

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ЭСТРОГЕНАМИ

И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. И. Робертус<sup>1</sup>

В обзоре рассматриваются возможные пути развития эндотелиальной дисфункции, вызванной недостаточностью половых гормонов и ее коррекция с помощью эстрогенов.

**Ключевые слова:** недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция, ADMA, эстрогены

Согласно демографическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в XXI веке предполагается значительное увеличение числа пожилых людей. В связи с этим большинство женщин более трети своей жизни будут проводить, находясь в постменопаузе. Уже сейчас приблизительно 95% всех женщин в индустриально развитых странах доживают до этого периода [7]. Постменопауза характеризуется постепенным угасанием функции половых желез и снижением уровня женских половых гормонов.

С другой стороны, в последние годы отмечается рост гинекологических недугов, таких как доброкачественные и злокачественные опухоли матки и ее придатков, эндометриоз и др., требующих радикального оперативного вмешательства, что приводит к омоложению контингента женщин с недостаточностью половых гормонов [1, 6]. Снижение уровня половых гормонов в результате возрастного угасания функции яичников или вследствие овариэктомии ведет к развитию климактерического синдрома, росту сердечно-сосудистых заболеваний, причем, при хирургической менопаузе риск сердечно-сосудистых осложнений наиболее высокий, т.к. нет физиологической адаптации организма к новым условиям. В постменопаузе у женщин наблюдаются различные метаболические и сосудистые нарушения: повышение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности, появление новых жировых отложений, активация перекисного окисления липидов (оксидативный стресс), инсулинорезистентность, потеря кальция костной ткани, возрастание уровня фибриногена, вязкости, свертываемости крови, ухудшение реологических показателей крови, а также эндотелиальная дисфункция и др., что представляет собой факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 15]. Связь между недостаточностью половых гормонов (НПГ) и ростом заболеваемости и смертности от ИБС, АГ, ХСН, а также эндотелиальной дисфункцией в период менопаузы у женщин очевидна [3]. Существенный вклад дефицита половых гормонов в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний можно объяснить эндотелий-зависимым и эндотелий-независимым (защитным) действием эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (таблица).

М. Е. Mendelsohn и соавт. делят эффекты эстрогенов на сосудистую систему на негеномные и геномные. Негеномные эффекты эстрогенов обусловлены модуляцией функции эндотелия, приводящей к быстрому выбросу окиси азота, деполяризирующего фактора и быстрому расширению сосудов [14]. Под влиянием эстрогенов возрастает выработка NO, простаглицлина и уменьшается синтез вазоконстриктора эндотелина-1, ослабевает действие тромбксана и катехоламинов [5, 14]. Эстрогены подавляют экспрессию ангиотензиновых рецепторов I типа и повышают биодоступность NO, образующегося в эндотелии. В этом случае баланс складывается в пользу действия сосудорасширяющих факторов, а при недостаточности эстрогенов (менопауза, после овариэктомии) начинает преобладать действие вазоконстрикторных факторов. Вазодилатация под действием эстрогенов также обусловлена их блокирующим действием на кальциевые каналы [17]. Геномные долгосрочные эффекты развиваются вследствие активации эстрогеновых рецепторов сосудов сердца, мозга и др., что способствует улучшению эндотелиальной функции. Влияние эстрогенов на эндотелий сосудов представлено в таблице и на рис. 1.

Эстрогены обладают прямым сосудорасширяющим, так называемым эндотелий-зависимым свойством, а при длительном применении они напоминают по действию антагонисты кальция. На фоне эстрогенов значительно менее выражена пролиферация гладкомышечных клеток и снижено образование коллагена. Окись азота имеет прямое отношение к антипролиферативным процессам (рис. 1).

Таким образом, следствием постовариоэктомического и постклимактерического синдромов является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением продукции NO, простаглицлина, повышением выработки эндотелина. Итогом является дисбаланс между анти- и проагрегатными факторами, факторами коагуляции, факторами роста сосудов и их ингибиторами, депрессорными и прессорными медиаторами с превалированием последних.

В связи с этим представляется логичным использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не только как основного метода лечения климактерического синдрома (КС), но и в качестве эндотелиопротекции с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде. Следует отметить, что российские женщины в постменопаузе плохо инфор-

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств (зав. — проф. И. Н. Тюренков) НИИ фармакологии при Волгоградском государственном медицинском университете, Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1.



Рис. 1. Влияние эстрогенов и гестагенов на эндотелиальную функцию.

ADMA — асимметрический диметиларгинин, NO — окись азота.

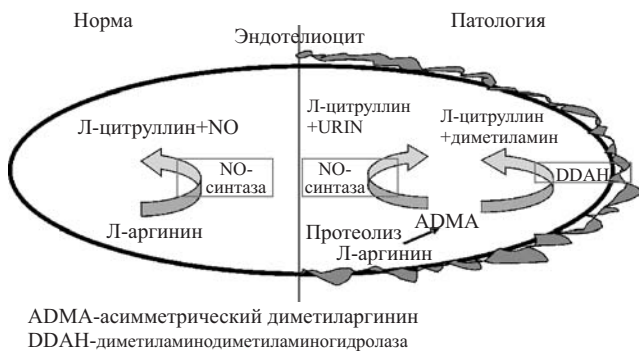


Рис. 2. Функционирование эндотелиоцита в норме и при патологии.

ADMA — асимметрический диметиларгинин, DDAH — диметиламинодиметиламиногидролиза.

мированы о ЗГТ и принимают гормональные препараты значительно реже, чем женщины США и большинства стран Европы [4, 16].

Однако проблема коррекции гормональной недостаточности имеет много нерешенных вопросов [16, 21]. В экспериментальных работах показано, что ранняя ЗГТ замедляет развитие атеросклероза, восстанавливает равновесие между сосудорасширяющими и сосудосуживающими эндотелиальными факторами [19, 22].

Положительное влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую систему (ССС) принято связывать с длительным применением малых доз натуральных эстрогенов и их аналогов. Однако известно, что монотерапия эстрогенами усугубляет риск развития гиперпластических процессов в эндометрии. В связи с этим в настоящее время считается обязательным в большинстве случаев (за исключением женщин, перенесших гистерэктомию) добавлять к лечению гестагены или (редко) андрогены, которые устраняют пролиферативный эффект эстрогенов на эндометрий. Данные о влиянии этих “добавок” на сердце и сосуды малочисленны и противоречивы [1, 2]. Прогестерон, подобно блокаторам кальциевых каналов, снижает тонус артериальных сосудов, реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия и предотвращает повышение АД [8]. Релаксирующий эффект (вероятнее всего имеет значение при высоких концентрациях эстрадиола в плазме крови) обусловлен активностью 5-а прегнанола (рис. 1).

Известно также, что прогестерон угнетает пролиферацию эндотелиальных клеток. Таким образом, избыточный прогестагенный эффект, обусловленный действием синтетических прогестинов, приводит к нарушениям функции эндотелия (отложение холестерина, адгезия различных молекул и т.д.) с последующим изменением морфологии сосудистой стенки. Проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Эндотелиопротекторные эффекты эстрогенов

Прямого действия	Косвенного действия
Увеличение продукции NO. Подавление синтеза эндотелина. Снижение пролиферации гладких мышц сосудов. Противовоспалительное действие. Антиоксидантное действие. Подавление апоптоза. Блокада кальциевых каналов.	Снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, повышение уровня ЛПВП. Уменьшение содержания АПФ в плазме крови. Подавление экспрессии ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Снижение уровня гомоцистеина. Увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему.

HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) показало, что эффект эстрогенов при ишемической болезни сердца (ИБС) связан с улучшением эндотелиальной функции и активацией синтеза эндотелием простациклина [5, 9, 22]. Однако исследование не доказало благоприятного влияния ЗГТ на первичную профилактику ИБС. Эти результаты частично можно объяснить эффектами прогестерона, который может угнетать эндотелий-зависимую вазодилатацию коронарных артерий [9].

Положительное влияние эстрогенов самостоятельно или в комбинации с прогестероном на положительный прогноз ССЗ, а так же улучшение эндотелиальной функции можно объяснить их влиянием на метаболизм асимметрического диметиларгинина (ADMA) [12, 21].

Известно, что при гидролизе метилированных белков (характерном для многих патологических состояний) посредством посттрансляционного метилирования L-аргининовых остатков белков (из S-аденозилметионина) образуется асимметрический диметиларгинин (ADMA). ADMA, являясь структурным аналогом L-аргинина, способен взаимодействовать с eNOS-синтазой, нарушая тем самым образование NO. Повышение уровня ADMA рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции и как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Асимметрический диметиларгинин в определенных условиях действует как аутокринный регулятор активности эндотелиальной синтазы окиси азота [11]. Фермент диметиламиногидролаза диметиларгинина (DDAH) расщепляет ADMA на цитруллин и диметиламин. Известно две различные изоформы DDAH — DDAH-1 и DDAH-2. Первая обнаруживается в тканях, вырабатывающих нейрональную синтазу NO, а вторая преобладает в тканях эндотелиоцитов. Регулируя плазменную и тканевую концентрации ADMA и DDAH можно защитить активность NO-синтазы [10] (рис. 2).

Показано, что терапия эстрогенами у постменопаузальных женщин, моно- или в комбинации с прогестагеном, значительно уменьшает уровни ADMA [13], возможно, благодаря увеличению активности DDAH стимулируемой эстрогеном [18, 20].

Несмотря на то что эстрогены проявляют ряд эндотелий-зависимых эффектов, связанных с продукцией NO и соответственно вазодилатацией, известно также их протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать их другие положительные эффекты.

Таким образом, применение эстрогенсодержащих препаратов у женщин в постменопаузе носит проблемный

характер, что требует дальнейшего изучения. Очевидно, с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе, наряду с применением низких доз эстрогенов и гестагенов, в комплексную терапию постклимактерического синдрома целесообразно включать и иные препараты с эндотелиопротекторным действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Я. З. Зайдиева, *Гинекология*, **5**(1), 10 – 15 (2003).
2. О. И. Митченко, *Новая медицина*, № 4, 18 – 23 (2005).
3. Л. И. Ольбинская, В. А. Захарова, *Международный мед. журн.*, **10**(1), 139 – 143 (2004).
4. В. П. Сметник, Л. М. Ильина, *Consilium medicum*, № 6, 60 – 64 (2007).
5. В. П. Сметник, *Consilium medicum*, № 1, 3 – 6 (2002).
6. Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов, *РМЖ*, **9**(9), (2001)
7. Т. А. Хомазюк, Н. В. Горач, И. А. Дубровская и др., *Мед. новости*, № 4, 100 – 105 (2006).
8. И. И. Чукаева, М. А. Шургая, *Болезни сердца и сосудов*, **2**(2), (2006).
9. J. Auer, R. Berent, H. Mayr, and A. Kirchgatterer, *Eber B Abteilung. Z Kardiol*, **89**(5), 434 – 441 (2000).
10. R. H. Boeger, *Cardiovascular research. Vascular Medicine*, **10**, (2 suppl), S1 – S2 (2005).
11. W. Chen, S. Pendyala, V. Natarajan, et al., *Am. J Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, **295**, 575 – L583 (2008).
12. Zhong Dai, Hui-Qing Zhu, De-Jian Jiang, et al., *International Journal of Cardiology*, **96**(1 2), 223 – 227 (2004).
13. D. P. Holden, J. E. Cartwright, S. S. Nussey, et al., *Whitley GS. Circulation*, **108**, 1575 – 1580 (2003).
14. C. E. Ihionkhan, K. L. Chambliss, M. E. Mendelsohn, et al., *Circulation Research*, **91**, 814 – 820 (2002).
15. T. Kishi, Y. Hirooka, K. Sakai, et al., *Hypertension.*, **38**, 896 – 98 (2001).
16. T. S. Mikkola, T. B. Clarkson, *Cardiovascular research*, **53**(3), 605 – 609 (2002).
17. P. Ouyang, Erin D. Michos, and R. H. Karas, *J. Am. Coll. Cardiol.*, № 47, 1741 – 1753 (2006).
18. M. S. Post, M. O. Verhoeven, M. J. van der Mooren, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 4221 – 4226 (2003).
19. G. M. C. Rosano, S. L. Chierchia, F. Leonardo, et al., *Eur. Heart. J.*, **17**(D), 15 – 9. (1996).
20. T. Teerlink, S. J. Neele, S. De Jong, et al., *Clin Sci (Lond)*, **105**, 67 – 71 (2003).
21. K. Tsuda and I. Nishio, *Circulation.*, **109**, e174 (2004).
22. C. Vitale, G. Mercurio, E. Cerquetani, et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, № 28, 348 – 352 (2008).

Поступила 25.02.09

## INSUFFICIENCY OF SEX HORMONES, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND ITS CORRECTION BY ESTROGENS

I. N. Tyurenkov, A. V. Voronkov, and A. I. Robertus

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

This review discusses probable pathways in the development of endothelial dysfunction caused by the insufficiency of sex hormones and considers the possibility of its correction with the aid of estrogen.

**Key words:** Insufficiency of sex hormones, endothelial dysfunction, ADMA, estrogens