

# The cyclic guanosine 3'-, 5'-monophosphate concentration and estrogens in women with primary hypotonia

## Stężenie cyklicznego 3'-, 5'-monofosforanu guanozyny i estrogenów u kobiet z pierwotną hipotonią

Stanisław Stanosz, Piotr Bartoszczuk, Krzysztof Sieja, Grażyna Justyńska, Małgorzata Stanosz  
Department of Menopause and Andropause, Pomeranian Academy of Medicine, Szczecin, Poland (Zakład Menopauzy i Andropauzy PAM w Szczecinie)

### Abstract

**Introduction.** The cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) is the strongest natural endothelium vasodilating factor, but its function as the "second messenger" is less recognised than the cyclic AMP function. It is known that this compound has a significance in retina function, regulation of the blood vessel smooth muscle tone, trachea and bronchia, inhibition of thrombocyte adhesion and aggregation, neuromodulation and neurotransmission, and the atrial natriuretic peptide function. The physiological activator of cyclic GMP is the endothelial-derived relaxant factor (EDRF) — nitric oxide (NO).

**Aim of study.** The aim of this thesis is an estimation of the cyclic GMP concentration in women's hypotonia, and a determination of the dependence between cGMP concentrations and systolic, diastolic and medium arterial blood pressure (MAP) and estrogen concentrations.

**Material and methods.** The study included 80 women, 40–50 years old, with negative medical history, divided into two groups. The first (control) group consisted of 19 women with regular arterial blood pressure. The second (examined) group included 61 women with hypotonia, with systolic arterial blood pressure not higher than 105 mm Hg (14,7 kPa). The subject of estimation was the average value of systolic, diastolic and medium arterial blood pressure (MAP). The biological material for cyclic GMP determination was blood. The cGMP concentration was determined by the immunoenzymatic method, with AMERSHAM set. The obtained results were put to statistical analysis, with the Statistica computer program, using U Mann Whitney's Test as statistically significant when  $p \leq 0.05$ .

**Results.** Cyclic GMP concentration in women with arterial hypotension comparing to control group was significantly higher ( $p < 0.0001$ ). There were no differences in estron ( $E_1$ ) concentration between control and examined group. Estradiol ( $E_2$ ) concentrations in women with hypotonia comparing to control group were not significantly higher ( $p > 0.29$ ). The line correlation coefficients "r" between cyclic GMP concentration and systolic, diastolic and medium (MAP) arterial blood pressure, both in women with regular blood pressure and hypotonia, were not significantly different.

**Conclusions.** High significant ( $p < 0.0001$ ) cGMP concentration in women with hypotonia can speak for its increased synthesis or defective degradation. In women with hypotonia high significant cGMP concentrations can speak for its part in the pathogenesis and course of arterial hypotonia.

**Key words:** hipotonia arterialis, blood pressure, cyclic GMP, estrogens, nitric oxide, vessel endothelium smooth muscle

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Prof. dr hab. med. Stanisław Stanosz, Pracownia Menopauzy i Andropauzy PAM, ul. Unii Lubelskiej 1, 71–344 Szczecin, Poland  
tel.: +48 (0 91) 486 13 20, faks: +48 (0 91) 425 33 06

## Streszczenie

**Wstęp.** Cykliczny 3', 5'-monofosforan guanozyny (cGMP) jest najsilniejszym naturalnym czynnikiem rozszerzającym naczynia krwionośne śródbłonkowe, jednak jego rola jako „przekaznika II stopnia” (second messenger) jest znacznie mniej znana niż rola cAMP. Fizjologicznym aktywatorem sGC jest śródbłonkowy czynnik rozkurczający naczynia (EDRF) — tlenek azotu (NO).

**Cel pracy.** Celem pracy jest ocena stężeń cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozyny i estrogenów u kobiet z hipotonią oraz określenie zależności między stężeniami cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozyny a ciśnieniem tętniczym skurczowym, rozkurczowym, średnim ciśnieniem tętniczym i stężeniami estrogenów.

**Materiał i metody.** Badaniem objęto 80 kobiet w wieku 40–50 lat z negatywnym wywiadem chorobowym. Badane podzielono na dwie grupy. Grupę I (kontrolną) stanowiło 19 kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi. Grupa II (badana) obejmowała 61 kobiet z obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, u których skurczowe ciśnienie tętnicze nie przekraczało 105 mm Hg (14,7 kPa). Oceniano średnią wartość ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz średnią ciśnienia tętniczego (MAP). Materiałem biologicznym do oznaczenia cGMP była krew. Stężenie cGMP oznaczano metodą immunoenzymatyczną za pomocą zestawu firmy AMERSHAM, stężenie estradiolu E<sub>2</sub> — metodą fluorimmunologiczną za pomocą zestawu firmy bioMerieux, stężenie estronu w surowicy krwi — metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawu firmy Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Corporate Headquarters. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej według programu komputerowego Statistica, stosując test U Manna-Whitneya, korelacje testem rang Spearmana, przyjmując za znamienności statystyczne przy  $p \leq 0,05$ .

**Wyniki.** Stężenie cGMP u kobiet z niedociśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną jest znamienne wyższe ( $p < 0,0001$ ). Nie zauważono różnic w stężeniach estronu (E<sub>1</sub>) między grupą kontrolną a badaną. Stężenie estradiolu (E<sub>2</sub>) u kobiet z niedociśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną jest nieznamienne wyższe ( $p > 0,29$ ). Współczynniki korelacji liniowej „r” pomiędzy stężeniem cGMP a ciśnieniem skurczowym, cGMP a ciśnieniem rozkurczowym, cGMP a średnim ciśnieniem tętniczym zarówno u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i z hipotonią nie wykazują znamiennych różnic.

**Wnioski.** Wysoce znamienne ( $p < 0,0001$ ) stężenie cGMP u kobiet z hipotonią może wskazywać na zwiększoną jego syntezę lub upośledzony rozkład. U kobiet z niedociśnieniem tętniczym znamienne wyższe stężenia cGMP mogą przemawiać za ich rolę w patogenezie i przebiegu niedociśnienia tętniczego.

**Słowa kluczowe:** niedociśnienie tętnicze, ciśnienie tętnicze, cykliczny GMP, estrogeny, tlenek azotu, mięśniówka gładka śródbłonka naczyniowego

## Introduction

The cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) is the strongest natural endothelium vasodilating factor; cGMP was discovered soon after cAMP, but its function as the “second messenger” is still less recognised than the cyclic AMP function. It is known that this compound has a significance in retina function, regulation of blood vessels, trachea and bronchia, smooth muscle tone, inhibition of thrombocyte adhesion and aggregation, neuromodulation and neurotransmission, and atrial natriuretic peptide function [1, 2].

Cyclic GMP is produced in blood vessel smooth muscle cells by two independent enzymes: soluble (cytosol, sGC) guanylate cyclase and membrane (particulate, pGC) guanylate cyclase [3, 4]. The physiological activator of cyclic GMP is, as was discovered in 1980, endothelial-derived relaxant factor (EDRF) — nitric

## Wstęp

Cykliczny 3', 5'-monofosforan guanozyny (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) jest najsilniejszym naturalnym czynnikiem rozszerzającym naczynia krwionośne śródbłonkowe. Odkryto go wkrótce po adenylozynomonofosforanie cyklicznym (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), jednak jego rola jako „przekaznik II stopnia” (second messenger) jest znacznie mniej znana niż rola cAMP. Wiadomo, że cGMP ma znaczenie w funkcjonowaniu siatkówki, regulacji napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych, tchawicy i oskrzeli, hamowaniu adhezji i agregacji płytek krwi, neuromodulacji i neurotransmisji oraz w działaniu przedsionkowego peptydu natriuretycznego [1, 2].

Cykliczny GMP jest wytwarzany w komórkach mięśni gładkich naczyń przez dwa niezależne od siebie enzymy: rozpuszczalną (cytozolową, sGC) cyklazę guanylową i błonową (cząsteczkową, pGC) cyklazę guanylową [3, 4].

oxide (NO). The NO/cGMP signalling system exerts a systemic influence, especially on the cardiovascular system [5–7]. In available literature there is no unequivocal information relating to cyclic GMP function in primary hypotonia pathogenesis.

### Aim of study

The aim of this thesis is an estimation of estrogen level and cyclic GMP concentration in women's primary hypotonia, and a determination of the dependence between cGMP concentrations and systolic, diastolic and medium arterial blood pressure (MAP) and estrogen concentrations.

### Material and methods

The study included 80 women, 40–50 years old, with negative medical history, divided into 2 groups according to blood pressure. The first (control) group consisted of 19 women with regular arterial blood pressure. The second (studied) group included 61 women with hypotonia, with systolic arterial blood pressure not higher than 105 mm Hg (14.7 kPa).

Women with hypotonia declared subjective ailments, like chronic fatigue, lack of concentration, asthenia, chronic coldness of palms and feet, cephalgia and vertigo, syncope, shooting pains and palpitation of the heart.

Arterial blood pressure was measured according to WHO report criteria, with the Riva-Rocci method, using a mercurial manometer, three times on three successive mornings, under the same conditions. The subject of estimation was the average value of systolic, diastolic and MAP. The biological material for cyclic GMP determination was blood, taken from women between the 18–22 days of menstrual period, a.m., to suitably prepared buffer. All blood samples were taken to ice-placed tubes, and after refrigeration for 30 min in  $-4^{\circ}\text{C}$  they were centrifuged. Blood serum was next separated and stored for further testing in refrigerator, in  $-20^{\circ}\text{C}$  temperature.

Cyclic GMP concentration was determined by the immunoenzymatic method, with Amersham set, estradiol II ( $\text{E}_2\text{II}$ ) concentration by the fluoroimmunological method with bioMerieux set, estrone concentration in blood serum by the radioimmunological method with Diagnostic System Laboratories, Inc. Corporate Headquarters set.

Obtained results were put to statistical analysis, with the Statistica computer program. For intergroup comparisons non-parametric U-Mann Whitney's significance test was adapted. Dependence analysis between 2 statistical marks: was conducted, counting as statistical significance  $p \leq 0.05$ .

Fizjologicznym aktywatorem sGC jest odkryty w 1980 roku śródbłonkowy czynnik rozkurczający naczyń (EDRF, *endothelial-derived relaxant factor*) — tlenek azotu (NO). Układ sygnalizacyjny NO/cGMP wywiera ogólnoustrojowy wpływ, szczególnie w układzie krążenia [5–7]. W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednoznacznych informacji związanych z rolą cGMP w patogenezie hipotonii pierwotnej.

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena stężeń cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozyny i estrogenów u kobiet z hipotonią pierwotną oraz określenie zależności między stężeniami cGMP oraz ciśnieniem tętniczym skurczowym, rozkurczowym, średnim ciśnieniem tętniczym (MAP, *medium arterial pressure*) a stężeniami estrogenów.

### Materiał i metody

Badaniem objęto 80 kobiet w wieku 40–50 lat z negatywnym wywiadem chorobowym. Badane podzielono na dwie grupy: grupę I (kontrolną) stanowiło 19 kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. Grupa II (badana) obejmowała 61 kobiet z obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, u których skurczowe ciśnienie tętnicze nie przekraczało 105 mm Hg (14,7 kPa).

Kobiety z hipotonią zgłaszały subiektywne dolegliwości w postaci chronicznego zmęczenia, braku koncentracji, osłabienia, przewlekłego ziębnienia dłoni i stóp, bólów i zawrotów głowy, omdleń, zaburzeń snu, odczuwania kłuc oraz kołatań serca.

Ciśnienie tętnicze mierzono według kryteriów raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) metodą Riva-Rocci przy użyciu aparatu z manometrem rtęciowym. Badanie przeprowadzono 3-krotnie przez 3 kolejne dni w godzinach przedpołudniowych w tych samych warunkach. Oceniano średnią wartość ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz MAP. Materiałem biologicznym do oznaczenia cGMP była krew pobierana u kobiet między 18–22 dniem cyklu w godzinach rannych do odpowiednio przygotowanego buforu. Wszystkie próbki krwi pobierano do probówek umieszczonych w lodzie, po schłodzeniu wirowano je przez 30 min w temp.  $-4^{\circ}\text{C}$ , a następnie oddzielano surowicę i przechowywano do dalszych badań w temp.  $-20^{\circ}\text{C}$  w zamrażarce. Stężenie cGMP oznaczano metodą immunoenzymatyczną za pomocą zestawu firmy AMERSHAM, stężenie estradiolu II ( $\text{E}_2\text{II}$ ) — metodą fluoroimmunologiczną przy użyciu zestawu firmy bioMerieux, stężenie estronu w surowicy krwi — metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawu firmy Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Corporate Headquarters.

## Results

Obtained results are presented in the form of three tables. Table I shows average age, course of menstrual period, body mass index, systolic, diastolic and medium arterial blood pressure (MAP) and pulse rate in both groups of studied women. It results that there are no differences between control group and group with hypotonia in range of age, menstrual period course and body mass index. In contrast systolic ( $p < 0.0001$ ), diastolic ( $p < 0.0001$ ) and medium ( $p < 0.0001$ ) arterial blood pressure and pulse rate ( $p < 0.0001$ ) were significantly smaller in comparison to data obtained in control group.

Table II presents cyclic GMP concentrations in blood serum — it results that cyclic GMP concentration in women with hypotonia is significantly higher ( $p < 0.0001$ ) than in control group. Table II presents also estrone ( $E_1$ ) and estradiol ( $E_2$ ) concentrations in both groups. There are no significant differences between estrone ( $p > 0.63$ ) and estradiol ( $p > 0.29$ ) concentrations in women with hypotonia in comparison to control group.

Line correlation coefficients (Table III) “r” between cyclic GMP concentration and systolic ( $r^s = -0.318$  [I];  $p > 0.18$  [I];  $r^s = 0.188$  [II];  $p > 0.14$  [II]), diastolic ( $r^s = 0.095$  [I];  $p > 0.69$  [I];  $r^s = -0.027$  [II];  $p > 0.83$  [II]), medium arterial blood pressure (MAP) ( $r^p = -0.048$  [I];  $p > 0.84$  [I];  $r^s = 0.060$  [II];  $p > 0.64$  [II]) and estradiol concentration ( $r^p = 0.03$  [I];  $p > 0.89$  [I];  $r^s = -0.06$  [II];  $p > 0.62$  [II]), both in women with regular arterial blood pressure and with hypotonia are not significantly different.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej według programu komputerowego Statistica. Do porównań międzygrupowych zastosowano nieparametryczny test istotności U Manna-Whitneya. Analizę zależności pomiędzy dwiema cechami statystycznymi przeprowadzono, obliczając współczynnik korelacji liniowej według Pearsona ( $r^p$ ), współczynnik korelacji rang Spearmana ( $r^s$ ), przyjmując za znamienności statystyczne przy  $p \leq 0,05$ .

## Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono w trzech tabelach. Tabela I ilustruje średni wiek badanych kobiet, przebieg cyklu miesięczkowego, wskaźnik masy ciała, ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe oraz średnie ciśnienie tętnicze, a także wartości tętna w obu grupach. Z tabeli tej wynika, że u kobiet z hipotonią w zakresie wieku, przebiegu cyklu miesięczkowego i wskaźnika masy ciała nie występują różnice w porównaniu z wartościami uzyskanymi w grupie kontrolnej. Natomiast ciśnienie tętnicze skurczowe ( $p < 0,0001$ ), rozkurczowe ( $p < 0,0001$ ) oraz średnie ciśnienie tętnicze ( $p < 0,0001$ ) i tętno ( $p < 0,0001$ ) były znamienne mniejsze w porównaniu z danymi uzyskanymi w grupie kontrolnej.

Stężenia cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozyny w surowicy przedstawia tabela II, z której wynika, że stężenie cGMP u kobiet z niedociśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną jest znamienne wyższe ( $p < 0,0001$ ). Stężenia estronu ( $E_1$ ) i stężeń estradiolu ( $E_2$ ) ilustruje tabela II. Nie stwierdzono znamiennych

**Table I.** General characteristic of studied woman

**Tabela I.** Ogólna charakterystyka badanych kobiet

Group Grupa	Number Liczba (n)	Age (years) Wiek (lata)	Menstrual periods Krwawienia miesięczne				BMI	Blood pressure [mm Hg] Ciśnienie tętnicze			Pulse Tętno
			Regular Regularnie	(%)	Irregular Nieregularnie	(%)		Systolic Skurczowe	Diastolic Rozkurczowe	Medium Średnie	
I	19	45 ± 8.5	15	79	4	21	25.4 ± 4.5	125 ± 7.1	78.4 ± 8.2	94.1 ± 5.9	77.1 ± 5.7
II	61	46.5 ± 5.8	46	75	15	25	24.4 ± 2.9	98.9 ± 6.5	65.5 ± 7.9	76.3 ± 7.5	66.6 ± 2.9
p	> 0.06		NS		NS		> 0.55	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

NS — not statistically significant/nieznamienne statystycznie; BMI — body mass index/wskaźnik masy ciała

**Table II.** The cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) and estrogens concentration in blood serum of studied women

**Tabela II.** Wartości stężenia cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozy (cGMP) i estrogenów w surowicy u badanych kobiet

Group Grupa	Number Liczba	cGMP	p	Estrogens [pg/ml]			
				Estrone	p	Estradiol	p
I	19	3.24 ± 0.92	< 0.0001	87.2 ± 75.6	> 0.63	98.6 ± 57.2	> 0.29
II	61	5.04 ± 1.62		83.8 ± 81.4		120 ± 110.8	

**Table III.** Correlation coefficient between cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) concentrations and systolic, diastolic, medium arterial blood pressure (MAP) and estrogens**Table III.** Współczynnik korelacji między stężeniem cyklicznego 3', 5'-monofosforanu guanozy (cGMP), skurczowym, rozkurczowym i średnim ciśnieniem tętniczym oraz stężeniem estrogenów

Blood pressure Ciśnienie tętnicze	Grupa I (n = 19)				E <sub>2</sub>	Grupa II (n = 61)			
	Systolic Skurczowe	Diastolic Rozkurczowe	Medium Średnie			Systolic Skurczowe	Diastolic Rozkurczowe	Medium Średnie	E <sub>2</sub>
r	-0.318 <sup>S</sup>	-0.048 <sup>P</sup>	-0.048 <sup>P</sup>	0.03 <sup>P</sup>	0.188 <sup>S</sup>	0.060 <sup>S</sup>	0.060 <sup>S</sup>	-0.06 <sup>S</sup>	
p	> 0.18	> 0.84	> 0.84	> 0.89	> 0.14	> 0.64	> 0.64	> 0.62	

E<sub>2</sub> — estradiol; r<sup>S</sup> — Spearman's rank correlation coefficient/współczynnik korelacji rang Spearmana; r<sup>P</sup> — Pearson's linear correlation coefficient/współczynnik korelacji liniowej według Pearsona

## Discussion

Blood pressure in the arterial system depends on the activity of a series of factors — including mainly minute heart volume and total peripheral vascular resistance. Other factors, like volume of blood in circulation, aorta wall elasticity, blood viscosity and genetic factors, have less meaning. The dependence between blood pressure and both minute blood pressure flow and vascular resistance is very big.

Hypotonia is a physiological state, with such symptoms as systolic blood pressure lower than 105 mm Hg, with great short-term, long-term and seasonal variability. Seasonal variability does not occur in people with regular blood pressure. Epidemiological data show very big divergences in the occurrence of people's hypotonia, oscillating from 4 to 5%, and even 9% of Western Europe's adult population [2, 8–10]. Hypotonia is very rare in early childhood, more frequent between 14 and 16 years of life, but it is temporary hypotonia, usually normalising before the 17th–18th year of life. Men's hypotonia is most frequent between 40 and 60 years of life, women's — between 40 and 48 years of life [10–13].

Hypotonia, despite being a physiological condition, can predispose to chronic coronary vessel failure, cardiac infarcts and ischaemic cerebral strokes. Pathological complications with an arterial hypotonia background force basic health care to develop prophylaxis and to treat cardiovascular system illnesses in people with hypotonia. Not only hormonal factors, but also reduced basic vascular wall tonus and their pressor substance reaction, bear responsibility for haemodynamic changes appearing in hypotonia [7, 14–18]. Mainly endothelium factors, like nitric oxide (EDRF), cGMP, endothelins, prostaglandins (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), angiotensin II and catecholamines play a part in vascular tone and blood pressure homeostasis regulation [16, 19–22].

Nitric oxide is a free radical with a short half-life period — about 8–10 s. It is made by endotheliocytes under the influence of nitric oxide synthetase. Next it pass-

różnic w stężeniach estronu (E<sub>1</sub>) (p > 0,63) i stężeniach estradiolu (E<sub>2</sub>) (p > 0,29) u kobiet z niedociśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną.

Współczynniki korelacji liniowej (tab. III) „r” między stężeniem cGMP a ciśnieniem skurczowym (r<sup>S</sup> = -0,318 [I]; p > 0,18 [I]; r<sup>S</sup> = 0,188 [II]; p > 0,14 [II]), ciśnieniem rozkurczowym (r<sup>S</sup> = 0,095 [I]; p > 0,69 [I]; r<sup>S</sup> = -0,027 [II]; p > 0,83 [II]), średnim ciśnieniem tętniczym (r<sup>P</sup> = -0,048 [I]; p > 0,84 [I]; r<sup>S</sup> = 0,060 [II]; p > 0,64 [II]) oraz stężeniem estradiolu (r<sup>P</sup> = 0,03 [I]; p > 0,89 [I]; r<sup>S</sup> = -0,06 [II]; p > 0,62 [II]) zarówno u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i z hipotonią nie wykazują znamienych różnic.

## Dyskusja

Ciśnienie krwi w układzie tętniczym zależy od działania wielu czynników, do których zalicza się głównie objętość minutową serca i całkowity opór obwodowy naczyń krwionośnych. Inne czynniki, takie jak objętość krwi krążącej, elastyczność ścian aorty, lepkość krwi i czynniki genetyczne, mają mniejsze znaczenie. Zależność ciśnienia krwi od przepływu minutowego i oporu naczyniowego jest bardzo duża.

Hipotonia jest stanem fizjologicznym, objawiającym się obniżonym ciśnieniem skurczowym (poniżej 105 mm Hg), które wykazuje dużą zmienność krótkotrwałą, długotrwałą i sezonową. Zmienność sezonowa nie występuje u ludzi z prawidłowym ciśnieniem krwi. Dane epidemiologiczne wykazują bardzo duże rozbieżności w występowaniu hipotonii u ludzi, wahające się od 4 do 5%, a nawet do 9% w populacji dorosłych mieszkańców Europy Zachodniej [2, 8–10]. We wczesnym dzieciństwie hipotonia występuje bardzo rzadko, częściej pojawia się między 8–10 rż., natomiast najczęściej — między 14–16 rż. Jest to jednak hipotonia przejściowa, normalizuje się zwykle przed ukończeniem 17–18 rż. U mężczyzn hipotonia występuje najczęściej w wieku 40–60 rż., a u kobiet najczęściej — między 40–49 rż. [10–13].

es to the myocytes of blood vessel walls, stimulating guanyl cyclase to synthesis and liberation of cyclic GMP [3, 4].

Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate is the strongest biological arterial vessel endothelium vasodilating factor. It has been ascertained in actual hypotonia studies that women with hypotonia have significantly lower values of systolic, diastolic and medium arterial blood pressure ( $p < 0.0001$ ), and the increase of cGMP concentration in blood serum ( $p < 0.0001$ ) in comparison to control group values is highly significant. This can speak for cGMP's influence in blood pressure regulation in women with hypotonia.

The mechanism of cGMP biological activity, in spite of numerous hypotheses, is still not completely explained. Cyclic GMP has strong vasodilating activity by its direct influence on blood vessels, trachea and bronchia smooth muscle cells, and indirectly by inhibition of endothelin, especially endothelin I synthesis. The level of circulating cGMP in blood serum correlates with intracellular nitric oxide concentration [23].

A lot of exo- and endogenous substances exert an influence on nitric oxide concentration, among them is also  $17\beta$ -estradiol, whose concentration in women with hypotonia was not significantly higher in comparison to control group values. Inducing nitric oxide synthesis,  $17\beta$ -estradiol causes not only small pelvis arteries, but also the aorta, coronary and peripheral arteries, to vasodilate. Significantly lower arterial blood pressure ( $p < 0.0001$ ) in women with hypotonia can be provoked not only by reduced peripheral vascular resistance connected with cGMP vasodilating, but also by blood flow decrease as a result of minute heart volume reduction. Minute heart volume reduction is the consequence of significantly decreased pulse rate in women with hypotonia ( $p < 0.0001$ ).

Obtained results are compatible with other authors' reports — they prove cyclic GMP's influence on arterial blood vessel relaxation [6, 24–29].

## Conclusions

Low arterial blood pressure in women with hypotonia can be induced by vasodilating cyclic GMP activity and minute heart volume reduction.

## References

1. White AA (1975) Guanylate cyclase activity in heart and lung. *Adv Cyclic Nucl Res*, 5: 353.
2. Goldberg ND, Haddock MK (1977) Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation. *Annu Rev Biochem*, 46: 823.
3. Hardman JG, Sutherland EW (1969) Guanylate cyclase, an enzyme catalyzing the formation of guanosine 3', 5'-monophosphate from guanosine triphosphate. *J Biol Chem*, 244: 6363.

Hipotonia, mimo że jest stanem fizjologicznym, może wpływać na wystąpienie przewlekłej niewydolności naczyni wieńcowych serca, zawału serca i niedokrwiennych udarów mózgu. Z powodu patologicznych powikłań na tle niedociśnienia tętniczego w placówkach leczenia podstawowego konieczny jest rozwój profilaktyki i leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego u ludzi z hipotonią. Za zmiany hemodynamiczne występujące w hipotonii odpowiedzialne są nie tylko czynniki hormonalne, ale również obniżone napięcie podstawowe ścian naczyń krwionośnych oraz ich reakcje na substancje presyjne [7, 14–18]. Na regulację napięcia ścian naczyń i homeostazy ciśnienia krwi wpływają głównie czynniki śród-błonkowe, jak tlenek azotu (EDRF), cGMP, endoteliny, prostaglandyny ( $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ), angiotensyna II oraz katecholaminy [16, 19–22].

Tlenek azotu (NO) jest wolnym rodnikiem o krótkim okresie półtrwania, wynoszącym 8–10 s, wytwarzają go endotelioocyty pod wpływem syntetazy tlenu azotu, który następnie przechodzi do mioocytów ścian naczyń, pobudzając cyklazę guanylową do syntezy i uwalniania cGMP [3, 4].

Cykliczny 3', 5'-monofosforan guanozyny jest najsilniejszym biologicznym spasmolitykiem mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych. Stwierdzone w obecnych badaniach u kobiet z hipotonią znamienne niższe wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego ( $p < 0.0001$ ) oraz wysoce znamienne wzrost stężenia cGMP w osoczu ( $p < 0.0001$ ) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w grupie kontrolnej może przemawiać za wpływem cGMP na regulację ciśnienia krwi u kobiet z hipotonią.

Mechanizm biologicznego działania cGMP pomimo licznych hipotez nie został do końca wyjaśniony. Cykliczny 3', 5'-monofosforan guanozyny wykazuje silne działanie naczyniorozkurczające bezpośrednio przez wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, tchawicy i oskrzeli oraz pośrednio poprzez hamowanie syntezy endoteliny, głównie endoteliny I. Stężenie cGMP w surowicy koreluje z wewnątrzkomórkowym stężeniem tlenu azotu [23]. Wiele substancji egzo- i endogennych wpływa na stężenie tlenu azotu, a wśród nich również  $17\beta$ -estradiol, którego stężenie u kobiet z hipotonią było nieznamienne wyższe w porównaniu z wartościami w grupie kontrolnej;  $17\beta$ -estradiol, indukując syntezę tlenu azotu, powoduje wazodylatację tętnic nie tylko miednicy małej, ale również aorty, tętnic wieńcowych i tętnic obwodowych. Znamienne niższe ciśnienie tętnicze krwi ( $p < 0.0001$ ) u kobiet z hipotonią może wynikać nie tylko z obniżonego naczyniowego oporu obwodowego związanego z wazodylatacją działania cGMP, ale również ze spadku przepływu krwi w wyniku zmniejszenia

4. Goldberg ND, and Haddox MK (1977) Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation. *Annu Rev Biochem*, 46: 823.
  5. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 373.
  6. Waldman SA, Murad F (1987) Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacol Rev*, 39: 163.
  7. Hagashida, K, Nishioodea Y, Hirose Y (1996) Maladaptation of vascular response in frontal area of patients with orthostatic hypotension. *J Nucl Med*, 37: 1.
  8. Goeschen K, Jager A, Saling E (1984) Wert der Dihydroergotamin-Behandlung bei der Hypotonie in der Schwangerschaft Geburtshilfe Frauenheilkol, 44: 351.
  9. Ross UH, Brademann G, Lehnhardt E (1993) Akute Horminderung durch arteriellen Hypotonus HNO, 41: 436.
  10. Stanosz S, Justyńska G, Sieja K (1998) Treatment of arterial hypotension. *Nowa Klin*, 5: 552.
  11. Miśkiewicz Z, Januszewicz W, Chlebus H (1982) Contemporary possibilities of spontaneous orthostatic hypotonia treatment. *Kardiol Pol*, 25: 499.
  12. Ziąber J, Kuś W (1991) Orthostatic hypotonia in nervous system diseases. *Wiad Lek*, 44: 17.
  13. Stanosz S, Kuligowski D, Sych Z (1998) Hypotonia as a medical and social problem of men and women after 40 year of life. *Nowa Klin*, 5: 558.
  14. Garbers DL (1979) Purification of soluble guanylate cyclase from rat lung. *J Biol Chem*, 254: 240.
  15. Bohme E, Jung R, Mechler I (1974) Guanylate cyclase in human platelets. *Methods Enzymol*, 38: 199.
  16. Waldman SA, Rapoport RM, Ginsburg R (1986) Desensitization to nitroglycerin in vascular smooth muscle from rat and human. *Biochem Pharmacol*, 35: 3525.
  17. Gruetter CA, Gruetter DY, Lyon JE (1981) Relationship between cyclic guanosine 3',5'-monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: effects of methylene blue and methemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther*, 219: 181.
  18. Poston L, McCarthy AL, Ritter JM (1995) Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds. *Pharmacol Ther*, 65: 215.
  19. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA (1984) Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 7661.
  20. Murad F (1986) Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest*, 78: 1.
  21. Rapoport RM, Waldman SA, Ginsberg R (1987) Effect of nitroglycerin on endothelium-dependent and independent
- szonęj objętości minutowej serca w następstwie znacmiennego obniżenia częstości tętna u kobiet z hipotonią ( $p < 0,0001$ ).
- Uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy udowodnili wpływ cGMP na relaksację ścian naczyń tętniczych [6, 24–29].

## Wnioski

Niskie ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z hipotonią może być spowodowane wazodylatacyjnym działaniem cGMP i zmniejszoną objętością minutową serca.

- 
- relaxation and cyclic GMP levels in rat aorta and human coronary artery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 10: 82.
  22. Guerrant RL, Hughes JM, Chang B (1980) Activation of intestinal guanylate cyclase by heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*: studies of tissue specificity, potential receptors, and intermediates. *J Infect Dis*, 142: 220.
  23. Witte K, Schnecko A, Zuther P, Lemmer B (1995) Contribution of the nitric oxide-guanyl cyclase system to circadian regulation of blood pressure in normotensive Wistar-Kyoto rats. *Cardiovasc Res*, 30: 682.
  24. Chrisman, TD, Garbers DL, Parks MA (1975) Characterization of particulate and soluble guanylate cyclase from rat lung. *J Biol Chem* 250: 374.
  25. Craven, PA, DeRubertis, FR (1978) Restoration of the responsiveness of purified guanylate cyclase to nitrosoguanidine, nitric oxide, and related activators by heme and heme-proteins. *J Biol Chem*, 253: 8433.
  26. Ishikawa E, Ishikawa S, Davis JW (1969) Determination of guanosine 3',5'-monophosphate in tissues and of guanyl cyclase in rat intestine. *J Biol Chem*, 244: 6371.
  27. Kimura H, and Murad F (1975) Two forms of guanylate cyclase in mammalian tissues and possible mechanism for their regulation. *Metabolism*, 24: 439.
  28. Kimura H, Uchida T, Futami Y (1981) Evidence for guanylate cyclase activity associated with hemagglutinating virus of Japan (Sendai virus). *J Biol Chem*, 256: 2508.
  29. Braughler J. M, Mittal CK, Murad F (1979) Effects of thiols, sugars and proteins on nitric oxide activation of guanylate cyclase. *J Biol Chem*, 257: 12450.
  30. Mellion BT, Ignarro LJ, Myers CB (1983) Inhibition of human platelet aggregation by S-nitrosothiols: heme dependent activation of soluble guanylate cyclase and stimulation of cyclic GMP accumulation. *Mol Pharmacol*, 23: 653–664.