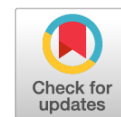


УДК 616.1-053.9-055.2:577.175.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634350>

Уровень эстрогенов и риск сердечно-сосудистых событий у женщин пожилого и старческого возраста

А.В. Турушева, К.А. Панчишина

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эстрогены играют важную роль в физиологии репродуктивной, сердечно-сосудистой, скелетной и центральной нервной систем. Однако данные литературы по влиянию уровня эстрогенов на риск сердечно-сосудистых событий в пожилом и старческом возрасте противоречивы.

Цель — оценить влияние уровня эстрогенов на частоту инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у женщин пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Поперечное когортное исследование «Хрусталь» случайной выборки женщин в возрасте 65 лет и старше ($n = 280$). Основные методы: опрос и анализ медицинской документации для получения данных о сопутствующих хронических заболеваниях, лабораторные тесты (исследованы эстрадиол, тиреотропный гормон, гликированный гемоглобин, общий белок, альбумин, липидограмма, С-реактивный белок, клинический анализ крови, креатинин).

Результаты. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе зафиксировано у 18,9 % ($n = 54$) обследованных, инфаркт миокарда — у 11,9 % ($n = 34$). Острое нарушение мозгового кровообращения у лиц с уровнем эстрадиола выше 4-го квинтета (более 55 пмоль/л) после поправки на возраст и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности регистрировали в 2,5 раза чаще (отношение шансов 2,480; 95 % доверительный интервал 1,180–5,211), инфаркт миокарда — в 2 раза чаще (отношение шансов 2,003; 95 % доверительный интервал 1,088–3,687).

Заключение. Уровень эстрадиола более 55 пмоль/л является независимым фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда у женщин в возрасте 65 лет и старше.

Ключевые слова: эстрогены; смертность; пожилые; инфаркт миокарда; инсульт.

Как цитировать

Турушева А.В., Панчишина К.А. Уровень эстрогенов и риск сердечно-сосудистых событий у женщин пожилого и старческого возраста // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 3. С. 35–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634350>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634350>

Estrogen levels and the risk of cardiovascular events in older women

Anna V. Turusheva, Ksenia A. Panchishina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Estrogens play a crucial role in the functioning of the reproductive, cardiovascular, skeletal, and central nervous systems. However, existing literature on the correlation between estrogen levels and the risk of cardiovascular events in elderly populations is limited and contradictory.

AIM: To assess the effect of estrogen levels on the incidence of myocardial infarction and stroke in older women.

MATERIALS AND METHODS: The Crystal study was a population-based cross-sectional cohort study which included community-dwelling individuals aged 65 and older ($n = 280$). Key study parameters included survey responses and medical record analysis for non-communicable chronic diseases, alongside laboratory assessments for estradiol, thyroid-stimulating hormone, glycated hemoglobin, total protein, albumin, lipid panel, C-reactive protein, complete blood count, and creatinine levels.

RESULTS: A history of stroke was recorded in 18.9% ($n = 54$) of participants, while myocardial infarction was reported in 11.9% ($n = 34$). In participants with estradiol levels in the 4th quintile (>55 pmol/l), stroke incidence was 2.5 times higher (odds ratio 2.480; 95% confidence interval 1.180–5.211) and myocardial infarction incidence was 2 times higher (odds ratio 2.003; 95% confidence interval 1.088–3.687) after adjustments for age and high-density lipoprotein levels.

CONCLUSIONS: An estradiol level greater than 55 pmol/l is an independent risk factor for the development of stroke and myocardial infarction in women aged 65 years and older.

Keywords: estrogens; mortality; older adults; myocardial infarction; stroke.

To cite this article

Turusheva AV, Panchishina KA. Breath assessment at with post-tuberculosis patients suffered new coronavirus infection. *Russian Family Doctor*. 2024;28(3):35–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634350>

ОБОСНОВАНИЕ

Эстрогены играют важную роль в физиологии репродуктивной, сердечно-сосудистой, скелетной и центральной нервной систем. Наступление менопаузы характеризуется угасанием функции яичников с последующим развитием дефицита эндогенных эстрогенов. Поскольку эндогенные эстрогены благоприятно влияют на уровень липопротеинов, гемостаз и вазомоторику, исследователи считают, что снижение уровня эстрогенов связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества эстрогенов в поддержании здоровья женщин, есть неоднозначные данные об их влиянии на частоту возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Согласно статистике ежегодно среди женщин происходит примерно на 55 000 смертей от инсультов больше, чем среди мужчин [1]. В глобальном масштабе риск инсульта в течение жизни (начиная с 25 лет) составляет 25,1 % у женщин и 24,7 % у мужчин [2]. Кроме этого, наблюдают гендерные различия в формах ОНМК: у женщин выше распространенность внутричерепных аневризм и субарахноидальных кровоизлияний, а также заболеваемость ими, тогда как у мужчин более высокая частота геморрагических инсультов.

Последние данные из Канады показывают, что риск развития ОНМК в возрасте до 30 лет выше у женщин, в среднем возрасте — больше у мужчин и равен у мужчин и женщин — в возрасте старше 80 лет [3]. При этом в самой старшей категории (более 85 лет), по данным исследований, женщины страдают от инсульта даже чаще, чем мужчины [1]. Гендерное различие по частоте развития ОНМК в разных возрастных группах можно объяснить более высокой продолжительностью жизни женщин, а также постоянными колебаниями уровня эстрогенов во время менструального цикла и последующим выраженным падением их содержания при наступлении менопаузы. Однако последнее утверждение подвергнуто сомнению, поскольку недавние исследования как на животных, так и на людях, в частности «Инициатива по охране здоровья женщин» (Women's Health initiative, WHI), сообщили об отрицательном влиянии гормонозаместительной терапии эстрогенами на риск развития ОНМК у женщин [4, 5]. Кроме того, хотя заболеваемость инсультом у мужчин выше, у женщин с инсультом выше смертность, хуже восстановление и выше риск инвалидизации [6]. В последние годы все больше исследований показывают увеличение риска развития как самого инсульта, так и его тяжелого течения у женщин с более высокими уровнями эстрогенов в постменопаузальном периоде [7, 8].

Ишемическая болезнь сердца, в частности ИМ, является еще одной частой причиной смерти среди женщин во всем мире¹. В пожилом возрасте у женщин заболевае-

мость ею ниже, чем у мужчин, с тенденцией к проявлению на 5–10 лет позже наступления менопаузы [9].

Более низкую частоту развития ишемической болезни сердца у женщин, чем у мужчин, особенно в репродуктивном возрасте, часто объясняют кардиопротективной ролью женских половых гормонов. Экспериментальные исследования показывают, что основной циркулирующий женский гормон эстроген обладает рядом кардиозащитных свойств, включая снижение фиброза и окислительного стресса, стимуляцию ангиогенеза и вазодилатации, а также улучшение функции митохондрий [9]. Несмотря на это, использование заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе демонстрирует минимальный эффект на снижение риска развития ИМ, преимущественно у женщин, начавших лечение в течение первых 10 лет после наступления менопаузы [9].

Более того, клинические исследования эффективности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе не только не показали положительного влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний, но даже выявили повышенный риск инсульта и венозных тромбоэмболических событий. Те, кто начал терапию менее чем через 10 лет после менопаузы, продемонстрировали низкие значения риска развития ишемической болезни сердца и общей смертности, однако сохранили повышенный риск венозной тромбоэмболии [10].

Цель — оценить влияние уровня эстрадиола на риск развития ОНМК и ИМ у женщин пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлено поперечное исследование, выполненное на базе второго скрининга проспективного когортного исследования «Хрусталь» [11] со случайной выборкой женщин в возрасте 65 лет и старше ($n = 280$).

Основные методы:

- опрос и анализ медицинской документации для получения данных о сопутствующих хронических неинфекционных заболеваниях;
- лабораторные тесты (исследованы эстрадиол, тиреотропный гормон, гликированный гемоглобин, общий белок, альбумин, липидограмма, С-реактивный белок, клинический анализ крови, креатинин).

Статистический анализ данных проводили при помощи программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Для анализа непрерывных данных с нормальным распределением определяли средние и их стандартное отклонение ($M \pm SD$), для данных с ненормальным распределением — медиану и интерквартильный размах [$Me (IQR)$]. Для оценки межгрупповых различий применяли тест Манна – Уитни и критерий χ^2 . Мультифакторный анализ с использованием логистической регрессии применен

¹ GBD Compare Data Visualization. 2019. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Дата обращения: 14.07.2024.

для оценки взаимосвязи между уровнем эстрадиола и риском развития ОНМК и ИМ. Критическая граница достоверности — $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 286 женщин в возрасте от 67 до 94 лет. Средний возраст составил $78,3 \pm 6,1$ лет. ОНМК в анамнезе зафиксировано

у 18,9 % ($n = 54$) обследованных, ИМ — у 11,9 % ($n = 34$). В группе лиц с ОНМК или ИМ в анамнезе чаще регистрировали более высокие уровни эстрадиола ($p < 0,05$) (табл. 1, 2). У женщин, перенесших ОНМК при лабораторном обследовании, чаще выявляли более высокие уровни триглицеридов ($p < 0,05$) (табл. 1). Среди респондентов с ИМ в анамнезе чаще регистрировали более низкие значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,05$) (табл. 2). Других статисти-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели обследованных с наличием и отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе

Table 1. Clinical and demographic indicators of study participants with and without a history of stroke.

Параметр	Без острого нарушения мозгового кровообра- щения (n = 232)	С острым нарушением мозгового кровообра- щения (n = 54)	Значение p
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение и стандартное отклонение, лет	77,4 ± 5,7	78,5 ± 6,1	p > 0,05
Курение:			
• никогда не курили, n (%)	179 (96,8)	35 (97,2)	p > 0,05
• курят, n (%)	1 (0,5)	—	
• бросили курить, n (%)	5 (2,7)	1 (2,8)	
Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний			
Фибрилляция предсердий, n (%)	101 (43,5)	21 (38,9)	p > 0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	22 (9,5)	12 (22,2)	p < 0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	50 (92,6)	210 (90,5)	p > 0,05
Артериальное давление:			
• оптимальное, n (%)	16 (6,9)	1 (1,9)	p > 0,05
• высокое нормальное, n (%)	26 (11,2)	6 (11,1)	
Артериальная гипертензия:			
• I степени, n (%)	96 (41,4)	20 (37,0)	p > 0,05
• II степени, n (%)	59 (25,4)	17 (31,5)	
• III степени, n (%)	35 (15,1)	10 (18,5)	
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%)	97 (41,8)	21 (38,9)	p > 0,05
Сахарный диабет, n (%)	57 (24,6)	9 (16,7)	p > 0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	38 (16,4)	5 (9,3)	p > 0,05
Бронхиальная астма, n (%)	18 (7,8)	1 (1,9)	p > 0,05
Онкологические заболевания, n (%)	12 (5,2)	4 (7,4)	p > 0,05
Индекс массы тела:			
• менее 18,5 кг/м², n (%)	2 (0,9)	—	p > 0,05
• 18,5–24,9 кг/м², n (%)	38 (16,4)	11 (20,4)	
• 25–29,9 кг/м², n (%)	88 (37,9)	22 (40,7)	
• 30–34,9 кг/м², n (%)	71 (30,6)	11 (20,4)	
• 35–39,9 кг/м², n (%)	26 (11,2)	7 (13,0)	
• 40 кг/м² и более, n (%)	7 (3,0)	3 (5,6)	
Лабораторные показатели			
Анемия, n (%)	57 (24,8)	11 (20,4)	p > 0,05
Уровень С-реактивного белка более 5 г/л, n (%)	47 (20,3)	11 (20,4)	p > 0,05
Общий холестерин, Me (IQR), ммоль/л	5,7 (5,0–6,6)	6,1 (5,2–6,9)	p > 0,05
Холестерин липопротеинов низкой плотности, Me (IQR), ммоль/л	3,7 (3,0–4,4)	3,9 (3,4–4,5)	p > 0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности, Me (IQR), ммоль/л	1,4 (1,2–1,6)	1,4 (1,0–1,6)	p > 0,05
Триглицериды, Me (IQR), ммоль/л	1,2 (0,9–1,7)	1,5 (1,0–2,0)	p < 0,05
Гликированный гемоглобин, Me (IQR), %	5,7 (5,4–6,1)	5,7 (5,5–6,0)	p > 0,05
Тиреотропный гормон, Me (IQR), мкМЕ/мл	2,0 (1,2–3,2)	1,7 (1,0–3,2)	p > 0,05
СКФ CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м², n (%)	42 (18,1)	11 (20,4)	p > 0,05
Эстрадиол, Me (IQR), пмоль/л	48,0 (37,0–65,0)	37,0 (57,0–86,5)	p < 0,05

Примечание. Me (IQR) — медиана и интерквартильный размах; СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, расчет по формуле CKD-EPI-креатинин (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula creatinine equation).

Таблица 2. Клинико-демографические показатели обследованных с наличием и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе**Table 2.** Clinical and demographic indicators of study participants with and without a history of myocardial infarction

Параметр	Без инфаркта миокарда (n = 252)	С инфарктом миокарда (n = 34)	Значение p
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение и стандартное отклонение, лет	77,5 ± 5,8	78,2 ± 5,5	p > 0,05
Курение:			
• никогда не курили, n (%)	188 (96,4)	26 (100)	p > 0,05
• курят, n (%)	1 (0,5)	–	
• бросили курить, n (%)	6 (3,1)	–	
Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний			
Фибрилляция предсердий, n (%)	100 (39,7)	22 (64,7)	p < 0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	42 (16,7)	12 (35,3)	p < 0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	226 (89,7)	34 (100,0)	p < 0,05
Артериальное давление:			
• оптимальное, n (%)	16 (6,3)	1 (2,9)	p > 0,05
• высокое нормальное, n (%)	28 (11,1)	4 (11,8)	
Артериальная гипертензия:			
• I степени, n (%)	99 (39,3)	17 (50,0)	p > 0,05
• II степени, n (%)	69 (27,4)	7 (20,6)	
• III степени, n (%)	40 (15,9)	5 (14,7)	
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%)	102 (40,5)	16 (47,1)	p > 0,05
Сахарный диабет, n (%)	39 (15,5)	8 (23,5)	p > 0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	40 (15,9)	3 (8,8)	p > 0,05
Бронхиальная астма, n (%)	15 (6,0)	4 (11,8)	p > 0,05
Онкологические заболевания, n (%)	14 (5,6)	2 (5,9)	p > 0,05
Индекс массы тела:			
• менее 18,5 кг/м ² , n (%)	1 (0,4)	1 (2,9)	p > 0,05
• 18,5–24,9 кг/м ² , n (%)	40 (15,9)	9 (26,5)	
• 25–29,9 кг/м ² , n (%)	100 (39,7)	10 (29,4)	
• 30–34,9 кг/м ² , n (%)	72 (28,6)	10 (29,4)	
• 35–39,9 кг/м ² , n (%)	30 (11,9)	3 (8,8)	
• 40 кг/м ² и более, n (%)	9 (3,6)	1 (2,9)	
Лабораторные показатели			
Анемия, n (%)	64 (25,6)	4 (11,8)	p > 0,05
Уровень С-реактивного белка более 5 г/л, n (%)	54 (21,5)	4 (11,8)	p > 0,05
Общий холестерин, Me (IQR), ммоль/л	5,7 (5,0–6,6)	6,0 (5,1–6,9)	p > 0,05
Холестерин липопротеинов низкой плотности, Me (IQR), ммоль/л	3,7 (3,1–4,4)	4,0 (3,0–4,4)	p > 0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности, Me (IQR), ммоль/л	1,4 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,7)	p > 0,05
Триглицериды, Me (IQR), ммоль/л	1,3 (0,9–1,7)	1,4 (0,9–1,9)	p > 0,05
Гликированный гемоглобин, Me (IQR), %	5,7 (5,6–6,0)	5,8 (5,3–6,2)	p > 0,05
Тиреотропный гормон, Me (IQR), мкМЕ/мл	1,9 (1,2–3,2)	1,9 (1,0–3,9)	p > 0,05
СКФ CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	47 (18,7)	6 (17,6)	p > 0,05
Эстрадиол, Me (IQR), пмоль/л	47,0 (37,0–66,0)	58,6 (41,1–84,7)	p < 0,05

Примечание. Me (IQR) — медиана и интерквартильный размах; СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, расчет по формуле CKD-EPI-креатинин (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula creatinine equation).

чески значимых различий в анализируемых клинико-демографических характеристиках между женщинами с ОНМК и/или ИМ в анамнезе и теми, у кого не было в анамнезе таких заболеваний, не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

ОНМК у обследованных с уровнем эстрадиола выше 4-го квинтиля (более 55 пмоль/л) после поправки на возраст регистрировали в 2 раза чаще (отношение шансов 2,148; 95 % доверительный интервал 1,180–3,911), чем у лиц с уровнем эстрадиола ниже 4-го квинтиля,

а ИМ — в 2,5 раза чаще (отношение шансов 2,516; 95 % доверительный интервал 1,203–5,264).

Обследованные с высоким уровнем эстрадиола были старше, у них чаще регистрировали более низкий уровень ЛПВП ($p < 0,05$) (табл. 3). Данные отличия между двумя группами могли повлиять на более высокий риск развития ОНМК и ИМ в группе с высоким уровнем эстрадиола. Тем не менее риск развития ОНМК и ИМ оставался высоким в группе респондентов с уровнем эстрадиола выше 55 пмоль/л после поправки на уровень ЛПВП и возраст

Таблица 3. Клинико-демографические показатели участников исследования с уровнем эстрадиола больше и меньше 55 пмоль/л
Table 3. Clinical and demographic indicators of study participants with estradiol levels greater and less than 55 pmol/l

Параметры	Уровень эстрадиола 55 пмоль/л и менее (n = 175)	Уровень эстрадиола бо- лее 55 пмоль/л (n = 114)	Значение <i>p</i>
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение и стандартное отклонение, лет	76,9 ± 5,7	78,5 ± 5,8	<i>p</i> < 0,05
Курение:			
• никогда не курили, <i>n</i> (%)	142 (95,9)	73 (97,3)	<i>p</i> > 0,05
• курят, <i>n</i> (%)	1 (0,7)	—	
• бросили курить, <i>n</i> (%)	5 (3,4)	2 (2,7)	
Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний			
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	68 (38,9)	54 (49,1)	<i>p</i> > 0,05
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	14 (8,0)	20 (18,2)	<i>p</i> < 0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	25 (14,3)	29 (26,4)	<i>p</i> > 0,05
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	161 (92,0)	98 (89,1)	<i>p</i> > 0,05
Артериальное давление:			
• оптимальное, <i>n</i> (%)	12 (6,9)	5 (4,5)	<i>p</i> > 0,05
• высокое нормальное, <i>n</i> (%)	14 (8,0)	18 (16,4)	
Артериальная гипертензия:			
• I степени, <i>n</i> (%)	70 (40,0)	45 (40,9)	<i>p</i> > 0,05
• II степени, <i>n</i> (%)	57 (32,6)	19 (17,3)	
• III степени, <i>n</i> (%)	22 (12,6)	23 (20,9)	
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, <i>n</i> (%)	74 (42,3)	45 (40,5)	<i>p</i> > 0,05
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	34 (19,4)	31 (28,2)	<i>p</i> > 0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	29 (16,6)	14 (12,7)	<i>p</i> > 0,05
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	11 (6,3)	8 (7,3)	<i>p</i> > 0,05
Онкологические заболевания, <i>n</i> (%)	14 (8,0)	2 (1,8)	<i>p</i> > 0,05
Индекс массы тела:			
• менее 18,5 кг/м ² , <i>n</i> (%)	—	2 (1,8)	<i>p</i> > 0,05
• 18,5–24,9 кг/м ² , <i>n</i> (%)	26 (14,9)	23 (20,5)	
• 25–29,9 кг/м ² , <i>n</i> (%)	73 (41,7)	37 (33,0)	
• 30–34,9 кг/м ² , <i>n</i> (%)	55 (31,4)	28 (25,0)	
• 35–39,9 кг/м ² , <i>n</i> (%)	17 (9,7)	16 (14,3)	
• 40 кг/м ² и более, <i>n</i> (%)	4 (2,3)	6 (5,4)	
Лабораторные показатели			
Анемия, <i>n</i> (%)	22 (19,3)	46 (26,6)	<i>p</i> > 0,05
Уровень С-реактивного белка более 5 г/л, <i>n</i> (%)	28 (16,0)	30 (26,3)	<i>p</i> > 0,05
Общий холестерин, <i>Me (IQR)</i> , ммоль/л	5,8 (5,1–6,6)	5,7 (5,0–6,6)	<i>p</i> > 0,05
Холестерин липопротеинов низкой плотности, <i>Me (IQR)</i> , ммоль/л	3,7 (3,1–4,4)	3,8 (3,0–4,3)	<i>p</i> > 0,05
Холестерин липопротеинов высокой плотности, <i>Me (IQR)</i> , ммоль/л	1,4 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	<i>p</i> < 0,05
Триглицериды, <i>Me (IQR)</i> , ммоль/л	1,3 (1,0–1,7)	1,3 (0,9–1,8)	<i>p</i> > 0,05
Гликированный гемоглобин, <i>Me (IQR)</i> , %	5,7 (5,6–6,0)	5,8 (5,8–6,1)	<i>p</i> > 0,05
Тиреотропный гормон, <i>Me (IQR)</i> , мкМЕ/мл	1,9 (1,2–3,4)	1,9 (1,1–3,0)	<i>p</i> > 0,05
СКФ CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м ² , <i>n</i> (%)	28 (16,0)	25 (21,9)	<i>p</i> > 0,05

Примечание. *Me (IQR)* — медиана и интерквартильный размах; СКФ СКD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, расчет по формуле СКD-EPI-креатинин (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula creatinine equation).

с отношениями шансов и 95 % доверительными интервалами 2,480 (1,180–5,211) против 2,003 (1,088–3,687). Поскольку ИМ и развившаяся фибрилляция предсердий также являются факторами риска развития ОНМК, дополнительно при оценке влияния высокого уровня эстрадиола на риск развития ОНМК проведена коррекция на ИМ и фибрилляцию предсердий в анамнезе. Тем не менее риск развития ОНМК на фоне веского уровня эстрадиола оставался статистически значимым и после

коррекции на возраст, уровень ЛПВП, а также ИМ и фибрилляцию предсердий в анамнезе с отношением шансов 1,888 и 95 % доверительным интервалом 1,008–3,538.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий уровень эстрогенов (более 55 пмоль/л) является независимым фактором риска развития ОНМК и ИМ в пожилом и старческом возрасте.

Данные настоящего исследования подтверждены и в других работах. В проспективном исследовании с участием 9704 женщин в возрасте 65 лет и старше риск инсульта у лиц с уровнем эстрадиола выше 4-го квартиля, не получавших гормонозаместительную терапию, в течение 8 лет наблюдения был также в 2,3 раза выше, чем у лиц с содержанием эстрадиола на уровне нижнего квартиля [7]. При этом самой выраженной эта связь была среди пожилых женщин в постменопаузе с более выраженным центральным ожирением [7]. Повышенный риск развития ОНМК у женщин с высокими уровнями эстрадиола выявлен и в Роттердамском десятилетнем проспективном наблюдении лиц в возрасте 45 лет и старше [12].

Тем не менее исследование, проведенное в Ранчо Бернардо (США) с участием 651 женщины в постменопаузе, не выявило связи между уровнями эстрадиола и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Аналогично в исследовании случай – контроль среди 400 женщин в постменопаузе в рамках исследования «Женское здоровье» (The Women's Health Study, WHS) не обнаружена связь между уровнями эстрадиола и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гормонозаместительной терапии [14]. В копенгагенском проспективном исследовании с участием 4716 женщин, наоборот, показано, что экстремально низкие концентрации эндогенного эстрадиола, а не его высокие уровни, связаны с большим риском развития ишемической болезни сердца и смерти [15]. Кроме того, есть данные, что у женщин с более ранней менопаузой выше риск развития ишемической болезни сердца [16]. Существует, однако, и противоположная точка зрения. Согласно ей сердечно-сосудистые заболевания могут влиять на время наступления менопаузы и снижение уровня эстрадиола, а не наоборот [17]. Это объяснено тем, что яичники являются высокоvascularизированными органами, и их последующее ишемическое повреждение, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях, повышает риск снижения их функции и наступления ранней менопаузы [17]. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания и ранняя менопауза обладают общими факторами риска, что также может объяснять связь между ранней менопаузой и более высоким сердечно-сосудистым риском [18]. Косвенно это подтверждают данные о том, что у женщин с ожирением до наступления менопаузы более низкие уровни эстрадиола в крови, чем у женщин с нормальным индексом массы тела, а после наступления менопаузы — наоборот, более высокие [19].

Противоречивость данных исследований влияния уровня эстрогенов на риск развития ОНМК и ИМ у женщин в постменопаузе может быть связана с несколькими факторами.

17 β -эстрадиол (E2) — преобладающий и наиболее биологически активный эстроген. Его синтезируют в основном яичники. Однако принято считать, что другие органы и ткани, такие как жировая ткань, несколько областей головного мозга (нейроны, астроциты и микроглия),

клетки иммунной системы, кожа, скелетные мышцы, сосудистые гладкомышечные клетки и даже кости также участвуют в синтезе эстрадиола [20]. При этом в период постменопаузы пара-, ауто- и интракринные эффекты эстрадиола в тканях или клетках, их производящих, начинают играть большую роль, чем его системный эффект. Следовательно, независимо от низкого уровня циркулирующего эстрадиола локальные концентрации эстрогенов могут быть высокими. Кроме того, несмотря на снижение синтеза эстрадиола яичниками, теоретически можно ожидать сохранение его синтеза другими органами и тканями в период постменопаузы и даже повышение его уровня в крови в определенных условиях. По данным исследований, центральное ожирение является одним из факторов, повышающих уровень эндогенного эстрадиола у женщин в постменопаузе [19]. В свою очередь, в постменопаузе жировая ткань у женщин может обеспечивать около 100 % циркулирующих в крови эстрогенов [21]. Таким образом, повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин с высоким уровнем эстрадиола в постменопаузе может быть во многом обусловлен его сочетанием с центральным ожирением и метаболическим синдромом, а при этом сам эстрадиол может не вызывать увеличение риска развития ОНМК и ИМ. Косвенно это подтверждено в исследовании J.S. Lee и соавт., где риск развития ОНМК у женщин с высоким уровнем эстрадиола после поправки на индекс массы тела и объем талии становился статистически не значимым [7]. Тем не менее риск развития ОНМК при высоком уровне эстрадиола был достоверно выше и после коррекции на уровни ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, С-реактивного белка и сахарный диабет [7]. В настоящей работе индекс массы тела не влиял на уровень эстрадиола и риск развития ОНМК или ИМ, что может быть частично связано с поперечным характером исследования и снижением веса респондентов уже после этих заболеваний.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о прямом влиянии эстрадиола на сосудистую систему и состав атеросклеротических бляшек, включая метаболизм липидов, воспаление, окислительный стресс, фибринолиз и тромбоз [22–24]. С одной стороны, по данным исследований, назначение эстрогенов ведет к снижению в бляшках уровней фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1, играющих центральную роль в патогенезе атеросклероза и нестабильности атеросклеротических бляшек, а также снижению уровня активированного ядерного фактора каппа би, активности матриксной металлопротеиназы-9 и увеличению содержания коллагена, обеспечивающих дополнительную стабильность атеросклеротической бляшки [22]. С другой стороны, у женщин с более высоким уровнем эндогенного эстрадиола отмечают больший риск внутривенного кровоизлияния и, следовательно, повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [23]. Кроме того, эстрадиол может стимулировать кальцификацию у уже

развившихся атеросклеротических бляшках, способствуя дифференциации гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки [23]. Эстрадиол также, по-видимому, способствует улучшению общего кровоснабжения атеросклеротической бляшки, вызывая тем самым прогрессирование атеросклероза и ускоряя наступление сердечно-сосудистых событий [24].

Воспаление играет важную роль в патогенезе многих сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и реакцию на острое сосудистое повреждение. Исследователи считают, что эстрадиол обладает противовоспалительными, а также кардио- и нейропротективными эффектами. Тем не менее в определенных условиях в зависимости от количества эстрадиола, вида активируемых рецепторов эстрадиола, органа воздействия и длительности повреждающего фактора, эстрадиол может напротив оказывать провоспалительный эффект и способствовать дальнейшему повреждению тканей, хотя точный механизм провоспалительного эффекта эстрадиола до конца не изучен [21, 22].

Как уже упомянуто выше, высокие уровни эстрадиола у женщин в постменопаузе ассоциированы с более тяжелым течением ОНМК и повышенным риском инвалидизации и смерти [8]. Данные ассоциации могут быть объяснены несколькими механизмами. Под действием эстрадиола в ответ на сосудистое повреждение происходит активация синтеза оксида азота (NO). В сосудистой системе NO синтезируют две основные изоформы NO-синтазы (NOS): эндотелиальная (eNOS, NOS III) и индуцируемая (iNOS, NOSII). Эндотелиальная NO-синтаза есть во всех эндотелиальных клетках, индуцируемую — обнаруживают только в поврежденных артериях. Активированная iNOS может производить в 1000 раз больше NO в течение более длительного времени, чем eNOS. При этих концентрациях NO за счет взаимодействия с активными формами кислорода становится токсичным для тканей и вызывает их повреждение [22]. Высокие уровни NO, возникающие в результате экспрессии iNOS, также участвуют в формировании неointимы в поврежденных сосудах [22].

С другой стороны, эстрадиол может оказывать и защитный эффект на ишемизированный мозг за счет снижения уровня провоспалительных и увеличения уровня противовоспалительных цитокинов [25]. Эстрадиол также играет решающую роль в дифференцировке нейронов, синаптогенезе и структурной организации нейронов в коре головного мозга, гиппокампе и субвентрикулярной зоне [26, 27].

Известно, что эстроген ингибирует печеночную липазу. Таким образом, снижение эндогенных эстрогенов в постменопаузе способствует снижению уровня холестерина ЛПВП и повышению холестерина ЛПНП, а значит увеличению и сердечно-сосудистых рисков [28]. Тем не менее в текущем исследовании, статистически значимых различий по уровням общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП у женщин с низким и высоким содержанием эстрадиола не выявлено.

Высокие уровни эстрадиола у женщин в постменопаузе также связаны с увеличением риска развития тромбозов, что также может представлять собой центральный механизм повышенного риска развития ишемической болезни сердца и ОНМК в этот период [29]. В экспериментальных моделях у животных показано, что эстроген способствует экспрессии трансферрина и дополнительно индуцирует гиперкоагуляцию. У женщин, получавших эстроген, наблюдали увеличение количества тромбоцитов и выработки тромбина, а также снижение количества эритроцитов, что приводило к развитию ишемического инсульта и железодефицитной анемии [30].

Недостатком текущего исследования можно считать его поперечный характер. К преимуществам можно отнести случайный характер выборки и широкий спектр обследований, позволивший учесть возможные конфаундеры, способные повлиять на увеличение риска развития ОНМК и ИМ у женщин с высоким уровнем эстрадиола.

ВЫВОДЫ

1. Уровень эстрадиола более 55 пмоль/л является независимым фактором риска развития ОНМК и ИМ у женщин в возрасте 65 лет и старше.
2. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление патогенетических механизмов, лежащих в основе увеличения риска сердечно-сосудистых событий у женщин с более высокими уровнями эстрадиола в крови в постменопаузе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Первое обследование в исследовании «Хрусталь» было выполнено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации № 192-RP, второе — без финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Турушева* — разработка концепции, проведение исследования, анализ данных, написание и редактирование текста; *К.А. Панчишина* — обзор литературы, написание текста.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (№ 1 от 22.01.2014).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The first examination in the Crystal study was carried out with the support of the Grant of the President of the Russian Federation No. 192-RP, the second — without funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: A report from the American heart association // *Circulation*. 2021. Vol. 143, N 8. P. e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
2. Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K., et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N 25. P. 2429–2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492
3. Vyas M.V., Silver F.L., Austin P.C., et al. Stroke incidence by sex across the lifespan // *Stroke*. 2021. Vol. 52, N 2. P. 447–451. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032898
4. Bushnell C.D. Hormone replacement therapy and stroke: the current state of knowledge and directions for future research // *Semin Neurol*. 2006. Vol. 26, N 1. P. 123–130. doi: 10.1055/s-2006-933316
5. Nordell V.L., Scarborough M.M., Buchanan A.K., Sohrabji F. Differential effects of estrogen in the injured forebrain of young adult and reproductive senescent animals // *Neurobiol Aging*. 2003. Vol. 24, N 5. P. 733–743. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00193-8
6. Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Arias E. Mortality in the United States, 2021 // *NCHS Data Brief*. 2022. N 456. P. 1–8.
7. Lee J.S., Yaffe K., Lui L.Y., et al. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women // *Arch Neurol*. 2010. Vol. 67, N 2. P. 195–201. doi: 10.1001/archneurol.2009.322
8. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E., et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women // *Eur J Neurol*. 2012. Vol. 19, N 10. P. 1300–1304. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x
9. Peters S.A.E., Woodward M. Oestradiol and the risk of myocardial infarction in women: a cohort study of UK Biobank participants // *Int J Epidemiol*. 2021. Vol. 50, N 4. P. 1241–1249. doi: 10.1093/ije/dyaa284
10. Boardman H.M.P., Hartley L., Eisinga A., et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 2015, N 3. P. CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
11. Turusheva A., Frolova E., Hegendoerfer E., Degryse J.M. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study // *Aging Clin Exp Res*. 2017. Vol. 29, N 4. P. 665–673. doi: 10.1007/s40520-016-0613-7
12. Glisic M., Mujaj B., Rueda-Ochoa O.L., et al. Associations of endogenous estradiol and testosterone levels with plaque composition and risk of stroke in subjects with carotid atherosclerosis // *Circ Res*. 2018. Vol. 122, N 1. P. 97–105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311681
13. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women // *BMJ*. 1995. Vol. 311, N 7014. P. 1193–1196. doi: 10.1136/bmj.311.7014.1193
14. Rexrode K.M., Manson J.E., Lee I.M., et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women // *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 14. P. 1688–1693. doi: 10.1161/01.CIR.0000091114.36254.F3
15. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., et al. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35, N 2. P. 471–477. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304821
16. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Cardiol*. 2016. Vol. 1, N 7. P. 767–776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415
17. Kok H.S., van Asselt K.M., van der Schouw Y.T., et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse // *J Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47, N 10. P. 1976–1983. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.066
18. Ceylan B., Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause // *Turk J Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 12, N 1. P. 43–49. doi: 10.4274/tjod.79836
19. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Gracia C.R. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause // *Menopause*. 2010. Vol. 17, N 4. P. 718–726. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cec85d
20. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Патифизиология климактерия и новые возможности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе // *ПМЖ*. 2003. № 16. С. 919.
21. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation // *Mediators Inflamm*. 2014. Vol. 2014. P. 615917. doi: 10.1155/2014/615917
22. Xing D., Nozell S., Chen Y.F., et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. Vol. 29, N 3. P. 289–295. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.182279
23. Glisic M., Mujaj B., Rueda-Ochoa O.L., et al. Associations of endogenous estradiol and testosterone levels with plaque composition and risk of stroke in subjects with carotid atherosclerosis // *Circ Res*. 2018. Vol. 122, N 1. P. 97–105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311681
24. Осяев Н.Ю., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., и др. Закономерности стабилизации атеросклеротической бляшки при различных сценариях кальцификации и васкуляризации неинтимы // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 6. С. 4051. EDN: KOMMNR doi: 10.15829/1560-4071-2021-4051
25. Suzuki S., Brown C.M., Wise P.M. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke // *Front Neuroendocrinol*. 2009. Vol. 30, N 2. P. 201–211. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.04.007
26. Sohrabji F., Williams M. Stroke neuroprotection: oestrogen and insulin-like growth factor-1 interactions and the role of microglia // *J Neuroendocrinol*. 2013. Vol. 25, N 11. P. 1173–1181. doi: 10.1111/jne.12059
27. Rexrode K.M., Madsen T.E., Yu A.Y.X., et al. The impact of sex and gender on stroke // *Circ Res*. 2022. Vol. 130, N 4. P. 512–528. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915
28. Berg G.A., Siseles N., González A.I., et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic

intermediate density and low density lipoproteins // Menopause. 2001. Vol. 8, N 1. P. 51–57. doi: 10.1097/00042192-200101000-00009

29. Scarabin P.Y. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in postmenopausal women: new but conflicting data // *Ann Transl Med.* 2018. Vol. 6, N 23. P. 448. doi: 10.21037/atm.2018.11.18

REFERENCES

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2021 update: A report from the American heart association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429–2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492
- Vyas MV, Silver FL, Austin PC, et al. Stroke incidence by sex across the lifespan. *Stroke.* 2021;52(2):447–451. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032898
- Bushnell CD. Hormone replacement therapy and stroke: the current state of knowledge and directions for future research. *Semin Neurol.* 2006;26(1):123–130. doi: 10.1055/s-2006-933316
- Nordell VL, Scarborough MM, Buchanan AK, Sohrabji F. Differential effects of estrogen in the injured forebrain of young adult and reproductive senescent animals. *Neurobiol Aging.* 2003;24(5):733–743. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00193-8
- Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2021. *NCHS Data Brief.* 2022;(456):1–8.
- Lee JS, Yaffe K, Lui LY, et al. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women. *Arch Neurol.* 2010;67(2):195–201. doi: 10.1001/archneurol.2009.322
- Pappa T, Vemmos K, Mantzou E, et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol.* 2012;19(10):1300–1304. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x
- Peters SAE, Woodward M. Oestradiol and the risk of myocardial infarction in women: a cohort study of UK biobank participants. *Int J Epidemiol.* 2021;50(4):1241–1249. doi: 10.1093/ije/dyaa284
- Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
- Turusheva A, Frolova E, Hegendoerfer E, Degryse JM. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(4):665–673. doi: 10.1007/s40520-016-0613-7
- Glisic M, Mujaj B, Rueda-Ochoa OL, et al. Associations of endogenous estradiol and testosterone levels with plaque composition and risk of stroke in subjects with carotid atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122(1):97–105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311681
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Prospective study of endogenous sex hormones and fatal cardiovascular disease in postmenopausal women. *BMJ.* 1995;311(7014):1193–1196. doi: 10.1136/bmj.311.7014.1193
- Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation.* 2003;108(14):1688–1693. doi: 10.1161/01.CIR.0000091114.36254.F3
- Benn M, Voss SS, Holmegard HN, et al. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):471–477. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304821
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415
- Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1976–1983. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.066
- Ceylan B, Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(1):43–49. doi: 10.4274/tjod.79836
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause.* 2010;17(4):718–726. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cec85d
- Tikhomirov AL, Oleynik CG. Pathophysiology of menopause and new possibilities of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *RMJ.* 2003;16:919. (In Russ.)
- Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:615917. doi: 10.1155/2014/615917
- Xing D, Nozell S, Chen YF, et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):289–295. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.182279
- Glisic M, Mujaj B, Rueda-Ochoa OL, et al. Associations of endogenous estradiol and testosterone levels with plaque composition and risk of stroke in subjects with carotid atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122(1):97–105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311681
- Osyayev NYu, Bogdanov LA, Mukhamadiyarov RA, et al. Regularities of plaque stabilization in various scenarios of neointimal calcification and vascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4051. EDN: KOMMNR doi: 10.15829/1560-4071-2021-4051
- Suzuki S, Brown CM, Wise PM. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(2):201–211. doi: 10.1016/j.yfrme.2009.04.007
- Sohrabji F, Williams M. Stroke neuroprotection: oestrogen and insulin-like growth factor-1 interactions and the role of microglia. *J Neuroendocrinol.* 2013;25(11):1173–1181. doi: 10.1111/jne.12059
- Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, et al. The impact of sex and gender on stroke. *Circ Res.* 2022;130(4):512–528. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915
- Berg GA, Siseles N, González AI, et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause.* 2001;8(1):51–57. doi: 10.1097/00042192-200101000-00009
- Scarabin PY. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in postmenopausal women: new but conflicting data. *Ann Transl Med.* 2018;6(23):448. doi: 10.21037/atm.2018.11.18
- Carruba G, Granata OM, Pala V, et al. Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women. *Nutr Cancer.* 2006;56(2):253–259. doi: 10.1207/s15327914nc5602_18

ОБ АВТОРАХ

*** Анна Владимировна Турушева**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: 0000-0003-3347-0984;
eLibrary SPIN: 9658-8074;
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Ксения Анатольевна Панчишина, ординатор;
ORCID: 0000-0003-2489-4048;
eLibrary SPIN: 5778-9251;
e-mail: panchishina00@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

*** Anna V. Turusheva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0003-3347-0984;
eLibrary SPIN: 9658-8074;
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Ksenia A. Panchishina, resident;
ORCID: 0000-0003-2489-4048;
eLibrary SPIN: 5778-9251;
e-mail: panchishina00@mail.ru