



# Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0003

© Е. А. Улубиева<sup>1</sup>, А. Г. Автандилов<sup>1</sup>, Т. Г. Боровая<sup>2</sup>, И. Н. Тотров<sup>3</sup>, А. А. Пухаева<sup>1</sup>, А. А. Медоева<sup>3</sup>, З. С. Джикаева<sup>3</sup>, И. В. Антониади<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБЩУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ

Для цитирования: Улубиева ЕА, Автандилов АГ, Боровая ТГ, Тотров ИН, Пухаева АА, Медоева АА, Джикаева ЗС, Антониади ИВ. Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 19-28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0003

## Абстракт

**Цель.** Выявить влияние магния оротата на морфофункциональное состояние сосудистой стенки у здоровых курящих и некурящих женщин, находящихся в постменопаузе.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 75 практически здоровых женщин (средний возраст  $51,4 \pm 4,3$  лет), находящихся в постменопаузе около 2,5 лет, из которых 40 женщин курили (1 группа), 35 – не курили (2 группа). Включенные в исследование женщины в течение 12 недель получали магния оротат в суточной дозе 2 г. Исходно и после проведенного 12-недельного курса лечения магния оротатом всем участницам данного исследования провели ультразвуковую доплерографию сонных и плечевых артерий с определением показателей кровотока, толщины комплекса интима-медиа, эндотелийзависимой вазодилатации, а также одновременный мониторинг показателей кровотока осциллометрическим методом.

**Результаты.** Исследование показало положительное влияние магния оротата на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин в постменопаузе, которое проявилось улучшением эндотелиальной функции, уменьшением толщины комплекса интима-медиа, скорости пульсовой волны, индексов ригидности, общего периферического сопротивления сосудов, повышением податливости плечевой артерии, с более выраженными положительными сдвигами в группе некурящих женщин.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности магния оротата в замедлении развития морфофункциональных изменений, улучшении функции эндотелия и сохранении эластичности артерий у женщин в постменопаузе.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, курение, сердечно-сосудистые заболевания, магния оротат, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

**The influence of magnesium orotate on the morphological and functional state of arteries in smoking and non-smoking postmenopausal women**

E. A. Ulubieva<sup>1</sup>, A. G. Avtandilov<sup>1</sup>, T. G. Borovaya<sup>2</sup>, I. N. Totrov<sup>3</sup>, A. A. Puhaeva<sup>1</sup>, A. A. Medoeva<sup>3</sup>, Z. S. Djikaeva<sup>3</sup>, I. V. Antoniadis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National research center of epidemiology and microbiology of a name of the honorary academician N. F. Gamalei of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> North Ossetian state medical academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladikavkaz, Russia

## Abstract

**The aim.** *To reveal the effect of magnesium orotate on the morphofunctional state of the vascular wall in healthy smokers and non-smokers in postmenopausal women.*

**Materials and methods.** *The study included 75 women of practically healthy women, (average age  $51.4 \pm 4.3$  years), who are in postmenopause about 2.5 years. The women who were included in the study were divided into 2 groups (1 group consisted of 40 women smokers, group 2 – 35 non-smokers), received magnesium orotate for 12 weeks at a daily dose of 2 g. Initial and after a 12-week course of treatment with magnesium. All participants of the study conducted orotomized ultrasound Doppler sonography of the carotid and brachial arteries with the determination of blood flow indicators, intima-media complex thickness, endothelium-dependent vasodilation, as well as simultaneous monitoring of oscillometric blood flow indicators method.*

**Results.** *The study showed a positive effect of magnesium orotate on the morphofunctional state of arterial walls in postmenopausal women, which was manifested by improved endothelial function, decreased intima-media complex thickness, pulse wave velocity, rigidity indices, general peripheral vascular resistance, increased brachial artery compliance, with more pronounced positive shifts in the group of non-smoking women.*

**Conclusion.** *The results of the study indicate the effectiveness of magnesium orotate in slowing the development of morphofunctional changes, improving endothelial function and maintaining the elasticity of the arteries in postmenopausal women.*

**Keywords:** *women, postmenopause, smoking, cardiovascular diseases, magnesium orotate, endothelium-dependent vasodilation, endothelial dysfunction.*

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания и их осложнения являются основной причиной смерти среди женщин постменопаузального периода. По данным статистических исследований, риск развития ИБС у женщин в постменопаузе в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста с сохраненной функцией яичников [1, 2]. По данным исследования Framingham Heart Study, частота острых коронарных событий у женщин в постменопаузе увеличивается в 12 раз по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [3].

Хорошо известно, что курение является основным фактором риска, увеличивающим количество сосудистых катастроф, ускоряет повреждение сосудистой стенки, приводит к ее быстрому старению, а также приближает наступление менопаузы [4, 5, 6]. Показано, что почти половина случаев внезапной коронарной смерти у женщин связана с курением [7, 8].

Курение способствует развитию окислительного оксидативного стресса, увеличению содержания в крови окисленных липопротеидов низкой плотности, синтеза провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гомоцистеина, нарушению функции эндотелия [9, 10].

При этом именно целостность и физиологическая функция эндотелия сосудов являются основой здоровья сердечно-сосудистой системы (ССС),

а его дисфункция – ранним признаком и независимым предиктором формирования атеросклероза [11, 12]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) всегда предшествует нарушению функционирования любого сосуда и выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки, что делает возможным выявление ее ранних форм и требует проведения активных профилактических мер в отношении имеющихся факторов риска [13].

До сегодняшнего дня обсуждается вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия с помощью лекарственных препаратов различных групп, оказывающих положительное влияние на его функциональное состояние. В частности, в целом ряде исследований доказано положительное влияние антагонистов кальция, проявляющееся улучшением эндотелиальной функции и уменьшением сосудистой жесткости, препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), В-адреноблокаторов, статинов, некоторых сахароснижающих препаратов, например метформина. Однако в проведенных исследованиях эти препараты чаще применялись на фоне имеющихся атеросклеротических изменений сосудов [14–17].

Перспективным направлением, на наш взгляд, является возможность медикаментозной коррекции ЭД с помощью коферментов – нелекарственных препаратов, которые участвуют в метаболизме



оболочек сосудистой стенки и эндотелия в том числе. В связи с этим было выбран магния оротат, положительное влияние которого на ССС подтверждено многочисленными исследованиями [18–21]. Так, результаты исследований ARIC показали, что гипомagneмия является предиктором внезапной смерти, сопровождается развитием ИБС. Было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти [22, 23]. Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД ЮНЕСКО (база данных Института микроэлементов), показало, что при снижении уровня магния в плазме крови менее 0,70 ммоль/л риск развития ССЗ достоверно возрастает в 2–5 раз [24]. Опубликованные в 2014 году результаты исследования, выполненного в рамках Framingham Heart Study, показали обратную взаимосвязь между уровнем магния в организме и кальцификацией коронарных артерий и абдоминальной аорты, более выраженную у женщин [25].

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилось изучение влияния магния оротата на морфофункциональное состояние сосудистой стенки у курящих и некурящих практически здоровых женщин, находящихся в постменопаузе.

## Материалы и методы

В исследование были включены 75 женщин, признанных по данным амбулаторных карт и динамике ежегодных диспансерных осмотров практически здоровыми, в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст  $51,4 \pm 4,3$  лет), находящихся в постменопаузе около 2,5 лет. Участницы исследования были разделены на 2 группы: 1 группу составили 40 курящих женщин, 2 группу – 35 некурящих. Всем женщинам, участвующим в исследовании, в течение 12 недель был назначен курс лечения магния оротатом в суточной дозе 2 г (2 таб. по 500 мг 2 раза в день до еды). Других лекарственных препаратов в течение указанного периода исследуемые женщины не получали. Полный курс лечения прошли все участницы исследования, побочных явлений отмечено не было.

**Критерии включения.** В исследование включили практически здоровых курящих и некурящих женщин одной возрастной группы (40–59 лет), находящихся в постменопаузальном периоде около 2,5 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом).

**Критерии исключения.** В исследование не включали женщин с ожирением, выраженными нарушениями липидного обмена, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) (гипертоническая болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия, ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца и др.), болезнями органов внутренней секреции, почек, хирургическим климаксом.

Исследование включало опрос, определение антропометрических показателей с расчетом индекса массы тела Кетле, определение биохимических показателей крови – уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, проведенное стандартными методами на биохимическом анализаторе ADVIA 1800 Siemens (Германия).

Исходно и после 12-недельного курса лечения магния оротатом всем участницам исследования провели ультразвуковое исследование общих сонных и плечевых артерий на аппарате Toshiba 690 – AplioXG (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), вазодилатирующей функции эндотелия, динамических показателей кровотока: максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{\max}$ ), усредненной по времени максимальной скорости кровотока ( $V_{\text{mean}}$ ), максимальной конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{\text{ed}}$ ), показателей периферического сопротивления: индекса пульсации (PI), индекса резистивности (RI).

ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) измеряли в В-режиме по стандартной методике согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2011), включающей измерение толщины КИМ билатерально в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА, рассчитывали толщину КИМ как среднее из всех 12 измерений правой и левой ОСА, в случае, когда средняя величина ТИМ не отражала существующей патологии, использовали максимальное из двух значение ТКИМ правой или левой ОСА [26].

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли по методу, предложенному D. Celermajer и соавт. (1992) [27]. Диаметр плечевой артерии измеряли в фазу диастолы в покое (через 10–15 мин отдыха) и после ее окклюзии давлением, равным 250 мм рт. ст., в течение 5 мин. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 с на фоне постокклюзионной реактивной гиперемии на 10% и более считали положительной реакцией. Меньшая степень прироста диаметра (отрицательная реакция) или вазоконстрикция (парадоксальная реакция) считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией (ПРГ), выраженное в процентах.

Был проведен мониторинг основных сосудистых показателей (скорости распространения пульсовой волны (СПВ, м/с) и податливости плечевой артерии (ППА, мл/мм рт. ст.), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС,  $\text{дин} \times \text{см}^{-5}$ ) методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft

Excel (Microsoft office 2003, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm sd$ ). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро–Уилка. С помощью пакета программ Statistica 8.0 данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25 и 75 процентов). Для определения различий между двумя группами использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки различия показателей до и после терапии использовался критерий Уилкоксона.

Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты, полученные при биохимическом исследовании крови у женщин обеих групп, показали, что значения глюкозы, холестерина, триглицеридов находились в рамках нормативных величин. Показатели ИМТ, САД, ДАД были в пределах референсных значений.

**Таблица 1.** Данные ультразвукового исследования общих сонных и плечевых артерий и ОКО до и после курса лечения магния оротатом

| Показатели           |                   |     | 1 группа<br>(курящие<br>женщины) |                  | 2 группа<br>(некурящие<br>женщины) |                  |                        |       |       |       |
|----------------------|-------------------|-----|----------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|------------------------|-------|-------|-------|
|                      |                   |     | До<br>лечения                    | После<br>лечения | До<br>лечения                      | После<br>лечения | $p^1$                  | $p^2$ | $p^3$ | $p^4$ |
| Число обследованных  |                   |     | 40                               | 40               | 35                                 | 35               | значимо, если $< 0,05$ |       |       |       |
| Возраст, годы        | Me                |     | 51                               | 51               | 51                                 | 51               |                        |       |       |       |
|                      | 25%               |     | 48                               | 48               | 47                                 | 47               |                        |       |       |       |
|                      | 75%               |     | 53                               | 53               | 53                                 | 53               |                        |       |       |       |
| Общая сонная артерия | ТКИМ, мм          | Me  | 0,85                             | 0,8              | 0,8                                | 0,75             | 0,1                    | 0,85  | 0,29  | 0,29  |
|                      |                   | 25% | 0,75                             | 0,75             | 0,65                               | 0,6              |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 0,9                              | 0,85             | 0,8                                | 0,8              |                        |       |       |       |
|                      | D, мм             | Me  | 5,7                              | 5,7              | 5,7                                | 5,7              | 0,41                   | 1     | 0,95  | 0,74  |
|                      |                   | 25% | 5,4                              | 5,4              | 5,3                                | 5,3              |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 5,9                              | 5,9              | 6                                  | 6                |                        |       |       |       |
|                      | $V_{max}$ , см/с  | Me  | 73,9                             | 74,2             | 73,25                              | 77,5             | 0,53                   | 0,29  | 0,75  | 0,67  |
|                      |                   | 25% | 67,5                             | 68,98            | 66,15                              | 69,85            |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 79,88                            | 80,15            | 79,3                               | 94,5             |                        |       |       |       |
|                      | $V_{ed}$ , см/с   | Me  | 23,15                            | 25               | 21,55                              | 25,05            | 0,26                   | 1     | 0,58  | 0,19  |
|                      |                   | 25% | 20,13                            | 21,95            | 19,2                               | 17,15            |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 25,25                            | 28,05            | 24,85                              | 27,15            |                        |       |       |       |
|                      | $V_{mean}$ , см/с | Me  | 26,9                             | 27,65            | 25,1                               | 27,85            | 0,47                   | 0,52  | 0,62  | 0,88  |
|                      |                   | 25% | 21,63                            | 25,63            | 21,7                               | 21,3             |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 27,68                            | 28,7             | 27,35                              | 30,4             |                        |       |       |       |
|                      | PI                | Me  | 1,33                             | 1,17             | 1,42                               | 1,21             | 0,04                   | 0,04  | 0,86  | 0,07  |
|                      |                   | 25% | 1,21                             | 1,1              | 1,22                               | 1,2              |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 1,71                             | 1,42             | 1,7                                | 1,55             |                        |       |       |       |
|                      | RI                | Me  | 0,8                              | 0,65             | 0,88                               | 0,6              | 0,06                   | 0,01  | 0,95  | 0,05  |
|                      |                   | 25% | 0,65                             | 0,61             | 0,64                               | 0,69             |                        |       |       |       |
|                      |                   | 75% | 0,75                             | 0,71             | 0,72                               | 0,75             |                        |       |       |       |



|                  |                            |     |       |       |       |       |      |       |      |       |
|------------------|----------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| Плечевая артерия | D, мм                      | Me  | 3,9   | 3,9   | 3,9   | 3,9   | 1    | 1     | 0,83 | 0,83  |
|                  |                            | 25% | 3,7   | 3,7   | 3,7   | 3,7   |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 4     | 4     | 4     | 4     |      |       |      |       |
|                  | $V_{\max}$ , см/с          | Me  | 72,3  | 91,8  | 80    | 102,2 | 0,01 | 0,04  | 0,31 | 0,36  |
|                  |                            | 25% | 35,7  | 83    | 65,2  | 70,5  |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 101,5 | 108,2 | 87,6  | 104,4 |      |       |      |       |
|                  | $V_{\text{mean}}$ , см/с   | Me  | 12,7  | 12,9  | 12,8  | 14,7  | 0,65 | 0,8   | 0,70 | 0,46  |
|                  |                            | 25% | 10,3  | 10,1  | 6,5   | 8,9   |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 17,9  | 18,7  | 16,7  | 17,9  |      |       |      |       |
|                  | PI                         | Me  | 3,55  | 3,28  | 3,92  | 3,25  | 0,79 | 0,75  | 0,54 | 0,005 |
|                  |                            | 25% | 2,49  | 2,65  | 2,3   | 2,82  |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 3,76  | 3,61  | 4,26  | 4,23  |      |       |      |       |
|                  | RI                         | Me  | 1     | 0,89  | 1     | 0,9   | 0,61 | 0,67  | 0,33 | 0,13  |
|                  |                            | 25% | 0,87  | 0,84  | 0,9   | 0,87  |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 1     | 1     | 1     | 1     |      |       |      |       |
|                  | ЭЗВД, %                    | Me  | 9,5   | 11    | 10    | 13    | 0,02 | 0,22  | 0,08 | 0,96  |
|                  |                            | 25% | 6     | 8     | 10    | 11    |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 11    | 13    | 14    | 15    |      |       |      |       |
|                  | СПВ, см/с                  | Me  | 898   | 790   | 850   | 780   | 0,04 | 0,01  | 0,81 | 0,38  |
|                  |                            | 25% | 724,5 | 703   | 775   | 720   |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 1000  | 806,5 | 923,5 | 808,5 |      |       |      |       |
| Данные ОКО       | ППА, мл/мм рт. ст.         | Me  | 0,64  | 0,77  | 0,68  | 0,79  | 0,97 | 0,047 | 0,02 | 0,48  |
|                  |                            | 25% | 0,58  | 0,64  | 0,65  | 0,7   |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 0,68  | 0,85  | 0,81  | 0,88  |      |       |      |       |
|                  | ОПСС, дин×см <sup>-5</sup> | ME  | 1420  | 1379  | 1323  | 1177  | 0,07 | 0,04  | 0,08 | 0,46  |
|                  |                            | 25% | 1297  | 1200  | 1187  | 1095  |      |       |      |       |
|                  |                            | 75% | 1492  | 1405  | 1477  | 1340  |      |       |      |       |

Примечание: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа;  $V_{\max}$  – максимальная систолическая скорость кровотока;  $V_{\text{mean}}$  – усредненная по времени максимальная скорость кровотока;  $V_{\text{ed}}$  – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; PI – индекс пульсации; RI – индекс резистивности; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; СПВ – скорость пульсовой волны; ППА – податливость плечевой артерии; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов. Данные представлены в виде: Me, 25%–75%;

$p^1$  – значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у курящих женщин;

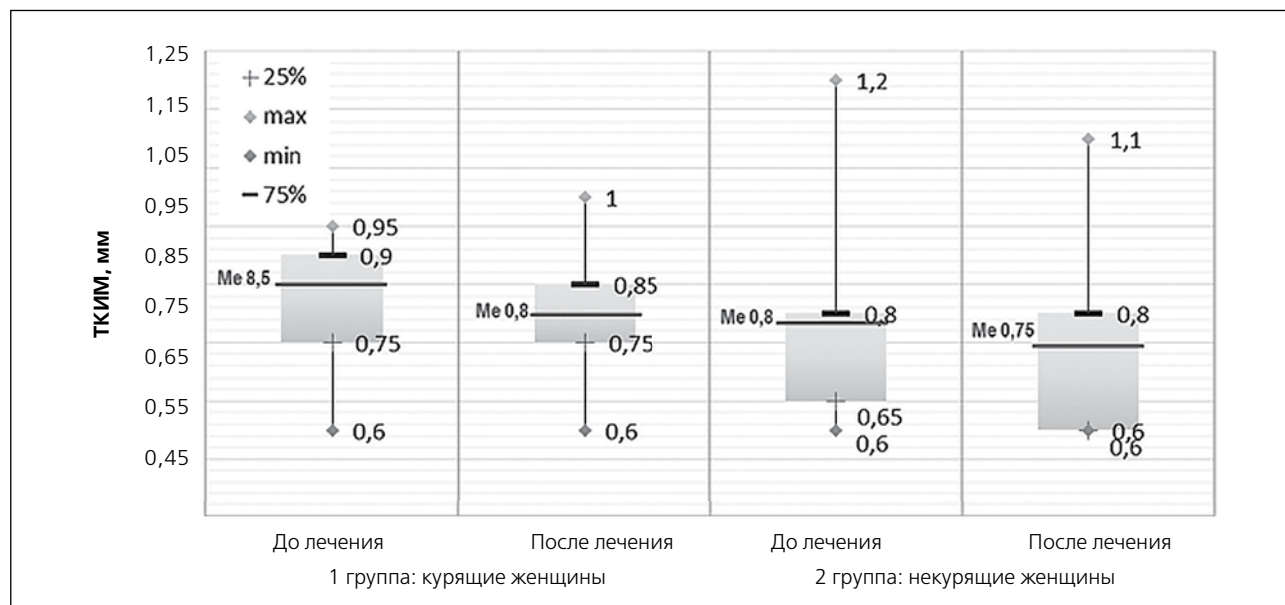
$p^2$  – значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у некурящих женщин;

$p^3$  – значимость при сравнении данных до лечения магния оротатом у курящих и некурящих женщин;

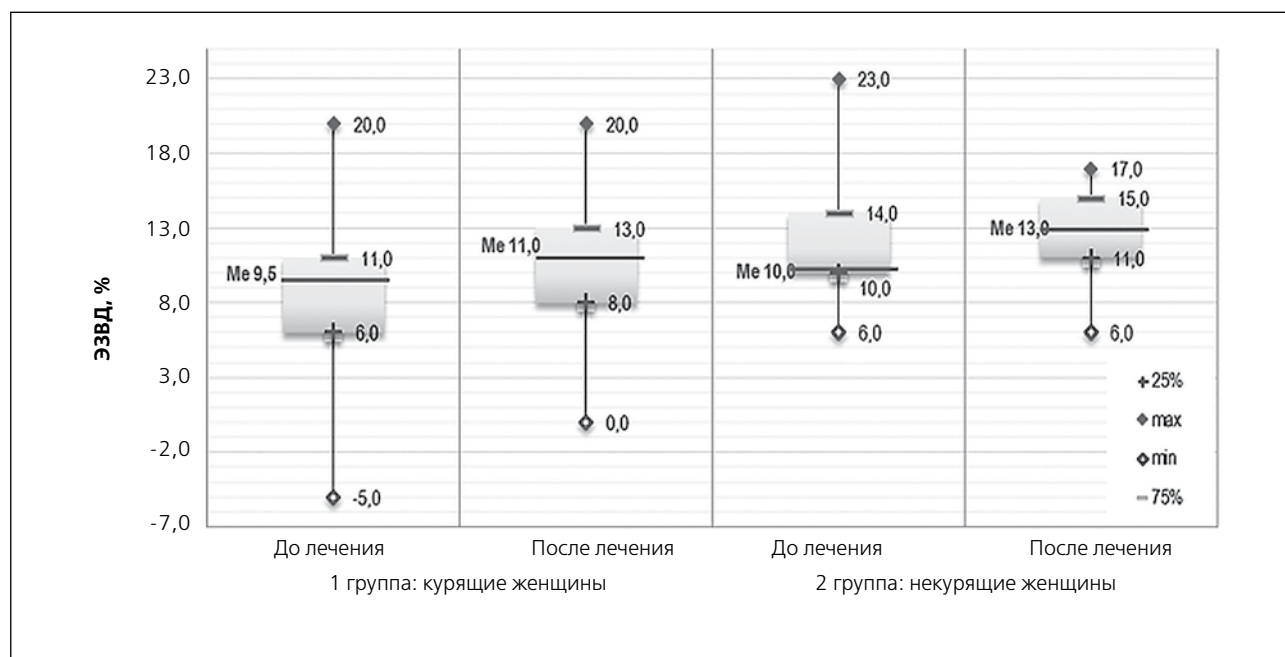
$p^4$  – значимость при сравнении данных после лечения магния оротатом у курящих и некурящих женщин.

По данным дуплексного сканирования после проведенного лечения магния оротатом скоростные показатели кровотока ОСА  $V_{\max}$ ,  $V_{\text{mean}}$ ,  $V_{\text{ed}}$  имели тенденцию к повышению как в группе курящих, так и в группе некурящих женщин; статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл.1).

Анализ полученных данных показал, что после лечения магния оротатом у всех женщин была отмечена тенденция к снижению толщины КИМ ОСА, медиана которой исходно составила у курящих женщин 0,85 мм, у некурящих – 0,8 мм. После проведенного лечения медиана ТКИМ ОСА уменьшилась у курящих до 0,80 мм ( $p > 0,05$ ),

**Рис. 1.** Показатели ТКИМ ОСА до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ТКИМ ОСА – толщина интима-медиа общих сонных артерий.

**Рис. 2.** Показатели ЭЗВД до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

у некурящих – до 0,75 мм ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). При этом, если у некурящих женщин значения ТКИМ находились в пределах нормы и до и после лечения (согласно результатам больших популяционных исследований (ARIC, Bogalusa Heart Study, CAPS), учитывающих возраст и пол, а также российским рекомендациям), то у курящих женщин значения толщины комплекса интима-медиа, как наиболее чувствительного показателя перестройки

сосудистого русла, исходно выходили за границы возрастных нормативных величин, однако после завершения курса лечения вернулись в нормативные рамки [28, 29].

При анализе показателей периферического сопротивления PI и RI ОСА, полученных до и после курса лечения, было отмечено значимое снижение их величин после приема магния оротата в обеих группах. Так, медиана значений индекса пульса-

ции статистически значимо снизилась у курящих женщин с 1,33 до 1,17, ( $p=0,04$ ), у некурящих женщин – с 1,42 до 1,21, ( $p=0,04$ ). Значимое снижение RI зарегистрировано у некурящих женщин – с 0,88 до 0,60, ( $p=0,01$ ), в то время как у курящих женщин отмечена лишь тенденция к снижению индекса резистивности: 0,80 исходно, 0,65 – после лечения ( $p>0,05$ ).

Дуплексное сканирование плечевых артерий выявило достоверный рост максимальной систолической скорости кровотока после лечения магния оротатом: с 72,3 см/с до 91,8 см/с ( $p=0,01$ ) у курящих женщин; с 80 см/с до 102,2 см/с – у некурящих ( $p=0,04$ ); а также тенденцию к увеличению  $V_{mean}$  с 12,7 см/с до 12,9 см/с и с 12,8 см/с до 14,7 см/с ( $p>0,05$ ) у курящих и некурящих женщин соответственно.

Согласно данным, полученным при проведении пробы с реактивной гиперемией, значения ЭЗВД после курса лечения увеличились в обеих группах (рис. 2). Исходно медиана показателей ЭЗВД у курящих женщин составила 9,5 %, у некурящих – 10%. После лечения магния оротатом у курящих женщин было зарегистрировано статистически значимое улучшение вазомоторной функции эндотелия – медиана ЭЗВД достигла 11% ( $p=0,02$ ); в группе некурящих женщин отмечена только тенденция к увеличению ЭЗВД, медиана значений которой составила 13 % ( $p>0,05$ ).

Проведенный детальный анализ типов реакций ЭЗВД показал, что исходно нарушение вазомоторной функции эндотелия наблюдалось у 17 курящих женщин (42,5%), из которых у 11 (27,5%) наблюдалась отрицательная реакция, у 2 (5%) женщин реакция на реактивную гиперемию отсутствовала, у 4 женщин (10%) выявлена парадоксальная реакция, свидетельствующая о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции, возможно, денудации эндотелиального слоя, повышении тонуса сосудов и спастической готовности.

У некурящих женщин нарушение ЭЗВД наблюдалось у 14 (31%), из них у 2 женщин зарегистрирована парадоксальная реакция (4,5%), у 2 женщин вазодилатирующая реакция отсутствовала (4,5%), у 10 (22%) наблюдалась отрицательная реакция ЭЗВД.

После лечения магния оротатом число женщин с патологической реакцией на пробу с реактивной гиперемией уменьшилось: у курящих женщин до 9 (до 22,5%), у некурящих – до 5 человек (до 16%), при этом парадоксальная реакция и отсутствие вазодилатирующей реакции больше не регистрировались.

Таким образом, исходно у курящих женщин были выявлены более глубокие нарушения вазомоторной функции эндотелия, проявляющиеся снижением степени прироста плечевой артерии менее 10%, вазоконстрикцией в ответ на манжеточную пробу, которая наблюдалась в 2 раза чаще, чем у их

некурящих сверстниц, вероятно, за счет усиления оксидативного стресса, вызванного курением. После курса лечения эндотелиальная функция улучшилась в обеих группах: отмечены увеличение ЭЗВД, снижение числа женщин с патологической реакцией и отсутствие парадоксальной реакции в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

Для оценки периферической гемодинамики у курящих и некурящих женщин в постменопаузе до и после лечения магния оротатом были изучены показатели скорости пульсовой волны, податливости плечевой артерии, общего периферического сопротивления сосудов.

Полученные до лечения результаты показали значимое снижение ППА у курящих женщин по сравнению с показателями, полученными у некурящих: медиана ППА составила у курящих 0,64 мл/мм рт. ст., у некурящих – 0,68 мл/мм рт. ст. ( $p=0,02$ ); тенденцию к увеличению СПВ у курящих женщин до 898 см/с, у некурящих до 850 см/с ( $p>0,05$ ); а также ОПСС, которое в 1 группе достигло 1420 дин $\times$ см $^{-5}$ , во 2-й – 1323 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p>0,05$ ) (рис. 3, 4).

После проведенного лечения статистически значимых межгрупповых различий ППА, СПВ, ОПСС отмечено не было ( $p>0,05$ ).

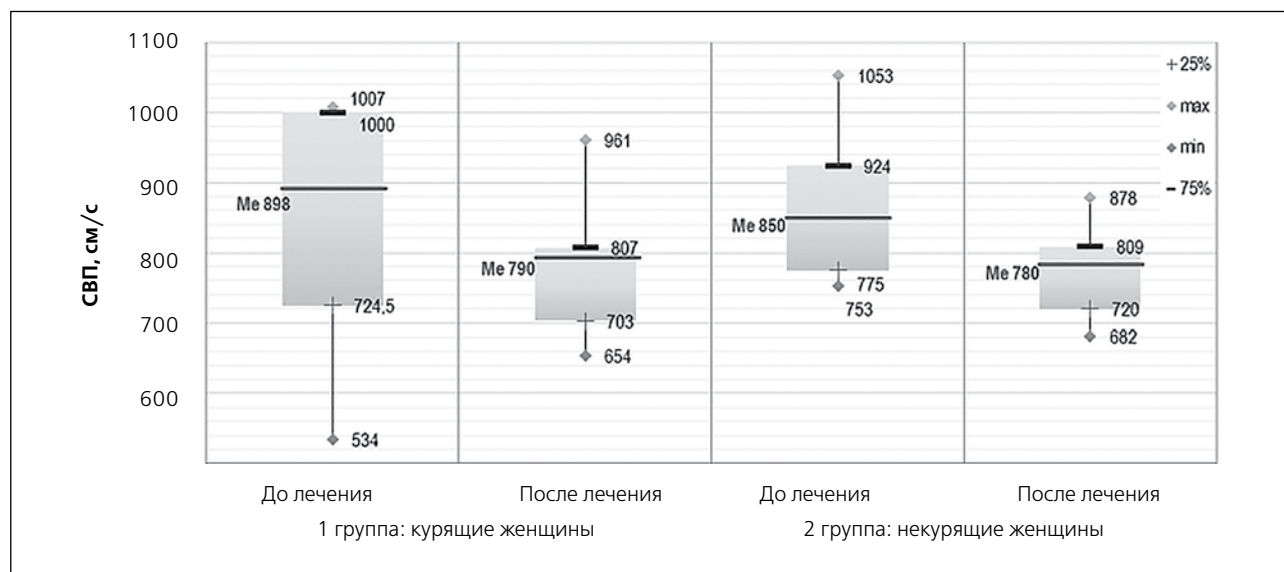
При этом было выявлено значимое снижение СПВ после курса лечения по сравнению с исходными данными в обеих группах: с 898 см/с до 790 см/с ( $p=0,04$ ) – у курящих женщин, с 850 см/с до 780 см/с ( $p=0,01$ ) – у некурящих. Динамика изменений ОПСС и ППА оказалась статистически значимой лишь в группе некурящих женщин: показатели ОПСС после лечения снизились с 1323 дин $\times$ см $^{-5}$  до 1177 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p=0,04$ ); значения ППА увеличились с 0,68 мл/мм рт. ст. до 0,79 мл/мм рт. ст. ( $p=0,04$ ).

В группе курящих женщин изменения данных показателей после лечения магния оротатом были менее выражены и составили: ОПСС до лечения – 1420 дин $\times$ см $^{-5}$ , после – 1379 дин $\times$ см $^{-5}$  ( $p>0,05$ ); ППА исходно – 0,64 мл/мм рт. ст., 0,77 мл/мм рт. ст. – после лечения ( $p>0,05$ ).

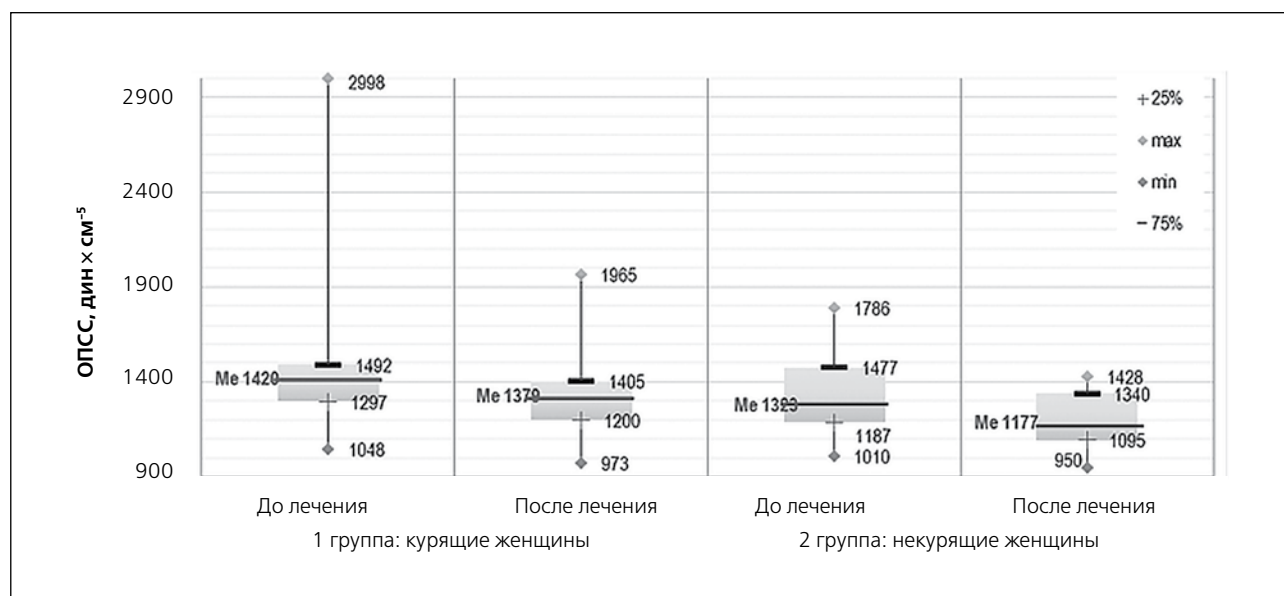
Таким образом, проведенное исследование показало положительное влияние магния оротата на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин в постменопаузальном периоде, замедляющее развитие атеросклероза и проявляющееся улучшением эндотелиальной функции, тенденцией к снижению ТКМ, уменьшением индексов ригидности, ОПСС, СПВ – как маркера «сосудистого возраста», повышением податливости ПА с более выраженными положительными сдвигами в группе некурящих женщин.

## Выводы

1. Курение приводит к прогрессированию морфофункциональных изменений артерий у практически здоровых женщин в постменопаузе, которые,

**Рис. 3.** Показатели СПВ до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; СПВ – скорость пульсовой волны.

**Рис. 4.** Показатели ОПСС до и после лечения магния оротатом

Примечание: данные представлены в виде: Me, 25%–75%; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

наслаиваясь на естественные инволюционные процессы, происходящие в организме в постменопаузальном периоде, проявляются тяжелым нарушением функции эндотелия в виде вазоконстрикции артерий в ответ на пробу с реактивной гиперемией, более выраженным увеличением ТКИМ ОСА, ОПСС, СПВ.

2. Магния оротат оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние стенок артерий у женщин постменопаузального периода: улучшается эндотелиальная функция (увеличение значений ЭЗВД, отсутствие парадоксальной реак-

ции), уменьшаются жесткость сосудов (снижение СПВ, индексов ригидности, ОПСС, повышение податливости ПА), ТКИМ ОСА.

3. При формировании эндотелиальной дисфункции целесообразно назначать магния оротат в суточной дозе 2 г в два приема в течение не менее 12 недель с целью коррекции функциональной способности эндотелия, с ежегодной ее оценкой.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Kalinchenko SU. Clinical consequences of women's aging and preventive strategy. *Gynecology*. 2015;2:99–100. Russian (Калинченко СЮ. Клинические последствия женского старения и превентивные стратегии. *Гинекология*. 2015;2:99–100).
2. Lopatina OV, Balan VE, Tkachova ON, Sbarashkina NV, Zburavel AS. Factors of female health in terms of aging of a reproductive system and risk of development of cardiovascular diseases. *Almanac of clinical medicine*. 2015; 37:110–1. Russian (Лопатина ОВ, Балан ВЕ, Ткачева ОН, Шарапкина НВ, Журавель АС. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2015;37:110–1).
3. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and coronary heart disease. *The Framingham study*. *Ann. Intern. Med.* 1978;89(2):157–61.
4. US. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
5. Evans A, Tolonen H, Hense H, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):35–40.
6. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol. Community Health*. 2002;56(9):702–6.
7. Kiselyov AR, Neyfeld IV, Balashev SV. Factors of cardiovascular risk at women in a postmenopause. *Clinical physician*. 2014;1:9–14. Russian (Киселёв АР, Нейфельд ИВ, Балашев СВ. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. *Клиницист*. 2014;1:9–14.)
8. Gratziau C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):535–45.
9. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(6):515–23.
10. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007; 131(5):1557–66.
11. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of an endothelium (overview). *Arterial hypertension*. 2017;23(2):88–102. Russian (Васина ЛВ, Власов ТД, Петрищев НН. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102).
12. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, Cze nikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flowmediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013;123(9):443–52.
13. Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov UA. Dysfunction of an arterial endothelium and its value for forecast assessment at patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(2):69–73. Russian (Соболева ГН, Федулов ВК, Карпов ЮА. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(2):69–73).
14. Kalinowski L, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension*. 2002;40(4):521–7.
15. Bogaty P, Dagenais GR, Poirier P, Boyer L, Auclair L, Pépin G, Jobin J, Arsenault M. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 2003;92(10):1192–5.
16. Luscher TF. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. *The ENCORE trials*. T.F. Luscher. *European Heart J (Suppl.)*. 2000;2:20–5.
17. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356:366–72.
18. Gromova OA, Torshin IU, Sardaryan IS, Gromov AN, Rudakov KV. The prospects of use of drugs on the basis of the orotate of magnesium at patients with cardiovascular diseases. *Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2013;2(33):52–63. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Громов АН, Рудаков КВ. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология*. 2013;2(33):52–63).

19. Ulubieva EA, Avtandilov AG. Influence of magnesium on a cardiovascular system at women. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;12(1):87–94. Russian (Улубиева ЕА, Автандилов АГ. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;12(1):87–94).
20. Maylyan DE, Kolomiyets VV. Role of deficiency of magnesium in a pathogeny of cardiovascular diseases: current state of a problem. *Russian cardiological magazine*. 2017;6(146):167–72. Russian (Майлян ДЭ, Коломиец ВВ. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6(146):167–72).
21. Avtandilov AG, Dzeranova KM, Borovaya TG, Didenko LV. Influence of the orotate of magnesium on a connective tissue framework and inotropic function of heart at patients with a prolapse of the mitral valve. *Kliniko-morfologicheskoy research. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):390–7. Russian (Автандилов АГ, Дзеранова КМ, Боровая ТГ, Диденко ЛВ. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Клинико-морфологическое исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):390–7).
22. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136:480–90.
23. Maier JA. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine*. 2003;24:3–9.
24. Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV, Grishina TR, Gromov AN, Egorova EY, Kalacheva AG, Prozorova NV, Torshin IY, Sardaryan IS, Semenov VA, Yudina NV. The analysis of interrelation between security with magnesium and risk of somatopathies at Russians of 18–45 years by methods of data mining. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2014;2:10–23. Russian (Громова ОА, Лиманова ОА, Гоголева ИВ, Гришина ТР, Громов АН, Егорова ЕЮ, Калачева АГ, Прокурова НВ, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Семенов ВА, Юдина НВ. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология*. 2014;2:10–23).
25. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeown NM. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag*. 2014;7:59–69.
26. National guidelines 2011. Cardiovascular prevention. *Prilozhenie 2. Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10(6):46. Russian (Национальные рекомендации 2011. Кардиоваскулярная профилактика. Приложение 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):46).
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828):1111–1115.
28. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.
29. Crouse J, Raichlen J, Riley W. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima Media Thickness in Low Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344–53.