

Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена

Н.М. Подзолкова^{✉1}, В.И. Подзолков², А.И. Тарзиманова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]podzolkova@gmail.com

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности женщин старших возрастных групп. Прогрессирование данных заболеваний у женщин тесно связано с естественными процессами угасания репродуктивной функции. Дефицит эстрогенов, возникающий в постменопаузе, способствует развитию нарушений липидного обмена: снижению уровня антиатерогенной фракции холестерина и повышению концентрации проатерогенных фракций, особенно липопротеина (а). В настоящее время имеются доказательства, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может иметь кардиопротективную эффективность при условии, что она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Проведенные рандомизированные клинические исследования доказывают высокую эффективность проводимой МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин в ранней постменопаузе. Большое значение имеет индивидуализация МГТ, т.е. выбор оптимального для конкретной женщины эстрогенного, прогестагенного компонентов, их дозы и пути введения. Наиболее значимый кардиопротективный эффект МГТ доказан для комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона. Одним из современных препаратов комбинированной МГТ можно считать препарат Фемостон[®], который позитивно влияет на показатели липидного спектра и уменьшает инсулинорезистентность.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, менопаузальная гормональная терапия, профилактика атеросклероза, 17β-эстрадиол и дидрогестерон.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190557

Lecture

Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders

Nataliya M. Podzolkova^{✉1}, Valerii I. Podzolkov², Aida I. Tarzimanova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]podzolkova@gmail.com

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in older women. The progression of these diseases in women is closely related to a natural processes of reproductive function decline. Estrogen deficiency which occurs in postmenopausal women contributes to lipid metabolism disorders: a decrease in anti-atherogenic HDL levels and an increase in levels of pro-atherogenic LDL, especially lipoprotein (a). Currently, there is evidence that menopausal hormone therapy (MHT) can have cardioprotective efficacy, provided that it begins at a time close to the onset of menopause. Randomized clinical trials proved a high efficacy of MHT for the prevention of atherosclerosis in early postmenopausal women. Individualization of MHT, i.e., selection of estrogen and progestogen components, their dose and route of administration which are optimal for a particular woman, is of great importance. The most significant cardioprotective effect of MHT has been proven for the combination of 17β-estradiol and dydrogesterone. One of modern drugs for combined MHT is Femoston[®], which exerts beneficial effect on lipid metabolism and reduces insulin resistance.

Key words: lipid metabolism disorders, menopausal hormone therapy, prevention of atherosclerosis, 17β-estradiol and dydrogesterone.

For citation: Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190557

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности женщин старших возрастных групп [1]. Прогрессирование ССЗ у женщин тесно связано с естественными процессами угасания репродуктивной функции, которые сопровождаются нарушением баланса половых гормонов, как эстрогенов и прогестерона, так и андрогенов. Особым критическим моментом для здоровья женщины является прекращение менструальной функции [2].

Современная женщина почти 1/3 жизни проводит в постменопаузе, поскольку современные демографические тенденции характеризуются прогрессивным увеличением продолжительности жизни населения. В связи с этим в развитых странах число людей старших возрастных групп достигло 1/3. По данным демографов Организации Объединенных Наций, уже в 2009 г. доля лиц в возрасте 60 лет и старше в таких регионах, как США, Япония и Западная Европа, составляла 18–30%, а в возрасте 80 лет и старше – 20–21%. При этом, по расчетам Организации Объединенных Наций, эти показатели к 2050 г. возрастут до 27–44 и

29–35% соответственно [3]. В России в 2009 г. 18% населения было в возрасте 60 лет и старше, а 16% – 80 лет и старше. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что к 2050 г. в России эти показатели достигнут 32 и 19% соответственно [3].

В развитии ССЗ в постменопаузе играют роль изменения в трех взаимосвязанных компонентах: нарушение обмена липидов, увеличение жесткости сосудистой стенки и изменения в системе гемостаза [4]. Рядом авторов высказывается мнение о большей распространенности метаболических факторов риска среди женщин [5]. Защитное влияние эстрогенов на обмен липидов состоит в следующем: снижается содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем увеличения числа печеночных рецепторов к ЛПНП и усиливается их катаболизм; уменьшается активность печеночной триглицеридлипазы, что ведет к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) из-за задержки их клиренса [4]. Появление нарушений липидного обмена у женщин в постменопаузе возникает из-за дефицита эстрогенов. По данным исследования EUROASPIRE, у женщин в постменопаузе в среднем

на 25% снижается уровень «защитной», антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП. Одновременно происходит повышение концентрации проатерогенных фракций, в том числе ЛПНП и особенно липопротеина (а) – ЛП(а) [6].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень ЛП(а) является единственным наиболее распространенным фактором риска ранней манифестации ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [7]. Можно выделить несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе его высокой атеротромбогенности. ЛП(а) оказывает патологическое воздействие на различные типы клеток, включая стимулирование экспрессии молекул адгезии и снижение барьерной функции эндотелия сосудов, стимуляцию миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, выраженный аутокринный антиангиогенный эффект, индукцию воспалительной экспрессии цитокинов в моноцитах и макрофагах [8–10]. Наличие в составе ЛП(а) окисленных фосфолипидов предполагает его участие в процессе воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана [11, 12].

Полученные результаты крупных проспективных наблюдений демонстрируют многократное увеличение риска периферического атеросклероза у женщин в постменопаузе при повышении уровня ЛП(а) [13]. В исследовании ASTRONOMER доказано, что увеличение концентрации ЛП(а) на 10 мг/дл приводит к 10% увеличению риска быстропрогрессирующего стеноза аортального клапана [14].

Помимо этого ЛП(а) активно участвует не только в обмене липидов, но и функционировании проангиогенной системы, которая также играет важнейшую роль в развитии ССЗ. Результаты обширного метаанализа, включившего данные 10 исследований (общее число пациентов – 13 541, из них 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию), свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов (ВТЭ) в 1,5 раза при концентрации ЛП(а) более 30 мг/дл [15, 16].

Изменения в системе гемостаза в условиях эстрогенного дефицита характеризуются прокоагулянтной и антифибринолитической направленностью. В постменопаузе увеличивается уровень фибриногена, VII фактора свертывания, ингибитора активатора пламиногена 1-го типа и возникают другие изменения, в комплексе означающие усиление прокоагулянтной активности крови [2]. Рост уровня фибриногена, VII фактора и ингибитора активатора пламиногена 1-го типа обуславливает увеличение числа как нефатальных, так и фатальных сердечно-сосудистых событий. Выявляемое в постменопаузе увеличение величин антитромбина III и протеина С может быть объяснено с позиций сопутствующей компенсаторной активации системы фибринолиза. Данная реакция является положительной, поскольку дефицит ингибиторов коагуляции повышает риск ВТЭ и, возможно, артериального тромбоза [4].

Накопленные данные о многочисленных кардиопротективных свойствах эстрогенов делают их привлекательными с позиций профилактики развития ССЗ у женщин в постменопаузе. В настоящее время накоплены доказательства того, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может иметь кардиопротективную эффективность при условии, что она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Этот подход к выбору тактики МГТ называют «окно возможностей» или «гипотеза выбора времени». В противоположность этому начало МГТ более чем через 10 лет после менопаузы не обладает протективным эффектом и даже может причинять вред [17].

Проведенные рандомизированные клинические исследования доказывают высокую эффективность МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин в ранней

постменопаузе. Наиболее интересны выводы исследования ELITE, согласно которым установлено достоверное замедление утолщения комплекса интима-медиа стенки сонной артерии у женщин в ранней постменопаузе, получавших 17β-эстрадиол (на 0,0078 мм в год; $p=0,008$), по сравнению с плацебо (на 0,0044 мм в год; $p>0,05$) [18]. У женщин, находящихся в постменопаузе более 10 лет, различий в динамике толщины комплекса интима-медиа на фоне МГТ и без нее выявлено не было (0,0088 и 0,0100 мм в год соответственно; $p=0,29$). Можно согласиться с выводами авторов, по мнению которых МГТ у женщин с большой продолжительностью постменопаузы не обладает вазопротективным действием и не оказывает существенного влияния на формирование атеросклероза [18].

Существует несколько возможных объяснений этому временному феномену. Согласно первому предположению, назначение МГТ в фазу периода менопаузального перехода может способствовать восстановлению оптимального функционального состояния рецепторного аппарата эстрогенов во многих органах и системах. Более позднее назначение МГТ, как показали исследования WHI и HERS, далеко не всегда приводит к восстановлению функции рецепторов эстрогенов [19, 20]. Помимо этого высказываются и другие предположения, например, допускается, что эстрогены, которые входят в состав МГТ, могут иметь протективные свойства на ранних стадиях атеросклероза и быть потенциально опасными при уже сформировавшемся атеросклеротическом поражении сосудистой стенки. Вероятно, на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки эстрогены реализуют свои благоприятные эффекты посредством улучшения липидного профиля: уменьшения ЛПНП и ЛП(а). В противоположность этому при сформировавшейся бляшке эстрогены способны индуцировать экспрессию матриксной металлопротеазы, что приводит к нестабильности фиброзной покрышки и последующему ее разрушению. Также считают, что эстрадиол оказывает протективные эффекты за счет опосредованного через рецепторы эстрадиола снижения активности воспалительного процесса, в том числе за счет регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и фактор некроза опухоли α [21].

Не менее важное значение имеет индивидуализация МГТ, т.е. выбор оптимального для конкретной женщины эстрогенного, прогестагенного компонентов, их дозы и пути введения. Наиболее значимый кардиопротективный эффект МГТ доказан для комбинированных препаратов. Показано, что применение комбинированной пероральной терапии эстрадиолом и дидрогестероном на протяжении 24 мес сопровождается значимым повышением уровня ЛПВП (+7%; 95% доверительный интервал – ДИ 1–14), снижением уровня ЛПНП (-11,8%; 95% ДИ 6,3–19) и ЛП(а) [22, 23].

В настоящее время доказаны преимущества 17β-эстрадиола перед другими существующими эстрогенными компонентами МГТ. Это касается как большей физиологичности применения 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе, так и более существенной безопасности, в первую очередь в отношении коагуляционного потенциала. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови по сравнению с трансдермальными препаратами, так как при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения [24].

Дозировка эстрогена в составе препаратов для МГТ также имеет принципиальное значение. Эстрадиол дозозависимо повышает активность матриксных металлопротеаз. В связи с этим применение эстрогена в низкой дозе может сопровождаться некоторым увеличением уровня матриксных металлопротеаз, не вызывающим сосудистое ремоделирование.

В противоположность этому высокие дозы эстрогенов приводят к гиперстимуляции высвобождения матриксных металлопротеаз, что сопровождается активным ремоделированием сосудистого русла. Стартовая доза эстрогена у женщин с атеросклеротическим поражением сосудистого русла должна быть как можно более низкой [4].

Прогестагенная составляющая комбинированных препаратов для МГТ оказывает различное, едва ли не определяющее влияние на сердечно-сосудистый риск и метаболический профиль. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон в меньшей степени влияют на развитие ССЗ в отличие от прогестенов с остаточной андрогенной активностью [25]. В исследовании ESTHER показано, что микронизированный прогестерон и производные прегнана (дидрогестерон) не влияют на риск развития ВТЭ (относительный риск – ОР 0,7, 95% ДИ 0,3–1,9; и ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3 соответственно), что делает их применение более оправданным с позиции безопасности по сравнению с производными непрегнанового ряда, для которых показано 4-кратное повышение риска развития ВТЭ (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) [26].

Одним из наиболее современных препаратов комбинированной МГТ, содержащих микронизированный 17β-эстрадиол и дидрогестерон, можно считать Фемостон®. Препарат представлен в широком спектре дозировок: две циклические формы – Фемостон® 1 и Фемостон® 2 (разница в содержании 17β-эстрадиола – 1 или 2 мг) и две монофазные формы – Фемостон® конти и Фемостон® мини. Это позволяет применять препарат в зависимости от выраженности симптомов климакса и периода менопаузы практически у любой пациентки и так долго, как этого требует ее самочувствие.

Дидрогестерон по действию схож с натуральным прогестероном. Его синтезируют из натурального растительного сырья, подвергая микронизации и ультрафиолетовому трехмерному воздействию, но достигаемые небольшие отличия химической структуры способствуют повышению его биодоступности при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, а также обеспечивают отсутствие эстрогенных, андрогенных, анаболических и минералокортикоидных свойств, т.е. более высокую селективность. Дидрогестерон и его основной метаболит 20-дигидродидрогестерон обладают мощным антиэстрогенным действием на эндометрий, снижая его пролиферативную активность. При одновременном применении с 17β-эстрадиолом характеристики дидрогестерона не меняются. В свою очередь прием дидрогестерона не оказывает существенного влияния на фармакокинетику 17β-эстрадиола и его основных метаболитов [27].

Одним из наиболее значимых кардиопротективных эффектов препарата Фемостон® является его позитивное влияние на показатели липидного спектра. В исследовании I. Godsland и соавт. показано, что назначение пероральной терапии Фемостоном способствовало снижению уровня ЛПНП, ЛП(а) и триглицеридов, а также повышению уровня ЛПВП. Авторы показали, что применение длительной комбинированной МГТ приводит к уменьшению инсулинорезистентности и способствует достоверному снижению уровня глюкозы натощак у пациенток с метаболическим синдромом [28].

На фоне терапии Фемостоном восстанавливается до нормальных значений число неактивных тромбоцитов и уменьшается число активированных форм [29]. Соответственно, уменьшаются число тромбоцитов, вовлеченных в агрегат, число малых и особенно средних и больших агрегатов. Очень важным моментом с точки зрения привлекательности Фемостона для пациенток является тот факт, что на фоне терапии указанным препаратом в течение 1 года происходит снижение массы тела, нормализация индекса массы тела, уменьшение индекса атерогенности крови [27].

Результаты многоцентровых исследований показывают, что для получения максимального эффекта с точки зрения положительного влияния на ССЗ продолжительность МГТ должна быть не менее 5 лет [30]. Существенным прорывом в МГТ стало появление монофазного ультранизкодозированного препарата Фемостон® мини, который является средством выбора для длительного лечения женщин, находящихся в постменопаузе более 3 лет. Этот препарат представляет собой оптимальную комбинацию практически натуральных ингредиентов и полностью соответствует принципам, на которых основана современная МГТ. Фемостон® мини содержит 0,5 мг микронизированного 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона. Это позволяет применять его и у женщин в постменопаузе более 3 лет в качестве стартовой дозировки при наличии симптомов климакса и как продолжение терапии Фемостоном конти через 3–5 лет после начала монофазной терапии. Сбалансированное соотношение эстрогена и гестагена обеспечивает высокий уровень безопасности в отношении риска развития кровотечений и дисплазии эндометрия [30].

Представленные четыре формы Фемостона позволили разработать современный алгоритм выбора режима МГТ. В перименопаузе при умеренном дефиците половых гормонов и для профилактики постменопаузального остеопороза назначают Фемостон® 1/10 (низкодозированный циклический режим МГТ), это может быть стартовой дозировкой в перименопаузе. При сохранении симптомов перименопаузальных нарушений (нейровегетативных, психоэмоциональных, метаболических) в течение 3 мес дозировку увеличивают – применяют циклический режим МГТ с использованием препарата Фемостон® 2/10 продолжительностью от 2 до 5 лет в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе гиперпластических процессов матки. Фемостон® 2/10 может также применяться как стартовая терапия для пациенток с хирургической и ранней менопаузой с последующим переходом на Фемостон® 1/10 через 1 год лечения для снижения эстрогенной нагрузки. В дальнейшем в постменопаузе для предупреждения урогенитальной атрофии и постменопаузального остеопороза, а также если менопаузальные нарушения стали беспокоить пациентку только в постменопаузе (и при ультразвуковом контроле М-эхо не более 4–5 мм), применяют низкодозированный режим МГТ с использованием препаратов Фемостон® 1/5 конти и Фемостон® мини.

Заключение

Таким образом, нарушения липидного обмена являются одним из наиболее значимых факторов риска ССЗ у женщин в постменопаузе. Назначение МГТ в ранней постменопаузе, выбор оптимального режима дозирования и пути введения препарата для каждой пациентки позволяют не только позитивно влиять на показатели липидного обмена, но и снизить риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation* 2013; 127 (11): 1254–63, e1–29.
2. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2019; 18 (3): 94–106.

- [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Menopauzal'naia gormonal'naia terapiia i serdechno-sosudistaia profilaktika: zhelaemoe ili deistvitel'noe? Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2019; 18 (3): 94–106 (in Russian).]
- Мировые демографические прогнозы. Обзор 2006 года. Резюме. Организация Объединенных Наций. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/Russian.pdf> 26.02.2015. World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in developing regions, especially Africa, says UN. http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Press_Release.pdf 26.02.2015
 - [Mirovye demograficheskie prognozy. Obzor 2006 goda. Reziyume. Organizatsiia Ob'edinennykh Natsii. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/Russian.pdf> 26.02.2015. World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in developing regions, especially Africa, says UN. http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Press_Release.pdf 26.02.2015 (in Russian).]
 - Menopause: diagnosis and management. NICE guideline 2015. [nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23)
 - Baber RJ, Panay N, Fenton A; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
 - De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2016; 209: 284–90.
 - Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 78–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006
 - Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system. *PLoS One* 2013; 8 (1): e52287. DOI: 10.1371/journal.pone.0052287
 - Van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* 2016; 134: 611–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838
 - Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res* 2015; 56 (12): 2273–85. DOI: 10.1194/jlr.M060210
 - Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation* 2015; 132: 677–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757
 - Capoulade R, Chan KL, Yeang C et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1236–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
 - Forbang NI, Criqui MH, Allison MA et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2016; 63 (2): 453–8. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.08.114
 - Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR et al. Lipoprotein(a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 2018; 276: 10–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001
 - Dentali F, Gessi V, Marcucci R et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43 (6): 614–0. DOI: 10.1055/s-0036-1598002
 - Гиперлипипропротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиологический журн.* 2019; 24 (5): 101–8. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>
 - [Giperlipoproteidemiia(a) kak opasnoe geneticheskii obuslovlennoe narushenie lipidnogo obmena i faktor riska aterotromboza i serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2019; 24 (5): 101–8. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108> (in Russian).]
 - Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med* 2015; 77 (3): 267–78. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000163
 - Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
 - Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
 - Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
 - Hodis HN, Collins P, Mock WJ et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 12: 217–28. DOI: 10.3109/13697137.2012.656401
 - Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 708–17.
 - Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76 (1): 13–24. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)01829-5
 - Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
 - Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause* 2017; 24: 589–95. DOI: 10.1097/GME.0000000000000847
 - Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
 - Willy Hanggi et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obs Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
 - Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV et al. Effects of low and high dose oestradiol and hydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004; 60 (5): 541–9.
 - Canonico M et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (2): 340–5.
 - The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Подзolkova Nataliya Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Подзolkov Valeriy Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: podzolkov@list.ru

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tarzimanova@mail.ru

Nataliya M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Valerii I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: podzolkov@list.ru

Aida I. Tarzimanova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tarzimanova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019