

Зайцева Е.В.¹, Попов В.В.¹, Хидирова Л.Д.^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Новосибирский клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

Высокая социальная значимость повышения заболеваемости и смертности женщин при дисфункции половых гормонов послужила основой для разработки рекомендаций по профилактике и лечению ССЗ у этой категории пациентов (*Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women*). На основе актуальных данных литературы обобщены механизмы развития и клинического течения кардиометаболических нарушений, возникающих в климактерическом периоде. По данным последних лет наступление менопаузы у женщин сопровождается развитием целого комплекса гормональных, метаболических и структурно-функциональных изменений, способствующих формированию и быстрому прогрессированию кардиоваскулярной патологии. Проблема взаимоотношений структурных изменений миокарда с его функциональными характеристиками до сих пор остается предметом дискуссии, так же как и вопрос о влиянии на структуру и функцию миокарда генетических факторов, дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной систем в зависимости от типа менопаузы, наличия и тяжести постменопаузальной гипертензии, ее длительности и некоторых других факторов. Ухудшение качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами обуславливает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Важной задачей является создание специализированного мультидисциплинарного подхода по проблемам климактерия, что позволит обеспечить индивидуальный подбор пациентке комплексного лечения с учетом особенностей патогенетических механизмов дисгормональной кардиомиопатии.

Ключевые слова: менопауза; климакс; эстрогены; андрогены; дисфункция эндотелия; eNOS; сфинголипиды; сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Зайцева Е.В., Попов В.В., Хидирова Л.Д. Особенности развития кардиоваскулярной патологии у женщин в климактерическом периоде. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):493–498.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-493-498>

Для корреспонденции: Хидирова Людмила Даудовна — e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Ekaterina V. Zaitseva¹, Vladislav V. Popov¹, Lyudmila D. Khidirova^{1,2}

FEATURES OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT IN WOMEN DURING THE CLIMACTERIC PERIOD

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

The significant social impact of increased morbidity and mortality in women due to hormonal dysfunction has led to the development of recommendations for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVD) in this patient group (*Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women*). Based on current literature, the mechanisms of development and clinical course of cardio-metabolic disorders occurring during the climacteric period have been summarized. Recent data indicate that the onset of menopause in women is accompanied by a complex of hormonal, metabolic, and structural-functional changes that contribute to the formation and rapid progression of cardiovascular pathology. The relationship between structural changes in the myocardium and its functional characteristics remains a topic of discussion, as does the influence of genetic factors, the imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system, and the immune system depending on the type of menopause, the presence and severity of postmenopausal hypertension, its duration, and several other factors. The deterioration in quality of life among patients with climacteric disorders leads to a range of not only medical but also socio-economic problems. An important task is to create a specialized multidisciplinary approach to climacteric issues, which will enable individualized comprehensive treatment tailored to the pathogenic mechanisms of dishormonal cardiomyopathy.

Key words: menopause; climacteric; estrogens; androgens; endothelial dysfunction; eNOS; sphingolipids; cardiovascular diseases.

For citation: Zaitseva E.V., Popov V.V., Khidirova L.D. Features of the development of cardiovascular pathology in menopausal women. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):493–498. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-493-498>

For correspondence: Lyudmila D. Khidirova — e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2024
Accepted 29.11.2024

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Текущие прогнозы указывают на продолжающийся рост частоты ССЗ с учетом имеющегося старения населения и эпидемии хронических неинфекционных заболеваний [2].

В современных клинических исследованиях наблюдаются парадоксальные гендерные различия, когда женщины имеют менее выраженные стенозы коронарных артерий и относительно сохранную функцию левого желудочка, но более высокие показатели ишемии миокарда и смерт-

ности по сравнению с сопоставимыми по возрасту мужчинами [3]. В связи с этим недооценка особенностей течения этой патологии у женщин, особенно в климактерическом периоде, сменилась значительным ростом исследований по этой проблеме [4].

Дисфункция половых гормонов в развитии сердечно-сосудистой патологии

По мере увеличения времени пребывания женского организма в условиях дефицита половых гормонов начинают манифестировать обменные расстройства [2, 5]. С наступлением климактерического периода продукция эстрогенов быстро снижается, а уровень андрогенов снижается в меньшей степени. В результате изменяется соотношение андрогенов и эстрогенов, что приводит к относительной андрогенности. Андрогеновые рецепторы широко распространены в различных типах клеток сердечно-сосудистой ткани. Их присутствие подтверждено в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. В исследованиях, посвященных влиянию тестостерона на кардиомиоциты, сообщается о подавлении оксидативного стресса и усилении внутриклеточной сигнализации ионами кальция. Более того, доклинические исследования описывают эффект синергического действия эстрадиола и тестостерона на клетки сердечно-сосудистой системы [3–6].

Если говорить о взаимодействии андрогенов, то тестостерон оказывает двойное влияние на клетки сердечно-сосудистой системы, как прооксидантное, так и антиоксидантное [7]. Прооксидантное действие заключается в подавлении активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что приводит к нарушению выделения NO (оксид азота) эндотелием у женщин [7]. Антиоксидантный эффект поддерживается за счет превращения в эстрадиол, который также способствует поддержанию высокого уровня антиоксидантных ферментов. Проводились когортные исследования, которые подтверждают прямую связь между более андрогенным профилем и сердечно-сосудистыми и/или цереброваскулярными событиями [8]. Возможная связь между уровнем андрогенов в сыворотке крови и клиническими проявлениями ССЗ была изучена на примере 2834 женщин постменопаузального возраста из исследования MESA. В этом исследовании было показано, что риск будущих событий связан с более выраженной андрогенностью. Аналогичные результаты были получены в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), которое показало, что риск развития инцидента СН (сердечной недостаточности) связан с более высоким уровнем DHEAS (дегидроэпиандростендион), но не с общим тестостероном или SHBG (глобулин, связывающий половые гормоны) [9]. Анализ британского биобанка предоставил данные о повышенной смертности, которая связана с более высоким уровнем общего тестостерона, на примере 93 914 женщин в постменопаузе [10,11].

Напротив, имеются исследования, которые подтверждают обратную связь между уровнем циркулирующих андрогенов и риском сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных событий. Так, X. Jia и соавт. исследова-

ли риск развития атеросклероза у 4493 женщин с распространенными ССЗ, где снижение DHEAS ассоциировало с повышенным риском госпитализации по поводу СН и повышенным риском смерти [12].

Наконец, в двух когортных исследованиях — G. Schaffrath и соавт., наблюдавших 2129 женщин среднего возраста, и H.N. Holmegard и соавт., наблюдавших 4724 женщины пре- и перименопаузального возраста, — не удалось обнаружить продольной ассоциации между циркулирующими андрогенами и клинически выраженной ССЗ [13, 14].

Данные о возможном влиянии тестостерона на кардиоваскулярные клетки и ткани остаются противоречивыми. В доклинических исследованиях отмечается возможное благоприятное воздействие на сосудистые клеточные линии, которое не находит подтверждения в реальной клинической практике. Недавнее исследование, проведенное на кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках пупочной вены человека, показало, что оптимальное соотношение эстрогена и тестостерона может играть важную роль в защите сердечно-сосудистой системы. В частности, было установлено, что именно сбалансированный уровень этих половых гормонов способствует снижению апоптоза (программированной клеточной гибели) сердечных миоцитов и улучшает общий метаболизм клеток. Основные результаты исследования:

1. Снижение апоптоза. Исследование показало, что оптимальное соотношение эстрогена и тестостерона снижает уровень апоптоза кардиомиоцитов. Это важно, поскольку апоптоз играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность.

2. Улучшение метаболизма клеток. Баланс половых гормонов также положительно влияет на метаболизм как кардиомиоцитов, так и эндотелиальных клеток. Улучшение метаболизма помогает поддерживать нормальное функционирование клеток, улучшает их выживаемость и повышает устойчивость к повреждениям.

3. Роль половых гормонов в кардиопротекции. Эстроген и тестостерон, по-видимому, оказывают кардиопротекторное действие, особенно в правильном соотношении. Эстроген давно известен своими защитными свойствами для сердечно-сосудистой системы, тогда как роль тестостерона была менее определенной. Однако, согласно этому исследованию, баланс этих гормонов может быть ключевым фактором в защите сердечной ткани. В целом, это исследование подчеркивает важность индивидуального подхода в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая влияние половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [13].

Таким образом, у женщин, переживающих процесс эндокринного старения, возможно развитие нескольких типов поражения сердечно-сосудистой системы.

Значение сфинголипидов в развитии кардиометаболических заболеваний

Следует отметить, что сфинголипиды (СЛ), их метаболизм и активность эстрогенов взаимосвязаны друг

с другом. Среди СЛ существенную роль в развитии ССЗ играют церамиды и сфингозин-1-фосфат (S1P), которые, по-видимому, по-разному модулируются у мужчин и женщин. В соответствии с этой точкой зрения мы рассматриваем последние экспериментальные и клинические наблюдения о роли метаболизма эстрогенов и СЛ, уделяя особое внимание тому, как эти факторы влияют на систему кровообращения.

СЛ являются производными аминокислоты сфингозина (S) и представляют собой важные структурные компоненты мембран клеток и органелл [14]. Первый определяющий шаг в синтезе СЛ — путь синтеза *de novo* — начинается в цитозольном листке гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭР) и характеризуется конденсацией аминокислоты, чаще всего серина, с пальмитоил-КоА с образованием сфинганина под действием фермента серин-пальмитоилтрансферазы (СПТ). Далее сфинганин ацилируется в церамиды и переносится в аппарат Гольджи под прямым действием белка-переносчика (CERT). Церамиды могут быть деацелированы с образованием S и жирных кислот [15, 16]. S фосфорилируется S-киназами 1 и 2 (SK1/2) с образованием S1P (рис. 1).

Церамиды являются центральными промежуточными продуктами в метаболизме СЛ. Они участвуют в ряде биологических процессов, влияющих на патофизиологию ССЗ, оказывая воздействие на апоптоз, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность и липотоксичность [17, 18–22].

A.S. Navulinna и соавт. в крупномасштабном проспективном исследовании (FINRISK) подтвердили представление о том, что уровень церамидов коррелирует с высоким риском развития атеросклеротической болезни сосудов [23]. Аналогично важна роль S1P в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах. Действительно, ряд фактов свидетельствует о том, что, в отличие от церамидов, индуцирующих апоптоз в кардиомиоцитах, S1P обладает кардиопротекторными эффектами. Исследование E.E. Egom и соавт. подтвердило, что уровень S1P повышается вскоре после ишемического повреждения миокарда, вызванного, например, чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), что свидетельствует о его роли в ранней фазе реакции на ишемическое повреждение. Однако, как было отмечено, уровень S1P постепенно возвращается к исходным значениям через 12 ч после ишемии. Это временное повышение предполагает, что S1P участвует в начальной фазе репаративных процессов, направленных на минимизацию повреждений и улучшение выживаемости клеток [24]. Исследование, проведен-

ное S. Guo и соавторами, показало, что эстрадиол (E2) оказывает значительное влияние на эндотелиальные клетки (ЭК) через активацию сфингозин-киназы 1 (SK1), что приводит к выработке и высвобождению S1P. Эти данные подчеркивают сосудопротекторные эффекты системы E2/S1P. (рис. 2) [25].

Основные выводы из исследования:

1. Активация SK1 под воздействием эстрадиола:
 - Стимуляция эндотелиальных клеток эстрадиолом приводит к активации фермента сфингозин-киназы 1 (SK1). SK1 катализирует образование S1P из сфингозина, что является ключевым этапом в этом метаболическом пути.
2. Выработка и высвобождение S1P:
 - В результате активации SK1 происходит увеличение внутриклеточной концентрации S1P, который затем высвобождается из клеток. Высвобожденный S1P взаимодействует с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что запускает каскад сосудопротекторных эффектов.
3. Сосудопротекторные эффекты системы E2/S1P:
 - Система E2/S1P играет важную роль в поддержании целостности и функциональности сосудов. S1P, высвобождающийся под воздействием эстрадиола, способствует улучшению эндотелиальной функции, защите сосудов от воспаления, а также предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток.
 - Эти эффекты особенно значимы в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, поскольку эстрадиол и его метаболиты оказывают комплексное защитное действие на сосудистую систему.

Исследование S. Guo и соавт. укрепляет понимание роли половых гормонов, таких как эстрадиол, в поддержании сосудистой гомеостаза через активацию сфинголипидного пути. Эти данные могут иметь важное значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение сосудистой функции и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин в постменопаузе.

Значение генетических факторов риска в развитии ССЗ

МикроРНК (миРНК) — это короткая одноцепочечная молекула РНК, участвующая в процессе посттранскрипционной регуляции работы генов. В экспериментальном исследовании было показано, что ERα активирует транскрипцию и биогенез ряда миРНК (miR-18a, miR-19b, miR-20b). В физиологических условиях эти миРНК ингиби-

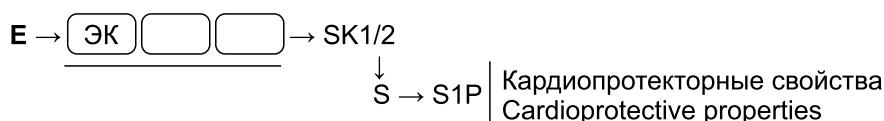


Рис. 1. Возможные подходы к модуляции метаболизма сфинголипидов с кардиопротекторными эффектами:

E — эстрадиол, ЭК — эндотелиальные клетки, SK1/2 — сфингозин киназы 1/2, S — сфингозин, S1P — сфингозин-1-фосфат.

Fig. 1 Possible approaches to modulating sphingolipid metabolism with cardioprotective effects:

Note: E — estradiol, EC — endothelial cells, SK1/2 — sphingosine kinases 1/2, S — sphingosine, S1P — sphingosine-1-phosphate.

руют экспрессию ERα, т.е. формируют классическую «петлю» отрицательной обратной связи. Кроме того, циркулирующие в кровотоке миРНК были предложены в качестве неинвазивных биомаркеров ССЗ, а изменения профиля циркулирующих миРНК были связаны с уровнем эстрогена у женщин [24, 25]. Хотя большинство анализируемых миРНК регулировались ERα, было установлено, что ERβ и GPER также участвуют в экспрессии миРНК, регулируемой эстрадиолом [26]. Кроме того, эстрадиол может регулировать экспрессию миРНК, воздействуя непосредственно на механизм их биосинтеза [27]. Роль ЭР была рассмотрена только для некоторых миРНК. Например, miR-203 является одной из дисрегуляторных миРНК в культивируемых VSMC (сосудистые гладкомышечные клетки) после воздействия эстрадиола. Кроме того, авторы продемонстрировали роль miR-203 в регуляции пролиферации VSMC, показав, что ингибирование экспрессии miR-203 отменяет опосредованный эстрадиолом эффект на пролиферацию VSMC через таргетирование Abl и p63 [28]. Эти результаты позволяют предположить, что данная миРНК участвует в антипролиферативном действии эстрогенов на VSMC и может объяснить индуцированное эстрогенами торможение формирования неointимы после повреждения сосудов [29, 30]. ER-регулируемая миРНК, miR-22, вносит свой вклад в антиоксидантный эффект эстрогенов на сердечно-сосудистые ткани. Активность miR-22 связана с ремоделированием и гипертрофией сердца [31]. miR-21 регулируется эстрадиолом через ERβ-зависимые механизмы в женской сердечной ткани. Эта миРНК была связана с гипертрофией миокарда путем регуляции MAPK-сигнализации (MAPK — митогенактивируемый протеинкиназный каскад) в фибробластах. В связи с этим miR-21 снижается в фибробластах сердца женщин, подвергающихся воздействию эстрадиола и специфического агониста ERβ [32].

Стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 2 (SREBP2) является ключевым транскрипционным фактором, регулирующим метаболизм холестерина. SREBP2 представляют собой семейство ключевых ядерных транскрипционных факторов, способных регулировать липидный обмен путем контроля экспрессии ряда ферментов, необходимых для синтеза эндогенного холестерина, триацилглицерина, жирных кислот и фосфолипидов [33]. Ядерные SREBP активируют ферменты, связанные с липидным обменом, путем связывания со специфическими стероидными регуляторными элементами (SRE) [34]. В данном исследовании обнаружили, что E2 может регулировать экспрессию SREBP2. Это было подтверждено ингибированием экспрессии SREBP2 после лечения антагонистом ERα — препаратом ICI (ингибиторы иммунных контрольных точек). Полученные результаты свидетельствуют о том, что E2 может регулировать липидный обмен путем влияния на экспрессию SREBP2 и тем самым иметь отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям [35]. Это позволяет предположить, что эстрогены могут оказывать влияние на липидный обмен путем регуляции промотора SREBP2.

Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде в настоящее время доказана четко выраженная связь между риском развития ремоделирования миокарда и повышением уровня миРНК miR-22, которые могут посттранскрипционно регулировать экспрессию генов путем связывания с 3' UTR мРНК; а также установлено влияние E2 на экспрессию SREBP2, стимулирующего транскрипцию стеролрегулируемых генов.

Дисбаланс РААС в постменопаузе

Эстрадиол является сигнальным агентом, играющим важную роль в определении преобладания того или иного пути ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рис. 2). Первоначально был признан только провоспалительный путь РААС, состоящий из двух ферментов — ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Фермент ренин превращает ангиотензиноген в пептид ангиотензин I (Ang I). АПФ превращает Ang I в Ang II, который первоначально описывался как мощный провоспалительный пептид, а затем считалось, что он имеет только один рецептор — рецептор ангиотензина 1 (AT1R) [36]. Впоследствии был признан второй путь РААС, оказывающий противовоспалительное действие в противовес провоспалительному, включающий недавно идентифицированный фермент АПФ2, пептид Ang (1–7), а также рецепторы MAS и рецептор ангиотензина 2 (AT2R). Ang II, который, как давно известно, оказывает чрезвычайно провоспалительное действие, связываясь с AT1R, может также связываться с недавно открытым рецептором AT2R. Связывание Ang II с AT2R приводит к сильному противовоспалительному эффекту [37]. АПФ снижает уровень брадикинина, компонента калликреин-кининовой системы, индуцируя его переход в неактивную форму [38]. Брадикинин, в свою очередь, способствует вазодилатации и индукции защитной выработки оксида азота. АПФ2 выполняет дополнительные противовоспалительные функции, превращая Ang II в противовоспалительный пептид Ang (1–9), который может связываться с противовоспалительным AT2R, защищая сердце и сосуды. Ang (1–9) впоследствии может превращаться в еще более противовоспалительный пептид Ang (1–7) под действием АПФ [39]. Ang (1–7) подавляет рост клеток, улучшает чувствительность к инсулину, оказывает антиаритмогенное и антитромботическое действие. Эстрадиол усиливает противовоспалительный путь РААС, резко снижая экспрессию AT1R и перенаправляя Ang II на связывание с AT2R, что уменьшает провоспалительное воздействие Ang II и способствует развитию противовоспалительного эффекта [40]. Из всего вышеуказанного можно сделать вывод, что дефицит E2 приводит к тому, что РААС «застывает» на провоспалительном пути, усиливая состояние хронического системного воспаления.

Таким образом, дефицит эстрадиола и нарушение регуляции РААС способствуют нарушению иммунных реакций и увеличению частоты гипертрофии сердца, гипертонии, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и сердечной недостаточности.

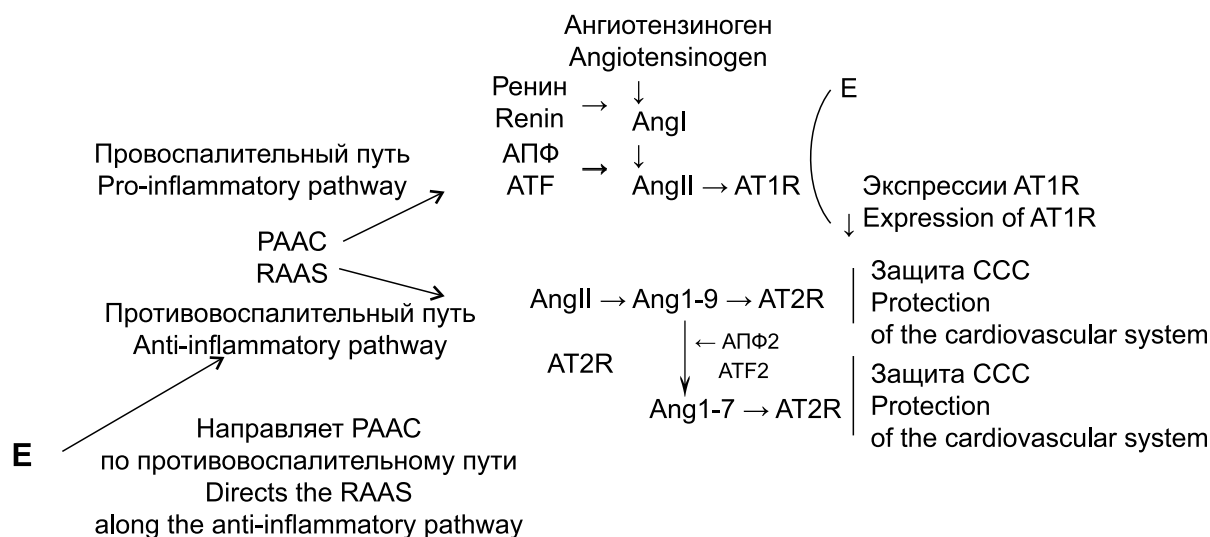


Рис. 2. Дисбаланс РААС в постменопаузе:

Е — эстрадиол, РААС — ренин ангиотензиновая система, АПФ — ангиотензин превращающий фермент, Ang 1-7 — ангиотензин 1-7, Ang 1-9 — ангиотензин 1-9, AT1R — ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, AT2R — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа, Ang I — ангиотензин I, Ang II — ангиотензин II.

Fig. 2. Imbalance of the RAAS in postmenopause:

Е — estradiol, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, ACE — angiotensin-converting enzyme, Ang 1-7 — angiotensin 1-7, Ang 1-9 — angiotensin 1-9, AT1R — angiotensin type 1 receptors, AT2R — angiotensin type 2 receptors, Ang I — angiotensin I, Ang II — angiotensin II.

Заключение

Приведенные данные литературы представляют многообразие возможных путей нарушения в сердечно-сосудистой системе на фоне эндокринного старения женщины. Изменения могут быть связаны с развитием выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушением липидного профиля, ускоренным развитием атеросклероза и непосредственно с поражением миокарда. Актуальность проблемы климактерического синдрома обусловлена повышением в данной возрастной группе показателей заболеваемости сердечно-сосудистой патологией. Взаимоотношения структурных изменений миокарда с его функциональными характеристиками до сих пор остаются предметом дискуссии, так же, как и вопрос о влиянии на структуру и функцию миокарда генетических факторов, дисбаланса РААС и иммунной системы в зависимости от типа менопаузы, наличия и тяжести постменопаузальной гипертензии, ее длительности и некоторых других факторов (возраст, избыточная масса тела, нейрогормональные нарушения и др.). Ухудшение качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами обуславливает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Важной задачей является создание специализированной мультидисциплинарной помощи для больных в период климактерия, что позволит обеспечить индивидуальный подбор пациентке комплексного лечения с учетом особенностей патогенетических механизмов развития кардиоваскулярной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
2. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post. Reprod. Health*. 2018;24(1):4449. DOI: 10.1177/2053369117749675
3. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ. Res*. 2022; 130:312-322. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.3194242
4. Higashikuni Y., Tanaka K., Kato M., Nureki O., Hirata Y., Nagai R. et al. Toll-like receptor-2 mediates adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload through interleukin-1beta upregulation via nuclear factor kappaB activation. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(6):e000267. DOI: 10.1161/JAHA.113.000267
5. Xiao F.Y., Nheu L., Komesaroff P., Ling S. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF-kB signalling pathways. *Life Sci*. 2015;133:45-52. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.009
6. Zhang L., Wu S., Ruan Y., Hong L., Xing X., Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol. Med. Rep*. 2011;4(6):1183-1188. DOI: 10.3892/mmr.2011.539
7. Vicencio J.M., Ibarra C., Estrada M., Choing M., Soto D., Parra V. et al. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology*. 2006;147(3):1386-1395. DOI: 10.1210/en.2005-1139
8. Cruz-Topete D., Dominic P., Stokes K.Y. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol*. 2020;31:101490. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101490
9. Stone T., Stachenfeld N.S. Pathophysiological effects of androgens on the female vascular system. *Biol. Sex. Differ*. 2020;11:45. DOI: 10.1186/s13293-020-00323-6
10. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Ndu-mele C.E. et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(22):2555-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
11. Zhao D., Guallar E., Ballantyne C.M., Post W.S., Ouyang P., Vaidya D. et al. Sex hormones and incident heart failure in men and postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. *J. Clin. Endoc. Metab*. 2020;105(10):e3798-e3807. DOI: 10.1210/clinem/dgaa500
12. Jia X., Sun C., Tang O., Gorlov O., Nambi V., Virani S.S. et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in

- older men and women. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2020;105(12):e4304–e4327. DOI: 10.1210/clinem/dgaa518
13. Schaffrath G., Kische H., Gross S., Wallaschofski H. et al. Association of sex hormones with incident 10-year cardiovascular disease and mortality in women. *Maturitas.* 2015;82(4):424–430. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.08.009
 14. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2016;101(1):69–78. DOI: 10.1210/jc.2015-2687
 15. Xu S., Dai W., Li J., Li Y. Synergistic effect of estradiol and testosterone protects against IL-6- induced cardiomyocyte apoptosis mediated by TGF- β 1. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018;11(1):10–26
 16. Pruett S.T., Bushnev A., Hagedorn K., Adiga M., Haynes C.A., Sullards M.C. et al. Biodiversity of sphingoid bases (“sphingosines”) and related amino alcohols. *J. Lipid Res.* 2008;49(8):1621–1639. DOI: 10.1194/jlr.R800012-JLR200
 17. Sasset L., Zhang Y., Dunn T.M., Lorenzo A.D. Sphingolipid de novo biosynthesis: a rheostat of cardiovascular homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016;27(11):807–819. DOI: 10.1016/j.tem.2016.07.005
 18. Harrison P.J., Dunn T.M., Campopiano D.J. Sphingolipid biosynthesis in man and microbes. *Nat. Prod. Rep.* 2018;35(9):921–954. DOI: 10.1039/c8np00019k
 19. Shu H., Peng Y., Hang W., Li N., Zhou N., Wang D.W. Emerging roles of ceramide in cardiovascular diseases. *Aging Dis.* 2022;13(1):232–245. DOI: 10.14336/AD.2021.0710
 20. de Mello V.D., Lankinen M., Schwab U., Kollmainen M., Lehto S. et al. Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: Association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease. *Diabetologia.* 2009;52(12):2612–2615. DOI: 10.1007/s00125-009-1482-9
 21. Spijkers L.J., van den Akker R.F., Janssen B., Debets J.J. et al. Hypertension is associated with marked alterations in sphingolipid biology: A potential role for ceramide. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817
 22. Pan W., Yu J., Shi R., Yan L., Yang T., Li Y. et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coron. Artery Dis.* 2014;25(3):230–235. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000079
 23. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K. et al. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(12):2424–2430. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307497
 24. Egom E.E., Mohamed T.M., Mamas M.A., Shi Y., Liu W., Chirico D. et al. Activation of Pak1/Akt/eNOS signaling following sphingosine-1-phosphate release as part of a mechanism protecting cardiomyocytes against ischemic cell injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;301(4):H1487–H1495. DOI: 10.1152/ajpheart.01003.2010
 25. Guo S., Yu Y., Zhang N., Cui Y., Zhai L., Li H. et al. Higher level of plasma bioactive molecule sphingosine 1-phosphate in women is associated with estrogen. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1841(6):836–846. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.02.005
 26. Fichtlscherer S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(11):2383–2390. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226696
 27. Perez-Cremades D., Mompeon A., Vidal-Gomez X., Hermenegildo C., Novella S. Role of miRNA in the regulatory mechanisms of estrogens in cardiovascular ageing. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:6082387. DOI: 10.1155/2018/6082387
 28. Vidal-Gomez X., Perez-Cremades D., Mompeon A., Dantas A.P., Novella S., Hermenegildo C. MicroRNA as crucial regulators of gene expression in estradiol-treated human endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2018;45(5):1878–1892. DOI: 10.1159/000487910
 29. Gupta A., Caffrey E., Callagy G., Gupta S. Oestrogen-dependent regulation of miRNA biogenesis: many ways to skin the cat. *Biochem. Soc. Trans.* 2012;40(4):752–758. DOI: 10.1042/BST20110763
 30. Zhao J., Imbrie G.A., Baur W.E., Lye L.K., Aronovitz M.J., Kershaw T.B. et al. Estrogen receptor-mediated regulation of microRNA inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(2):257–265. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300200
 31. Mori T., Durand J., Chen Y., Thompson J.A., Bakir S., Oparil S. Effects of short-term estrogen treatment on the neointimal response to balloon injury of rat carotid artery. *Am. J. Cardiol.* 2000;85(10):1276–1279. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00748-7
 32. Xing D., Nozell S., Chen Y.F., Hage F., Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(3):289–295. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.182279
 33. Wang L., Tang Z.P., Zhao W., Cong B.H., Lu J.Q., Tang X.L., et al. MiR-22/Sp-1 links estrogens with the up-regulation of cystathionine gamma-lyase in myocardium, which contributes to estrogenic cardioprotection against oxidative stress. *Endocrinology.* 2015;156(6):2124–2137. DOI: 10.1210/en.2014-1362
 34. Queiros A.M., Eschen C., Fliegner D., Kararigas G., Dworatzek E., Westphal C. et al. Sex- and estrogen-dependent regulation of a miRNA network in the healthy and hypertrophied heart. *Int. J. Cardiol.* 2013;169(5):331–338. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.002
 35. Eberle D., Hegarty B., Bossard P., et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie.* 2004;86(11):839–48. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.09.018
 36. Mullen E., Brown R.M., Osborne T.F. et al. Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. *J. Nutr.* 2004;134(11):2942–7. DOI: 10.1093/jn/134.11.2942
 37. Xue B., Johnson A.K., Hay M. Sex differences in angiotensin II and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013;305(5):R459–R463. DOI: 10.1152/ajpregu.00222.2013
 38. Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G., Brown N.J., Marceau, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J. Pharmacol. Sci.* 2005;99(1):638. DOI: 10.1254/jphs.srj05001x
 39. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje A.D., Timens W. et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007;212(1):111. DOI: 10.1002/path.2162
 40. Xue Q., Xiao D., Zhang L. Estrogen regulates angiotensin II receptor expression patterns and protects the heart from ischemic injury in female rats. *Biol. Reprod.* 2015;93(1):6. DOI: 10.1095/biolreprod.115.129619

Поступила 13.11.2024

Принята в печать 29.11.2024

Информация об авторах

Зайцева Екатерина Владимировна — студентка 6-го курса лечебного факультета НГМУ Минздрава России

Попов Владислав Владимирович — студент 6-го курса лечебного факультета НГМУ Минздрава России

Хидирова Людмила Даудовна — д-р медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины НГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>

Information about the authors

Ekaterina V. Zaitseva — 6th-year student of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University

Vladislav V. Popov — 6th-year student of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University

Lyudmila D. Khidirova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of Novosibirsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>