

Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов

А. Н. Шишкин¹, Н. В. Худякова^{1,2},
И. Ю. Пчелин¹, Н. В. Иванов³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванов Никита Владимирович,
СПбГУЗ «Елизаветинская больница»,
кафедра эндокринологии им. акад.
В. Г. Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ
им. И. И. Мечникова Минздрава России,
ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург,
Россия, 195273.
E-mail: baltic.forum@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 15.11.14
и принята к печати 28.12.14.*

Резюме

Эстрогены не только влияют на ряд важных аспектов функционирования сердца и сосудов, но и вовлечены в патогенез кардиоваскулярных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности в мире. Известно, что данные гормоны оказывают свое влияние посредством воздействия на эстрогеновые рецепторы, которые широко экспрессируются в сердечно-сосудистой системе. С учетом того, что в патофизиологии кардиоваскулярных заболеваний значительную роль играет хроническое воспаление, особый интерес сегодня представляет взаимодействие данных гормонов и иммунокомпетентных клеток, принимающих участие в атерогенезе. Далеко не все аспекты в применении теории воспаления к атеросклерозу очевидны; в связи с этим роль и условия реализации эстрогеновых эффектов в развитии сердечно-сосудистой патологии приобретают определенную значимость. В настоящем обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе как анти-, так и проатерогенных эффектов эстрогенов. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о молекулярно-биологических аспектах взаимодействия эстрогенов с различными типами рецепторов, экспрессируемых макрофагами, кардиальными тучными клетками и дендритными клетками. Рассмотрена проблема наличия противоположно направленных (анти- и проатерогенных) гормональных влияний. Сформулировано и обосновано с позиций клинической значимости направление дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, эстрогены, макрофаги, кардиальные тучные клетки, дендритные клетки

Для цитирования: Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Иванов Н. В. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):349–355. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.

Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens

A. N. Shishkin¹, N. V. Khudyakova^{1,2},
I. Yu. Pchelin¹, N. V. Ivanov³

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation
Medicine, St Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University
named after I. I. Metchnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita V. Ivanov,
Hospital of St Elizabeth, Endocrinology
department of NW SMU n. a. I. I. Mechnikov,
14 Vavilovskiy street, St Petersburg, 195273
Russia.
E-mail: baltic.forum@gmail.com

Received 15 November 2014; accepted
28 December 2014.

Abstract

Estrogens do not only play an important role in functioning of cardiovascular system but are also involved in various pathological processes. Currently, the problem of interaction between estrogens and immune cells involved in atherosclerosis is crucial. Decline in estrogen levels is associated with low-grade chronic inflammation and high risk of cardiovascular disease and mortality. However, the data on the interactions between estrogens and immunocompetent cells are contradictory. The present review summarizes the results of global studies and assesses their contribution toward better understanding of molecular mechanisms underlying anti- and proatherogenic effects of estrogens. On the basis of recent experimental and clinical data we review molecular aspects of interaction between estrogens and different types of estrogen receptors expressed by macrophages, cardiac mast cells and dendritic cells. The problem of oppositely directed (anti- and proatherogenic) effects of hormonal influence is discussed. Clinical rationale for further studies is given.

Key words: cardiovascular system, estrogens, macrophages, cardiac mast cells, dendritic cells

For citation: Shishkin AN, Khudyakova NV, Pchelin IYu, Ivanov NV. Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):349–355. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.

Особое внимание к эффектам эстрогенов обусловлено прежде всего наличием множества точек приложения в сердечно-сосудистой системе [1–6]. Одним из наименее изученных аспектов является влияние данных гормонов на иммунокомпетентные клетки, участвующие в процессах воспаления и атерогенеза [7]. Экспериментально установлено наличие эстрогеновых рецепторов на макрофагах (МФ), моноцитах, тучных клетках (ТК), дендритных клетках [7–9]. Данные рецепторы активируются основной формой эстрогенов — 17β-эстрадиолом [2]. Существуют два фундаментально различных вида рецепторов эстрогенов: рецепторы типа ER (гормон-рецепторы) и рецепторы типа GPR30, активирующие G-белки — внутриклеточные передатчики сигналов. Рецепторы типа ER существуют

в двух различных формах — ER-α и ER-β. Биологическое действие эстрогенов реализуется с помощью двух основных механизмов. Медленный (геномный) путь подразумевает взаимодействие гормонов с внутриклеточными ER-α и ER-β рецепторами, приводящее к образованию комплекса, который оказывает влияние на экспрессию генов. Быстрый (негеномный) путь опосредован активацией мембранных рецепторов и соответствующих внутриклеточных каскадов. Следует отметить, что в сердечно-сосудистой системе эстрогены оказывают свое действие посредством всех вышеперечисленных рецепторов, а также с помощью геномного и негеномного механизмов действия [10–12].

Как известно, физиологические уровни эстрогенов оказывают значительное воздействие на мие-

лопоз [13]. Влияние дефицита данных гормонов на различные виды лейкоцитов рассматривается прежде всего в контексте воспаления и атеросклероза. Установлено, что моноциты экспрессируют ER, причем преобладающим является ER- β , посредством связывания которого гормоны оказывают свое противовоспалительное действие [14]. Исследования также указывают на роль эстрогенов в регуляции моноцитарной и нейтрофильной миграции и адгезии за счет снижения экспрессии хемокинового рецептора CXCR2 [15]. Эстрогены уменьшают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты. Более того, данный эффект эстрогенов сохраняется также после предварительной кратковременной индукции цитокинами [16]. Как известно, активация эндотелиальных клеток и воспаление приводят к увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, посредством которых происходит прикрепление лейкоцитов к эндотелиальным клеткам: молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и адгезивной молекулы сосудистых клеток (VCAM-1). Терапия эстрогенами приводит к снижению экспрессии VCAM-1 в эндотелии пупочной вены человека на фоне стимуляции фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17] и в эндотелии подкожной вены после введения липополисахарида [18]. Подобный эффект также наблюдается в аорте у кроликов с гиперхолестеринемией [19]. Установлено также, что 17 β -эстрадиол подавляет адгезию, индуцированную не только цитокинами и липополисахаридом, но и окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [20]. Более того, аналогичные результаты получены при исследовании женщин в постменопаузе на фоне заместительной гормональной терапии эстрогенами [21]. Данный эффект связывают с ингибированием транскрипционных факторов NF- κ B, AP-1 и GATA [18].

Противовоспалительный и антиатерогенный эффект эстрогенов также связан с их влиянием на моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1). MCP-1 — хемокиновая молекула, которая вовлечена в развитие сосудистого воспаления и обнаруживается в атеросклеротических бляшках. MCP-1, высвобождаемый из МФ, нагруженных холестерином, стимулирует привлечение лейкоцитов. Данные ряда исследований показывают, что введение эстрогенов, подавляя экспрессию гена MCP-1, оказывает противовоспалительное действие на сосуды. Эти результаты получены в различных экспериментальных системах *in vivo* и *in vitro* [22, 23]. Также на мышинной модели аутоиммунного энцефаломиелита показано ингибирующее действие эстрогенов на макрофагальный

воспалительный протеин (MIP-2) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES) [24].

Установлено также, что МФ экспрессируют ER-рецепторы, преимущественно ER- α , посредством связывания которого гормоны оказывают свое противовоспалительное действие [14]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что эстрогены ингибируют липополисахаридиндуцированный гомолог MCP-1 в перитонеальных МФ [25], а также интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1,6) и ФНО- α в МФ селезенки [26]. Кроме того, активация мембранного рецептора GPR-30 способствует уменьшению экспрессии ИЛ-6 и ФНО- α в МФ человека [27]. Данный противовоспалительный эффект связан с ингибирующим влиянием на NF- κ B [28]. Однако не все исследования показывают ингибирующий эффект эстрогенов на синтез ИЛ-6. У обезьян после выполнения овариэктомии не наблюдалось влияния на ИЛ-6 от введения 17 β -эстрадиола на фоне атерогенной диеты [29]. Более того, описано увеличение уровня ИЛ-6 в корнеальных эпителиальных клетках на фоне данной терапии [30].

Кардиоваскулярные эффекты эстрогенов обусловлены и регуляцией метаболизма холестерина в МФ. Данные гормоны снижают экспрессию CD36, ответственного за поглощение ЛПНП [31], и увеличивают липопротеины высокой плотности — опосредованный захват холестерина из МФ [32]. Также описано снижение содержания эфиров холестерина под действием эстрогенов, что связывают с нейтрализацией гидроксилазы холестеринных эфиров и ингибированием ацетил-СоА-холестерин-трансферазы [33]. Однако в некоторых случаях воспаление может способствовать нейтрализации действия ER вследствие реципрокного антагонизма между NF- κ B и ER. Кроме того, мера ингибирования воспалительными стимулами транскрипции, опосредованной внутриклеточными ER, коррелирует с мерой активации NF- κ B [34]. Вероятно, данное обстоятельство может частично объяснить низкую эффективность терапии половыми стероидами у женщин в постменопаузе при наличии выраженного атеросклеротического процесса.

Дополнительное атеропротективное влияние эстрогенов на МФ связано с модулированием роста и апоптотических процессов. Данных о непосредственном влиянии половых гормонов на пролиферацию МФ в научной литературе недостаточно. Однако есть сведения о модулирующем действии эстрогенов на транскрипцию макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [35]. Эстрогены также оказывают влияние на апоптоз моноцитов, МФ и остеокластов. Данный эффект

связан с регуляцией Fas-лиганда, а также каспаз 8 и 3 [36]. Регуляция Fas-опосредованного апоптоза МФ, а также МФ, нагруженных холестерином, ассоциирована с регрессией атеросклероза у экспериментальных животных [37]. Также эстрогены тормозят провоспалительную активацию МФ, индуцированную агонистами Toll-like рецепторов или лигандами, активирующими рецепторы NF- κ B [26]. Получены данные, что эстрогены ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (МНС II) в МФ, индуцированную интерфероном- γ [38]. Однако до сих пор не существует единого мнения о механизмах противовоспалительного действия эстрогенов на уровне внутриклеточных посредников. В частности, описано ингибирующее влияние эстрадиола на NF- κ B через геномный и негеномный пути [39]. Более того, снижение экспрессии iNOS, продукции ФНО- α и активации NF- κ B отчасти устраняется при отсутствии рецептора α , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- α) [40]. Данное наблюдение подтверждает участие PPAR- α в противовоспалительном действии эстрогенов. Нарушения в гене ER- α в МФ полностью устраняют влияние эстрогенов на экспрессию воспалительных медиаторов; это указывает на то, что гормон оказывает свое действие на МФ именно посредством данного рецептора [41].

В исследовании K. Rauner и соавторов (2008) было показано, что эстрогены оказывают дозозависимое действие на высвобождение белка теплового шока-27 (HSP-27) из МФ [43]. Данный белок, связываясь с рецептором A, ингибирует поглощение обогащенных холестерином липопротеинов и таким образом препятствует образованию пенных клеток. Кроме того, HSP-27 способствует развитию противовоспалительного ответа МФ посредством стимуляции выработки ИЛ-10 и ингибирования синтеза ИЛ-1 β . Установлено, что у самок мышей с гиперэкспрессией HSP-27 происходит торможение атеросклеротического процесса, при этом у самцов торможения атеросклероза не наблюдается. Терапия эстрадиолом более эффективна в предотвращении атеросклеротического поражения у самок мышей с гиперэкспрессией HSP-27 после овариоэктомии по сравнению с диким видом мышей. Атеропротективный эффект у данных животных опосредован ER- β [43].

Интересны также результаты исследования взаимосвязей кардиальных клеток, ТК и эстрогенов. Научных данных о регуляции эстрогенами их дегрануляции мало. В качестве одного из возможных стимуляторов дегрануляции ТК при дефиците эстрогенов рассматривают эндотелин-1 (ЭТ-1) [44,

45]. В сердце овариоэктомированных крыс вследствие стимуляции кардиальных МФ объемной перегрузкой отмечается увеличение активности металлопротеиназы-2, уменьшение содержания коллагена и дилатация левого желудочка по сравнению с особями мужского пола, данные эффекты могут быть устранены при восполнении дефицита эстрогенов [44]. Вероятным механизмом является торможение высвобождения протеаз ТК под действием гормонов. Предполагается, что высвобождение химазы связано с увеличением уровней стволовых клеточных факторов, стимулирующих созревание незрелых макрофагов. Кроме того, показано, что эстрогены способствуют снижению синтеза ФНО- α кардиальными ТК. Так, у овариоэктомированных крыс повышенный уровень мРНК ФНО- α в сердце устранялся введением эстрогенов [44]. Описано участие ФНО- α в индукции активности матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и экспрессии матриксной металлопротеиназы мембранного типа-1 (ММПМТ-1), участвующих в процессах ремоделирования миокарда. Ингибирование выработки ФНО- α ТК предотвращает деграцию коллагена миокарда. У овариоэктомированных крыс вследствие стимуляции МФ наблюдается двукратное повышение уровня ФНО- α по сравнению с интактными самками [45]. Данные экспериментальных исследований также свидетельствуют о более высокой плотности ТК в сердце крыс мужского пола и овариоэктомированных крыс по сравнению с интактными самками [46]. Обсуждается вопрос об участии химазы в увеличении плотности МФ [47]. Также описано участие данной протеазы в образовании ангиотензина II (АТ-2) и конвертации предшественников трансформирующего фактора роста β и ММП-2 и 9 в их активные формы [48]. Предполагается, что триптаза активирует ММП-2 и ММП-9 посредством активации предшественника ММП-3 [49]. Кроме того, описано влияние данного фермента ТК на конверсию кардиальных фибробластов в миофибробласты и увеличение синтеза коллагена вследствие активации рецептора белковой активации-2 и ERK1/2 сигнального каскада [50, 51]. Экспериментально установлено, что стабилизация ТК устраняет привлечение МФ и способствует нормализации уровней цитокинов, что отражает их роль в развитии воспаления и фиброза в сердце при артериальной гипертензии [45]. Показано также, что активированные ТК могут взаимодействовать с ММПМТ-1, которая напрямую вызывает деграцию внеклеточного матрикса, активирует другие матриксные про-металлопротеиназы и запускает ряд провоспалительных сигнальных каскадов [52].

Экспериментально установлено, что у животных после овариэктомии активность ММПТ-1 увеличивается более чем в 3 раза, в то время как у интактных самок к пятому дню после нагрузки давлением различий по данному показателю с группой контроля не наблюдается [45]. С учетом вышеприведенных данных ингибирующее влияние эстрогенов на ММП можно рассматривать как один из существенных факторов, обуславливающих половые особенности ремоделирования миокарда.

Противоположные результаты получены при исследовании взаимодействий эстрогенов и дендритных клеток. Данные литературы указывают на то, что сигнализация, опосредованная ER- α , необходима для дифференцировки и активации данных клеток [53]. Другие наблюдения также указывают на то, что эстрадиол способствует переходу костномозговых предшественников в дендритные клетки, предотвращает их апоптоз и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-12 и интерферона γ) в ответ на введение агонистов Toll-like рецепторов 4 и 7, что усугубляет процессы атерогенеза [54].

Таким образом, биологическое и клиническое значение влияния эстрогенов на сердце и сосуды не вызывает сомнений [6–10, 51, 55], однако разнонаправленность воздействия данных гормонов на иммунокомпетентные клетки, играющие перво-степенную роль в процессах воспаления и атерогенеза, в настоящее время остается не вполне ясной. Для более глубокого понимания особенностей развития сердечно-сосудистой патологии при эстрогендефицитных состояниях и кардиологических аспектов заместительной гормональной терапии половыми стероидами необходимо дальнейшее экспериментальное изучение условий реализации и возможностей модуляции благоприятных и неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов эстрогенов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life*. 2008;60(6):376–382.
2. Chakrabarti S, Davidge ST. G-Protein Coupled Receptor 30 (GPR30): A novel regulator of endothelial inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7(12):52357.
3. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В., Никитина Е. А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2013;3:39–56. [Shishkin AN, Khudyakova NV, Smirnov VV,

Nikitina EA. Metabolic syndrome in perimenopausal women. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta = Journal of Saint-Petersburg State University*. 2013;3:39–56. In Russian].

4. Иванов Н. В. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. СПб: ГОУДПОМАПО; 2006. 56 с. [Ivanov NV. Functional state of the pituitary-gonadal system in men with hypertension. PhD thesis. St Petersburg: Publishing House of the Academy of Postgraduate Studies; 2006. 56 p. In Russian].

5. Иванов Н. В., Сильницкий П. А., Ворохобина Н. В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом. Балтийский журнал современной эндокринологии. 2011;2:98–105. [Ivanov NV, Silnitsky PA, Vorohobina NV. Reproductive dysfunction in men with metabolic syndrome. *Baltiiskij zhurnal sovremennoj endokrinologii = Baltic Journal of Contemporary Endocrinology*. 2011;2:98–105. In Russian].

6. Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. ... канд. мед. наук. СПб: СПбГУ; 2014. 154 с. [Khudyakova NV. Comparative evaluation of the impact of metabolic syndrome components on the cardiovascular system in perimenopausal women. PhD thesis. St Petersburg: Saint-Petersburg State University; 2014. 154 p. In Russian].

7. Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: Insights from animal models and cell systems. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(2):R13–R29.

8. Wang H, Jessup JA, Zhao Z, Da Silva J, Lin M, MacNamarra LM et al. Characterization of the cardiac renin angiotensin system in oophorectomized and estrogen-replete mRen2 Lewis rats. *PLoS ONE*. 2013;8(10):76992.

9. Knowlton AA, Korzick DH. Estrogen and the female heart. *Mol and Cel Endocrinol*. 2014;389(1–2):31–39.

10. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Research*. 2002;55(4):714–726.

11. Barton M. Position paper: The membrane estrogen receptor GPER — Clues and questions. *Steroids*. 2012;77(10):935–942.

12. Kim KH, Young BD, Bender JR. Endothelial estrogen receptor isoforms and cardiovascular disease. *Mol and Cell Endocrinology*. 2014;389(1–2):65–70.

13. Wang D, D'Costa J, Civin CI, Friedman AD. C/EBPalpha directs monocyte commitment of primary myeloid progenitors. *Blood*. 2006;108(4):1223–1229.

14. Murphy AJ, Guyre PM, Wira CR, Pioli PA. Estradiol regulates expression of estrogen receptor ERalpha46 in human macrophages. *PloS One*. 2009;4(5):5539.

15. Lei ZB, Fu XJ, Lu ZT, Wang BC, Liu XL, You NZ. Effect of estradiol on chemokine receptor CXCR2 expression in rats: implications for atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(7):670–674.

16. Mikkola TS, St Clair RW. Estradiol reduces basal and cytokine induced monocyte adhesion to endothelial cells. *Maturitas*. 2002;41(4):313–319.

17. Mukherjee TK, Nathan L, Dinh H, Reddy ST, Chaudhuri G. 17-epiestriol, an estrogen metabolite, is more potent than estradiol in inhibiting vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) mRNA expression. *J Biol Chem*. 2003;278(14):11746–11752.

18. Simoncini T, Maffei S, Basta G, Barsacchi G, Genazzani AR, Liao JK et al. Estrogens and glucocorticoids inhibit endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by different transcriptional mechanisms. *Circ Res*. 2000;87(1):19–25.

19. Nathan L, Pervin S, Singh R, Rosenfeld M, Chaudhuri G. Estradiol inhibits leukocyte adhesion and transendothelial migration in rabbits in vivo: possible mechanisms for gender differences in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85(4):377–385.

20. Suzuki A, Mizuno K, Asada Y, Ino Y, Kuwayama T, Okada M et al. Effects of 17 beta-estradiol and progesterone on the adhesion of human monocytic THP-1 cells to human female endothelial cells exposed to minimally oxidized LDL. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(1):47–52.
21. Koh KK, Jin DK, Yang SH, Lee SK, Hwang HY, Kang MH et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation.* 2001;103(15):1961–1966.
22. Pervin S, Singh R, Rosenfeld ME, Navab M, Chaudhuri G, Nathan L. Estradiol suppresses MCP-1 expression in vivo: implications for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1575–1582.
23. Seli E, Selam B, Mor G, Kayisli UA, Pehlivan T, Arici A. Estradiol regulates monocyte chemotactic protein-1 in human coronary artery smooth muscle cells: a mechanism for its antiatherogenic effect. *Menopause.* 2001;8(4):296–301.
24. Matejuk A, Adlard K, Zamora A, Silverman M, Vandenberg AA, Offner H. 17 beta-estradiol inhibits cytokine, chemokine, and chemokine receptor mRNA expression in the central nervous system of female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2001;65(6):529–542.
25. Frazier-Jessen MR, Kovacs EJ. Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in murine macrophages. *J Immunol.* 1995;154(4):1838–1845.
26. Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi R, Michael SD, Chang MD. Estradiol down-regulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38(1):46–54.
27. Blasko E, Haskell CA, Leung SJ, Gualtieri G, Halks-Miller M, Mahmoudi M et al. Beneficial role of the GPR30 agonist G-1 in an animal model of multiple sclerosis. *Neuroimmunol.* 2009;214(12):67–77.
28. Biswas DK, Singh S, Shi Q, Pardee AB, Iglehart JD. Crossroads of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Sci STKE.* 2005;2005(288):pe27.
29. Register TC, Cann JA, Kaplan JR, Williams JK, Adams MR, Morgan TM et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1734–1740.
30. Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of pro-inflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea.* 2005;24(8):1004–1009.
31. Wilson ME, Sengoku T, Allred KF. Estrogen prevents cholesteryl ester accumulation in macrophages induced by the HIV protease inhibitor ritonavir. *J Cell Biochem.* 2008;103(5):1598–1606.
32. Badeau RM, Metso J, Wähälä K, Tikkanen MJ, Jauhiainen M. Human macrophage cholesterol efflux potential is enhanced by HDL-associated 17 beta-estradiol fatty acyl esters. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;116(1–2):44–49.
33. Corcoran MP, Lichtenstein AH, Meydani M, Dillard A, Schaefer EJ, Lamon-Fava S. The effect of 17 beta-estradiol on cholesterol content in human macrophages is influenced by the lipoprotein milieu. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):109–117.
34. Evans MJ, Eckert A, Lai K, Adelman SJ, Harnish DC. Reciprocal antagonism between estrogen receptor and NF-kappa B activity in vivo. *Circ Res.* 2001;89(9):823–830.
35. Lea CK, Sarma U, Flanagan AM. Macrophage colony stimulating-factor transcripts are differentially regulated in rat bone-marrow by gender hormones. *Endocrinology.* 1999;140(1):273–279.
36. Montagna P, Brizzolara R, Soldano S, Pizzorni C, Sulli A, Cutolo M. Sex hormones and leflunomide treatment of human macrophage cultures: effects on apoptosis. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(3):221–232.
37. Esaki T, Hayashi T, Muto E, Kano H, Kumar TN, Asai Y et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and Fas/Fas ligand correlates with the incidence of apoptotic cell death in atherosclerotic plaques of human coronary arteries. *Nitric Oxide.* 2000;4(6):561–571.
38. Adamski J, Ma Z, Nozell S, Benveniste EN. 17 beta-Estradiol inhibits class II major histocompatibility complex (MHC) expression: influence on histone modifications and cbp recruitment to the class II MHC promoter. *Mol Endocrinol.* 2004;18(8):1963–1974.
39. Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of Ikbeta and miR-125b in primary human macrophages. *J Immunol.* 2010;184(9):5029–5037.
40. Crisafulli C, Bruscoli S, Esposito E, Mazzon E, Di Paola R, Genovese T et al. PPAR-alpha contributes to the anti-inflammatory activity of 17 beta-estradiol. *J Pharm and Exp Ther.* 2009;331(3):796–807.
41. Calippe B, Douin-Echinard V, Delpy L, Laffargue M, Lélou K, Krust A et al. 17 beta-Estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor signaling in macrophages in vivo. *J Immunol.* 2010;185(2):1169–1176.
42. Rayner K, Chen YX, McNulty M, Simard T, Zhao X, Wells DJ et al. Extracellular release of the atheroprotective heat shock protein 27 is mediated by estrogen and competitively inhibits acLDL binding to scavenger receptor-A. *Circ Res.* 2008;103(2):133–141.
43. Rayner K, Sun J, Chen YX, McNulty M, Simard T, Zhao X et al. Heat shock protein 27 protects against atherogenesis via an estrogen-dependent mechanism: role of selective estrogen receptor beta modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1751–1756.
44. Levick SP, Melendez GC, Plante E, McLarty JL, Brower GL, Janicki JS. Cardiac mast cells: the centerpiece in adverse myocardial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2011;89(1):12–19.
45. Janicki JS, Spinale FG, Levick SP. Gender differences in non-ischemic myocardial remodeling: are they due to estrogen modulation of cardiac mast cells and/or membrane type 1 matrix metalloproteinase. *Pflugers Arch.* 2013;465(5):687–697.
46. Lu H, Melendez GC, Levick SP, Janicki JS. Prevention of adverse cardiac remodeling to volume overload in female rats is the result of an estrogen-altered mast cell phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(3):811–817.
47. Li J, Lu H, Plante E, Melendez GC, Levick SP, Janicki JS. Stem cell factor is responsible for the rapid response in mature mast cell density in the acutely stressed heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(4):469–474.
48. Tchougounova E, Lundequist A, Fajardo I, Winberg JO, Abrink M, Pejler G. Key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem.* 2005;280(10):9291–9296.
49. Lees M, Taylor DJ, Woolley DE. Mast cell proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B. *Eur J Biochem.* 1994;223(1):171–177.
50. McLarty JL, Melendez GC, Brower GL, Janicki JS, Levick SP. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2011;58(2):264–270.
51. Иванов Н. В., Фогт С. Н., Худякова Н. В. Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):349–354. [Ivanov NV, Fogt SN, Khudyakova NV. Neuroimmunoenocrinological aspects of arterial

hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):349–354. In Russian].

52. D'Ortho MP, Will H, Atkinson S, Butler G, Messent A, Gavrilovic J et al. Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad-spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem*. 1997;250(3):751–757.

53. Douin-Echinard V, Laffont S, Seillet C, Delpy L, Krust A, Chambon P et al. Estrogen receptor α , but not β , is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *J Immunol*. 2008;180(6):3661–3669.

54. Carreras E, Turner S, Frank MB, Knowlton N, Osban J, Centola M et al. Estrogen receptor signaling promotes dendritic cell differentiation by increasing expression of the transcription factor IRF4. *Blood*. 2010;115(2):238–246.

55. Гимаев Р. Х., Рузов В. И., Разин В. А. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(1):57–64. [Gimaev RH, Ruzov VI, Razin VA. Sex and age particularities of electrophysiological myocardial remodeling in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(1):57–64. In Russian].

Информация об авторах:

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ;

Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, врач-эндокринолог ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России;

Пчелин Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ;

Иванов Никита Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии имени В. Г. Баранова, ФГБУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Alexander N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University;

Natalia V. Khudiakova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Endocrinologist, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Ivan Yu. Pchelina, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University;

Nikita V. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology n. a. V. G. Baranov, North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov.