

<https://doi.org/10.29296/25877305-2023-03-10>

Влияние метаболической терапии на состояние церебральной гемодинамики при гипозэстрогемии

М.М. Хабибулина, кандидат медицинских наук,
М.Д. Шамилов
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: m.xabibulina@mail.ru

Цель. Изучить влияние терапии препаратом Милдронат® на состояние церебральной гемодинамики, ремоделирование сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию у женщин с артериальной гипертензией (АГ) и дефицитом эстрадиола.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 37 пациенток с АГ I–II стадии, сниженным уровнем эстрадиола и повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые составили основную группу (средний возраст – 43,0±3,5 года). В основной группе помимо стандартной терапии пациентки получали препарат Милдронат®. В контрольную группу вошли 38 здоровых женщин (средний возраст – 43,5±3,4 года) без хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную и церебральную гемодинамику. У всех пациенток собирали полный анамнез, проводили обязательное лабораторное исследование (в том числе уровень эстрадиола и ФСГ), ЭКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий мозга.

Результаты. Особенности ремоделирования сосудистого русла, состояния церебральной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции у исследуемых пациенток позволяют утверждать, что гипозэстрогемия может являться фактором, способствующим прогрессированию АГ и развитию таких осложнений, как нарушения мозгового кровообращения.

Заключение. Результаты исследования показали, что Милдронат® хорошо переносится пациентами, является эффективным средством лечения: отмечается положительное влияние терапии на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, ремоделирование сосудов и церебральную гемодинамику в целом.

Ключевые слова: кардиология, церебральная гемодинамика, ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, эстрогенодефицит, артериальная гипертензия, Милдронат®.

Для цитирования: Хабибулина М.М. Влияние метаболической терапии на состояние церебральной гемодинамики при гипозэстрогемии. Врач. 2022; 34 (3): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-03-10>

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной проблемой здравоохранения, прежде всего, из-за весьма тревожной эпидемиологической ситуации по заболеваемости инсультом в России, а также в связи с катастрофическими последствиями различных форм цереброваскулярной патологии для психического и физического здо-

ровья нации [1, 2]. В России ежегодно происходит >400 тыс. инсультов [3, 4].

Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. Рассматривается концепция об эндотелиальной дисфункции, регулирующей равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза, в том числе при АГ [5–11].

У пациенток с АГ и эстрогенодефицитом увеличивается продукция эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, вызывает повышение АД. Поскольку происходит снижение уровня эстрогенов, исследователи предполагают, что подъем АД в позднем фертильном периоде в какой-то степени может быть обусловлен снижением продукции эстрадиола [12–18].

В процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и адаптивных процессов – гипертоническая ангиопатия головного мозга [19]. Кроме того, АГ отводится ключевая роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения – дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции [20].

Учитывая клиническую значимость ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений у женщин молодого возраста с АГ при дефиците эстрадиола, исходя из имеющихся литературных данных, а также с целью выявления возможной связи между ремоделированием сосудистой стенки, состоянием эндотелиальной функции и церебральной гемодинамикой у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом в нашем исследовании проведена оценка гемодинамики церебрального кровотока методом дуплексного сканирования до и после лечения препаратом Милдронат®.

Механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов, в том числе при патологии нервной системы, особенно сосудистого или метаболического характера (хроническая ишемия мозга, токсическое поражение нервов и др.). К положительным эффектам препарата Милдронат® относят повышение работоспособности, ослабление симптомов психического и физического перенапряжения, тонизирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС), устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы [21]. Кроме того, в некоторых исследованиях показана эффективность применения препарата Милдронат® у больных после травм головного мозга, страдающих хронической ишемией мозга [22, 23]. Данный препарат улучшает двигательные функции, память и другие когнитивные функции [24].

Положительное влияние Милдроната на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга в основном объясняется механизмами действия препарата, зависящими от оксида азота, и значительный вклад в благоприятное воздействие препарата Милдронат® на ЦНС, возможно, оказывает именно это действие. По мнению ряда авторов, клиническая эффективность препарата Милдронат® сопряжена с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и увеличением активности эндогенных антиоксидантов, а также со стимулированием выработки нейротрофических факторов, таких как цилиарный фактор [19, 20]. Дополнительно следует остановиться на вопросе безопасно-

сти препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии у коморбидных пациентов. Проведенные исследования показали, что Милдронат® не оказывает влияния на электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4, в результате чего снижается вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов при его использовании в составе комплексной фармакотерапии [25].

Цель настоящего исследования – изучить влияние терапии препаратом Милдронат® на состояние церебральной гемодинамики, ремоделирование сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию у женщин с АГ и дефицитом эстрадиола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия с целью оценить влияние Милдроната (в дозе 1,0 г/сут [10 мл] внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходили на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 8 нед) в основную группу были включены 37 женщин с изменением ритма и характера менструаций, снижением уровня эстрадиола ($0,29 \pm 0,03$ пкг/мл) и повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови ($19,73 \pm 2,07$ МЕ/мл), с АГ I–II стадии (среднее систолическое АД – $149,1 \pm 12,88$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $82,21 \pm 9,15$ мм рт. ст.); средний возраст – $43,0 \pm 3,5$ года. Длительность заболевания АГ в среднем составляла $4,7 \pm 2,3$ года. Пациентки были сопоставимы по возрасту, тяжести течения и продолжительности АГ, принимаемой медикаментозной терапии – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 10 мг/сут).

Контрольная группа формировалась целенаправленно из здоровых добровольцев – 38 женщин (средний возраст – $43,5 \pm 3,4$ года) без хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную и церебральную гемодинамику. Пациентки, составившие контрольную группу, не отличались по возрасту от пациенток клинической группы.

Критерии исключения: клинические проявления ИБС, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы; нарушения ритма; дислипидемия, и гиперхолестеринемия; реноваскулярная патология; пороки сердца; окклюзирующие поражения экстра- и интракраниальных артерий; инсульт в анамнезе.

У всех женщин собирали полный анамнез, проводили обязательное лабораторное исследование (в том числе уровень эстрадиола и ФСГ), ЭКГ, комплексное УЗИ сосудистой системы головного мозга, которое выполнялось с использованием алгоритма обследования церебрального артериального и венозного кровотока, предложенного Ю.М. Никитиным [26].

Исследование магистральных артерий мозга проводили методом дуплексного сканирования в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером SSD-5500 (Aloka, Япония) линейными датчиками 5–12 МГц. Для лучшей визуализации и устранения давления на сосуды применяли методику создания «гелевой подушки». Исследование интракраниальных сосудов проводилось методом транскраниального цветового дуплексного сканирования ультразвуковыми сканерами SSD-5500 (Aloka, Япония) и Sonoline G-60 (Siemens, Германия) линейными и фазированными датчиками 2,1–2,5 МГц.

Исследовали общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА), кровотоков по средней мозговой артерии (СМА).

Перед началом исследования всем пациенткам проводилась проба с отведением верхних конечностей для исключения синдрома компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки [27].

Оценивали структурное состояние сосудов, скоростные показатели, отражающие степень кровенаполнения органа и зависящие от анатомического уровня сосудистого русла: пиковую систолическую (PSV, см/с) и диастолическую (EDV, см/с) скорость; усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX, см/с); при оценке венозного кровотока – среднюю (V_{mean} , см/с) и объемную (VF, мл/с) скорости кровотока; параметры кровотока, отражающие степень резистентности (сопротивление) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования – пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MedCalc, Statistica v.6. Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп использовали непараметрический тест Манна–Уитни, частоту встречаемости признака в разных группах определяли критерием точной вероятности Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$ рассматривали как достоверный.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ значений диаметра сонных артерий, толщины интима-медиа (ТИМ), абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и СМА у пациенток с АГ и гипоестрогенемией выявил определенные изменения в ряде исследуемых параметров. Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, при сканировании ОСА и ВСА у пациенток основной группы до лечения были выявлены достоверные различия в значениях диаметра ОСА и ВСА в сравнении с контрольной группой. Значения диаметра ОСА и ВСА в основной группе до лечения оказались достоверно больше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) и значимо больше, чем данные показатели после лечения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). В основной группе до лечения значения ТИМ магистральных сосудов каротидного бассейна также были достоверно выше как в сравнении с контрольной группой, так и со значениями после лечения ($p < 0,05$). Наблюдаемая дилатация ОСА и ВСА у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом сопровождалась явным снижением скоростных показателей кровотока и ростом RI, что в сочетании с высокими значениями PI указывает на выраженные структурно-функциональные изменения в артериях каротидного бассейна в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с результатами после лечения. Умеренная дилатация экстракраниальных сосудов и снижение скорости кровотока в них на фоне низких значений индекса гидродинамического сопротивления (RI) и PI в основной группе после лечения указывала на ригидность сосудистой стенки и в определенной степени сохранение сосудистого тонуса [28]. Изменения в сравниваемых группах были получены в показателях, отражающих кровотоков по ПА, что возможно обусловлено участием ПА в экстрацеребральной циркуляции с перераспределением различных объемов крови в мышечные ветви в зависимости от особенностей строения периферической сосудистой сети, а также внутрипросветных диаметров, косвенно определяющих долю объемного притока в ветви с экстра- и интраце-

Показатели мозгового кровотока по данным экстракраниальной и транскраниальной доплерографии у пациенток с АГ и гипозстрогенемией до и после лечения препаратом Милдронат®

Таблица 1

Cerebral blood flow parameters according to extracranial and transcranial Doppler ultrasound in patients with hypertension and hypoestrogenemia before and after treatment with Mildronate®

Table 1

Артерия	Параметр	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=37)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
			после лечения	до лечения			
ОСА	Диаметр, мм	5,52±0,30	5,96±0,80	7,09±0,16	Нд	<0,001	<0,01
	ТИМ, мм	0,68±0,07	0,83±0,06	0,98±0,09	<0,05	<0,001	<0,05
	PSV, см/с	47,4±7,0	41,2±5,3	37,3±5,1	<0,01	<0,01	<0,01
	EDV, см/с	21,1±8,4	16,8±4,8	14,1±2,2	<0,05	<0,001	<0,01
	TAMX, см/с	31,7±2,6	24,2±2,5	20,0±2,3	<0,001	<0,001	<0,05
ВСА	Диаметр, мм	4,63±0,61	6,71±0,84	7,71±0,64	<0,001	<0,001	<0,05
	PSV, см/с	49,6±5,1	40,7±4,7	37,5±4,6	<0,001	<0,001	<0,05
	EDV, см/с	23,1±8,2	16,2±5,6	14,5±2,0	<0,001	<0,001	<0,05
	TAMX, см/с	31,5±2,7	24,2±2,3	20,2±1,7	<0,001	<0,001	<0,05
ПА	Диаметр, мм	3,38±0,50	3,43±0,52	3,56±0,51	Нд	<0,05	Нд
	PSV, см/с	43,5±7,2	44,2±7,2	45,0±7,1	Нд	Нд	Нд
	EDV, см/с	15,4±3,0	19,8±4,8	21,5±4,7	<0,001	<0,001	Нд
	TAMX, см/с	26,2±2,3	29,7±1,2	32,8±3,7	<0,01	<0,001	<0,05
СМА	PSV, см/с	78,6±10,0	73,0±9,7	71,9±11,5	<0,01	<0,01	Нд
	EDV, см/с	37,7±4,7	33,1±2,3	30,6±2,3	<0,001	<0,001	<0,01
	TAMX, см/с	49,8±6,3	45,0±2,4	41,9±1,5	<0,05	<0,001	<0,05

Примечание. Нд – недостоверные различия.
Note. Нд - insignificant differences

Показатели индекса резистентности и пульсационного индекса по данным экстракраниальной и транскраниальной доплерографий у пациенток с АГ и гипозстрогенемией до и после лечения препаратом Милдронат®

Таблица 2

The resistive index and the pulsatility index according to extracranial and transcranial Doppler ultrasound in patients with hypertension and hypoestrogenemia before and after treatment with Mildronate®

Table 2

Артерия	Показатель, усл. ед.	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=37)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
			после лечения	до лечения			
ОСА	PI	0,55±0,25	0,86±0,22	1,12±0,22	<0,05	<0,001	<0,05
	RI	0,63±0,03	0,53±0,03	0,78±0,03	<0,05	<0,05	<0,01
ВСА	PI	0,95±0,25	0,80±0,21	1,11±0,21	<0,05	<0,05	<0,01
	RI	0,67±0,07	0,59±0,01	0,78±0,08	<0,05	<0,01	<0,01
ПА	PI	0,80±0,21	0,79±0,20	0,98±0,28	Нд	<0,01	<0,01
	RI	0,53±0,08	0,52±0,08	0,54±0,09	Нд	Нд	Нд
СМА	PI	0,73±0,07	0,65±0,03	0,86±0,06	<0,05	<0,05	<0,01
	RI	0,57±0,04	0,48±0,02	0,67±0,09	<0,05	<0,05	<0,01

ребральной локализацией [29]. Следует отметить, что отсутствие значимых различий значений диаметра ПА в основной группе до и после лечения может являться следствием вариабельности этого показателя в норме и при различных патологических состояниях [30].

Достоверно значимые различия в сравниваемых группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по СМА, составляющей второй структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга. В основной группе после лечения отмечалось улучшение показателей скорости кровотока на фоне уменьшения индекса гидродинамического сопротивления (RI), тогда как до лечения показатели скорости кровотока были значимо меньше в сравнении с контрольной группой и сопровождалась ростом RI.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациенток с АГ и гипозстрогенемией наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки: расширение просвета магистральных церебральных сосудов и связанное с ним снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и СМА прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки и, как следствие, изменение сосудистого сопротивления и нарушение мозгового кровотока. Исходя из того, что ауторегуляторная реакция церебральных артерий заключается в умеренной вазодилатации, эквивалентом которой является увеличение диаметра магистральных артерий и снижение периферического сопротивления, можно предположить, что в основной группе после лечения ремоделирование сосудистой стенки носит уже адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. До лечения в основной группе, напротив, наблюдалось снижение скоростных показателей кровотока по магистральным мозговым артериям с большей степенью достоверности в фазу диастолы, которое сопровождалось увеличением PI и RI. Это может свидетельствовать о сосудистой дезадаптации, возможно связанной как с ремоделированием сосудистого русла с формированием преимущественно концентрического типа гипертрофии церебральных артерий с нарушением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, так и с эндотелиальной дисфункцией с формированием гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, приводящей в том числе к реактивности мелких пенетри-

рующихся сосудов [30–32]. Об этом свидетельствуют и выявленная нами до лечения у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом обратная зависимость линейной скорости кровотока в диастолу по ОСА от ее диаметра ($r=-0,42$; $p<0,05$), прямая корреляционная связь между гидродинамическим сопротивлением (RI) и линейной скоростью кровотока в диастолу в системе СМА ($r=0,37$; $p<0,05$). Кроме того, выявленная до лечения значимая положительная корреляция между RI ОСА и СМА ($r=0,55$; $p<0,05$) свидетельствует о значительных нарушениях механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при АГ и гипозэстрагемии. Изменения кровоснабжения мозга у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом обусловлены ремоделированием сосудистого русла и эндотелиальной дисфункцией с развитием гипертонической ангиоэнцефалопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании нашего исследования можно сделать вывод о том, что препарат Милдронат® в составе комбинированной терапии показал безопасность и хорошую переносимость у коморбидных пациенток, что согласуется с мнением ряда исследователей [25, 33–37]. Милдронат® является эффективным средством лечения: в группе пациенток с АГ и эстрогенодефицитом, получавших данный препарата, отмечено положительное влияние терапии на эндотелийзависимую вазодилатацию, ремоделирование сосудов и церебральную гемодинамику в целом, прием препарата тормозил развитие нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, метаболическое действие Милдроната, способствующее улучшению кровоснабжения и предотвращению влияния факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, делает возможным использование данного препарата вместо нескольких других. Милдронат® применяется как вазокорректор (стимулирует выработку оксида азота, устраняет дисфункцию эндотелия), метаболический цитопротектор (повышает энергетический метаболизм и уменьшает выработку свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), антиоксидант (нивелирует последствия окислительного стресса), антигипоксикант (улучшает утилизацию организмом кислорода и снижает потребность в нем органов) [38–43], т.е. оказывает комплексное воздействие и улучшает качество жизни пациентов.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/References

- Емелин А. Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010; 3: 97–102 [Emelin A.Yu. Structural neuroimaging in the differential diagnostics of vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2010; 3: 97–102 (in Russ.)].
- Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики. *Атмосфера. Кардиология*. 2001; 1: 5–7 [Suslina Z.A., Geraschina L.A., Fonyakin A.V. Arterial hypertension and stroke: communication and prevention prospects. *Atmosfera. Kardiologiya*. 2001; 1: 5–7 (in Russ.)].
- Машин В.В. Гипертоническая энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004 [Mashin V.V. Gipertonicheskaya entsefalopatiya: klinicheskie proyavleniya i tserebral'naya gemodinamika u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'yu. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2004 (in Russ.)].
- Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008 [Geraschina L.A. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya pri arterial'noi gipertonii: krovosnabzhenie mozga, tsentral'naya gemodinamika i funktsional'nyi sosudisty rezerv. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2008 (in Russ.)].
- Баталова А.А., Ховаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6, S1): 44 [Batolova A.A., Khovaeva Ya.B., Berg M.D. Etapnost' narusheniya endotelial'noi funktsii pri razvitiy gipertonicheskoi bolezni i ateroskleroza. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6, S1): 44 (in Russ.)].
- Нелидова А.В., Бунова С.С., Остапенко В.А. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6, S1): 262–3 [Nelidova A.V., Bunova S.S., Ostapenko V.A. Diagnosticheskie osobennosti rannego vyavleniya disfunktsii endoteliya u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6, S1): 262–3 (in Russ.)].
- Козлова М.В. Особенности нарушений микроциркуляции у женщин постменопаузального периода с артериальной гипертонией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2008; 20 с. [Kozlova M.V. Osobennosti narusheniya mikrotsirkulyatsii u zhenshchin postmenopauzalnogo perioda s arterial'noi gipertoniei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2008; 20 p. (in Russ.)].
- Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001; 37 (5): 1199–208. DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1199
- Хабидулина М.М. Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертонией в менопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (2): 24–8 [Khabibulina M.M. Left ventricular structure and geometry, peripheral artery endotheliumdependent vasodilatation, antihypertensive effect of ACE inhibitors, and hormone replacement therapy in premenopausal women with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10 (2): 24–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-2-24-28
- Хабидулина М.М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертонией в период постменопаузы. *Тер арх*. 2011; 83 (12): 11–5 [Khabibulina M.M. Structural and functional parameters of the vascular bed in premenopausal hypertensive women. *Ter arkh*. 2011; 83 (12): 11–5 (in Russ.)].
- Хабидулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертонией в период менопаузы. *Кардиология*. 2013; 53 (2): 38–42 [Khabibulina M.M. Effect of angiotensin converting enzyme lisinopril on the state of vascular bed in premenopausal women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2013; 53 (2): 38–42 (in Russ.)].
- Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Руководство для врачей. Екатеринбург, 2000; 384 с. [Skorniyakova M.N. Klinicheskie lektsii po ginekologicheskoi endokrinologii. Rukovodstvo dlya vrachei. Ekaterinburg, 2000; 384 p. (in Russ.)].
- Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. *Проблемы эндокринологии*. 1997; 43 (2): 45–53 [Karachentsev A.N., Sergeev P.V. Vasoactive effects of sex hormones. *Problems of Endocrinology*. 1997; 43 (2): 45–53 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl199743245-53
- Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертонии у женщин. *Российский медицинский журнал*. 1997; 3: 5–9 [Lyusov V.A., Evsikov E.M., Rudakov A.V. Rol' narusheniya balansa polovoykh gormonov i gonadotropinov v razvitiy i techenii essentsial'noi gipertenzii u zhenshchin. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 1997; 3: 5–9 (in Russ.)].
- Хабидулина М.М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая дисфункция у женщин с артериальной гипертонией в позднем фертильном периоде и период менопаузы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 2: 75–8 [Khabibulina M.M. Comparison of structural and geometric changes of the left heart, systolic and diastolic functions in women with hypertension in late fertile period and menopause. *Cardiology & Cardiovascular Surgery*. 2009; 2: 75–8 (in Russ.)].
- Хабидулина М.М. Влияние гипозэстрагемии на качество жизни женщин с артериальной гипертонией в период менопаузы. *Кардиология*. 2013; 53 (11): 45–8 [Khabibulina M.M. Effect of hypoestrogenemia on quality of life of premenopausal women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2013; 53 (11): 45–8 (in Russ.)].
- Хабидулина М.М. Состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертонией в менопаузе при эстрогенодефиците. *Врач*. 2013; 12: 31–6 [Khabibulina M. The vascular bed in premenopausal women with arterial hypertension and dyslipidemia in estrogen deficiency. *Vrach*. 2013; 12: 31–6 (in Russ.)].
- Хабидулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах. Екатеринбург, 2014; 193 с. [Khabibulina M.M. Kardiovaskulyarnyi risk pri estrogenodefitsite v doklimaktericheskikh periodakh. Ekaterinburg, 2014; 193 p. (in Russ.)].
- Белова Л.А., Машин В.В., Гаврилюк О.В. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при гипертонической энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (прил. «Инсульт»)*. 2007; 214–5 [Belova L.A., Mashin V.V., Gavriluk O.V. Autoregulyatsiya tserebral'noi gemodinamiki pri gipertonicheskoi entsefalopatii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (pril. «Insult»)*. 2007; 214–5 (in Russ.)].
- Стулин И.Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии (Нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): Мат-лы VI междунар. симпозиума. СПб, 2001; с. 78–80 [Stulin I.D. Osobennosti izucheniya venoznoi tserebral'noi tsirkulyatsii v norme i patologii. Sovremennye minimal'no-invazivnyye tekhnologii (Neirokhirurgiya, vertebrologiya, nevrologiya, neurofiziologiya): Mat-ly VI mezhdunar. simpoziuma. SPb, 2001; p. 78–80 (in Russ.)].
- Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012; 54 с. [Logina I.P., Kalvin'sh I.Ya. Mildronat v nevrologii. Riga, 2012; 54 p. (in Russ.)].

22. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2013; 9: 84–94 [Maximova M.Yu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. The use of mildronate in patients with cerebrovascular disease. *Farimateka*. 2013; 9: 84–94 (in Russ.)].
23. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Росс кардиол журн*. 2009; 4 (78): 4–62 [Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. Clinical efficacy and antioxidant activity mildronata in ischemic stroke. *Rus Cardiol J*. 2009; 4 (78): 55–63 (in Russ.)].
24. Кравчук Е.Н., Галанудза М.М. Экспериментальные модели метаболической терапии. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20 (5): 377–83 [Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Experimental models of metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2014; 20 (5): 377–83 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-383
25. Кузиков А.В., Булко Т.В., Масамрех Р.А. и др. Анализ влияния милдроната на каталитическую активность цитохрома P450 3A4. *Вестник РГМУ*. 2016; 6: 10–5 [Kuzikov A.V., Bulko T.V., Masamrekh R.A. et al. Analysis of mildronate effect on the catalytic activity of cytochrome P450 3A4. *Vestnik RGMU*. 2016; 6: 10–5 (in Russ.)].
26. Никитин Ю.М. Новая концепция структурно- функциональных уровней сосудистой системы головного мозга в оценке ультразвуковой диагностики. 13-я Междунар. конф. «Ангиодоп 2006». Сочи, 2006; с. 98–101 [Nikitin Yu.M. Novaya kontseptsiya strukturno- funktsional'nykh urovnei sosudistoi sistemy golovnogo mozga v otsenke ul'trazvukovoi diagnostiki. 13-ya Mezhdunar. konf. «Angiodop 2006». Sochi, 2006; p. 98–101 (in Russ.)].
27. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно сосудистой патологией (головная боль, ишемия, артериосклероз). М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2003; 162 с. [Bokeriya L.A., Buziashvili Yu.I., Shumilina M.V. Narusheniya tserebral'nogo venoznogo krovoobrashcheniya u bol'nykh s serdechno sosudistoi patologiei (golovnaya bol', ishemiya, arterioskleroz). M.: Izd-vo NTSSKH im. Bakuleva RAMN, 2003; 162 p. (in Russ.)].
28. Лелюк В.Г. Церебральное кровоснабжение и артериальное давление. М.: Реальное время, 2004; 304 с. [Lelyuk V.G. Tserebral'noe krovosnabzhenie i arterial'noe davlenie. M.: Real'noe vremya, 2004; 304 p. (in Russ.)].
29. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. *Кардиология*. 2000; 1: 83–8 [Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Nosenko E.M. Brain as target organ in patients with hypertensive disease (essential hypertension). *Kardiologiya*. 2000; 1: 83–8 (in Russ.)].
30. Дамулин И. В., Брызжахина В.Г., Шишкова Е.В. и др. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление. *Неврологический журнал*. 2004; 4: 13–8 [Damulin I.V., Bryzhakhina V.G., Shashkova E.V. et al. Gait and balance disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. Part 2. Clinical-neuropsychological and MRI correlations. *The Neurological Journal*. 2004; 4: 13–8 (in Russ.)].
31. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sci*. 2005; 229-230: 13–20. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.048
32. Roman C.C., Erkinjuntti T. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002; 1 (7): 426–36. DOI: 10.1016/s1474-4422(02)00190-4
33. Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротективная направленность мелдония на фоне мультиморбидности. *Врач*. 2022; 33 (4): 56–62 [Larina V., Karpenko D. The metabolic and cytoprotective orientation of melidonium in multimorbidity. *Vrach*. 2022; 33 (4): 56–62 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2022-04-08
34. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 73–9 [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 73–9. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.12.73-9
35. Шишкова В., Капустина Л. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. *Врач*. 2018; 29 (11): 3–11 [Shishkova V., Kapustina L. A rational approach to solving cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients. *Vrach*. 2018; 29 (11): 3–11 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-11-01
36. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. и др. Оценка эффективности метаболической терапии у пожилых пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших ишемический инсульт. *Врач*. 2020; 31 (3): 69–75 [Shishkova V., Remennik A., Kerimova E. et al. Evaluation of the efficiency of metabolic therapy in elderly patients with carbohydrate metabolism disorders after ischemic stroke. *Vrach*. 2020; 31 (3): 69–75 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2020-03-15
37. Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018; 29 (6): 39–44 [Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018; 29 (6): 39–44 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-06-08
38. Allen C., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009; 4 (6): 461–70. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x
39. Румянцева С.А., Ступин В.А. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. М., СПб: Международная издательская группа «Мед. книга», 2013; 360 с. [Rumyantseva S.A., Stupin V.A. et al. Teoriya i praktika lecheniya bol'nykh s sosudistoi komorbidnost'yu. Klinicheskoe rukovodstvo. M., SPb: Mezhdunarodnaya izdatel'skaya gruppa «Med. kniga», 2013; 360 p. (in Russ.)].
40. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A. et al. Inhibition of carnitineacetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24 (6): 1269–75. DOI: 10.3109/14756360902829527
41. Карпов П.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 69–74 [Karpov P.S., Koshelskaya O.A., Vrublevsky A.V. et al. Clinical efficacy and safety of mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2000; 6: 69–74 (in Russ.)].
42. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е. и др. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Тер арх*. 1999; 71 (8): 10–2 [Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E. et al. Effect of mildronate on life quality of patients with chronic heart failure. *Ter Arkh*. 1999; 71 (8): 10–2 (in Russ.)].
43. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y. et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina, results of a long term clinical trial. *Semin Cardiovasc Med*. 2010; 16: 8.

IMPACT OF METABOLIC THERAPY ON THE STATE OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN HYPOESTROGENEMIA

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences; M. Shamilov
Ural State Medical University, Yekaterinburg

Objective. To investigate the impact of therapy with Mildronate® on the state of cerebral hemodynamics, on vascular wall remodeling and endothelial dysfunction in women with hypertension and estradiol deficiency.

Subjects and methods. The investigation enrolled 37 patients (mean age, 43.0±3.5 years) with Stage I–II hypertension, reduced estradiol and elevated follicle-stimulating hormone (FSH) levels, who formed a study group. The patients in this group received Mildronate® in addition to standard therapy. A control group consisted of 38 healthy women (mean age 43.5±3.4 years) without chronic diseases affecting intracardiac and cerebral hemodynamics. Complete medical histories were taken from all the patients who underwent a mandatory laboratory test (including estradiol and FSH levels), ECG, and duplex scanning of the great cerebral arteries.

Results. The features of vascular bed remodeling, the state of cerebral hemodynamics, and endothelial dysfunction in the examinees can assume that hypoestrogenemia may be a factor contributing to the progression of hypertension and the development of complications, such as cerebrovascular accidents.

Conclusion. The study results have shown that Mildronate® is well tolerated by patients and is an effective treatment, showing a positive therapeutic effect on endothelium-dependent vascular relaxation, vascular remodeling, and whole-brain hemodynamics.

Key words: cardiology, cerebral hemodynamics, vascular remodeling, endothelial dysfunction, estrogen deficiency, hypertension, Mildronate®.

For citation: Khabibulina M., Shamilov M. Impact of metabolic therapy on the state of cerebral hemodynamics in hypoestrogenemia. *Vrach*. 2023; 34 (3): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-03-10>