених були відсутні ознаки гіперхолестеринемії, діабету, гіпертензії, вони не палили і не мали в анамнезі серцево-судинних захворювань.

Для визначення основних показників кардіогемодинаміки та функціонального стану ендотелію використовували метод тетраполярної імпедансної реоплетизмографії із застосуванням реоплетизмографа РПГ2-02. Визначали та розраховували такі показники кардіогемодинаміки: частота серцевих скорочень, ударний і хвилинний об'єм крові, індекси скоротливості міокарда – індекс скоротливості та індекс прискорення [1], загальний периферичний опір. Аускультативно вимірювали рівень арте-

ріального тиску – систолічного (АТс) і діастолічного (АТд). Для нівелювання похибки внаслідок різної статури людей додатково розраховували серцевий індекс і питомий периферичний опір – показники, нормовані з урахуванням росту і маси тіла людини.

Реактивну гіперемію відтворювали зняттям оклюзії судин верхньої третини плеча, створеної за допомогою пневматичної манжети, яку наповнювали повітрям під тиском, що на 20–30 мм рт.ст., перевищував рівень АТс у кожній обстежуваній людини. Оклюзія тривала 30 с – це оптимальний час, котрий забезпечує достатню виразність реактивної гіперемії, зумовлену переважною дією метаболічних факторів [2] і ще не спричинює виникнення суттєвих пошкоджень в ішемізованих тканинах. Реєстрацію кровотоку в передпліччі при відтворенні реактивної гіперемії здійснювали безперервно аж до повного його повернення до початкових значень. Для характеристики реакції розраховували відносне збільшення кровотоку на піку реактивної гіперемії.

Концентрацію основних продуктів метаболічного розпаду NO нітриту (NO_2^-) та нітрату (NO_3^-) у сироватці крові людей визначали за допомогою реактиву Гріса спектрофотометричним методом Гріна [20, 30] у власній модифікації [4].

Для статистичного аналізу результатів дослідження застосовували методи кореляційного аналізу та варіаційної статистики з визначенням коефіцієнта кореляції (r), середнього арифметичного та його стандартної похибки ($M \pm m$), а також критерію t Стьюдента. Статистичний аналіз проводили із застосуванням стандартної програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, з віком у здорових людей відбуваються досить значні зміни

центральної гемодинаміки та скоротливої активності міокарда. Так, уже в групі здорових людей віком від 40 до 49 років порівняно з показниками людей віком від 20 до 29 років спостерігається достовірне збільшення як АТс, так і АТд, загального та питомого периферичного судинного опору, зменшення показників, що характеризують скорочувальну функцію міокарда. В групі людей віком від 60 до 69 років до зазначених вище зсувів приєднується зменшення частоти серцевих скорочень, хвилинного об'єму крові та серцевого індексу. Деяке пригнічення насосної функції серця у цьому віці зумовлено уповільненням серцевого ритму, тому що, незважаючи на зниження скорочувальної активності міокарда, ударний об'єм крові достовірно не зменшується. Декомпенсація порушень скоротливості міокарда відбувається у віці від 70 до 79 років, коли до вищезазначених змін приєднується достовірне зниження ударного об'єму крові. Таким чином, з віком у здорових людей відбувається поступове пригнічення насосної та скорочувальної функції міокарда, причому скорочувальна активність серцевого м'яза починає зазнавати змін у більш ранньому віці.

При вивченні за допомогою реактивної гіперемії ендотелійзалежної вазодилатації у здорових людей різного віку нами було виявлено її поступове зменшення (у відсотках) зі збільшенням віку (загалом для чоловіків та жінок):

20–29 років (n = 38)	30–39 років (n = 34)	40–49 років (n = 35)	50–59 років (n = 30)	60–69 років (n = 28)	70–79 років (n = 24)
56,0±3,8	51,5±4,1	44,4±2,2	40,1±5,9	36,2±3,2	30,8±2,8

Аналіз отриманих результатів за допомогою методу лінійної регресії з розрахунком коефіцієнта кореляції продемонстрував наявність виразної зворотної залежності судинної реактивності від віку здорових людей ($r = 0,88$; $P < 0,001$) (рис. 1, а).

Таблиця 1. Стан гемодинаміки та скорочувальної активності міокарда у здорових людей різного віку (M ± m)

Показник	20–29 років (n = 38)	30–39 років (n = 34)	40–49 років (n = 35)	50–59 років (n = 30)	60–69 років (n = 28)	70–79 років (n = 24)
Артеріальний тиск мм рт.ст.						
систолічний	119,2±2,4	123,3±3,5	127,5±3,1*	134,2±2,4***	143,3±2,8***	148,3±3,4***
діастолічний	72,5±2,1	77,5±3,1	81,1±2,3**	82,5±3,2***	84,2±2,8***	87,5±2,2***
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	71,2±2,8	72,4±2,9	70,9±3,1	66,2±2,9	64,9±2,1*	62,2±2,2*
Ударний об'єм крові, мл	74,8±4,2	69,6±3,5	65,3±3,9	64,8±2,9	66,5±3,1	61,4±2,3*
Хвилинний об'єм крові, л/хв	5,38±0,31	4,94±0,46	4,61±0,68	4,28±0,74	4,23±0,24**	3,79±0,21***
Серцевий індекс, л/хв · м ²	3,20±0,17	3,02±0,22	2,79±0,19	2,78±0,25	2,66±0,16*	2,49±0,11**
Індекс скоротливості, с ⁻¹	36,8±1,3	35,7±1,6	30,0±2,1**	24,3±3,3***	22,4±2,1***	20,4±1,8***
Індекс прискорення, с ⁻²	1,95±0,09	1,81±0,07	1,61±0,07**	1,47±0,10***	1,40±0,09***	1,23±0,11***
Загальний периферичний опір, мН · с · м ⁻⁷	1323±62	1479±72	1702±81***	1931±78***	1999±84***	2312±98***
Питомий периферичний опір, ум.од.	29,9±2,1	30,73±1,8	35,36±1,3*	36,07±1,9*	39,05±3,1*	43,2±2,8***

* P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001 порівняно з показниками в групі людей віком 20–29 років.

Якщо порівняти початок розвитку порушень функціонального стану ендотелію з початком пригнічення серцевої діяльності, то виявляється, що вони збігаються і приходяться на вік 40–49 років. Кореляційний аналіз отриманих результатів показав, що функціональний стан ендотелію найтісніше взаємозв'язаний із загальним периферичним опором ($r = 0,99$). Таким чином, у здорових людей, починаючи з 40-річного віку, вже відбувається зменшення функціональної активності ендотелію, яке зумовлює поступове збільшення периферичного судинного опору і системного артеріального тиску. На

фоні пригнічення скоротливої діяльності міокарда, яке також починається в цьому віці і може викликатися зниженням синтезу оксиду азоту, який зумовлює ефективність реалізації гетерометричної регуляції скоротливої функції міокарда [27], такі розлади судинної реактивності призводять до порушення насосної функції серця, яке ми спостерігали у літніх людей.

Отже, серед вікових детермінуючих факторів, які спричиняють розвиток серцево-судинних захворювань у старості, можна виділити функціональний стан ендотелію, загальний периферичний судинний опір і скоротливість міокарда.

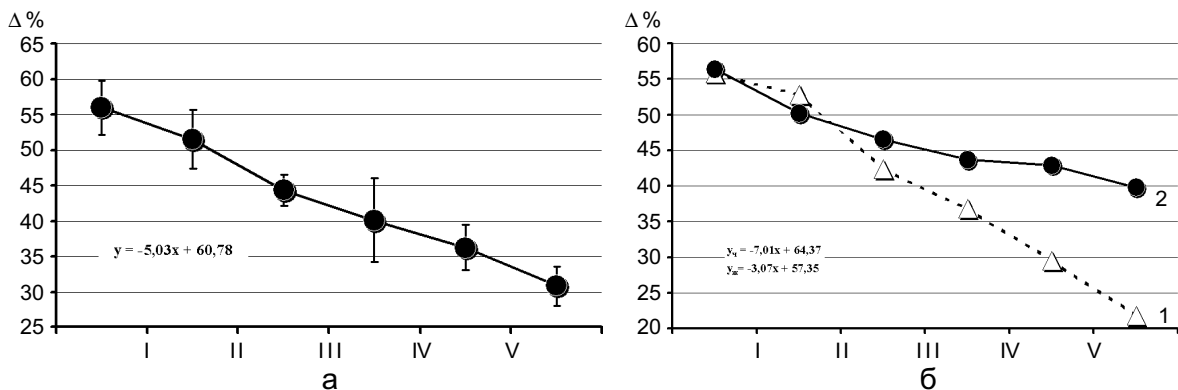


Рис. 1. Зміни реактивної гіперемії з віком у чоловіків і жінок загалом (а) і окремо (б): I – 20–29 років, II – 30–39 років, III – 40–49 років, IV – 60–69 років, V – 70–79 років; 1 – чоловіки, 2 – жінки

З літературних даних, а також з практичного клінічного досвіду добре відомо про існування статевих відмінностей у поширеності серцево-судинних захворювань і загальній тривалості життя, зумовлених певними розбіжностями у діяльності серцево-судинної системи. Дійсно, при детальному аналізі основних показників кардіогемодинаміки у чоловіків і жінок різного віку (табл. 2) виявилось, що у чоловіків раніше, ніж у жінок виникають вікові зміни діяльності серцево-судинної системи. Так, уже після 40 років у чоловіків достовірно підвищується АТс і АТд, загальний та питомий периферичний судинний опір, погіршується скоротлива функція міокарда. У цій віковій групі основні показники серцево-судинної діяльності достовірно не відрізняються від значень у жінок віком 20–29 років. Отримані вірогідні розбіжності для хвилинного об'єму крові та загального периферичного опору були зумовлені певною різницею у статурі жінок різних вікових груп. Після нормування цих показників за площею поверхня тіла (розрахунок серцевого індексу та питомого периферичного опору), ця різниця зникла, і показники вже не відрізнялися. Цим самим пояснюються і розбіжності між чоловіками і жінками одного віку за такими показниками, як ударний і хвилинний об'єм крові. Розрахунок серцевого індексу показав, що суттєвої різниці у насосній діяльності серця між чоловіками і жінками цієї вікової групи немає. Достовірне збільшення системного артеріального тиску та периферичного судинного опору у жінок відбувається після 50 років, тобто на 10 років пізніше, ніж у чоловіків. У цьому самому віці у жінок разом зі зниженням скоротувальної активності серця спостерігається уповільнення серцевого ритму, що можна розглядати як певну компенсацію у відповідь на деяке напруження діяльності серцево-судинної системи. У чоловіків цієї вікової групи такого зменшення частоти

серцевих скорочень не відбувається, хоча так само, як у жінок, пригнічується скоротлива активність міокарда і збільшуються артеріальний тиск та периферичний судинний опір.

У групі чоловіків віком від 60 до 69 років спостерігається прогресування вказаних вище змін. У жінок цього віку до зазначених зсувів приєднується зменшення серцевого індексу, зумовлене зниженням частоти серцевих скорочень. Таке уповільнення серцевого ритму із істотним зниженням насосної функції серця у чоловіків з'являється лише після 70 років життя. Тобто серце у чоловіків довше ніж у жінок функціонує у напруженому режимі, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Якщо простежити кардіогемодинамічні зсуви у чоловіків і жінок різного віку, то можна зробити висновок, що погіршення діяльності серцево-судинної системи у чоловіків з'являється раніше і прогресує швидше, ніж у жінок. Цим можуть пояснюватися добре відомі статеві відмінності у поширеності серцево-судинних захворювань і тривалості життя.

Причини такої «дискримінації» чоловіків з'ясувалися після порівняння функціональної активності ендотелію у чоловіків і жінок однієї вікової групи. У всіх людей віком до 40 років вазодилатація внаслідок збільшення потоку крові була нормальною (табл. 3). Прогресуюче зниження ендотеліозалежної вазодилаторної реакції у відповідь на короткочасну оклюзію у чоловіків відмічалось, починаючи з 40-річного віку і становило в середньому 1,22 % на рік. У жінок таке зниження починалося з 50-річного віку і було менш прогресуючим, становлячи тільки 0,6 % на рік (див. рис. 1,б). Виразна достовірність розбіжностей у функціональному стані ендотелію між чоловіками та жінками спостерігається в групі осіб віком від 60 до 69 років: у жінок цієї вікової групи ендотелій функціонує так само, як у 40-річ-

Таблиця 2. Стан гемодинаміки та скорочувальної активності міокарда у здорових чоловіків і жінок різного віку (M ± m)

Показник	20–29 років		30–39 років		40–49 років		50–59 років		60–69 років		70–79 років	
	чоловіки (n = 20)	жінки (n = 18)	чоловіки (n = 18)	жінки (n = 16)	чоловіки (n = 18)	жінки (n = 17)	чоловіки (n = 15)	жінки (n = 15)	чоловіки (n = 12)	жінки (n = 16)	чоловіки (n = 11)	жінки (n = 13)
Артеріальний тиск, мм·с·м ⁻⁷												
систолический	123,3±2,2	115,1±3,5	128,4±3,9	118,4±4,1	130,2±2,4*	125,4±3,9	135,7±3,1*	131,6±4,2*	144,3±2,7*	141,7±3,2*	150,2±3,5*	146,6±3,4*
діастолічний	75,2±2,2	70,3±2,6	78,4±1,9	76,7±2,4	81,6±1,9*	78,4±3,1	83,2±1,8*	81,6±2,2*	85,2±2,7*	83,4±2,3*	88,4±1,9*	86,3±2,2*
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	71,6±2,7	73,6±2,5	70,0±2,4	72,3±2,8	71,7±2,6	70,1±2,9	66,7±2,4	65,6±3,1*	64,7±2,6	63,5±2,1*	61,7±2,7*	62,3±2,2*
Ударний об'єм крові, мл	81,9±4,8	67,7±3,9†	77,7±2,9	61,5±3,3**	72,1±4,1	58,4±4,5**	72,4±3,3	57,2±3,9**	74,7±2,8	58,4±3,5**	70,4±4,1	52,4±3,3**, **
Хвилинний об'єм крові, л/хв	5,82±0,24	4,94±0,28†	5,44±0,31	4,43±0,25**	5,12±0,32	4,09±0,28**, **	4,85±0,20*	3,72±0,31**, **	4,78±0,37*	3,68±0,20**, **	4,34±0,26*	3,25±0,21**, **
Серцевий індекс, л/хв·м ⁻²	3,22±0,18	3,18±0,15	3,10±0,16	2,94±0,21	2,82±0,14	2,76±0,19	2,72±0,20	2,84±0,17	2,70±0,21	2,62±0,18*	2,58±0,19*	2,40±0,11*
Індекс скоротливості, с ⁻¹	36,3±2,3	37,4±2,6	34,5±2,7	36,9±2,9	28,9±2,4*	31,2±2,6	23,4±2,5*	25,2±2,4*	21,4±2,9*	23,5±2,8*	19,3±2,5*	21,6±2,6*
Індекс прискорення, с ⁻²	1,92±0,07	1,98±0,08	1,87±0,07	1,75±0,09	1,68±0,07*	1,54±0,08*	1,44±0,09*	1,51±0,09*	1,38±0,07*	1,42±0,09*	1,21±0,08*	1,26±0,10*
Загальний периферичний опір, мм·с·м ⁻⁷	1271±74	1376±72	1402±68	1557±78	1527±64*	1873±69**, **	1677±72*	2185±81**, **	1744±74*	2255±68**, **	2015±63*	2610±68**, **
Питомий периферичний опір, ум.од.	28,41,8	27,4±2,1	30,5±2,3	31,1±2,6	34,7±1,7*	33,9±2,8	37,3±2,3*	34,3±2,5*	38,8±1,8*	39,4±2,2*	42,1±2,7*	44,2±2,6*

* статистично вірогідна розбіжність порівняно з чоловіками чи жінками 20–29 років; ** статистично вірогідна розбіжність між чоловіками та жінками в одній віковій групі.

Таблиця 3. Функціональна активність ендотелію у чоловіків і жінок різного віку (M ± m)

Показник	20–29 років (n=20/18)	30–39 років (n=18/16)	40–49 років (n=18/17)	50–59 років (n=15/15)	60–69 років (n=12/16)	70–79 років (n=11/13)
Реактивна гіперемія, %						
чоловіки	55,8±3,8	52,8±4,7	42,3±3,8*	36,8±4,7*	29,5±4,2*	21,8±3,6*
жінки	56,4±3,6	50,2±4,8	46,5±4,2	43,7±4,9*	42,9±3,8**, **	39,8±3,8**, **
Вміст NO ₂ ⁻ у сироватці крові, пмоль/мг білка						
чоловіки	33,44±5,18	27,5±4,69	18,27±2,16*	12,33±2,48*	11,24±1,85*	11,01±1,32*
жінки	53,42±6,27**	40,11±3,47**	28,13±3,51**, **	15,24±2,72*	13,33±2,09*	12,34±2,84*
Вміст NO ₃ ⁻ у сироватці крові, нмоль/мг білка:						
чоловіки	10,39±1,73	9,45±2,01	7,36±1,58	5,07±1,23*	3,69±0,73*	2,84±0,52*
жінки	21,05±3,19**	18,94±1,94**	13,42±2,32†	6,23±1,55*	5,11±1,07*	4,09±0,78*

* статистично вірогідна розбіжність порівняно з чоловіками чи жінками 20–29 років;

** статистично вірогідна розбіжність між чоловіками та жінками в одній віковій групі.

них чоловіків. У більш пізньому віці ця різниця зберігається з таким самим часовим випередженням погіршення діяльності ендотелію у чоловіків (рис. 2). Тобто можна сказати, що у жінок похилого віку ендотелій на 20 років «молодший» від ендотелію чоловіків. Така невідповідність функціонального стану ендотелію добре пояснює статеві відмінності у діяльності серцево-судинної системи. У чоловіків після 40 років підвищення периферичного судинного опору та зростання системного артеріального тиску повністю збігається за часом з пригніченням функціональної активності ендотелію, зумовленим, мабуть, зниженням синтезу та/або вивільнення NO. На це вказують також результати визначення концентрації стабільних метаболітів NO (NO_2^- та NO_3^-) у сироватці крові чоловіків і жінок різного віку (див. табл. 3). Динаміка зниження з віком концентрації метаболітів NO у чоловіків і жінок майже не відрізняється від розглянутих вище порушень судинної реактивності, але надзвичайно цікавими, на наш погляд, виявилися статеві розбіжності у вмісті NO_2^- і NO_3^- вже у молодому віці, які після 50 років зникали. Цілком можливо, що у жінок уже на генетичному рівні закладений більший життєвий резерв, зумовлений необхідністю виконання основної біологічної ролі – народження та виховання дітей. Наприклад, у новонароджених самиць щурів спостерігається більша толерантність до ішемічно-реперфузійного ураження серця і краще відновлення насосної та скорочувальної функції, ніж у щурят-самців [15].

Висока кореляція між віковими змінами судинної реактивності та вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові чоловіків і жінок ($r = 0,933 - 0,989$; табл. 4) дають нам підстави вважати доцільним застосування реактивної гіперемії для неінвазивної оцінки функціонального стану ендотелію, зокрема його синтетичної вазодилаторної активності.

Таким чином, одним з основних детермінуючих факторів, які зумовлюють різницю у поширеності серцево-судинних захворювань і тривалості життя між чоловіками та жінками, може бути функціональний стан ендотелію, порушення якого призводить до збільшення загального периферичного судинного опору та пригнічення скоротливості міокарда.

Вивчення причин відмінності у діяльності серцево-судинної системи людей різного віку і статі окрім важливого теоретичного значення може дозволити окреслити нові практичні шляхи у напрямку оптимізації діяльності серця, що призведе до зменшення захворюваності та збільшення тривалості життя. Такий підхід спрямований на визначення природних механізмів стабілізації життєздатності організму людини з метою їх використання для профілактики вікової патології. Завдяки комплексному вивченню кардіогемодинаміки та функціональної активності ендотелію у чоловіків і жінок різного віку нам удалося встановити, що процес старіння здорових людей супроводжується поступовим зниженням функціональної активності ендотелію, зокрема зменшенням синтезу та/або вивільнення NO, що призво-

Таблиця 4. Кореляція між віком, судинною реактивністю та вмістом стабільних метаболітів NO у сироватці крові у чоловіків і жінок

Чоловіки	Реактивна гіперемія	NO_2^-	NO_3^-	Вік	Жінки	Реактивна гіперемія	NO_2^-	NO_3^-	Вік
Реактивна гіперемія	1				Реактивна гіперемія	1			
NO_2^-	0,933	1			NO_2^-	0,980	1		
NO_3^-	0,989	0,962	1		NO_3^-	0,951	0,981	1	
Вік	-0,994	-0,940	-0,990	1	Вік	-0,967	-0,950	-0,964	1

дить до підвищення периферичного судинного опору та системного артеріального тиску і зменшення скоротливої активності міокарда. Такі вікові зсуви функції ендотелію можуть бути залученими до патогенезу серцево-судинних захворювань, поширеність яких з віком значно збільшується.

Аналіз функціонального стану ендотелію залежно від статі людини показав, що у чоловіків уже з 40-річного віку починається прогресуюче зниження ендотелійзалежної вазодилататорної реакції, яке призводить до зменшення вазодилататорного резерву зі збільшенням периферичного судинного опору і, таким чином, системного артеріального тиску. Погіршення скоротливої функції серця, яке теж починається у чоловіків у цьому віці, також може спричинюватися зміною синтетичної діяльності ендотелію коронарних судин. У жінок таке зменшення функціональної активності ендотелію починалося на 10 років пізніше і було менш прогресуючим, ніж у чоловіків. Швидкість погіршення функціонального стану ендотелію у чоловіків була вдвічі більшою, ніж у жінок. Це призводило до того, що у похилому віці у жінок ендотелій

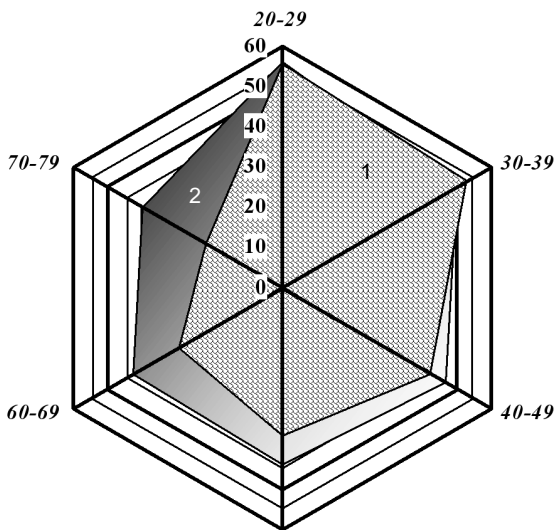


Рис. 2. Статеві відмінності у функціонуванні ендотелію в різному віці: 1 – чоловіки, 2 – жінки

був на 20 років «молодшим», ніж ендотелій чоловіків, що зумовлювало краще функціонування серцево-судинної системи у жінок похилого віку.

Таким чином, процес старіння людини супроводжується прогресуючим зниженням функціональної активності ендотелію, причому у чоловіків воно починається раніше і розвивається швидше, ніж у жінок. Таке порушення функції ендотелію може бути залученим до патогенезу серцево-судинних захворювань у людей похилого віку. Отже, функціональна активність ендотелію може бути одним з основних детермінуючих факторів, який зумовлює добре відомі вікові та статеві розбіжності у поширеності серцево-судинних захворювань і тривалості життя.

Результати цього дослідження дозволяють визначити принципово нові шляхи профілактики вікової серцево-судинної патології. Вивченню можливості застосування з цією метою фармакологічних речовин, які впливають на функціональний стан ендотелію, присвячено багато експериментальних досліджень, які проводяться у багатьох країнах світу [17, 24]. Цілком можливо, що профілактичне застосування таких препаратів чоловіками, починаючи з 40-річного віку, а жінками, починаючи з 50-річного віку, призведе до нівелювання різниці між чоловіками та жінками у поширеності серцево-судинних захворювань та тривалості життя, зменшення загальної захворюваності з покращенням якості життя людей похилого віку і до збільшення загальної тривалості життя людини.

ВИСНОВКИ

1. Ендотелійзалежна вазодилататорна реакція у здорових людей зменшується зі збільшенням віку, що супроводжується виразними віковими зсувами у діяльності серцево-судинної системи.

2. Погіршення функціонального стану ендотелію та діяльності серцево-судинної системи у чоловіків з'являється раніше і прогресує швидше, ніж у жінок.

3. Функціональна активність ендотелію може бути одним з основних детермінуючих факторів, які зумовлюють вікові та статеві розбіжності у поширеності серцево-судинних захворювань та тривалості життя.

4. Розроблений метод неінвазивної оцінки функціонального стану ендотелію за ступенем реалізації реактивної гіперемії може успішно застосовуватися для ранньої діагностики судинної патології.

L.B. Doloman, A.V. Kotsuruba, G.V. Kosyakova, O.V. Petrenko, V.F. Sagach

HEART AND ENDOTHELIUM FUNCTIONING DEPENDING ON HUMAN'S AGE AND SEX

The complex study of cardio-hemodynamics and functional activity of the endothelium in healthy persons of different age allowed us to establish that aging accompanied with a gradual worsening in the endothelium functioning with resulting increase in peripheral vascular resistance and blood pressure as well as decrease in the myocardial contractile activity. Such age shifts might be involved in pathogenesis of cardiovascular diseases, which prevalence is highly rises with increased age. Analysis of sex difference in the endothelium functioning showed a progressing lowering of the endothelium-dependent vasodilatory reaction to begin in the men as early as after 40 years of age. This leads to the decrease in the vasodilatory reserve with increase in peripheral vascular resistance and blood pressure. Worsening in the myocardial contractility in 40-year men can be also stipulated by changing in the endothelium synthetic activity that was evidenced by decrease in plasma levels of NO stable metabolites. In the women, such a lowering of the endothelium functional activity begins 10 years later and progresses more slowly compared to the men. The rate of worsening in the endothelium functioning in the men is twice of that in the women. Therefore, the elderly women have the endothelium to be 20 years «younger» than that in the elderly men, and perhaps namely this explains the better functioning of the cardiovascular system in the elderly women. So, a functional activity of the endothelium can be a main age and sex determinant, which stipulates well-known age and sex differences in prevalence of cardiovascular diseases and life expectancy. Prevention of the endothelium function disturbances might lead to the alignment of the differences between men and women in prevalence of cardiovascular diseases and life expectancy, decrease in general morbidity with improvement of life quality in elderly.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology NASU, Kiev, Ukraine
A.V. Palladin Institute of Biochemistry NASU, Kiev, Ukraine*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гуревич М.И., Доломан Л.Б., Дмитриева А.В. Оценка сократимости миокарда с помощью метода трансгортальной импедансной реоплетизмографии // Физиол. журн. – 1988. – **34**, №4. – С.3–8.
2. Конради Г.П., Левтов В.А. Зависимость реактивной гиперемии в скелетных мышцах от длительности прекращения кровотока // Физиол. журн. СССР. – 1970. – **56**, №3. – С.366–373.
3. Коркушко О.В. Гемодинамика и возраст // Физиология человека. – 1976. – **2**, №4. – С.633–638.
4. Коцюрuba А.В., Семикопна Т.В., Вікторов О.П. та ін. Декларацийний патент на винахід 31600 А. 15.12.2000. – Бюл. №7–11. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині.
5. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Физиол. журн. – 1997. – **43**, №1–2. – С. 3–18.
6. Сагач В.Ф. Ендотелін та серцево-судинна система // Там само. – 1998. – **44**, №1–2. – С.103–111.
7. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н. Роль ендотелію в розвитку реактивної гіперемії // Бюл. експерим. біології і медицини. – 1989. – **108**, №10. – С.421–423.
8. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Коваленко Т.Н. Участие гуморальных факторов, выделяемых эндотелием, в развитии реактивной гиперемии // Физиол. журн. СССР. – 1991. – **77**. – С.20–27.
9. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція // Журн. АМН України. – 1997. – **3**, №2. – С. 251–254.
10. Ткаченко М.М. Роль ендотелію в скорочувальних реакціях судинних гладеньких м'язів гіпертензивних шурів // Физиол. журн. – 1997. – **43**, №5–6. – С.89–95.
11. Ткаченко М.М. Скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів за умов гіперхолестеринемії та змін функціональної активності ендотелію // Там само. – 1997. – **43**, №1–2. – С. 57–63.
12. Фролькіс В.В., Базилюк О.В., Сыкало И.В. Роль ендотелію в вірастных изменениях реакций сосудов к действию физиологически активных веществ и гипоксии // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – **3**, №2. – С. 83–90.
13. Фролькіс В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная патология сердечно-сосудистой системы. – К.: Наук. думка, 1994. – 248 с.
14. Фролькіс В.В., Безруков В.В., Шевчук В.Г. Кровообращение и старение. – Л.: Наука, 1984. – 215 с.
15. Avkiran M, Hearse DJ. Sex differences in the tolerance of immature rat myocardium to global ischemia // Basic. Res. Cardiol. – 1988. – **83**(6); Nov-Dec. – P.618–625.
16. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – **8828**. – P.1111–1115.

17. Corman B., Duriez M., Poitevin P. et al. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – **95**, №3. – P.1301–1306.
18. Corvol A-G.F., Soubrier F. L'endothelium, site de production et de metabolisme des peptides vasoactifs // Med. Sci. – 1993. – **9**, №10. – P.1050–1060.
19. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // Arzneimittelforschung. – 1994. – **44**, №3A. – P.402–407.
20. Green L.C., David A.W., Glogovski J. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – **126**, №1. – P.131–138.
21. Koda T., Takata Y., Kobayashi K. et al. Age and hypertension promote endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the rat // Hypertension. – 1989. – **14**. – P.542–548.
22. Kostik M., Schrader J. Role of nitric oxide in reactive hyperemia // Circulat. Res. – 1992. – **70**. – P.208–212.
23. Luscher T., Tanner F., Tschudi M., Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease // Annu. Rev. Med.: Select. top. clin. sci. – 1993. – **44**. – P.395–418.
24. Maxwell A.J., Cooke J.P. Cardiovascular effects of L-arginine // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – **7**, №1. – P. 63–70.
25. Miyauchi T., Yanagisawa M., Suzuki N. et al. Venous plasma concentrations of endothelin in normal and hypertensive subjects // Circulation. – 1989. – **80** (suppl. II). – P.2280.
26. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – **43**. – P.109–142.
27. Prendergast V.D., Sagach V.F., Shan A.M. Basal release of nitric oxide augments the Frank-Starling response in the isolated heart // Circulation. – 1997. – **96**. – P.1320–1329.
28. Rees D.D., Palmer R.M., Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1989. – **86**. – P.3375–3378.
29. Safran D. Le monoxyde d'azote et le systeme vasculaire // RBM: Rev. Eur. Techfol. biomed. – 1993. – **15**, №3. – P.124–127.
30. Schmidt H.H.W. Determination of NO via measurement of nitrite and nitrate in culture media // Biochemica. – 1995. – **2**. – P. 22–34.
31. Yamable H., Okumura K., Ishizaka H. et al. Role of endothelium derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia // Amer. J. Physiol. – 1992. – **263**. – P.H8–H14.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;
Ин-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 27.10.2003*