

КОМПЛЕКСНОЕ ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: ПОЛЬЗА И РИСК

Чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

COMPLEX INFLUENCE OF FEMALE SEX STEROID HORMONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: BENEFIT AND HARM

N. L. SHIMANOVSKY

Российский государственный медицинский университет, Москва, Российская Федерация

Рассмотрены механизмы влияния эстрогенов и гестагенов на сердечно-сосудистую систему и возможности взаимодействия данных стероидных гормонов с антиаритмическими средствами.

Ключевые слова: эстрогены, гестагены, сердечно-сосудистая система.

The mechanism of influence of estrogens and gestagens on the cardiovascular system and possibility of these hormones interaction with antiarrhythmic medication are discussed.

Key words: estrogens, gestagens, cardiovascular system.

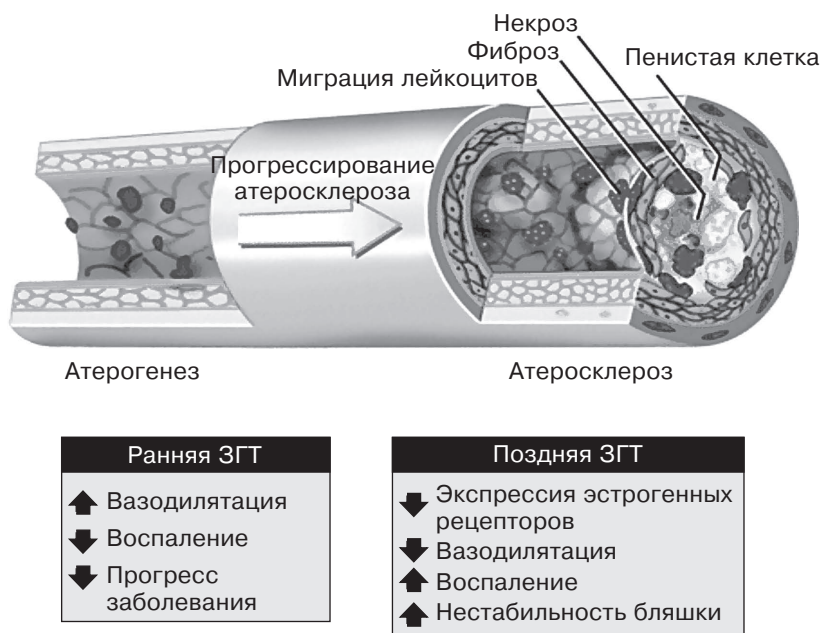
В последние годы продолжают исследоваться роли эстрогенов и гестагенов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и обсуждается целесообразность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в пери- и постменопаузе. Причиной этому стало отсутствие предполагаемых положительных эффектов от ЗГТ у женщин в постменопаузе в плане защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, что показано в ряде исследований и особенно в исследовании WHI (в этом исследовании эстрогены начали впервые применять у женщин в поздней постменопаузе, средний возраст — 63 года) [1]. В исследованиях, проводившихся ранее, наблюдалось положительное влияние ЗГТ на параметры функционирования сердечно-сосудистой системы у более молодых женщин с выраженными перименопаузальными симптомами. Остается неясным, существует или нет критический временной интервал, после которого лечение гормонами не будет сопровождаться кардиопротекторными эффектами, и какова должна быть продолжительность ЗГТ, чтобы она приносила положительные результаты.

Обоснованием эффективности влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему является присутствие в ее клетках α - и β -эстрогенных рецепторов [2]. Первые присутствуют в гонадах, репродуктивном тракте, молочных железах, сердечно-сосудистой системе и головном мозге. Изучение эффективности влияния эстрогенов на мышцы с врожденным отсутствием α -рецепторов позволило предположить существование другого типа эстрогенных рецепторов, и вскоре были открыты β -рецепторы, которые кодируются другим геном и представляют собой белок, отличный от α -рецепторов [3]. Однако связывающие домены

α - и β -рецепторов имеют высокую степень гомологии (60%) и эстрадиол имеет одинаковое сродство к ним. В то же время фитоэстрогены имеют большее сродство к β -, чем к α -рецепторам. Оба типа рецепторов найдены в сердечно-сосудистой системе: они регулируют активность генов, кодирующих белки, принимающие участие в клиренсе липидов, формировании тонуса сосудов, сократимости миокарда и клеточной пролиферации. α -рецепторы локализованы в эндотелиальных клетках, причем не только в ядре, но и на поверхности клетки: показано их участие в индукции синтазы окиси азота (NO обладает сосудорасширяющим, антиагрегационным и антипролиферативным действием). Есть предположения, что в результате взаимодействия эстрогенов с α -рецепторами на поверхности эндотелиальной клетки происходит увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки. Начавшийся процесс с помощью комплекса кальмодулин-кальций приводит к росту активности синтазы окиси азота. Однако клонированные α -рецепторы имеют только одну гидрофобную область, с которой и происходит связывание эстрогена. Поэтому нет оснований считать, что эти рецепторы могут находиться внутри мембраны — вероятнее они могут быть локализованы вблизи нее, образуя с ней гликозидную связь, и таким образом регулировать функцию мембранных белков, ответственных за передачу молекулярного сигнала внутрь клетки. Хотя механизм функционирования мембранных рецепторов эстрогенов еще не ясен, следует подчеркнуть, что есть данные (отсутствие стимуляции транскрипции, ингибирование антагонистами эстрогенных рецепторов), свидетельствующие о наличии негеномных быстрых (< 10 мин) эффектов эстрогенов, сопровождающихся высвобождением

NO [4]. Кроме того, действуя путем активации транскрипции, комплекс эстроген — цитозольный α -рецептор может индуцировать биосинтез NO-синтазы, реализуя геномный механизм повышения уровня NO. В противоположность действию эстрогенов на эндотелиальные клетки их влияние на изолированные артерии нельзя предотвратить антагонистами эстрогенных рецепторов или ингибиторами NO-синтазы. Поэтому можно полагать, что расслабляющее действие эстрогенов на клетки сосудов обусловлено их прямым взаимодействием с поверхностью клетки, приводящим к снижению кальциевой проницаемости. Доказательством отсутствия рецепторопосредуемого действия в этом случае служат данные о том, что 17α -эстрадиол и 17β -эстрадиол одинаково расслабляют стенку артерии. Несмотря на то что роль α - и β -эстрогенных рецепторов остается дискуссионной, интересно отметить, что β -рецепторы в наибольшем количестве присутствуют в гладкомышечных клетках артерий женщин, а у мужчин в равной степени эти клетки содержат α - и β -рецепторы. При атероматозе способность эстрогенов ингибировать пролиферацию мышечных клеток уменьшается, вероятно, вследствие повышения метилирования гена эстрогенных рецепторов [5]. Потенциально снижение экспрессии эстрогенных рецепторов уменьшает способность эстрогенов оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Такая локальная патология рецепторов эстрогенов может быть причиной снижения положительного действия эстрогенов у женщин в преклонном возрасте, зарегистрированного в HERS-исследовании [6]. Эстрадиол, прогестерон, тестостерон и дигидротестостерон имеют специфические участки связывания в миокардиальных волокнах предсердия и желудочков, а также в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов людей и приматов [7]. Специфические, насыщаемые рецепторы для эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов обнаружены в коронарных артериях собак; прогестероновые рецепторы в них индуцировались физиологическими концентрациями эстрадиола [7]. Экспрессия прогестероновых рецепторов также выявлена на фетоплацентарных сосудах у людей [7]. Экспрессия α - и β -рецепторов эстрогенов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов изменяется при патологии и зависит от концентрации эстрадиола. Эффекты эстрогенов зависят от степени развития атеросклероза в момент начала ЗГТ. На начальных стадиях атеросклероза механизмы

ангиопротекторного действия эстрогенов включают увеличение образования NO, повышение активности циклооксигеназы-2, снижение уровня фактора некроза опухолей альфа, молекул, вызывающих адгезию, окисления липидов, активации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток. В то же время плейотропные эффекты эстрогенов в позднюю стадию развития атеросклероза изменяются (рисунок).



Влияние эстрогенов на сосудистые и кровяные клетки

Ароматаза, катализирующая образование эстрогенов из андрогенов, найдена в венозной и артериальной стенке [7]. Поскольку лечение мужчин ингибиторами ароматаз приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая исчезает после прекращения такого лечения, можно полагать, что сосудистой ароматазе принадлежит важная роль в регуляции двигательной активности вен. Важно отметить, что для реализации ангиопротекторного действия эстрогенов необходимо присутствие коактиваторов эстрогенных рецепторов, в частности, коактиватора SRC-3. Y. Yuan et al. [8] показали, что у мышей с отсутствием гена SRC-3 при моделировании сосудистой патологии путем перевязки сонной артерии ингибирование эстрогенами клеточной пролиферации, стимулированное после овариэктомии, снижается.

Клетки миокарда человека и животных также содержат андрогенные рецепторы, которые опосредуют гипертрофический ответ тестостерона [7]. При заболеваниях сердца экспрессия андрогенных рецепторов повышается, а тестостерон может изменять экспрессию специфических рецепторов в сердце. Поэтому изменение специфического метаболизма стероидов в сердце (снижение об-

разования эстрогенов из тестостерона) может быть причиной патологической кардиальной гипертрофии. Электровозбудимые свойства сердца также находятся под регулирующим влиянием стероидных гормонов. У женщин обычно меньше частота сердечных сокращений, вследствие различия во внутренней активности синусового узла. Это различие проявляется при рождении, когда новорожденные мальчики имеют исходно более низкую частоту сокращений сердца, чем девочки. Интервал QT длиннее у женщин, чем у мужчин, и женщины вследствие этого более чувствительны к тахикардии, вызываемой некоторыми лекарственными средствами. Частота сокращений сердца уменьшается во время менструации, в меньшей степени, чем в период фолликулярной или лютеальной фаз цикла. Эпизоды спонтанной тахикардии увеличиваются при высоком уровне прогестерона и уменьшаются при высоком уровне эстрадиола. Тяжелые предсердные и желудочковые аритмии более часто наблюдаются у женщин, включая особенно суправентрикулярные тахикардии и желудочковые тахикардии, вызванные удлинением реполяризации миокарда. Влияние гормонов на ионные каналы также характеризуется половыми различиями. Даун-регуляция кальциевых каналов L-типа опосредована активацией эстрогенных рецепторов. Обнаружено, что эстрадиол также уменьшает ток калия и удлиняет период реполяризации, а андрогены укорачивают реполяризацию у мышей [7]. Тестостерон индуцирует экспрессию андрогенных рецепторов и транспортера Na/Ca в изолированных миоцитах желудочка крыс. Миоциты сердца самцов крыс по сравнению с самками сильнее стимулируются β -адреномиметиками, вызывающими увеличение тока кальция [7].

В последние годы после выявления способности эстрогенов регулировать функции сердечно-сосудистой системы и защищать женщин в постменопаузе от возникновения сердечно-сосудистых заболеваний продолжаются исследования возможных механизмов кардиотропных эффектов женских половых гормонов. Согласно современным представлениям существует несколько механизмов защитного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему: благоприятное влияние на липиды плазмы (ингибирование перекисного окисления липидов, обращение отрицательных изменений липидного профиля при менопаузе — увеличение уровня холестерина липидов высокой плотности и снижение уровня липидов низкой плотности), на углеводный обмен (увеличение печеночного клиренса инсулина, ответа на инсулин и снижение толерантности к глюкозе), систему гемостаза (увеличение фибринолитической активности без изменения коагуляции), артериальное давление (уменьшение гипертонии), сосудистое сопротивление и скорость кровотока (острое и хроническое введение эстрогенов повышает периферический кровоток и снижает периферическое сопротивление сосудов, в том числе коронарных), на инги-

бирование гиперплазии эндотелия [9]. При этом важно подчеркнуть, что положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может зависеть от пути их введения. Так, пероральное введение может увеличивать синтез факторов коагуляции и воспаления, что не наблюдается при их парентеральном введении. В частности, с нашей точки зрения, наиболее перспективным является использование трансдермальных систем эстрогенов (к одной из лучших подобных лекарственных форм относится пластырь Климара). Сосудорасширяющее действие эстрогенов обусловлено как их прямым действием на гладкие мышцы (ингибирование потенциалчувствительных кальциевых каналов, активности ангиотензинпревращающего фермента), сопровождающимся уменьшением сосудосуживающего действия катехоламинов, так и эндотелиопосредованным эффектом (эстрогены стимулируют образование окиси азота, активируя синтез окиси азота непосредственно или усиливая действие ацетилхолина через M-холинорецепторы эндотелиальных клеток). Эстрогены, обладая антиоксидантными свойствами, могут также увеличивать время жизни окиси азота и тем самым повышать ее сосудорасширяющее действие.

Кроме того, было установлено, что лечение эстрогенами сопровождается снижением частоты сердечных сокращений [10]. В экспериментах *in vitro* выявлено, что 17β -эстрадиол уменьшает сокращения перфузируемого сердца кроликов и укорачивает продолжительность потенциала действия выделенных миоцитов желудочков сердца морских свинок, предотвращает развитие аритмии, вызываемое мембранной деполаризацией.

Особенно актуальны исследования взаимоотношений между стероидными гормонами и некоторыми лекарственными средствами с антиаритмической активностью, так как эти группы препаратов могут при ряде патологических состояний (например, при ишемической болезни сердца) быть использованы одновременно. Такие исследования имеют важное практическое значение и для беременных женщин, поскольку значительный подъем уровня эстрогенов и гестагенов при беременности может заметно изменить свойства обезболивающих средств с антиаритмической активностью, нередко применяемых при родоразрешении. Согласно имеющимся литературным данным среди женских половых стероидных гормонов наибольшей способностью влиять на кровоток в сердце и регулировать проводящую систему в нем обладает 17β -эстрадиол [9, 11]. Во-первых, были обнаружены эстрогенные рецепторы в миоцитах сердца, а во-вторых, показана способность эстрогенной терапии снижать частоту сердечных сокращений и артериальное давление людей и уменьшать сокращения изолированного сердца кроликов. В исследовании T. Nakajima et al. [11] показано, что 17β -эстрадиол (3–10 мкМ) укорачивает продолжительность потенциала действия в миоцитах предсердия морских свинок, но заметно не

влияет на величину потенциала покоя. Вещество E-4031 (1 мкМ), относящееся к III классу антиаритмических средств (индуцирует потенциалы при их небольших величинах — 20–40 мВ), заметно увеличивало продолжительность потенциала действия и вызывало раннюю постдеполяризацию, а 17 β -эстрадиол (10 мкМ) подавлял его эффекты. Кроме того, 17 β -эстрадиол блокировал способность изопротеренола (индуцирует деполяризацию при относительно высоких мембранных потенциалах — 50–60 мВ) вызывать деполяризацию и нарушения ритма сердечных сокращений. 17 β -эстрадиол концентрационно зависимым образом уменьшал ток ионов кальция через каналы L-типа, а проницаемость кальциевых каналов T-типа он уменьшал на 10% только в большой концентрации (10 мкМ).

Следовательно, 17 β -эстрадиол ингибирует нарушение автоматизма сердечных сокращений, обусловленное именно током ионов кальция через каналы L-типа. Диэтилстильбэстрол и этинилэстрадиол действовали аналогично; их способность ингибировать кальциевые каналы L-типа уменьшалась в ряду: диэтилстильбэстрол > этинилэстрадиол > 17 β -эстрадиол. В то же время тестостерон и прогестерон в этом отношении были не активны. 17 β -эстрадиол и диэтилстильбэстрол также ингибировали увеличиваемый цАМФ ток ионов кальция через каналы L-типа, но цГМФ или L-NAME не блокировали влияние эстрогенов на кальциевый ток. Эти результаты позволяют считать, что специфические антиаритмические эффекты эстрогенов обусловлены их действием на кальциевые каналы L-типа и что указанный тип фармакологической активности эстрогенов может иметь важное значение в реализации их кардиопротективного действия.

Важным практическим аспектом отмеченного типа кардиотропного эффекта женских половых стероидных гормонов является потенцирование 17 β -эстрадиолом кардиодепрессивного действия местных анестетиков лидокаина и бупивакаина [12]. Известно, что при беременности происходит увеличение чувствительности миокарда к подавлению частоты сердечных сокращений, вызываемому бупивакаином. Выявлено, что 17 β -эстрадиол (3,3 нМ) значительно увеличивает способность бупивакаина (10,4 мкМ) или лидокаина (85,4 и 129 мкМ) подавлять максимальную скорость повышения потенциала действия (V_{\max}) отрезков сердца, содержащих волокна Пуркинье и мышцы клеток желудочков овариэктомированных крольчих. Сам по себе 17 β -эстрадиол не влиял на V_{\max} и не потенцировал способность блокатора натриевых каналов тетродотоксина (3 мкМ) подавлять V_{\max} . Добавление 17 β -эстрадиола к препаратам миокарда, предварительно проинкубированных с бупивакаином в течение 30 мин, привело к дальнейшему снижению V_{\max} в течение 10 мин. В присутствии 17 β -эстрадиола наблюдалось повышение способности бупивакаина

сильнее подавлять V_{\max} при более высоких частотах (3 Гц). В то же время замедление бупивакаином проводимости уменьшалось или даже обращалось в присутствие 17 β -эстрадиола. Такие быстрые эффекты эстрадиола не могут быть обусловлены его действием на геном, которое развивается в течение нескольких часов. Поскольку эстрадиол потенцировал ингибирование возбудимости миокарда, но увеличивал замедление проведения импульсов от волокон Пуркинье к мышце желудочка, вызываемое местными анестетиками, следует считать, что гормон должен изменять проницаемость мембран более чем для одного типа ионов. Поэтому следует принимать во внимание, что беременность или другие состояния, приводящие к изменению уровня стероидных гормонов, могут влиять на кардиотоксичность местных анестетиков и антиаритмических средств.

Другой тип женских половых стероидных гормонов — гестагены — также способен влиять на электрофизиологические свойства местных анестетиков в сердце. R. A. Moller, D. G. Covino [13] и R. A. Moller и соавт. [14] показали, что предварительное введение овариэктомированным крольчихам прогестерона (30 мг/кг х день) в течение четырех дней приводит к увеличению способности бупивакаина (3,5–18,7 мкМ), но не ропивакаина или лидокаина подавлять V_{\max} выделенного препарата волокон Пуркинье — мышечных волокон желудочка сердца. Следует отметить, что ропивакаин по сравнению с бупивакаином является менее выраженным кардиодепрессантом. Следовательно, повышение прогестероном кардиодепрессивного эффекта бупивакаина может также и в случае с эстрадиолом иметь важное значение в увеличении токсичности этого анестетика при беременности. Вместе с тем следует отметить, что кардиотропные эффекты гестагенов выражены в меньшей степени, чем эстрогенов, и их механизмы менее понятны.

В отношении 17 β -эстрадиола есть все основания утверждать, что он проявляет свойства антиаритмического средства. Ингибируя развитие ранней постдеполяризации и возникновение триггерных потенциалов, он может предотвращать появление полиморфной тахикардии желудочков, вызываемое антиаритмическими веществами или у пациентов с синдромом продолжительного интервала QT.

С нашей точки зрения, важно различать характер кардиотропных эффектов эстрогенов при их длительном и однократном введении. Если после однократного введения эстрадиола имеет место блокирование кальциевых каналов L-типа в клетках с частичной деполяризацией и развивается отрицательный хронотропный эффект, то при хроническом введении эстрогенов могут иметь место изменения транскрипции различных мембранных белков, в частности, тех, которые формируют калиевый канал [15].

Таким образом, женские половые стероидные

гормоны, в первую очередь эстрогены, производят разнообразные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Они обусловлены, главным образом, прямым действием на рецепторы, локализованные в эндотелии сосудов и в гладкомышечных элементах, но может иметь значение также то, что эстрогены влияют на синтез факторов коагуляции и воспаления в печени, на чувствительность кле-

ток к инсулину и на нейрональную регуляцию. Глубокое знание всех особенностей действия половых стероидных гормонов может помочь в поиске схемы их правильного применения при различных типах дефицитов того или иного типа гормона, в выборе нужной дозы и пути введения.

Литература

1. Turgeon J. L., McDonnell D. P., Martin K. A., Wise P. M. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity // *Science*.— 2004.— Vol. 304.— P. 1269–1273.
2. Gray G. A., Sharif I., Webb D. J., Secki J. R. Oestrogen and cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling // *Trends in Pharmac. Sci.*— 2001.— Vol. 22.— P. 152–156.
3. Enmark E., Gustafsson J. A. Oestrogen receptors — an overview // *J. Int. Med.*— 1999.— Vol. 246.— P. 133–138.
4. Kim H. P. Non-genomic stimulation of estrogen receptors localised in caveolae // *Biochem., Biophys. Res. Commun.*— 1999.— Vol. 263.— P. 257–262.
5. Collins S., Post W. S. Methylation of the oestrogen receptor gene is associated with ageing and atherosclerosis in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.*— 1999.— Vol. 43.— P. 985–991.
6. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group // *J. Amer. med. assoc.*— 1998.— Vol. 280.— P. 605–613.
7. Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies / J. L. Turgeon, M. C. Carr, P. M. Maki et al. // *Endocrine Reviews*.— 2006.— Vol. 27.— P. 575–605.
8. Yuan Y., Liao L., Tulis D. A., Xu J. Steroid receptor coactivator-3 is required for inhibition of neointima formation by estrogen // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 2653–2659.
9. Mendelson M. E., Karas R. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 1801–1811.
10. Antiarrhythmic effect and its underlying ionic mechanism of 17 β -estradiol in cardiac myocytes / T. Nakajima, K. Iwasawa, H. Oonuma et al. // *Br. J. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 127.— P. 429–440.
11. Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine / R. A. Moller, S. Datta, J. Fox et al. // *Anesthesiology*.— 1992.— Vol. 76.— P. 604–608.
12. Moller R. A., Covino B. G. Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacane // *Anesthesiology*.— 1992.— Vol. 77.— P. 735–741.
13. Moller R. A., Datta S., Strichartz G. R. Beta-estradiol acutely potentiates the depression of cardiac excitability by lidocaine and bupivacane // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 34.— P. 718–727.
14. Beale C. M. The cardioprotective role of HRT: a clinical update.— N. Y.— London: The Pathernon Publishing Group, 1996.— P. 1–60.
15. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart / M. D. Drici, T. R. Burklow, T. R. Haridasse et al. // *Circulation*.— 1996.— Vol. 94.— P. 1471.

Поступила 10.09.2007