

Влияние альтернативного варианта заместительной гормональной терапии на кардиальные проявления при метаболически здоровом ожирении и гипоестрогенемии

М.М. Хабибулина

Уральский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 620107, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Хабибулина Марина Минихановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ. Тел.: +7 (912) 244-33-55. E-mail: m.xabibulina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3240-1357

РЕЗЮМЕ

Введение: актуальным является изучение влияния натуральной негормональной биологически активной добавки к пище (БАД к пище) «Фемо-клим» (ООО Парафарм, Россия) (как «условно альтернативного» варианта заместительной гормональной терапии (ЗГТ)) на состояние сердечно-сосудистой системы, включая частоту и тяжесть безболевого ишемии миокарда (ББИМ), у женщин с метаболически здоровым ожирением (МЗО) и дефицитом эстрадиола, в том числе в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ).

Цель исследования: установить частоту и тяжесть ББИМ у женщин ПРВ с МЗО с АГ 1 ст. при различном уровне эстрадиола и оценить влияния «Фемо-клим» на частоту, тяжесть эпизодов ББИМ.

Материал и методы. Обследованы 78 женщин в возрасте $39,13 \pm 2,97$ года с МЗО в ПРВ (возраст 35–44 лет при сохранности физиологического менструального цикла) с гипоестрогенемией (основная группа) и 68 женщин в возрасте $40,45 \pm 2,84$ года с нормальным уровнем эстрадиола и отсутствием хронических заболеваний, оказывающих негативное влияние на внутрисердечную и системную гемодинамику (группа контроля).

Результаты. Установлено наличие ББИМ у 23,4% женщин в ПРВ с МЗО и дефицитом эстрадиола. Частота и тяжесть эпизодов ББИМ находились в прямой связи с уровнем эстрадиола. Использование в течение двух месяцев альтернативного классической ЗГТ препарата – БАДа «Фемо-клим» сопровождалось уменьшением частоты и тяжести ББИМ: снижением числа суточных эпизодов, суммарной их продолжительности и глубины смещения ST.

Заключение. Сделан вывод о целесообразности лечебно-профилактического назначения данного препарата женщинам с гипоестрогенемией в ПРВ с эпизодами ББИМ.

Ключевые слова: кардиалгия, безболевая ишемия миокарда (ББИМ), эстрогенодефицит, метаболически здоровое ожирение (МЗО), поздний репродуктивный возраст (ПРВ), «Фемо-клим».

Для цитирования: Хабибулина М.М. Влияние альтернативного варианта заместительной гормональной терапии на кардиальные проявления при метаболически здоровом ожирении и гипоестрогенемии. Фармация, 2022; 71 (4): 46–51. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-04-07>

THE EFFECT OF AN ALTERNATIVE VARIANT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON CARDIAC MANIFESTATIONS IN METABOLICALLY HEALTHY OBESITY AND HYPOESTROGENEMIA.

M.M. Khabibulina

Ural State Medical University, 3 Repinastr, Yekaterinburg, 620107, Russian Federation

Khabibulina Marina Minikhanovna – PhD, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: +7 (912) 244-33-55. E-mail: m.xabibulina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3240-1357

SUMMARY

Introduction. It is relevant to study the effect of a natural, non-hormonal biologically active food supplement (dietary supplement) "Femo-klim" (LLC Parafarm, Russia) (as a "conditionally alternative" variant of hormone replacement therapy (HRT)) on the state of the cardiovascular system, including the frequency and severity of pain-free myocardial ischemia (BBIM), in women with metabolically healthy obesity (MZO) and estradiol deficiency, including in late reproductive age (PRV).

Objective: to establish the frequency and severity of BBIM in women with PREV and MZO with 1 art. AG at different levels of estradiol and to evaluate the effects of "Femo-klim" on the frequency and severity of episodes of BBIM.

Material and methods. 78 women aged 39.13 ± 2.97 years with MZO in PRV (age 35–44 years with preservation of the physiological menstrual cycle) with hypoestrogenemia (main group) and 68 women aged 40.45 ± 2.84 years with normal estradiol levels and the absence of chronic diseases that have a negative impact on intracardiac and systemic hemodynamics (control group) were examined.

Results. The presence of BBIM was found in 23.4% of women in PRV with MZO and estradiol deficiency. The frequency and severity of BBIM episodes were directly related to the level of estradiol. The use of "Femo-klim", an alternative to classical HRT, for two months was accompanied by a decrease in the frequency and severity of BBIM: a decrease in the number of daily episodes, their total duration and the depth of ST displacement.

Conclusion. The expediency of the therapeutic and prophylactic administration of this drug to women with hypoestrogenemia in PRV with episodes of BBIM is relevant.

Key words: cardialgia, painless myocardial ischemia (BBIM), estrogen deficiency, metabolically healthy obesity (MZO), late reproductive age (PRV), "Femo-klim".

For reference: Khabibulina M.M. The effect of an alternative variant of hormone replacement therapy on cardiac manifestations in metabolically healthy obesity and hypoestrogenemia. *Farmatsiya*, 2022; 71 (4): 46–51. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-04-07>

Введение

За последние десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире возросла на 27,5%. В России распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а ожирения – 24,1%. Результаты исследований свидетельствуют, что ожирению не всегда сопутствуют кардиометаболические расстройства, в связи с чем в 1982 году E. Sims [1, 2] было введено понятие «метаболически здоровое» ожирение (МЗО)¹. Этот термин используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска [3, 4]. Вместе с тем, обращает внимание отсутствие единого стандарта определения МЗО [2] и использование в настоящее время около 30 различных его дефиниций [5]. Это может быть связано как с полигенностью наследования, так и с вариабельностью фенотипа МЗО – от 7% в разных странах [6].

Согласно программе BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union, 2013), к «метаболически здоровым» отнесены пациенты с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), не имеющие ни одного проявления метаболического синдрома (МС) по критериям Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEPATPIII), или с наличием у них не более 1 из 6 факторов кардиометаболического риска – повышения уровня артериального давления, триглицеридов, гликемии натощак, С-реактивного белка, снижения липопротеинов высокой плотности и чувствительности рецепторов к инсулину [7].

¹Термин «метаболически здоровое ожирение» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска.

У женщин сердечно-сосудистые заболевания развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у мужчин, как полагают, благодаря протективному влиянию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [8–10]. При снижении их уровня это влияние теряется, что приводит к резкому повышению развития сердечно-сосудистой патологии и различных ее осложнений, нередко носящих фатальный характер [11, 12].

В работах последних лет отмечен ежегодный рост сердечно-сосудистой смертности среди молодых женщин в возрасте 35–45 лет в среднем на 1,3% [13]. Известно также, что дефицит эстрогенов имеет место у 53,4% женщин в ПРВ, сопровождаясь в 22,6% случаев эпизодами ББИМ [14–20] – общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Представляющееся логичным использование у женщин с гипоестрогенемией ЗГТ с лечебной и/или профилактической целью, что, к сожалению, ограничивается противоречивостью мнений о позитивности ее назначения [21–31].

Фитоэстрогены – это группа природных нестероидных растительных соединений, которые благодаря своему строению, сходному с эстрадиолом, могут вызывать эстрогенный эффект. Доказано, что фитоэстрогены, попадая в организм активно включаются в обменные процессы, являются мощными антиоксидантами [32–34]. Терапия фитоэстрогенами является безопасной и эффективной, особенно если она начата своевременно и с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она повышает качество жизни у женщин с менопаузальными симптомами [34–36]. «Фемо-клим» (натуральное негормональное средство), в его составе: β -аланин (170 мг), глицин (90 мг), гомогенат трутневый (100 мг), трава клеве-

ра красного (25 мг), корень солодки (25 мг), листья шалфея (25 мг), пиридоксина гидрохлорид (0,2 мг). Растительные компоненты представляют собой порошки из цельных растений, накапливающих значительные количества фитоэстрогенов, которые имеют сходную структуру с 17β-эстрадиолом (основным женским половым гормоном).

Актуальным является изучение влияния натуральной негормональной биологически активной добавки к пище (БАД к пище) «Фемо-клим» (ООО Парафарм, Россия) (как «условно альтернативного» варианта ЗГТ) на состояние сердечно-сосудистой системы, включая частоту и тяжесть ББИМ, у женщин с МЗО и дефицитом эстрадиола [37], в том числе в ПРВ [11, 12].

Цель исследования: установление частоты и тяжести ББИМ у женщин ПРВ с МЗО с АГ 1 ст. при различном уровне эстрадиола и оценка влияния БАД к пище «Фемо-клим» на частоту, тяжесть эпизодов ББИМ.

Задачи исследования:

- Установить частоту встречаемости и тяжести ББИМ у женщин ПРВ с МЗО АГ 1 ст. при различном уровне эстрадиола.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток с метаболически здоровым ожирением в позднем репродуктивном возрасте

Table 1

General characteristics of patients with metabolically healthy obesity in late reproductive age

Клинико-лабораторная характеристика	Группы обследованных		
	с нормальным уровнем эстрадиола (n=68)	со снижением уровня эстрадиола (n=78)	P ₁₋₂
Возраст, годы	40,45±2,84	39,13±,97	>0,05
Индекс массы, кг/м ²	32,31±0,8	33,72±1,2	>0,05
Длительность заболевания, годы	5,1±2,1	5,3±1,8	>0,05
Эстрадиол, пкг/мл	0,57±0,07	0,25±0,07	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	7,2±1,65	17,36±1,89	<0,001
САД ср., ммрт.ст.	151,8±6,8	153,3±5,5	>0,05
ДАД ср., ммрт.ст.	94,8±4,6	95,4±3,4	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,19±0,4	1,32±0,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,0±0,20	5,2±0,14	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,5	3,0±0,4	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,55±0,4	1,51±0,4	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,7±0,3	>0,05

- Оценить влияние «альтернативного» варианта ЗГТ (негормонального натурального БАДа Фемо-клим) на тяжесть проявлений ББИМ у женщин при МЗО с гипоестрогемией в ПРВ.

Материал и методы

В исследовании участвовали 78 женщин в возрасте 39,13±2,97 года с метаболически здоровым ожирением (МЗО) с АГ 1 степени в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) с гипоестрогемией (*основная группа*) и 68 женщин в возрасте 40,45±2,84 года с нормальным уровнем эстрадиола и отсутствием хронических заболеваний, оказывающих негативное влияние на внутрисердечную и системную гемодинамику (группа контроля).

Методы включали:

- а) общеклинические – сбор и анализ кардиологических жалоб, использование опросников «Питание», «Физическая активность», «Холестерин» и «Гипертония» (РАНО, 2002), а также критериев диагностики позднего репродуктивного возраста (ПРВ) [11];
- б) лабораторные – общий и биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе CobasMira фирмы Hoffman-LaRoche (Швейцария) с помощью наборов фирмы Human (Германия); для подтверждения абсолютного дефицита эстрадиола в фолликулиновую фазу менструального цикла проведено трехкратное определение уровня эстрадиола и ФСГ иммунохемилюминесцентным методом на аппарате IMMULITE 2000 ANALIZER фирмы Siemens (США);
- в) инструментальные – ХМ ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Кардиотехника 4000» – ИНКАРТ, Санкт-Петербург);

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ MatLab, Statistika 6.0.

Результаты и обсуждение

Клинические и лабораторные параметры обследованных женщин с МЗО в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) представлены в табл. 1.

Таким образом, обследованные пациентки были сопоставимы по всем показателям, кроме уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Холтеровским мониторингом ЭКГ установлено наличие эпизодов ББИМ у 22,6% женщин с МЗО в ПРВ, причем только при наличии у них дефицита эстрадиола (табл. 2).

Признаками кардиалгии считались боли в области сердца и левой половине грудной клетки, отличающиеся по своей характеристике от стенокардии напряжения и покоя. Абсолютными разграничительными признаками со стенокардическим характером болевого синдрома служили реакция на нагрузку, купирование боли остановкой и(или) приемом нитроглицерина и результаты КТ коронарных артерий и наличие ББИМ.

Динамика параметров ББИМ под влиянием одинаковой для всех пациенток двухкомпонентной антигипертензивной терапии (группа 1) и при дополнении ее альтернативным ЗГТ БАДом «Фемо-клим», который назначался врачом-гинекологом при наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний, по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение двух месяцев (группа 2 «Антигипертензивная терапия + Фемо-клим») представлена в табл. 3.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении частоты и тяжести проявлений ББИМ у женщин ПРВ с дефицитом эстрадиола под влиянием «альтернативного» ЗГТ – БАДа «Фемо-клим» (снижение числа суточных эпизодов с 53,4±5,9 до 16,2±5,3; суммарной их продолжительности с 59,4±9,9 до 24,7±4,2 мин; глубины смещения ST с 2,8±0,4 до 1,3±0,2 мм), что согласуется с мнением ряда исследователей о кардиопротективной роли заместительной терапии [23, 28, 30, 31] и указывает на целесообразность назначения женщинам с МЗО, эпизодами ББИМ и дефицитом эстрадиола в ПРВ БАДа «Фемо-клим», как альтернативы классической ЗГТ.

Таблица 2

Частота кардиалгии и безболевого ишемии миокарда у женщин с метаболически здоровым ожирением АГ 1-й степени в позднем репродуктивном возрасте в зависимости от уровня эстрадиола

Table 2

The frequency of cardialgia and pain-free myocardial ischemia in women with metabolic obesity of 1 art. in late reproductive age, depending on the level of estradiol

Характер болевого синдрома	1-я группа с нормоэстрогенемией	2-я группа с гипоэстрогенемией	P ₁₋₂
Сердечно-болевого синдром в ПРВ с характеристикой кардиалгии (n=79)	32	47	>0,05
В том числе эпизоды ББИМ	0 (0%)	11 (23,4%)	<0,001

Таблица 3

Динамика проявлений безболевого ишемии миокарда у женщин позднем репродуктивном возрасте с метаболически здоровым ожирением АГ 1-й степени и дефицитом эстрадиола под влиянием антигипертензивной терапии и ее комбинации с БАДом «Фемо-клим»

Table 3

Dynamics of manifestations of pain-free myocardial ischemia in women of late reproductive age with metabolically healthy obesity of 1st grade and estradiol deficiency under the influence of antihypertensive therapy and its combination with dietary supplement "Femo-klim"

Параметры ББИМ	1-я группа (антигипертензивная терапия)		2-я группа (антигипертензивная терапия + «Фемо-клим»)	
	до лечения (n=11)	после лечения (n=6)	до лечения (n=11)	после лечения (n=3)
Общее количество эпизодов ББИМ, абс.	54,4±6,7	31,9±5,2*	53,4±5,9	16,2±5,3***
Суммарная продолжительность эпизодов ББИМ, мин.	56,0±7,7	38,4±5,6*	59,4±9,9	24,7±4,2**
Глубина смещения ST, мм.	2,7±0,3	1,8±0,3	2,8±0,4	1,3±0,2**

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.
Note. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Заключение

Дефицит эстрадиола у женщин с МЗО с АГ 1-й степени в ПРВ является фактором, способствующим развитию ББИМ. Назначение женщинам с МЗО и дефицитом эстрадиола в ПРВ альтернативного ЗГТ БАДа «Фемо-клим» способствует снижению частоты и тяжести проявлений ББИМ.

*Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest*

Литература/References

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардио-васкулярная терапия и профилактика. 2010; 11 (1): 5–10. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: contribution of diseases of the circulatory system. *Kardio-vaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2010; 11 (1): 5–10 DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10 (in Russian)].
2. Sims E.A.H. Characterization of the syndromes of obesity. In: Brodoff B.N., Bleicher S.J., editors. *Diabetes Mellitus and Obesity*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982; 219–26.
3. Rey-Lopez J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M., Tess B.H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *ObesRev*. 2014; 15 (10): 781–90. DOI: 10.1111/obr.12198.
4. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климатерический синдром: современное состояние вопроса. Вятский медицинский вестник. 2017; 1 (53): 7–15 [Dvoryansky S.A., Yemelyanova D.I., Yagovkina N. V. Menopausal syndrome: current status. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2017; 1 (53): 7–15 (in Russian)].
5. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клинической медицины. 2015; 13 (21): 75–86. [Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2015; 13 (21): 75–86 DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86 (in Russian)].
6. Robertson L.L., Aneni E.C., Maziak W. et al. The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health*. 2014; 14: 14. DOI: 10.1186/1471-2458-14-14.
7. Biobank Standardisation and Harmonisation for Research Excellence in the European Union From 2010-12-01 to 2015-11-30, project 261433. Цит. По Романцова Т.И.
8. Глезер М.Г. Стабильная стенокардия: пособие для врачей общей практики. Изд. 2-е, доп. испр. 2012; 125. [Glezer M.G. *Stable angina: a manual for general practitioners*. Ed. 2nd, add. Andispr. 2012; 125 (in Russian)].
9. Шимановский Н.Л. Комплексное влияние женских половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему: польза и риск. *Международный медицинский журнал*. 2007; 3: 51–5. [Shimanovsky N.L. The complex effect of female sex steroid hormones on the cardiovascular system: benefits and risks. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2007; 3: 51–5 (in Russian)].
10. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климатерического синдрома (индивидуализация терапии). *Медицина климактерия*. 2006; 217–4. [Smetnik V.P., Ilyina L.M. Correction of menopausal syndrome (individualization of therapy). *Medicina klimakterija* 2006; 217–4 (in Russian)].
11. Хабибулина М.М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклиматерических периодах. *Руководство для врачей*, 2014; 143. [Khabibulina M.M. Cardiovascular risk in estrogen deficiency in preclimacteric periods. *Rukovodstvo dlja vrachej*. 2014; 143 (in Russian)].
12. Сметник В.П. Лечение климатерических расстройств. *Медицинский совет*. 2007; 4: 38–43. [Smetnik V.P. Treatment of menopausal disorders. *Medicinskij sovet*. 2007; 4: 38–43. (in Russian)].
13. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health*. 2011; 32 (5): 22. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101211.
14. Dmitriev A.N., Khabibulina M.M. The psychovegetative status and episodes the without a pain myocardium ischemia of the myocardium at Metadologically healthy adiposity at women in the of menopausal transition period. *Norwegian J. of development of the International Science*. 2018; 20 (1): 35–41.
15. Хабибулина М.М. Сравнительная характеристика особенностей сердечно-болевого синдрома и безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы в зависимости от суточного ритма артериального давления. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 4 (3): 55–60. [Khabibulina M.M. Comparative characteristics of the features of cardio-pain syndrome and pain-free myocardial ischemia in women with arterial hypertension during premenopause, depending on the circadian rhythm of blood pressure. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2011; 4 (3): 55–60 (in Russian)].
16. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период и период пременопаузы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 2 (2): 75–8. [Khabibulina M.M. Structural and geometric changes of the left heart, systolic and diastolic functions in women with arterial hypertension in the late fertile period and premenopause. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2009; 2 (2): 75–8 (in Russian)].
17. Иоселиани Д.Г., Ковалева Е.Е. Поражение венечных артерий и клиническое течение ИБС у женщин репродуктивного возраста. *Актуальные вопросы кардиологии*. 2006; 3: 391–410. [Ioseliani D. G., Kovaleva E.E. Coronary artery disease and the clinical course of coronary artery disease in women of reproductive age. *Aktual'nye voprosy kardiologii*. 2006; 3: 391–410 (in Russian)].
18. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Безболевая ишемия миокарда у молодых женщин с кардиалгией, дисгормональной коморбидностью (сердечной и внесердечной). *Врач*. 2021; 32 (3): 61–5. [Khabibulina M.M., Shamilov M.D. Painless myocardial ischemia in young women with cardialgia, dysgomonosis and different comorbidity (cardiac and extra-cardiac). *Vrach*. 2021; 32 (3): 61–5. (in Russian)].
19. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Безболевая ишемия миокарда у женщин с артериальной гипертензией с гипоэстрогенией в позднем фертильном возрасте с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением. *Интерактивная наука*. 2017; 12: 81–3. [Khabibulina M.M., Dmitriev A.N., Fedorova N.N. Painless myocardial ischemia in women with arterial hypertension with hypoestrogenism in late fertile age with "metabolically healthy" visceral obesity. *Interaktivnaja nauka*. 2017; 12: 81–3 DOI: 10.21661/r-117894 (in Russian)].
20. Хабибулина М.М. Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (2): 24–8. [Khabibulina M.M. Structural and geometric changes of the left ventricle, endothelium-

dependent vasodilation of peripheral arteries, antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and hormone replacement therapy in premenopausal women with hypertension. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2011; 10 (2): 24–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-2-24-28 (in Russian)].

21. Хабибулина М.М. Безболевая ишемия миокарда и гормональная контрацепция (при метаболическом синдроме у молодых женщин). *Врач*. 2019; 30 (8): 58–60. [Khabibulina M.M. Silent myocardial ischemia and hormonal contraception in young women with metabolic syndrome. *Vrach*. 2019; 30 (8): 58–60. DOI: 10.29296/25877305-2019-08-13 (in Russian)].

22. Christgau S., Tanko L.B., Cloos P.A. et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). *Menopause*. 2004; 11 (5): 508–18. DOI: 10.1097/01.wcb.0000121484.18437.98.

23. Иловайская И.А., Войташевский К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015; 5 (28): 80–6. [Ilovaiskaya I.A., Wojtaszewski K.V. Menopausal hormone therapy: occasionsetpericula. *StatusPraesens. Gynaecologia. Midwifery. Besplodnyj brak*. 2015; 5 (28): 80–6 (in Russian)].

24. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н. Способ оптимизации лечения женщин кардиотропной терапией и заместительной гормональной терапией при эстрогенодефиците с артериальной гипертензией в позднем репродуктивном периоде. Патент на изобретение RU 2648470 C2, 26.03.2018. Заявка № 2016107890 от 03.03.2016. [Habibulina M.M., Dmitriev A.N. A method for optimizing the treatment of women with cardiotropic therapy and hormone replacement therapy for estrogen deficiency with arterial hypertension in the late reproductive period. Invention Patent. RU 2648470 C2, 26.03.2018. Application No. 2016107890 dated 03.03.2016 (in Russian)].

25. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (протокол лечения), 2015. [Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women of mature age: Clinical guidelines (treatment protocol). 2015 (in Russian)].

26. Хабибулина М.М. Терапия у женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде. *Врач*. 2016; 4: 45–9. [Khabibulina M.M. Therapy in women with arterial hypertension and estrogen deficiency in the late fertile period, *Vrach*. 2016; 4: 45–9 (in Russian)].

27. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J. Women's Health*. 2016; 15 (1): 35–44. DOI: 10.1089/jwh.2006.15.35.

28. Хабибулина М.М. Пременопауза: влияние терапии диуретиком и ЗГТ на качество жизни при артериальной гипертензии. *Врач*. 2012; 7: 69–71. [Khabibulina M.M. Premenopause: the effect of diuretic and HRT therapy on the quality of life in hypertension. *Vrach*. 2012; 7: 69–71 (in Russian)].

29. Hsia J., Langer R.D., Manson J.E., et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *ArchIntern Med*. 2006; 166 (3): 357–65. DOI: 10.1001/archinte.166.3.357.

30. Хабибулина М.М. Оценка влияния длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом на морфофункциональные показатели левого желудочка, дисфункцию эндотелия периферических артерий, безболевою ишемию миокарда у женщин с гипертонической болезнью в период менопаузы. *Кардиология*. 2010; 50 (1):

16–21. [Khabibulina M.M. Evaluation of the effect of long-term therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morphofunctional parameters of the left ventricle, peripheral artery endothelial dysfunction, painless myocardial ischemia in women with hypertension during premenopause. *Kardiologija*. 2010; 50 (1): 16–21 (in Russian)].

31. Board of the International Menopause Society, Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H., Schneider H.P., Gambacciani M., Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007; 10: 195–6. DOI: 10.1080/13697130701361657.

32. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2013; 7 (3): 26–9. [Ovsyannikova T.V., Makarov I.A., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal therapies in perimenopausal women. *Akusherstvo, ginekologija, reprodukcija*. 2013; 7 (3): 26–9 (in Russian)].

33. Петрова Е., Калистратов В., Полуобяринов П., Струков В., Прохоров М., Елистратов Д. Применяемый при климаксе препарат Фемо-Клим – лучшее негормональное решение гормональных проблем. *Врач*. 2019; 30 (1): 46–9. [Petrova E., Kalistratov V., Poluboyarinov P., Strukov V., Prokhorov M., Elistratov D. Ususest in menopause Articulismedicamento-Klimestoptimusnouita-hormonal solutio ad hormonal quaestiones. *Vrach*. 2019; 30 (1): 46–9. DOI:10.29296/25877305-2019-01-08 (in Russian)].

34. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведкабоем. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015; 2 (25): 51–8. [Radzinskij V.E., Dobrecova T.A. Menopause as a mechanism off emaleaging. *Phytoestrogens – reconnaissance in battle. StatusPraesens. Ginekologija. Akusherstvo. Besplodnyj brak*. 2015; 2 (25): 51–8 (in Russian)].

35. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015; 4 (27): 77–82. [Radzinsky V.E., Dobretsov, T.A., Ryzhova T.E. The biological role of the menopausal transition and the therapeutic possibilities of phytoestrogens. *StatusPraesens. Ginekologija. Akusherstvo. Besplodnyj brak*. 2015; 4 (27): 77–82 (in Russian)].

36. Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; 17: 12–5. [Tatarova N.A., Linde V.A., Zhidkova E.V., Sokhadze H.S. Non-hormonal correction of climacteric disorders in peri- and postmenopause. *Jeftektivnaja farmakoterapija v akusherstve i ginekologii*. 2009; 17: 12–5 (in Russian)].

37. Хабибулина М.М. Гемодинамические показатели у женщин с гипоэстрогемией при метаболически здоровом ожирении. *Врач*. 2018; 29 (1): 34–7. [Khabibulina M.M. Hemodynamic parameters in women with hypoestrogenemia with metabolically healthy obesity. *Vrach*. 2018; 29 (1): 34–7. DOI:10.29296/25877305-2018-01-09 (in Russian)].

Поступила 25 мая 2022 г.

Received 25 May 2022

Принята к публикации 6 июня 2022 г.

Accepted 6 June 2022