

Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний

Д. Д. Кешикова, ORCID: 0000-0002-6143-3825, Daria.Keshikova@gmail.com

О. К. Ольшевская, ORCID: 0000-0002-7159-1763, olshevskajao00@gmail.com

Л. Д. Хидирова, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila73@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме. Проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной эндотелиальной дисфункции в климактерическом периоде и развитию сердечно-сосудистых осложнений. Учитывались публикации не старше 5 лет в специализированных медицинских журналах и руководствах. Проблеме изучения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин менопаузального периода посвящено немало работ, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью женщин от данной патологии в этом возрастном периоде. Вместе с тем гормональные изменения у женщин начинаются достаточно рано, еще за несколько лет до угасания функции яичников и наступления менопаузы, что приводит к широкому спектру метаболических и сосудистых изменений, существенно увеличивающих сердечно-сосудистый риск. В обзоре приведены клинические исследования, демонстрирующие функционирование сосудистого эндотелия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при гормональной дисфункции у женщин. Представлена работа однослойного пласта плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающего внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей, как полноценного органа, который участвует в регуляции многих процессов в организме. Большое количество факторов как внутренней, так и внешней среды влияют на патогенетические процессы в эндотелиальной ткани, что делает изучение ее дисфункции еще более актуальной. Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль «контролера» основных функций эндотелия принадлежит эндотелиальному фактору релаксации или оксиду азота. Именно это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. Оксид азота не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами. Таким образом, оксид азота является базовым фактором антиатерогенеза и зависит от активности эстрогенов. Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в патогенезе развития атеросклероза, гипертонической болезни, тромбозов, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом русле женщин в период гормональной перестройки, необходимо для стратификации рисков и разработки новых методов патогенетического лечения.

Ключевые слова: климактерический синдром, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, гипоестрогения, дислипидемия, гипергликемия.

Для цитирования: Кешикова Д. Д., Ольшевская О. К., Хидирова Л. Д. Дисфункция эндотелия как основной компонент климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 78-82. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.011

Endothelial dysfunction as the main component of menopausal syndrome and cardiovascular diseases

Darya D. Keshikova, ORCID: 0000-0002-6143-3825, Daria.Keshikova@gmail.com

Olga K. Olshevskaya, ORCID: 0000-0002-7159-1763, olshevskajao00@gmail.com

Ludmila D. Khidirova, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila73@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract. A review of modern Russian and foreign, predominantly English-language, literature on endothelial dysfunction in menopause and the development of cardiovascular complications was carried out. Publications not older than 5 years published in specialized medical journals and manuals were taken into account. A lot of works are devoted to the problem of studying cardiovascular diseases in menopausal women, which is due to the high incidence and mortality of women from cardiovascular diseases in this age period. However, hormonal

changes in women begin quite early, several years before ovarian failure and menopause, which leads to a wide range of metabolic and vascular changes that significantly increase cardiovascular risk. The review presents clinical studies demonstrating the functioning of the vascular endothelium and the risk of developing cardiovascular diseases in women with hormonal dysfunction. The work of a single-layer layer of squamous cells of mesenchymal origin, lining the inner surface of blood and lymph vessels, heart cavities, as a full-fledged organ, which is involved in the regulation of many processes in the body, is presented. A large number of factors, both internal and external, affect pathogenetic processes in endothelial tissue, which makes the study of its dysfunction even more relevant. Of all the factors synthesized by the endothelium, the role of the "controller" of the main functions of the endothelium belongs to the endothelial relaxation factor or nitric oxide. It is this compound that regulates the activity and sequence of "launching" of all other biologically active substances produced by the endothelium. Nitric oxide not only causes vasodilation, but also blocks the proliferation of smooth muscle cells, prevents the adhesion of blood cells and has antiplatelet properties. Thus, nitric oxide is a basic factor in anti-atherogenic activity and depends on the activity of estrogens. According to modern concepts, endothelial dysfunction occupies a key place in the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension, thrombosis, chronic heart failure, and diabetes mellitus. Understanding the mechanisms underlying age-related pathophysiological changes in the vascular bed of women during hormonal changes is necessary for risk stratification and the development of new methods of pathogenetic treatment.

Keywords: climacteric syndrome, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, hypoestrogenism, dyslipidemia, hyperglycemia.

For citation: Keshikova D. D., Olshevskaya O. K., Khidirova L. D. Endothelial dysfunction as the main component of menopausal syndrome and cardiovascular diseases // *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 78-82. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.011

В связи с наблюдающейся в настоящее время тенденцией к увеличению продолжительности жизни женщина, проживающая естественную менопаузу, проводит не менее одной трети жизни в гипоестрогенном состоянии. Хотя своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, долгосрочные последствия гипоестрогении обуславливают повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне формирования ожирения и связанных с ним метаболических осложнений. Согласно данным исследования средний возраст наступления менопаузы в мире составляет 48,8 года, а в России он варьирует в пределах от 49 до 51 года [1].

До недавнего времени большинство многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводилось в основном среди мужчин с учетом их относительной ранней заболеваемости и смертности, а рекомендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий, но сейчас ситуация кардинально меняется. Определены существенные отличия эпидемиологии, клинической картины, динамики развития и прогноза ССЗ у женщин, во многом из-за более позднего (на ~10 лет) их развития по сравнению с мужчинами, когда сопутствующие хронические заболевания могут маскировать клиническую картину и затруднять диагностику [2-4].

Решение проблемы позднего выявления ССЗ у женщин остается одной из основных задач наших дней, значение которой будет лишь возрастать. Инволюция яичников обусловлена снижением уровней ингибина В и характеризуется гипоестрогенией. В настоящее время доказано, что до снижения секреции эстрогенов яичниками отмечается угнетение синтеза прогестагенов и андрогенов (дегидроэпандростерона, андростендиона и тестостерона), что сопровождается активацией обратной связи и гиперпродукцией лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ). Совокупность изменений, связанных с прогрессирующим дефицитом половых гормонов в период климактерия, объединяется термином «климактерический синдром». Одно из проявлений климактерического синдрома — эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3].

В настоящее время признана роль эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза, регуляции миграции и пролиферации клеток гладких мышц, поддержании коагулянтной

и фибринолитической активности, обеспечении баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, а также в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов. Одной из основных функций эндотелия является синтез ряда биологически активных веществ, определяющих целостную работу системы кровообращения [3, 6]. По механизму действия они делятся следующим образом:

1) вазодилататоры — оксид азота (NO), аденозин, простагландин (PG I₂), С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор (endothelium derived relaxing factor — EDRF) и вазоконстрикторы — эндотелин-1, простагландины (тромбоксан ТХА₂, простагландин Н₂) и ангиотензин II;

2) факторы роста (ФР) — эндотелиальный, тромбоцитарный, ФР фибробластов, ангиотензин II, гепариноподобные ингибиторы роста;

3) медиаторы воспаления — белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1);

4) молекулы адгезии — VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule — молекула адгезии сосудистых клеток), ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule — молекула межклеточной адгезии), селектины; антикоагулянтные факторы — оксид азота, простагландин (PG I₂), тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин; прокоагулянтные факторы — тромбин, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор фон Виллебранда (vWf) [3, 4].

Таким образом, ЭД характеризуется генерализованным нарушением равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов, синтезируемых эндотелием, — с другой. Доказано, что ЭД является универсальным неспецифическим звеном в патогенезе большинства ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, первичную артериальную гипертензию, инфаркты, инсульты. В настоящее время выделяют четыре типовые формы дисфункции эндотелия — вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную [4]. При дефиците эстрогенов в менопаузе реализуются все вышеупомянутые формы дисфункции эндотелия, связанные с повышением уровней гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоксана АII и снижением инсулиноподобного фактора, гормона роста, синтеза оксида азота (NO) и простагландина в стенках артерий [4, 5].

Эстроген-обусловленное нарушение вазомоторной функции эндотелия

Один из основных механизмов вазодилатации под действием эстрадиола — экспрессия NO-синтазы, которая осуществляется геномными и негеномными путями. NO является внутриклеточным «мессенджером», который регулирует:

- периферическое сопротивление, артериальное давление (АД) и распределение кровотока в сосудистой сети;
- базальный тонус сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний;
- реакцию кардиомиоцитов на адренергические и холинергические стимулы, оказывая прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда.

NO оказывает противовоспалительные эффекты, которые реализуются путем снижения синтеза и экспрессии цитокинов и молекул адгезии, тормозит агрегацию тромбоцитов и ингибирует их адгезию, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [4, 5].

Самым сильным вазоконстриктором, образующимся в организме, является эндотелин. В норме эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессинном. Эффекты эндотелинов определяются свойствами рецепторов, с которыми они соединяются. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные на мышечных клетках сосудов, происходит сокращение сосудов. В то же время активация ЕТВ-рецепторов эндотелия стимулирует синтез NO. Таким образом, эндотелин способен оказывать как вазоконстрикторное действие, так и принимать участие в контроле за секрецией NO, альдостерона, вазопрессина и адреномедуллина [6]. Эндотелин потенцирует процессы роста и дифференцировки тканей [3, 4]. При дефиците женских половых гормонов происходит снижение синтеза NO, что является одним из факторов риска развития ремоделирования левых камер сердца.

Развивающаяся диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) рассматривается как следствие снижения релаксации и повышения жесткости его миокарда. Это в свою очередь объясняет более высокие цифры АД в данной группе больных. Повышенная концентрация эндотелина-1 ассоциируется с большей выраженностью клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), изменением параметров сердечной и центральной гемодинамики, выраженностью легочной гипертензии. Концентрация семейства эндотелинов в плазме является потенциальным маркером нейрогуморальных расстройств при ХСН [3, 4].

Эстроген снижает активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Основная часть АПФ располагается на эндотелии сосудов [7]. При гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ПФ ускоряет деградацию брадикинина. Без должной стимуляции брадикининовых β_2 -рецепторов эндотелиальных клеток снижается синтез эндотелиального NO и повышается тонус гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, увеличивается образование ангиотензина II, который, связываясь с АТ1-рецепторами выносящих артериол, оказывает вазоконстрикторное действие, запускает процесс гипертрофии миоцитов и фиброобразования миокарда, обуславливает высвобождение альдостерона, активацию норадреналина и эндотелина [7].

Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности вследствие гипоестрогении также способствует развитию

атеросклероза и повышает риск тромбоза. Наблюдается повышение синтеза тромбоксана A2 в тромбоцитах и снижение синтеза простациклина в стенке сосудов [5, 8].

Проявлениями нарушения вазомоторной функции эндотелия являются приливы жара и ночная потливость. Наблюдательные исследования и клинические испытания демонстрируют связь между вазомоторными симптомами и сердечно-сосудистым риском. Фактически у женщин с приливами жара обнаруживаются субклинические формы ССЗ. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) прямо коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска, атеросклерозом, повышенной распространенностью ССЗ, частотой инфаркта миокарда и инсульта [2, 7]. Спонтанные колебания сосудистого тонуса, с одной стороны, провоцируют приливы жара, а с другой — ухудшают системный контроль АД, что проявляется клиническими особенностями артериальной гипертензии (АГ) у женщин — склонностью к пароксизмальному течению, высоким разбросом значений систолического АД, неадекватной реакцией на антигипертензивную терапию [2, 9, 10].

Реализация адгезионной и ангиогенной дисфункции эндотелия при гипоестрогении

В норме в репарации поврежденного эндотелиального слоя критическую роль играют циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК). Эстрадиол селективно индуцирует адгезию ЭПК к сосудистой стенке, рост и дифференцировку их колонии. Данный эффект, как и другие пролиферативные эффекты этого гормона, реализуется через рецептор эстрадиола альфа [2]. Также было показано, что эстрадиол ингибирует адгезию моноцитов к эндотелию сосудов. В настоящее время доказано, что этот процесс опосредован сексуальным стероидиндуцированным ингибированием (сиалированием) молекулы адгезии нервных клеток (nCAMs), которые являются одними из ранних механизмов захвата лейкоцитов в зонах воспаления; сексуальное стероидиндуцированное сиалирование молекул nCAM предотвращает прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам [7].

Гипергликемия на фоне гормональной дисфункции

Климактерический синдром ассоциирован с инсулинорезистентностью и повышением уровня глюкозы в крови. Гипоестрогения опосредует уменьшение синтеза метаболита эстрадиола — 2-метоксиэстрадиола, противодействующего нарушению толерантности к углеводам. Повышенный уровень глюкозы реализует несколько механизмов индукции эндотелиальной дисфункции [2]. В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь окисления глюкозы, в котором посредством альдозоредуктазы глюкоза превращается в осмотически активные сорбитол и фруктозу, при этом расходуется NADPH, участвующий, в свою очередь, в функционировании NO-синтазы и антиоксидантных систем глутатиона и витамина E [6].

Дефицит NADPH обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления и снижение синтеза NO. В условиях гипергликемии снижается скорость диффузии NO к нижележащим гладкомышечным клеткам, уменьшается доступность L-аргинина — предшественника NO, усиливается свободнорадикальная деструкция NO и повышается инактивация других вазодилататоров [6, 10].

В результате активации гексозаминового пути происходит изменение активности транскрипционных факторов, включая специфический белок 1 (specificity protein 1, Sp1)

и транскрипционный ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — NF- κ B). В эндотелиальных клетках Sp1 индуцирует транскрипцию PAI-1, что снижает тромборезистентность сосудистой стенки, а NF- κ B способствует выработке провоспалительных цитокинов [11, 12].

Важным механизмом альтерирующего действия гипергликемии является активация сигнального пути «диацилглицерол — протеинкиназа C». При гипергликемии увеличивается концентрация в клетках промежуточного продукта гликолиза дигидроксиацетонфосфата, который, восстанавливаясь до глицерол-3-фосфата, увеличивает синтез диацилглицерола, активирующего протеинкиназу C. Протеинкиназа C стимулирует увеличение продукции VEGF, эпидермального фактора роста и TGF- β , обуславливающих повышение ангиогенной активности эндотелиоцитов, что приводит к структурному remodelированию микроциркуляторного русла [11, 13]. Альтерация гликокаликса эндотелиальных клеток сопровождается нарушением барьерной функции сосудистой стенки, повышением ее адгезивных свойств, в частности, за счет гиперэкспрессии на поверхности эндотелиоцитов сосудистых молекул адгезии, нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов и активацией окислительного стресса [5, 14].

Дислипидемия на фоне гормональной дисфункции

В процессе менопаузального перехода у женщин отмечается тенденция к увеличению массы тела преимущественно за счет накопления висцерального жира, которое независимо ассоциировано с возрастом и с утратой эстрогенпродуцирующей функции яичников. Также отмечается нарастание частоты развития атерогенных дислипидопроteinемий, проявляющееся увеличением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов [15, 16]. Данное явление объясняется утратой протективных свойств эстрогена. Женские половые гормоны обеспечивают массовый клиренс ХС ЛПНП из плазмы крови путем, вероятно, ускоренной конверсии печеночного холестерина в желчные кислоты и повышенной экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. Увеличение продукции апо-липопротеина А-I и снижение активности печеночной липазы способствуют повышению уровня ХС ЛПВП [17]. Эстроген вызывает печеночную экспрессию гена апопротеина, следовательно, влияет на липидный и липопротеиновый обмен [7].

Эстроген регулирует клеточный уровень непосредственно путем продукции мРНК для специфического протеина, включая протеины для метаболизма липазы липопротеина (LPL) и инкрет-чувствительной липазы к жировой ткани (HSL) [17]. Эстроген также оказывает косвенное действие на жировую ткань, стимулируя высвобождение других гормонов, таких как гормон роста (GH), катехоламин и глюкагон, которые повышают активность HSL.

17-бета-эстрадиол (основная циркулирующая форма эстрогенов) регулирует скорость синтеза структурных апо-липопротеинов для ЛПОНП и ЛПВП в печени. Он снижает скорость синтеза апоB-100, тем самым уменьшая концентрацию VLDL, которая является фактором риска развития атеросклероза. И напротив, он увеличивает скорость синтеза апо-липопротеинов А1 и А2 (апоА-1 и апоА-2), тем самым увеличивая концентрацию ЛПВП, которая является атеропротекторной. ЛПВП, содержащие апоА-1 и апоА-2, способствуют деградации холестерина из ЛПОНП и хиломикрона путем обратного транспорта холестерина из периферических тканей в печень [7].

Реализация эндотелиальной дисфункции при дислипидемии осуществляется путем экспрессии индуцибельной NO-синтазы под действием провоспалительных цитокинов [6, 10]. По данным М. С. Magnifico и соавт., инкубировавших клетки HUVEC в течение 24 часов с предварительно выделенными от здоровых добровольцев методом ультрацентрифугирования окисленными ЛПНП, отмечается повышение экспрессии мРНК индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и снижение экспрессии мРНК эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [4, 17, 18]. Это приводит к дисбалансу метаболизма NO и активных форм кислорода (АФК) и образованию токсичного продукта пероксинитрита.

Пероксинитрит ингибирует ферменты дыхательной цепи, в результате снижается уровень потребления кислорода клетками и, как следствие, развивается митохондриальная дисфункция. Отмечается снижение биодоступности оксида азота и повышение концентрации его конечных метаболитов в культуральной среде [8, 19]. АФК оказывают влияние на ядра эндотелиоцитов, активируя NF- κ B, что в итоге вызывает изменение экспрессии генов, регулирующих продукцию цитокинов, адгезивных молекул, ангиогенных факторов, а также апоптоз. Пероксинитрит, с одной стороны, вызывает повышенную восприимчивость эндотелия к адгезии нейтрофилов и тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов и активацию нейтрофилов, с другой — повышенное образование АФК. Также необходимо отметить, что компенсаторное повышение уровней ЛГ и ФСГ в период менопаузы оказывает значительное влияние на метаболизм липидов и липопротеинов плазмы [4, 10].

Одним из факторов повреждения эндотелия, также запускающих каскад синтезов, приводящий к ЭД, является гомоцистеин (ГЦ) [20]. В условиях нарушенного метаболизма ГЦ его избыток быстро окисляется в плазме крови с образованием большого количества свободных форм кислорода. Оксидативный стресс в настоящее время рассматривают в качестве основного триггерного механизма реализации кардио- и вазотоксического действия ГЦ. Под воздействием избытка ГЦ происходит повреждение эндотелия, окисление ЛПНП, подавление синтеза оксида азота, простаглицлина, повышение агрегационной способности тромбоцитов (активация синтеза тромбоксана В), индукция системы свертывания крови (факторы V, VI, XII, протромбин), угнетение фибринолитической активности плазмы (снижение концентрации тканевого плазминогена). ГЦ индуцирует реакцию клеток эндотелия и кардиомиоцитов на повреждение с последующим их апоптозом. Повышенный уровень ГЦ представляет собой обособленный фактор риска развития атеросклероза [21].

Заключение

Наблюдающиеся при климактерическом синдроме гормональные и метаболические изменения способны индуцировать комбинированное нарушение функции эндотелия, проявляющееся расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов. ЭД является одним из самых ранних патогенетических звеньев таких форм патологии, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, тромбоз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др. Понимание механизмов, лежащих в основе возрастных патофизиологических изменений в сосудистом русле, необходимо для стратификации рисков и разработки новых

методов патогенетического лечения у женщин в климактерическом периоде. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Мазитова М. И., Мардиева Р. Р., Талипова И. Р., Антропова Е. Ю. Климактерический синдром. Клинико-эпидемиологический анализ // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21 (5): 66-72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>. [Mazitova M. I., Mardieva R. R., Talipova I. R., Antropova E. Yu. Climacteric syndrome. Clinical and epidemiological analysis // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2021; 21 (5): 66-72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105166>.]
2. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. Н., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть I) // Вестник современной клинической медицины. 2009; 2 (2): 41-46. [Popova A. A., Mayanskaya S. D., Mayanskaya N. N., Berezikova E. N., Hidirova L. D. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part I) // Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny. 2009; 2 (2): 41-46.]
3. Кузнецова И. В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климактерического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (32): 32-40. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-32-40. [Kuznetsova I. V. Endothelial Dysfunction as a Link Between Climacteric Syndrome and Cardiovascular Diseases // Effectivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (32): 32-40.]
4. Маянская С. Д., Попова А. А., Маянская Н. Н., Березикова Е. Н., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть II) // Вестник современной клинической медицины. 2009; 2 (3): 43-48. [Mayanskaya S. D., Popova A. A., Mayanskaya N. N., Berezikova E. N., Hidirova L. D. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II) // Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny. 2009; 2 (3): 43-48.]
5. Цыганкова О. В., Худякова А. Д., Латынцева Л. Д., Ложкина Н. Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности // Атеросклероз. 2017; 4 (13): 42-46. [Sygankova O. V., Hudyakova A. D., Latynceva L. D., Lozhkina N. G. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure // Ateroskleroz. 2017; 4 (13): 42-46.]
6. Хидирова Л. Д., Василенко А. А., Дульченко В. С., Магомедова А. Х. Дисфункция эндотелия в молодом возрасте // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21. № 1 (101). С. 179-183. [Hidirova L. D., Vasilenko A. A., Dul'chenko V. S., Magomedova A. H. Endothelial dysfunction at a young age // Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2020. T. 21. № 1 (101). S. 179-183.]
7. Золотухин С. Е., Резниченко Н. А., Ткаченко К. Е. и др. Гормональный дисбаланс у женщин с климактерическим синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. 2022; 27 (2): 36-45 УДК: 612.621.31-022.334-055.2:612.67. [Zolotukhin S. Ye., Reznichenko N. A., Tkachenko K. Ye., et al. Hormonal imbalance in women with menopausal syndrome // Mediko-sotsialnye problemy semi. 2022; 27 (2): 36-45.]
8. Baber R. J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016; 19: 109-150.
9. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (1): 4-15. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>. [Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // Regionarnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya. 2017; 16 (1): 4-15.]
10. Daiber A., Xia N., Steven S., et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (1). ID E187.

11. Tashkenbaeva E. N., Rajabova N. T., Kadirova F. Sh., Abdieva G. A. Associated risk factors for cardiovascular events in postmenopausal women // Journal of cardiorespiratory research. 2020; 3 (1): 33-39. DOI: 612.012-005.4:618.173-07-036.
12. Sasso F. C., Zuchegna C., Tecce M. F., et al. High glucose concentration produces a short-term increase in pERK1/2 and p85 proteins, having a direct angiogenic effect by an action similar to VEGF // Acta Diabetol. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01501-z>.
13. Кузнецова И. В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы // Медицинский алфавит. 2019; 33 (4): 6-14. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14. [Kuznetsova I. V. Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche // Meditsinskii alfavit. 2019; 33 (4): 6-14.]
14. Дубоносова Д. Г., Голивец Т. П., Петрова Г. Д. Гипергомоцистеинемия как индикатор эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме в молодом возрасте (случай из практики) // Медицина. Фармация. 2019; 42 (4): 400-408. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-4-400-408. [Dubonosova D. G., Golivets T. P., Petrova G. D. Hyperhomocysteinemia as an indicator of endothelial dysfunction in metabolic syndrome at a young age (case from clinical practice) // Meditsina. Farmatsiya. 2019; 42 (4): 400-408.]
15. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model // Oncotarget. 2017; 8 (53): 91350-91361.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Кешикова Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; Daria.Keshikova@gmail.com

Ольшевская Ольга Константиновна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; olshevskajao00@gmail.com

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; h_ludmila73@mail.ru

Information about the authors:

Darya D. Keshikova, 6th-year student of the Faculty of Medicine of the at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Daria.Keshikova@gmail.com

Olga K. Olshevskaya, 6th-year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; olshevskajao00@gmail.com

Lyudmila D. Khidirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; h_ludmila73@mail.ru

Поступила/Received 11.05.2023

Принята в печать/Accepted 15.05.2023