

А. В. Мельник, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська

Статеві аспекти епідеміології та патогенезу серцево-судинних захворювань

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ключові слова: статеві відмінності, естрогени, тестостерон, серцево-судинні захворювання, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) поряд з мозковими інсультами є глобальною причиною смертності та основною причиною інвалідності в усьому світі. Поширеність випадків ССЗ в останні 20 років практично подвоїлась: від 271 млн у 1990 до 523 млн у 2019 році [1, 2]. Кількість смертей від ССЗ також продовжує збільшуватись: якщо в 1990 році вона становила 12,1 млн, то в 2019 році цей показник зріс до 18,6 млн. За даними ВООЗ цей показник в Україні склав 476,7 на 100 тис. людино-років у 2015 році. Згідно з даними ранжування, складеного на основі кількості смертей населення в Україні, на долю ССЗ припадає 2/3 усіх летальних випадків (64,3 %) [1, 3].

В Україні ССЗ склали 64,3% (449 376 випадків) від загальної кількості смертей у 2019 році. Найчастіші захворювання – ішемічна хвороба серця та інсульт [2]. Незважаючи на те, що з 2019 року спостерігається тенденція до зниження частки смертності від ССЗ у зв'язку з початком пандемії COVID-19 і зростанням долі смертей, класифікованих як втрати внаслідок COVID-19 і хвороб органів дихання, ССЗ продовжують лідирувати в структурі смертності в світі [4]. В Україні за даними Державної служби статистики в 2021 році частка смертності від зазначеної патології

склала 60,1 % проти 67,0 % у 2019 році. Проте в абсолютних числах цей показник суттєво збільшився – 389 348 осіб в 2019 році проти 429 291 осіб у 2021 році на тлі збільшення абсолютного числа померлих осіб у країні [5]. Прогнозується подальше зростання абсолютної кількості смертей від ССЗ, оскільки населення України в зв'язку з військовими діями перебуває в стані хронічного стресу, який сприяє виникненню та загостренню ССЗ, що може призвести до смерті.

Мета дослідження – узагальнити дані літератури про статеві відмінності епідеміології ССЗ, оцінити частоту розвитку та клінічні особливості їхнього перебігу, дати характеристику ролі статевих гормонів у механізмах кардіоваскулярних порушень та окреслити можливі шляхи персоналізованої профілактики та лікування.

Ризик розвитку ССЗ у популяції зумовлений рядом факторів, частина з яких може бути повністю або частково модифікованою, а частина не підлягає корекції. До модифікованих відносять чинники, які контролюються способом життя та/або підлягають фармакологічній корекції (паління, ожиріння, гіподинамія, порушення ліпідного балансу, гіпертензія, цукровий діабет та інсулінорезистентність). Не підлягають корекції такі фактори ризику, як генетична/сімейна схильність, вік і стать.

Численні клінічні, експериментальні й епідеміологічні дані засвідчують, що стать відіграє вагомий роль у розвитку ССЗ. За даними літерату-

ри смертність від ССЗ у загальній структурі смертності в Європі складає 42 % серед чоловіків і 51 % серед жінок [6, 7]. В Україні в 2021 році для чоловіків цей показник складав 55,0 %, а для жінок – 64,9 % [5].

За статистикою МОЗ України топ-10 причин смертельних випадків, залежно від типу ССЗ серед чоловіків і жінок усіх вікових категорій, ранжуються наступним чином:

	Чоловіки	Жінки
1	Ішемічна хвороба серця	Ішемічна хвороба серця
2	Цереброваскулярні захворювання	Цереброваскулярні захворювання
3	Кардіоміопатія і міокардит	Кардіоміопатія і міокардит
4	Захворювання периферичних судин	Миготлива аритмія
5	Аневризма аорти	Захворювання периферичних судин
6	Миготлива аритмія	Інші серцево-судинні захворювання
7	Інші серцево-судинні захворювання	Гіпертонічна хвороба серця
8	Гіпертонічна хвороба серця	Ревмокардит
9	Ревмокардит	Аневризма аорти
10	Ендокардит	Неревматичні розлади клапанів

Не лише частота виникнення, але й клінічний перебіг і важкість серцево-судинної патології має стать-асоційовані особливості. Ці відмінності є наслідком поєднання біологічних (суто статевих) і психосоціальних гендер-опосередкованих факторів. Так,

наприклад, у дорослих здорових жінок до моменту настання менопаузи частота розвитку *гострого інфаркту міокарда* менша, ніж у чоловіків того самого віку, однак важкість перебігу та смертність є значно вищою, а клінічна картина частіше з атипичною симптоматикою – безбольова, гастралгічна форма, що ускладнює вчасне надання реперфузійної терапії. Дослідження показують, що в жінок віком до 55 років госпітальна смертність внаслідок гострого інфаркту міокарда в 2–3 рази вища, а ризик смерті протягом 2 років – на 50 % вищий порівняно з чоловіками такого самого віку [8].

Виразні статеві відмінності спостерігаються в епідеміології *артеріальної гіпертензії*, поширеність якої становить близько 52 % серед чоловіків і 43 % серед жінок [9]. Однією з найяскравіших особливостей є зв'язок між артеріальним тиском і віком. У нормі в дитинстві до статевої зрілості артеріальний тиск є однаковим в обох статей, після чого він вищий у чоловіків порівняно з жінками відповідного віку. Щодо патології, то у віці до 45 років артеріальна гіпертензія частіше виникає в чоловіків, пізніше захворюваність серед чоловіків і жінок вирівнюються, а після 70 років відбувається суттєвий зсув у бік жінок. Так, поширеність артеріальної гіпертензії серед чоловіків віком 18–24 років становить 10,5 %, а віком 55–64 років – 63,7 %, тоді як серед жінок віком 18–24 років – 3,4 %, а віком 55–64 років – 70,7 %. Також є дані, що розвиток артеріальної гіпертензії в жінок швидший, ніж у чоловіків [10]. Важливим є те, що в жінок підвищений артеріальний тиск сприяє більш частому та швидкому розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, діастолічної дисфункції, серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, хронічної хвороби нирок.

Серцева недостатність також має свої особливості в осіб різної статі. Частота розвитку серцевої недостатності та смертність від цього патологічного стану більша в чоловіків, ніж у жінок [11]. Проте аналіз епідеміологічних даних щодо серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, яка сьогодні є однією з актуальних проблем кардіології в зв'язку зі зростанням захворюваності та високою смертністю, засвідчує, що жінки становлять більшість пацієнтів. Водночас ризик розвитку збільшується за наявності прееклампсії в анамнезі або таких супутніх захворювань, як ожиріння, гіпертонія та цукровий діабет [7, 11].

Фактори ризику розвитку серцево-судинної патології мають свої особливості залежно від статі [10, 13]. Так, вік, артеріальна гіпертензія, ожиріння, рівень загального холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у крові відіграють вагому роль у розвитку ССЗ у чоловіків. Натомість важливими чинниками ризику кардіоваскулярної патології в жінок є менопауза, цукровий діабет II типу, підвищений вміст тригліцеридів, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в крові та паління [14–16].

Значна роль у кардіоваскулярному ризику належить *артеріальній гіпертензії*, яка є причиною 54 % усіх інсультів, 47 % усіх випадків ішемічної хвороби серця та 25 % інших ССЗ [9]. За результатами проспективних досліджень артеріальна гіпертензія підвищує ризик серцево-судинної смертності в чоловіків у 4,5, а в жінок – у 2,0 разу [17]. У літературі зустрічаються дані про те, що артеріальна гіпертензія суттєво збільшує ризику розвитку ССЗ у жінок. Показано, що в жінок в пременопаузальний період на фоні підвищеного арте-

ріального тиску ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростає в 10 разів. Крім того, було продемонстровано, що зі збільшенням тяжкості гіпертензії ризик ішемічного інсульту в 2 рази вищий у жінок порівняно з чоловіками [18]. Одним з факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії можуть бути гіпертензивні розлади за вагітності – наявність гестаційної гіпертензії та прееклампсії збільшують ризик розвитку ССЗ у майбутньому в 2 рази [19].

Цукровий діабет II типу, який є фактором розвитку ССЗ, збільшує серцево-судинний ризик у чоловіків приблизно в 2–3 рази, а в жінок – у 3–7 разів. Цукровий діабет різко зменшує захисний ефект естрогенів у жінок у пременопаузальний період [16, 20].

Ще одним незаперечним чинником розвитку ССЗ є порушення метаболізму, зокрема такі патологічні стани, як *дисліпідемія, ожиріння, метаболічний синдром*. Значна роль в їхньому розвитку належить статевим гормонам (естрогену та тестостерону), які регулюють метаболізм ліпідів і глюкози. Зниження рівня естрогену або відносно підвищення рівня тестостерону може викликати розвиток резистентності до інсуліну та формування проатерогенного ліпідного профілю. Це пояснює більшу поширеність метаболічного синдрому та, відповідно ССЗ, серед чоловіків молодого віку та серед жінок старшого віку [21]. Встановлено, що в жінок передменопаузального віку рівень загального холестеролу, ЛПНЩ у крові є меншим, а вміст ЛПВЩ – більшим порівняно з чоловіками того самого віку. Указані особливості ліпідного профілю сироватки крові в жінок зменшують кардіоваскулярний ризик порівняно з таким у чоловіків [16]. Тому велике прогностичне значення

щодо розвитку ССЗ має зростання рівня тригліцеридів при зниженні кількості холестерину ЛПВЩ, що спостерігається в постменопаузальний період. Чоловіки з надлишковою масою тіла є групою високого кардіоваскулярного ризику: артеріальна гіпертензія в чоловіків з індексом маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$ виявляється в 75 %, а в жінок аналогічної групи лише в 46 % випадків [22]. У багаторічному дослідженні доведено, що в жінок зі зростанням індексу маси тіла до 29 кг/м^2 і більше ризик розвитку ішемічної хвороби серця був у 3,5 рази вищим, ніж у жінок з індексом маси тіла до 21 кг/м^2 [23]. Ожиріння тісно пов'язане з малорухливим способом життя, який більш притаманний жінкам. Доведено, що 30-хв прогулянка тричі на тиждень зменшувала ризик виникнення інфаркту міокарда майже на 50 % у жінок старшого віку [13].

Ще одним важливим фактором ризику ССЗ є *тютюнопаління*. За даними ВООЗ на планеті палить близько 1,3 млрд осіб. Виявлено, що частота інфаркту міокарда серед курців чоловічої статі майже в 4 рази є вищою, ніж у однолітків, які не палять. Паління супроводжується передчасним (на 2 роки) настанням менопаузи. Поряд з цим тютюнопаління збільшує серцево-судинний ризик у чоловіків у 2,4 рази, а в жінок – у 3,6 рази [24].

В основі такої *статевої різниці* лежать різноманітні й подекуди не до кінця вивчені механізми. Молекулярні механізми статевого диморфізму кардіоваскулярної патології переважно пов'язують з різними біологічними ефектами статевих гормонів. Так, відомо, що в нормі існують анатомо-функціональні відмінності в серцево-судинній системі чоловіків і жінок. При народженні відмінності в міокар-

ді на клітинному рівні (кількість кардіоміоцитів) між статями відсутні, але в старшому віці ці відмінності стають помітними. У нормі в жінок менші розміри камери лівого шлуночка й тому менший ударний об'єм при більш високій частоті серцевих скорочень у спокої, що в цілому дає серцевий викид, подібний до чоловіків. Проте з віком у жінок порівняно з чоловіками спостерігається менше зниження кількості та маси кардіоміоцитів, менша тенденція до їхньої гіпертрофії й ексцентричного ремоделювання лівого шлуночка, а більш притаманне концентричне ремоделювання лівого шлуночка та діастолічна дисфункція, що може призвести до розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду [7, 24]. Це пов'язують зі зменшенням з віком кількості естрогенів, що призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, та збільшенням синтезу колагену. Адже відомо, що естрадіол послаблює опосередкований ангіотензином II синтез колагену в міокарді [11]. Також доведено, що в жінок вища систолічна та діастолічна еластичність лівого шлуночка, ніж у чоловіків, і ці відмінності посилюються з віком [25]. Найвні відмінності й у судинах. У жінок у пременопаузі артерії та артеріоли менш схильні до ендотеліального запалення та виявляють потужну вазодилаторну здатність, яка опосередкована оксидом азоту [26]. А в середньому та старшому віці спостерігається зростання ендотеліальної дисфункції, посилюється утворення активних форм кисню, окиснювального стресу та пригнічення утворення оксиду азоту, що пов'язано зі зниженням рівня естрогену. Усе це також сприяє посиленню артеріальної жорсткості, яка є фактором розвитку артеріальної гіпертензії [27]. Такі зміни в поєднанні з

вихідними статевими відмінностями в серцево-судинній системі сприяють більшому ризику розвитку ССЗ порівняно з чоловіками відповідного віку.

Доведено, що механізми розвитку ішемії міокарда відрізняються в осіб різної статі. У чоловіків коронарні артерії мають високу схильність до розвитку анатомічної обструкції, й основною причиною гострого коронарного синдрому є розрив атеросклеротичної бляшки. У жінок ішемічна хвороба серця менше залежить від рівня холестерину та має більш важкий перебіг, якому притаманним є необструктивне ураження коронарних судин, поверхневі ерозії бляшок, спонтанна дисекція, вазоспазм і тромбоз [28, 29].

Як уже зазначалось вище, гендерні відмінності поширеності ССЗ до певної міри пов'язують з різними біологічними ефектами статевих гормонів і зміною їхньої активності з віком: естрадіол посилює утворення вазодилататорів, зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення, характеризується антиапоптотичним і протизапальним ефектом, тоді як тестостерон індукує вазоконстрикцію, активує процеси пероксидації ліпідів і протеїнів, має проапоптотичну дію. У чоловіків серцево-судинний ризик лінійно зростає з віком, що асоціюється з розвитком атеросклеротичного процесу. Навпаки, у жінок серцево-судинна система захищена від атеросклеротичного ураження протягом дітородного віку, що супряжено з геномним (контроль експресії вазоконстрикторів – ангіотензин II, ендотелін I і катехоламіни) і негеномним (регулюючий вплив кальцію на судинні, ниркові та серцеві клітини) ефектами естрогенів. Після настання менопаузи дефіцит естрогенів призводить до експоненціального зростання серцево-судинного ризику [21, 30].

Останніми роками доведений чіткий зв'язок між статевими гормонами та ренін-ангіотензиною системою (РААС), що дає розуміння статевих відмінностей розвитку артеріальної гіпертензії та на її фоні інших ССЗ. У жінок активність цієї системи залежить від коливання рівня естрогену. Так, для експресії реніну необхідна стимуляція рецептора до естрогену α ($ER\alpha$) та активація клітин юкстагломерулярного апарату нирок. Також естрогени підвищують активність ангіотензину (1–7), який є компонентом РААС, продуктом розпаду ангіотензину II та його функціональним антагоністом. Він протидіє вазоконстрикторному та вазопошкоджуючому впливу ангіотензину II, сприяє покращанню ендотеліальної функції, пригнічує проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин судин. У чоловіків вазодилатуючий вплив цього поліпептиду суттєво менший і з віком втрачається в жінок пропорційно зниженню рівня естрогенів, що має значення для розвитку гіпертензії в жінок у постменопаузальному періоді [31, 32]. Тестостерон також має вплив на РААС. Так, в експерименті на щурах-самцях було продемонстровано, що введення тестостерону підвищує артеріальний тиск, що пов'язано зі збільшенням співвідношення рецепторів ангіотензину II ($AT1R/AT2R$) [33].

Одним з чинників стать-асоційованої патології серця та судин є оксидативний стрес. Так, в експерименті чітко доведено кореляцію між артеріальною гіпертензією й оксидативним стресом [34]. Відомо, що антиоксидантний захист включає збалансовану активність супероксиддисмутази (SOD), каталази та глутатіонпероксидази. За такої умови супероксид зв'язує SOD з утворенням перекису водню, з подальшим його перетворен-

ням на воду під впливом каталази або глутатіонпероксидази. У разі дисбалансу (недостатність SOD або високий рівень супероксиду) супероксид зв'язується з NO і утворюється пероксинітрит. Збільшення кількості останнього призводить до розвитку вазоконстрикції й артеріальної гіпертензії через різні механізми. Відомо, що пероксинітрит окиснює вазодилататор простагліцин і збільшує синтез вазоконстриктора тромбоксану, також він може окиснювати ліпіди з утворенням вазоконстрикторів F₂-ізопростанів. Крім цього він здатний інактивувати ендотеліальну NO-синтазу, під впливом якої утворюється вазодилататор NO. І хоча сам по собі пероксинітрит є вазодилататором, проте через невеликий проміжок часу судинна стінка втрачає чутливість до нього й розвивається вазоконстрикція [35, 36].

Активність оксидативного стресу в організмі чоловіків є більшою, ніж у жінок. Показано, що продукція реактивних інтермедіатів кисню судинною системою в осіб чоловічої статі є вірогідно більшою, ніж у жінок. У жінок у постменопаузальному віці відмічається зростання продукції активних форм кисню, що пов'язують з розвитком дефіциту естрогенів. Відмінності рівня реакційно здатних дериватів кисню в чоловіків і жінок є наслідком різної активності про- й антиоксидантних ензимів у серцево-судинній системі. Виявилось, що в осіб чоловічої статі активність прооксидантного ензиму НАДФН-оксидази (одне з основних з джерел супероксид-аніона) є вірогідно більшою, а активність антиоксидантної SOD достовірно меншою, ніж в осіб протилежної статі. Як зазначалось вище, тестостерон здатен збільшувати активність ангіотензину II, який окрім прямої вазоконстрикторної дії також активує НАДФН-оксидазу,

збільшуючи кількість супероксиду [36–39].

Одним з факторів гендерних відмінностей ССЗ є особливості розвитку ендотеліальної дисфункції в чоловіків і жінок. Відомо, що ендотелій бере участь у підтриманні гомеостазу судинної стінки через регуляцію судинного тонуусу, проникності, коагуляції та фібринолізу, запалення та росту клітин. Ендотеліальні клітини підтримують тонус судин, вивільняючи NO, простагліцин, ендотелін-1 і тромбоксан. Порушення цих процесів називається ендотеліальною дисфункцією й є пусковим фактором розвитку атеросклеротичних і тромбогенних процесів у судинах [40]. Показано, що в осіб жіночої статі вміст нітроген монооксиду більший, що асоціюється з вищою активністю й експресією ендотеліальної ізоформи NO-синтази порівняно з чоловіками [41, 42].

Останнім часом виявлено, що незалежними чинниками виникнення та прогресування ССЗ є збільшення в крові сірковмісних амінокислот, гомоцистеїну (гіпергомоцистеїнемія, ГГЦ) і цистеїну (гіперцистеїнемія), що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, результатом якої є атеросклероз і ССЗ [41, 43]. У здорових дорослих чоловіків вміст гомоцистеїну та цистеїну в крові достовірно перевищує такі самі показники в жінок. У процесі старіння рівень гомоцистеїну зростає в осіб обох статей, однак у жінок у період менопаузи рівень гомоцистеїну стає достовірно вищим, ніж у чоловіків того самого віку [44–46].

Згідно з результатами наших досліджень, статеві чинники відіграють важливу роль у регуляції метаболізму сірковмісних амінокислот у тканинах щурів. Так, у дослідях на щурах доведено, що в сироватці крові

самців порівняно з самками вміст гомоцистеїну та цистеїну був вірогідно більший (у 1,2–1,3 разу). Достовірно нижчою була активність ферментів циклу метилювання (бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази, метіонінаденозилтрансферази, S-аденозилгомоцистеїнгідролази), транссульфування гомоцистеїну (цистатіонін- γ -ліази та цистатіонін- β -синтази), окисного (цистеїндіоксигенази), кон'югаційного (γ -глутамілцистеїнліази) і десульфуразного (цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази та цистеїнаміотрансферази) шляхів деградації цистеїну в печінці. Хірургічна модуляція гормонального рівня в самців і самок суттєво змінювала виявлені статеві особливості. Кастрація самців супроводжувалась зменшенням вмісту гомоцистеїну, цистеїну, зростанням активності ферментів катаболізму гомоцистеїну та цистеїну в печінці, тоді як гонадектомія самок викликає протилежні зміни [47–49].

Метаболізм гомоцистеїну та цистеїну пов'язаний з продукцією біологічно-активної молекули – гідроген сульфід (H₂S), що регулює тонус судин, скоротливість міокарда, агрегацію тромбоцитів, виявляє антиоксидантні, протизапальні та антиапоптичні властивості [50, 51]. Було доведено, що статеві гормони залучені до регуляції метаболізму H₂S у серцево-судинній системі самців і самок щурів. У самок, на відміну від самців, спостерігалась більша (на 24,1–34,8 %) активність H₂S-синтезуючих ферментів у міокарді й аорті (цистатіонін- γ -ліази, цистеїнаміотрансферази, тіосульфатдитіолсульфідтрансферази), вищий (на 87,5 %) рівень експресії гена CSE в міокарді, менша (на 24,5 %) загальна швидкість утилізації H₂S у міокарді на фоні більшого вмісту H₂S у тканинах (на 19,1–20,9 %). Кастрація самців викликала збільшення активності

H₂S-синтезуючих ферментів, зростання експресії CSE в міокарді, зменшення швидкості утилізації H₂S у міокарді й аорті, що супроводжувалось збільшенням вмісту H₂S на 22,2–24,8 %, тоді як оваріектомія самок мала протилежний вплив на вказані показники. Важливими детермінантами рівня H₂S у міокарді й аорті є вміст статевих гормонів, гомоцистеїну, цистеїну та H₂S у крові: рівень H₂S у міокарді й аорті виявляв прямі асоціативні зв'язки з рівнем естрадіолу та H₂S у крові та обернені – з рівнем тестостерону, гомоцистеїну та цистеїну в крові [52].

У тварин різної статі існують відмінності регуляторного впливу сірковмісних амінокислот і H₂S на тонус судин. Так, в експерименті виявлено, що в самок чутливість кільцевих фрагментів аорти до вазодилатуючої дії H₂S та цистеїну була вірогідно більшою, а чутливість до вазоконстрикторної дії гомоцистеїну – меншою на 27,9 %, ніж у самців, що корелювало з рівнем естрогену в організмі тварин. Кастрація самок супроводжувалась зменшенням чутливості аорти до вазодилатуючої дії H₂S і цистеїну та збільшенням чутливості до вазоконстрикторної дії гомоцистеїну, тоді як гонадектомія самців викликала протилежні зміни [52, 53].

Сьогодні актуальним залишається пошук ефективних і безпечних шляхів корекції статеві-специфічної кардіоваскулярної патології, асоційованої з порушеннями обміну сірковмісних амінокислот. З метою корекції статеві-специфічних розладів, індукованих ГГЦ, обрано поліфенольні сполуки кверцетин і геністеїн, які мають політропні фармакологічні властивості. Відомо, що ці препарати виявляють потужні антиоксидантні властивості, мають виразний кардіопротекторний та ендотеліотропний ефек-

ти. До того ж ізофлавоноїд геністеїн характеризується естрогеноподібною дією [54]. Останім часом показано, що геністеїн має також гіпогомоцистеїнемічний ефект у жінок у постменопаузі з метаболічним синдромом. В експериментальних дослідженнях встановлено, що фітоестроген геністеїн збільшує продукцію H_2S у слизовій оболонці шлунка в тварин з диклофенак-індукованою гастропатією [55].

Показано, що за умов стать-специфічної кардіоваскулярної патології, асоційованої з ГГЦ, поліфенольна сполука геністеїн за кардіо- й ендотеліопротекторними властивостями, здатністю нормалізувати метаболічні процеси в самців і самок значно випереджає кверцетин [56, 57]. Подальші дослідження в цьому напрямі дозволять оптимізувати підходи до корекції асоційованої зі статтю патологією серцево-судинної системи.

Висновок

Аналіз даних літератури показав значущість проблеми розповсюдження серцево-судинної патології для сучасної медицини, а також досягнутий суттєвий прогрес у розумінні не лише наявності статевих відмінностей ССЗ, а й процесів, що лежать в основі їхнього виникнення на різних рівнях організації організму.

Статеві гормони формують анатомо-фізіологічний і патобіохімічний патерн схильності та проявів серцево-судинної патології в осіб різної статі, а модуляція рівня статевих гормонів в організмі може змінювати опірність організму до патологічних процесів. Подальше вивчення молекулярних механізмів, які інтегровані до формування статевих особливостей ССЗ, дасть можливість розробити нові підходи щодо корекції стать-асоційованої патології серця та судин, а також персоніфікованого лікування та профілактики цієї патології.

1. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. № 2 (258), додаток 1. С. 11–14.
2. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. G. Roth, G. Mensah, C. Johnson et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. V. 76 (25). P. 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders et al. *Eur. Heart J.* 2021. No. 42 (34). P. 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
4. Roth G. A. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular health in 2020: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. V. 80 (6). P. 631–640.
5. Рингач Н. О., Власик Л. Й. Зміни у структурі смертності в Україні: реальні та прогнозовані. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2022. № 2 (92). С. 25–31.
6. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. S. Sciomer, F. Moscucci, E. Salvioni et al. *European journal of preventive cardiology*. 2020. V. 27 (2). P. 46–51.
7. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. A. L. Beale, P. Meyer, T. H. Marwick et al. *Circulation*. 2018. V. 138 (2). P. 198–205.
8. Sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with myocardial infarction: evidence from the VIRGO study (Variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients). J. H. Lichtman, E. C. Leifheit, B. Safdar et al. *Circulation*. 2018. V. 137 (8). P. 781–790.
9. Connelly P. J., Currie G. Delles C. Sex differences in the prevalence, outcomes and management of hypertension. *Current hypertension reports*. 2022. V. 24 (6). P. 185–192.
10. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer et al. *European journal of preventive cardiology*. 2019. V. 26 (8). P. 824–835.
11. Role of estrogen in diastolic dysfunction. Z. Zhao, H. Wang, J. A. Jessup et al. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2014. V. 306 (5). P. 628–640.
12. Sex-specific differences drive temporal trends and outcomes of patients hospitalized for heart failure in Germany. S. Göbel, L. Hobohm, M. A. Ostad et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. V. 63 (5). P. 591–598.

13. Гендерні аспекти факторів серцево-судинного ризику та очікуваної тривалості життя. Н. І. Ярема, Л. В. Радецька, А. І. Смачило та ін. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2020. № 4 (86). С. 97–103.
14. Man J. J., Beckman J. A., Jaffe I. Z. Sex as a biological variable in atherosclerosis. *Circulation research*. 2020. V. 126 (9). P. 1297–1319.
15. Galiuto L., Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. *Journal of integrative cardiology*. 2015. V. 1 (1). P. 20–22.
16. Kander M. C., Cui Y., Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2017. V. 21 (5). P. 1024–1032.
17. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. E. Lurbe, E. Agabiti-Rosei, J. K. Cruickshank et al. *Journal of hypertension*. 2016. V. 34 (10). P. 1887–1920.
18. Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS study. T. E. Madsen, G. Howard, D. O. Kleindorfer et al. *Hypertension*. 2019. V. 74. P. 749–755.
19. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. V. D. Garovic, W. M. White, L. Vaughan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. V. 75. P. 2323–2334.
20. Influences of gender on cardiovascular disease risk factors in adolescents with and without diabetes. T. L. Brown, D. M. Maahs, F. K. Bishop et al. *International journal of pediatric endocrinology*. 2016. V. 8.
21. Sex differences in arterial hypertension. E. Gerdts, I. Sudano, S. Brouwers et al. *European heart journal*. 2022. V. 43 (46). P. 4777–4788.
22. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. G. Pucci, R. Alcidi, L. Tap et al. *Pharmacological research*. 2017. V. 120. P. 34–42.
23. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist Losartan. *Lancet*. 2002. V. 360. P. 752–760.
24. Sex differences in myocardial and vascular aging. H. Ji, A. C. Kwan, M. T. Chen et al. *Circulation research*. 2022. V. 130 (4). P. 566–577.
25. Sex-related differences in the extent of myocardial fibrosis in patients with aortic valve stenosis. L. Tastet, J. Kwiecinski, P. Pibarot et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020. V. 13. P. 699–711.
26. Moreau K. L. Modulatory influence of sex hormones on vascular aging. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019. V. 316. P. 522526.
27. Sun X., Feinberg M. W. Vascular endothelial senescence: pathobiological insights, emerging long noncoding RNA targets, challenges and therapeutic opportunities. *Frontiers in Physiology*. 2021. V. 12. 693067.
28. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. J. G. Canto, J. W. Rogers, R. J. Goldberg et al. *JAMA*. 2012. V. 307. P. 813–822.
29. Shaw L. J., Butler J. Targeting priority populations to reduce disparities in cardiovascular care: health equity for all. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. V. 64. P. 346–348.
30. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. S. R. E. Khoudary, B. Aggarwal, T. M. Beckie et al. *Circulation*. 2020. V. 142. P. 506–532.
31. The ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). R. A. S. Santos, W. O. Sampaio, A. C. Alzamora et al. *Physiological reviews*. 2018. V. 98. P. 505–553.
32. In aged females, the enhanced pressor response to angiotensin II is attenuated by estrogen replacement via an angiotensin type 2 receptor-mediated mechanism. G. Barsha, K. M. Mirabito Colafella, S. L. Walton et al. *Hypertension*. 2021. V. 78. P. 128–137.
33. Mishra J. S., More A. S., Gopalakrishnan K. Testosterone plays a permissive role in angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy in male rats. *Biology of reproduction*. 2019. V. 100. P. 139–148.
34. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. R. M. Touyz, F. J. Rios, R. Alves-Lopes et al. *The Canadian journal of cardiology*. 2020. V. 36 (5). P. 659–670.
35. H₂O₂-induced microvessel barrier dysfunction: the interplay between reactive oxygen species, nitric oxide, and peroxynitrite. X. Zhou, Y. Qian, D. Yuan et al. *Physiological reports*. 2019. V. 7 (16). P. 10.
36. Tetrahydrobiopterin regulation of eNOS redox function. D. D. Chen, L. Y. Chen, J. B. Xie et al. *Current pharmaceutical design*. 2014. V. 20 (22). P. 3554–3562.
37. Reckelhoff J. F., Romero D. G., Yanes Cardozo L. L. Sex, oxidative stress, and hypertension: insights from animal models. *Physiology (Bethesda)*. 2019. V. 34 (3). P. 178–188.
38. Sex-related differences in association of oxidative stress status with coronary artery disease. C. Vassalle, R. Sciarino, S. Bianchi et al. *Fertility and sterility*. 2012. V. 97 (2). P. 414–419.

39. Reckelhoff J. F. Mechanisms of sex and gender differences in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2023. V. 37 (8). P. 596–601.
40. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state of the art. R. Esse, M. Barroso, I. T. De Almeida et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20. P. 867.
41. Kittnar O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. *Physiological research*. 2020. V. 69 (1). P. 21–31.
42. Sexual dimorphism in rat aortic endothelial function of streptozotocin-induced diabetes: possible involvement of superoxide and nitric oxide production. X. Han, R. Zhang, L. Anderson et al. *European journal of pharmacology*. 2014. V. 723. P. 442–450.
43. The associations between serum biomarkers and stenosis of the coronary arteries. L. Feng, S. Nian, S. Zhang et al. *Oncotarget*. 2016. V. 7 (26). P. 39231–39240.
44. Андрушко І. І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості. *Український кардіологічний журнал*. 2008. № 5. С. 89–95.
45. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. S. Zhang, Y. Y. Bai, L. M. Luo et al. *Journal of geriatric cardiology*. 2014. V. 11. P. 32–38.
46. Low-dose creatine supplementation lowers plasma guanidinoacetate, but not plasma homocysteine, in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. B. A. Peters, M. N. Hall, X. Liu et al. *The Journal of nutrition*. 2015. V. 145 (10). P. 2245–2252.
47. Мельник А. В. Зв'язок рівня статевих гормонів з вмістом сірковмісних амінокислот та гідроген сульфїду в крові. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. № 1 (21). С. 6–8.
48. Мельник А. В. Гендерний диморфізм рівня сірковмісних амінокислот в сироватці крові щурів. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. № 28. С. 13–17.
49. Мельник А. В., Заїчко Н. В., Волощук Н. І. Статеві відмінності метаболізму гомоцистеїну в печінці щурів. *Медична хімія*. 2013. № 15 (1). С. 20–24.
50. Сагач В. Ф., Шиманська Т. В., Гошовская Ю. В. Вплив стимуляції та блокади синтезу ендогенного сірководню на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії. *Фізіологічний журнал*. 2013. № 59 (4). С. 8–15
51. Donnarumma E., Trivedi R. K., Lefer D. J. Protective actions of H₂S in acute myocardial infarction and heart failure. *Comprehensive Physiology*. 2017. V. 7 (2). P. 583–602
52. Мельник А. В. Вплив тестостерону на продукцію гідроген сульфїду в міокарді щурів. *Медична хімія*. 2014. № 16 (4). С. 22–25.
53. Мельник А. В. Статевий диморфізм регуляції судинного тонуусу у щурів. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016. № 27. С. 95–97.
54. Phytoestrogen genistein up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression via activation of cAMP response element-binding protein in human aortic endothelial cells. H. Si, J. Yu, H. Jiang et al. *Endocrinology*. 2012. V. 153 (7). P. 3190–3198.
55. Voloshchuk N. I., Taran I. V., Mel'nik A. V. Influence of diclofenac sodium on biochemical indicators of stomach mucosa conditions against the background of excess and deficiency of hydrogen sulfide in rats. *The Science Advanced*. 2015. № 1. P. 36–40.
56. Мельник А. В., Волощук Н. І. Вплив біофлавоноїдів на індуковані гіпергомоцистеїнемією зміни метаболізму гідроген сульфїду в міокарді та аорті самців та самок щурів. *Світ медицини та біології*. 2017. № 1 (59). С. 129–133.
57. Melnik A. V. Effect of polyphenol compounds on the aorta state in male and female rats under conditions of hyperhomocysteinemia. *Deutscher Wissenschaftsberod. German Science Herald*. 2017. No. 3. P. 35–38.

А. В. Мельник, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська

Статеві аспекти епідеміології та патогенезу серцево-судинних захворювань

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань у популяції зумовлений низкою факторів, частина з яких може бути повністю чи частково модифікованою (паління, ожиріння, гіподинамія, порушення ліпідного балансу, гіпертензія, цукровий діабет та інсулінорезистентність), а частина не підлягає корекції (генетична/сімейна схильність, вік і стать).

Мета дослідження – узагальнити дані літератури про статеві відмінності епідеміології серцево-судинних захворювань, оцінити частоту розвитку та клінічні особливості їхнього перебігу, дати характеристику ролі статевих гормонів у механізмах кардіоваскулярних порушень та окреслити можливі шляхи персоніфікованої профілактики та лікування.

Особи чоловічої статі молодого та середнього віку більш схильні до розвитку серцево-судинної патології, ніж особи жіночої статі аналогічної вікової групи, що пов'язують з різними біологічними ефектами статевих гормонів і зміною їхньої активності з віком: естрадіол посилює утворення вазодилататорів, зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення, має антиагgregаційний і проти-запальний ефекти, тоді як тестостерон індукує вазоконстрикцію, активує процеси пероксидації ліпідів

і протеїнів, має проапоптотичну дію. У чоловіків збільшення серцево-судинного ризику з віком асоціюється з розвитком атеросклеротичного процесу, тоді як у жінок серцево-судинна система захищена протягом дітородного віку, що супряжено з геномним (контроль експресії вазоконстрикторів – ангіотензину II, ендотеліну I і катехоламінів) і негеномним (вплив на судинні, ниркові та серцеві клітини) ефектами естрогенів. Незалежними чинниками виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань є зростання в крові сірковмісних амінокислот гомоцистеїну й цистеїну та зниження вмісту гідроген сульфїду. У здорових дорослих чоловіків уміст гомоцистеїну та цистеїну в крові достовірно вищий, а вміст H₂S – нижчий, ніж у жінок. Після настання менопаузи дефіцит естрогенів призводить до експоненціального зростання серцево-судинного ризику.

Таким чином, статеві гормони формують анатомо-фізіологічний і патобіохімічний патерн схильності та проявів серцево-судинної патології в осіб різної статі, а модуляція рівня статевих гормонів в організмі може змінювати опірність організму до патологічних процесів. Подальше вивчення молекулярних механізмів, які інтегровані до формування статевих особливостей кардіоваскулярної патології дасть можливість розробити нові підходи щодо корекції стат-асоційованої патології серця та судин, а також її персоналізованого лікування та профілактики.

Ключові слова: статеві відмінності, естрогени, тестостерон, серцево-судинні захворювання, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція

A. V. Melnyk, O. M. Denysiuk, O. S. Pashynska

Gender aspects of the epidemiology and pathogenesis of cardiovascular diseases

The risk of cardiovascular diseases developing in the population is due to a number of factors, some of which are fully or partially modifiable (smoking, obesity, hypodynamia, lipid imbalance, hypertension, diabetes and insulin resistance), and some of which can't be corrected (genetic/family predisposition, age and gender).

The aim of the study is to summarize data on gender differences in the epidemiology of cardiovascular diseases, assess the frequency of development and clinical features of their course, characterize the role of sex hormones in the mechanisms of cardiovascular disorders, and outline possible ways of personalized prevention and treatment.

Young and middle-aged men are more susceptible to cardiovascular disease than women of the same age group. These difference is associated with various biological effects of sex hormones and changes in their activity with age: estradiol increases the formation of vasodilators, reduces the activity of free radical processes oxidation, has anti-apoptotic and anti-inflammatory effects, while testosterone induces vasoconstriction, activates the processes of lipid and protein peroxidation, and has a pro-apoptotic effect. In men, increasing in cardiovascular risk with age is associated with the development of the atherosclerotic process, while in women, the cardiovascular system is protected during childbearing age, which is associated with genomic (control of the expression of vasoconstrictors – angiotensin II, endothelin I and catecholamines) and non-genomic (influence on vascular, kidney and heart cells) effects of estrogens. Independent factors of the formation and progression of cardiovascular diseases are an increase in the sulfur-containing amino acids homocysteine and cysteine in the blood, and a decrease of hydrogen sulfide content. In healthy adult men, the content of homocysteine and cysteine in the blood is significantly higher, and the content of H₂S is lower than in women. After menopause, estrogen deficiency leads to an exponential increase in cardiovascular risk.

Thus, sex hormones form an anatomico-physiological and pathobiochemical pattern of predisposition and manifestations of cardiovascular pathology in individuals of different sexes. Modulation of the level of sex hormones in the body can change the body's resistance to pathological processes. Further study of the molecular mechanisms integrated into the formation of sexual differences of cardiovascular pathology will provide an opportunity to develop new approaches for correction sex-associated pathology of the heart and blood vessels, as well as its personalized treatment and prevention.

Key words: sex differences, estrogens, testosterone, cardiovascular diseases, oxidative stress, endothelial dysfunction

ORCID ID авторів:

Мельник А. В. (ORCID ID 0000-0003-1315-7958);

Денисюк О. М. (ORCID ID 0000-0002-0698-6945);

Пашинська О. С. (ORCID ID 0000-0001-5485-9898).

Надійшла: 6 листопада 2023 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2023 р.

Контактна особа: Мельник Андрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, кафедра медичної та біологічної хімії, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 93 670 27 08. Електронна пошта: anderneting@gmail.com