

ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

¹Радаева О.А., ¹Гурбанов А.В., ¹Искандярова М.С., ¹Негоднова Е.В.,
¹Красноглазова К.А., ¹Еремеев В.В., ¹Алрхаиа И., ¹Вирясов Д.В.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск,
e-mail: radaevamed@mail.ru

Целью данной работы являлось изучить значение циркадианных ритмов цитокинов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от пола. Авторами был проведен поиск научных работ, посвященных заявленной теме. Проанализированы 35 литературных источников научных баз данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary, из которых 23 источника были указаны в списке литературы, за период с 2014 год по 2024 год. В результате обобщения полученных данных было выявлено, что мужчины имеют более высокие уровни артериального давления, а у женщин в постменопаузе наблюдается динамика прогрессирования данного заболевания, что, вероятно, связано с динамикой синтеза стероидных гормонов, таких как эстроген, пролактин, прогестерон и тестостерон, и их влиянием на синтез цитокинов клетками врожденного и адаптивного иммунитета у мужчин и женщин. Исследования подтверждают наличие устойчивой связи между циркадианными ритмами, цитокинами и прогрессирующим течением гипертензии, однако имеется мало опубликованных данных о динамике циркадианных ритмов синтеза цитокинов у пациентов с гипертензией в зависимости от пола. Понимание данных механизмов действия цитокинов способствует расширению представлений об иммунопатогенезе эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от пола, что значимо для поиска новых подходов к лечению, разработки персонализированных методов диагностики, а также прогнозирования исходов заболевания.

Ключевые слова: цитокины, циркадианные ритмы, биоритмы, пол, IL-6, IL-37.

Работа поддержана грантом РНФ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

CIRCADIAN RHYTHMS OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF PROGRESSION OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON GENDER

¹Radaeva O.A., ¹Gurbanov A.V., ¹Iskandyarova M.S., ¹Negodnova E.V.,
¹Krasnoglazova K.A., ¹Eremeev V.V., ¹Alrhaya I., ¹Viryasov D.V.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: radaevamed@mail.ru

The aim of work was to study the significance of circadian rhythms of cytokines in the pathogenesis of essential arterial hypertension depending on gender. Authors conducted a search for scientific papers devoted to the stated topic. 35 literary sources were analyzed on scientific databases PubMed, Scopus, WoS, Cochrane Library, eLibrary, of which 23 sources were included in the list of references, for the period from 2014 to 2024. As a result of generalization of the obtained data, it was revealed that men have higher blood pressure levels, and postmenopausal women have dynamics of progression of this disease, which is probably associated with the dynamics of synthesis of steroid hormones, such as estrogen, prolactin, progesterone and testosterone and their effect on the synthesis of cytokines by cells of innate and adaptive immunity in men and women. Studies confirm the presence of a stable relationship between circadian rhythms, cytokines and the hypertension progression, but there is little published data on the dynamics of circadian rhythms of cytokine synthesis in patients with hypertension depending on gender. Understanding these mechanisms of cytokine action can expand the knowledge of the immunopathogenesis of essential arterial hypertension depending on gender, which is important for the search for new treatment approaches, the development of personalized diagnostic methods, and predicting disease outcomes.

Keywords: cytokines, circadian rhythms, biorhythms, gender, IL-6, IL-37.

The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation “Analysis of changes in circadian rhythms of cytokine synthesis in the blood of patients with essential arterial hypertension as a predictor of the development of cardiovascular complications”, No. 23-25-00147.

Введение

Во всем мире и, в частности, на территории Российской Федерации лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Главное место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний отводится артериальной гипертензии [1]. По оценкам, в мире гипертонией страдают 1,13 миллиарда людей. Общая распространенность артериальной гипертензии среди взрослых колеблется от 30 до 45%, при этом стандартизированные по возрасту показатели составляют 24% у мужчин и 20% у женщин. Гипертония является причиной почти 10 миллионов смертей и более 200 миллионов случаев инвалидности и преждевременной смерти. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении, уровень инвалидизации от гипертонии увеличился на 40% с 1990 года. Она имеет независимую и постоянную связь с частотой различных сердечно-сосудистых событий, таких как геморрагический и ишемический инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, терминальная почечная недостаточность и фибрилляция предсердий [2]. Исследования последних лет подтвердили, что артериальная гипертензия имеет иммунологическую природу, а аутовоспалительные и аутоиммунные механизмы, опосредуемые цитокинами, играют ключевую роль в прогрессировании заболевания. Это приводит к инфильтрации иммунными клетками органов и тканей, окислительному стрессу и нарушению баланса между вазопрессорами и вазодилататорами [3, с. 227-256.]. Особую актуальность изучение влияния цитокинов на патогенез эссенциальной артериальной гипертензии приобрело во время пандемии COVID-19. Было получено множество сведений об изменениях в иммунном регулировании при данном заболевании. Установлено, что вирус-опосредованные изменения цитокинового уровня в силу их множественных органных эффектов могут влиять на патогенез неинфекционных заболеваний в постковидный период, особенно у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [4]. Так, результаты некоторых исследований подтверждают гипотезу о значимом участии IL-37 зависимых цитокиновых звеньев в патогенезе иммунного реагирования при SARS-CoV-2 инфицировании у пациентов с ЭАГ II стадии и частотой вовлечения поражения ткани легкого [5]. Особого внимания заслуживает исследование влияния половых особенностей на иммунопатогенез ЭАГ. Понимание механизмов, которые лежат в основе различий в риске развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии у женщин и мужчин, может стать основой для разработки терапевтических и профилактических стратегий для пациентов с гипертонией и ее осложнениями, такими как

инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и др. Это подчеркивает важность учета пола пациента, что, безусловно, соответствует принципам персонализированной терапии [6].

Цель исследования: изучить значение циркадианных ритмов цитокинов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от пола.

Материалы и методы исследования

Проанализированы 35 литературных источников, посвященных заявленной теме «Обзор современных данных о роли циркадианных ритмов цитокинов в патогенезе прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от пола» научных баз данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary, из которых 23 источника указаны в списке литературы, за период с 2014 года по 2024 год. [7]. Ключевые слова: «цитокины», «циркадианные ритмы», «биоритмы», «пол», IL-6, IL-37 – были подобраны с учетом контент-анализа статей, представленных в международных базах научного цитирования.

Результаты исследования и их обсуждение

В литературе широко обсуждается роль половых гормонов в процессе возникновения и развития гипертензии. При этом отмечается, что мужчины и женщины обладают как минимум двумя врожденными характеристиками – гормональной и генетической, которые оказывают влияние на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме, а также формируют различные аспекты иммунопатогенеза артериальной гипертензии. Имеется меньше информации о роли половых характеристик иммунной системы в прямой регуляции артериального давления. Некоторые исследователи, акцентируя внимание на значении цитокин-индуцированного субклинического воспаления в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, изучали морфофункциональные особенности клеток иммунной системы и активность генов, отвечающих за синтез различных цитокинов (таких как IL-1 β , IL-6 и др.), подчеркивая важность провоспалительных признаков, индуцированных эстрогенами. В то же время Ji. с соавторами в 2014 году показали, что различия в звеньях иммунопатогенеза эссенциальной артериальной гипертензии у женщин и мужчин не зависят от гормонов, указывая на важность иммунных механизмов. Примером служат данные о различиях в модифицирующей функции Т-клеток при барорефлексной регуляции частоты сердечных сокращений на модельных животных; эти различия исчезали в модели мышей с дефицитом Rag1, но сохранялись при избирательном блокировании синтеза половых гормонов [8]. Принимая во внимание актуальность изучения корреляции уровней эстрогена и прогестерона с иммунорегуляторными факторами в зависимости от стадии климактерического периода, следует отметить, что значительно чаще представлена информация о роли женских половых гормонов. Половой диморфизм в иммунитете был

описан в обеих ветвях – врожденном и адаптивном иммунитете, с приведением данных об изменении цитокиновой регуляции [9, 10]. Это проявляется у женщин наиболее четко при смене стадий климактерического периода, что сопровождается прогрессированием цитокинзависимых звеньев патогенеза ЭАГ [11]. Стероидные гормоны, такие как эстрогены, пролактин, прогестерон и тестостерон, по-разному влияют на синтез цитокинов клетками врожденного и адаптивного иммунитета у мужчин и женщин [12, 13]. Поэтому характеристика механизмов гормональной регуляции различных типов иммунных и неиммунных клеток, а также изменение спектра синтеза цитокинов являются значимыми для понимания регуляторных контуров, критически важных для поддержания компетентной и здоровой цитокин-опосредованной регуляции функциональной активности организма, а также для совершенствования терапии ЭАГ. Важно подчеркнуть фундаментальные эффекты действия половых гормонов на баланс про- и противовоспалительных цитокинов, что актуально как для прогрессирования эндотелиальной дисфункции, так и при поражении органов-мишеней (миокард, головной мозг и др.). Рецепторы эстрогена экспрессируются в различных типах иммунных клеток, включая лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки [12], а также на эндотелии, что имеет значимость в патогенезе ЭАГ. В эндотелиоцитах обнаружены оба типа рецепторов: ядерные эстрогеновые рецепторы типа α и β (ER α и ER β) и мембранные рецепторы эстрогена (mERs) (GPER (GPR30), ER-X и Gq-mER), которые, как правило, являются G-белковыми рецепторами.

Подобно глюкокортикостероидам, введение эстрогенов подавляет активность нейтрофилов, ограничивая их рекрутирование и ингибируя NF κ B-зависимую продукцию основных хемоаттрактантов нейтрофилов, таких как CXCL 1, CXCL2, CXCL3 и CXCL8, в экспериментальных моделях повреждения тканей. Эстрадиол ингибирует активацию нейтрофилов за счет снижения окислительного метаболизма, адгезии к эндотелиальным клеткам через положительную регуляцию противовоспалительных белков (например, аннексин A1) и ослабляет высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-1 β и IL-6, в человеческих мононуклеарных клетках периферической крови, нейтрофилах и макрофагах. Это определяет замедление прогрессирования артериальной гипертензии у женщин до менопаузального периода [14].

Исследования показали, что эстрогены могут оказывать как противовоспалительное, так и провоспалительное действие, и это зависит от различных факторов, включая тип целевых иммунных клеток, уровень гормона, вид иммунного стимула (чужеродные или аутоантигены), микроокружение органа и соотношение эстрогеновых рецепторов типа α и β . Эстрогены могут способствовать воспалению через регуляцию медиаторов воспаления по пути Akt/mTOR, [15], а также вызывать экспрессию IL-6, IL-23, IL-12 и IL-1 β [16].

Влияние эстрадиола на выработку про- и противовоспалительных цитокинов имеет четкий дозозависимый эффект. При низких концентрациях (менее 10^{-8} м) рецептор простагландина (E2) стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6, IL-1 β и IFN- γ . В то же время при высоких концентрациях (более 10^{-6} м) E2 демонстрирует противовоспалительное действие, подавляя продукцию TNF и IL-1 β в клеточных культурах и активируя синтез IL-10 и IL-1ra [16]. Половые стероиды также влияют на дифференцировку и функции Т-клеток всех подмножеств [17]. Влияние эстрогенов на Th17, ключевые иммунные клетки в патогенезе ЭАГ, варьируется в зависимости от исследуемой модели и может приводить как к увеличению, так и к уменьшению Th17-зависимого воспаления [18]. Подобно глюкокортикостероидам, эстрогены способствуют увеличению Treg-клеток, что сопровождается повышением экспрессии FoxP3, PD-1 и CTLA-4 [19]. У женщин в постменопаузе наблюдается снижение активности эстрогена в отношении синтеза таких цитокинов, как TNF- α , IL-1 β , IL-10 и IL-6. Малые дозы эстрогена могут вызывать выброс этих цитокинов, что способствует прогрессированию подострого воспалительного процесса при ЭАГ. Также установлено, что E2 может блокировать воспалительные реакции, вызванные IL-1 β и ЛПС, в матках человека и крыс [20]. У женщин после менопаузы наблюдается увеличение частоты гипертонических кризов, что может быть связано с повышением базального воспаления и ростом уровней провоспалительных цитокинов в данной группе пациентов. Это явление становится более выраженным при сравнении с мужчинами того же возраста, что также подтверждается нашими данными о женщинах с ЭАГ II стадии в период менопаузы [11]. Эстроген обеспечивает защиту сердечно-сосудистой системы у женщин в период до менопаузы, изменяя баланс RAS в сторону путей Ang-(1-7)-ACE2-MasR-AT2R. Увеличение продукции Ang-(1-7) за счет эстрогенов осуществляется через ER α , что приводит к повышению активности и экспрессии ACE2 в зависимости от его концентрации. Также эстроген способствует вазодилатации, зависимой от NO, через механизм, который включает взаимодействие с MasR. У женщин перед менопаузой снижение уровня эстрогена может негативно сказаться на этих защитных путях RAS и повысить сердечно-сосудистый риск в данной группе. Механизмы взаимодействия эстрогена с RAS, обеспечивающие кардиопротекторные эффекты, все еще требуют дальнейшего изучения и, вероятно, зависят от типа используемого эстрогена, условий эксперимента и применяемых доклинических и клинических моделей [21].

Говоря о роли половых различий в патогенезе ЭАГ, стоит сказать о корреляции синтеза тех или иных биологически активных веществ и медиаторов в зависимости от времени суток. Иммунная система, состоящая из иммунных клеток и цитокинов, является ключевым

элементом в управлении циркадными ритмами организма, при этом сама она также подвержена их влиянию.

Невзирая на важность гормонального фона в регуляции циркадианных ритмов, все больше ученых отмечают наличие определенной независимости суточных ритмов синтеза цитокинов. В частности, исследования показали, что циркадные ритмы секреции цитокинов остаются стабильными в условиях постоянного *in vitro* культивирования, что убедительно указывает на то, что внутренние часы макрофагов, а не системные сигналы, в первую очередь регулируют эти ритмы иммунных клеток. Есть результаты исследований, показывающие, что смещение циркадианного ритма уровня цитокинов в крови связано с изменениями суточного ритма артериального давления. Наиболее заметные изменения уровня цитокинов (IL-1 β , IL-1 α , IL-37, LIF, sLIFr, M-CSF, EPO) наблюдаются в вечерние часы – свыше 20%, что коррелирует со снижением артериального давления до 10% к 20.00 или его подъемом. Наибольшее увеличение (более 36%) зафиксировано при исследовании суточных ритмов четырех цитокинов в сыворотке крови: IL-1 α , sLIFr, M-CSF, EPO. Примечательно, что IL-1 α , sLIFr, M-CSF показывают наибольшее усиление положительной корреляции с уровнем ADMA и SDMA в периферической крови [3].

Научные исследования показывают, что цитокины, такие как IL1 β , TNF, IFN γ , IL6, IL4 и IL10, оказывают влияние на активность нейромедиаторов и нейромодуляторов, а также воздействуют на нейроны в определенных областях мозга. Цитокины отвечают за процессы, которые косвенно связаны с ритмом сна и бодрствования, включая изменение артериального давления [2].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией II стадии происходят изменения в суточной динамике содержания цитокинов в сыворотке крови. Эти изменения связаны с формированием патологических суточных ритмов артериального давления, таких как «Non-dipper» и «Night-peaker». В основном это происходит из-за повышения уровня LIF, sLIFr, M-CSF, IL1 α и эритропоэтина вечером более чем на 20%, а в группе «Night-peaker» — более чем на 35%. У пациентов с достаточным снижением артериального давления в ночное время («Dipper») уровни провоспалительных цитокинов выше, чем у здоровых людей, но суточная динамика остается аналогичной таковой в группе здоровых [22].

В контексте развития ИМ как осложнения ЭАГ интерес представляют результаты исследования Zhang et al., которые показали, что у мужчин с ИМ уровень IL-17A выше, чем у женщин. IL-17A рассматривается многими научными группами как важный элемент иммунопатогенеза ЭАГ. Исследования указывают на то, что он активирует путь RhoA/Rho-киназы, что приводит к уменьшению эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличению САД.

Введение антител против IL-17 в кровь лабораторных животных способствовало нормализации АД и замедлению прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Эти находки подкрепляют предположение, что в ответ на определенные стимулы клетки, выделенные от пациентов мужского пола с ЭАГ, могут вырабатывать более высокие уровни IL-17A, чем клетки из организма женщин с ЭАГ. Более того, было установлено, что повышенный уровень IL-17A может частично объяснить более высокую частоту ОКС у мужчин. Иные исследования показывают, что у мужчин ОКС связано с повышенными концентрациями IL-6 и гиперфибриногенемией [23]. У женщин, переживших ОИМ, уровень IL-6 в крови также в два раза превышает исходный, однако остается ниже, чем у мужчин [24].

Выводы

Синтез научных данных о физиологических характеристиках системы цитокинов у мужчин и женщин, а также информация о половых различиях при начале и развитии ЭАГ подчеркивают необходимость анализа цитокиноопосредованных механизмов патогенеза этого заболевания с учетом пола. Иммунопатогенез ЭАГ и развитие повреждений органов-мишеней имеют значительные половые различия. Важно учитывать как гормонозависимые характеристики иммунной системы, так и принципы, раскрывшиеся благодаря протеомике, принимая во внимание половые особенности X-хромосом.

Цитокины играют важную роль в регуляции факторов, определяющих уровень артериального давления, и исследуются на различных научных платформах с учетом половых различий. В последние годы накоплено множество убедительных свидетельств, подтверждающих, что мужчины имеют более высокие уровни артериального давления, а у женщин в постменопаузе наблюдается динамика прогрессирования. Анализ системы цитокинов, вазоактивных факторов и изменения гемодинамических параметров является многообещающим направлением, которое открывает новые перспективы для создания персонализированных диагностических подходов и обосновывает исследования в целях выявления новых потенциальных мишеней для иммуно-ориентированной терапии при ЭАГ. При основе на патогенетических схемах ЭАГ с учетом цитокин-ассоциированных линий возможно выделение новых патогенетических типов артериальной гипертензии с разными доминирующими цитокиновыми звеньями.

Многочисленные исследования подтверждают наличие устойчивой связи между циркадными ритмами, цитокинами и прогрессирующим течением ЭАГ. Понимание изменений не только количественного состава цитокинов в периферической крови пациентов с ЭАГ, но и их циркадианных ритмов, а также взаимосвязи с главными патогенетическими факторами заболевания открывает новые горизонты в понимании его инициирования и прогрессирования. Изучение этих процессов на молекулярном уровне может прояснить,

является ли дисбаланс цитокинов первичным или вторичным относительно циркадианных характеристик продукции клеток, таких как эндотелиальные, гладкомышечные, кардиомиоциты и макрофаги, которые имеют отношение к патогенезу сердечно-сосудистой патологии.

Важно продолжать работу по внедрению этих наблюдений в клиническую практику и учитывать циркадианные влияния в многофакторной регуляции организма. Можно предположить, что простые терапевтические изменения, учитывающие различные временные аспекты в течение суток, способны так же значительно улучшить результаты лечения, как и создание нового лекарственного препарата. Глубокое понимание ритмов иммунного ответа станет ключевым фактором для открытия новых подходов в терапии и диагностике с учетом индивидуальных эндогенных особенностей пациентов с ЭАГ.

Список литературы

1. Есина Е.Ю., Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Гендерные особенности факторов риска при артериальной гипертензии // Бюллетень медицинской науки. 2022. №3 (27). С. 37-43. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_37.
2. Altuntas E, Cetin S, Usalp S. The relationship between gender and systemic immune-inflammation index in patients with new-onset essential hypertension // Cardiovasc. J. Afr. 2022. Vol. 33. Is. 6. P. 317-321. DOI: 10.5830/CVJA-2022-030.
3. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе артериальной гипертензии. М.: Издательство Наука, 2021. 350 с.
4. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Негоднова Е.В., Машнина С.В., Еремеев В.В., Красноглазова К.А., Бабушкин И.О. Изменения циркадианных ритмов уровней цитокинов в крови пациентов с эссенциальной гипертензией в постковидном периоде // Вестник РГМУ. 2023. № 6. С. 14-20. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.056.
5. Радаева О.А., Симбирцев А. С., Искандярова М.С., Негоднова Е.В., Куляпкин В.В., Красноглазова К.А., Еремеев В.В. Цитокины крови как потенциальные предикторы развития SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии у пациентов с эссенциальной гипертензией II стадии // RusMed. 2024. Т. 14. № 3. С. 437–442. DOI: 10.15789/2220-7619-BCA-16695.
6. Coiro P., Pollak D.D. Sex and gender bias in the experimental neurosciences: the case of the maternal immune activation model // Transl Psychiatry. 2019. Vol. 9. Is.1. P. 90. DOI: 10.1038/s41398-019-0423-8.

7. Белобородов В.А., Воробьёв В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9.
8. Ji H., Zheng W., Li X., Liu J., Wu X., Zhang M.A., Umans J.G., Hay M., Speth R.C., Dunn S.E., Sandberg K. Sex-specific T-cell regulation of angiotensin II-dependent hypertension // *Hypertension*. 2014. Vol. 64. Is. 3. P. 573-82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03663.
9. Markle J.G., Fish E.N. Sex matters in immunity // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35. Is. 3. P. 97–104. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.006.
10. Taneja V. Sex Hormones Determine Immune Response // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1931. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01931.
11. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Гендерные особенности системы интерлейкина 1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией // *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13, № 3. С. 31-37.
12. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses // *Nat Rev Immunol.* 2016. Vol. 16. Is. 10. P. 626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90.
13. Hewitt S.C., Winuthayanon W., Korach K.S. What’s new in estrogen receptor action in the female reproductive tract // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 56. Is. 2. P. 55–71. DOI: 10.1530/JME-15-0254.
14. Bereshchenko O., Bruscoli S., Riccardi C. Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1332. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01332.
15. Pratap U.P., Sharma H.R., Mohanty A., Kale P., Gopinath S., Hima L., Priyanka H.P., ThyagaRajan S. Estrogen upregulates inflammatory signals through NF-kappaB, IFN-gamma, and nitric oxide via Akt/mTOR pathway in the lymph node lymphocytes of middle-aged female rats // *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol. 29. Is. 2. P. 591–8. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.09.024.
16. Manukyan G., Martirosyan A., Slavik L., Ulehlova J., Dihel M., Papajik T., Kriegova E. 17β-Estradiol Promotes Proinflammatory and Procoagulatory Phenotype of Innate Immune Cells in the Presence of Antiphospholipid Antibodies // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8. Is. 6. P. 162. DOI: 10.3390/biomedicines8060162.
17. Robinson D.P., Hall O.J., Nilles T.L., Bream J.H., Klein S.L. 17beta-estradiol protects females against influenza by recruiting neutrophils and increasing virus-specific CD8 T cell responses in the lungs // *J. Virol.* 2014. Vol. 88. Is.9. P. 4711–20. DOI: 10.1128/JVI.02081-13.
18. Molnar I., Bohaty I., Somogyine-Vari E. High prevalence of increased interleukin-17A serum levels in postmenopausal estrogen deficiency // *Menopause*. 2014. Vol. 21. Is.7. P. 749–52. DOI: 10.1097/GME.0000000000000125.

19. Adurthi S., Kumar M.M., Vinodkumar H.S., Mukherjee G., Krishnamurthy H., Acharya K.K., Bafna U.D., Uma D.K., Abhishekh B., Krishna S., Parchure A., Alka M., Jayshree R.S. Oestrogen receptor-alpha binds the FOXP3 promoter and modulates regulatory T-cell function in human cervical cancer // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Is. 1. P. 17289. DOI: 10.1038/s41598-017-17102-w.
20. Vetrano M., Wegman A., Koes B., Mehta S., King C.A. Serum IL-1RA levels increase from follicular to luteal phase of the ovarian cycle: A pilot study on human female immune responses // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. Is. 9. P. e0238520. DOI: 10.1371/journal.pone.0238520.
21. Medina D., Mehay D., Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system // *Clin. Auton. Res.* 2020. Vol. 30. Is.5. P. 393-408. DOI: 10.1007/s10286-020-00720-2.
22. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Ховряков А.В. Связь суточных колебаний содержания цитокинов с изменением ритмов артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии второй стадии // *Вестник РГМУ.* 2019. № 1. С. 71-78. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.011.
23. Siennicka A., Jastrzebska M., Smialkowska K., Oledzki S., Chelstowski K., Klysz M., Clark J., Kornacewicz-Jach Z. Gender differences in hemostatic and inflammatory factors in patients with acute coronary syndromes: a pilot study // *J. Physiol. Pharmacol.* 2018. Vol. 69. Is.1. P. 91-98. DOI:10.26402/jpp.2018.1.10.
24. Rooks C.R., Ibeanu I., Shah A., Pimple P., Murrah N., Shallenberger L., Pace T., Bremner J.D., Raggi P., Vaccarino V. Young women post-MI have higher plasma concentrations of interleukin-6 before and after stress testing // *Brain Behav Immun.* 2016. Vol. 51. P. 92-98. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.08.008.