

# Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд

И.А.Иловайская✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского».

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

✉irena.ilov@yandex.ru

Эстрогены оказывают многофакторное протективное влияние на различные компоненты сердечно-сосудистой системы, и постменопауза у женщин ассоциирована с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Прием менопаузальной гормональной терапии способствует снижению риска кардиоваскулярных событий, но предполагаемая польза существенно перевешивает риски в тех случаях, когда женщины начинают лечение не позже чем в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы. Исследования показали, что комбинация эстрадиола и дроспиренона является эффективной и безопасной с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Антиандрогенный эффект дроспиренона оказывает дополнительные метаболические эффекты, которые могут быть предпочтительными у определенных групп пациенток в постменопаузе.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, дроспиренон.

**Для цитирования:** Иловайская И.А. Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд. Гинекология. 2018; 20 (4): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.40-43

## Review

## Menopausal hormone treatments and risk of cardiovascular diseases: modern view

I.A.Ilovayskaya✉

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉irena.ilov@yandex.ru

### Abstract

Estrogens have a multifactorial protective effect on various components of the cardiovascular system, and postmenopause in women is associated with an increased incidence of cardiovascular disease. Admission of menopausal hormone therapy helps to reduce the risk of cardiovascular events, but the perceived benefit far outweighs the risks in cases where women begin treatment no later than at the age of 60 or 10 years after menopause. Studies have shown that the combination of estradiol and drospirenone is effective and safe in terms of preventing cardiovascular diseases. The antiandrogenic effect of drospirenone has additional metabolic effects that may be preferable in certain groups of postmenopausal patients.

**Key words:** cardiovascular diseases, postmenopause, menopausal hormone therapy, drospirenone.

**For citation:** Ilovayskaya I.A. Menopausal hormone treatments and risk of cardiovascular diseases: modern view. Gynecology. 2018; 20 (4): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.40-43

### Введение

Менопауза – это последняя менструация в жизни женщины, обусловленная функцией ее собственной репродуктивной системы [1–3]. Это событие знаменует собой прекращение работы репродуктивной системы, которое сопровождается изменением концентраций как гипоталамо-гипофизарных гормонов, так и периферических половых стероидов. Период гормональной перестройки начинается за 3–6 лет до менопаузы и продолжается еще 8–10 лет после нее [4, 5]. Это время критических перемен для самочувствия женщины, так как эстрогены обладают многими протективными свойствами в отношении разнообразных органов и систем, среди которых не только урогенитальный тракт, но и опорно-двигательный аппарат, кожные покровы и соединительная ткань, центральная, вегетативная нервная и сердечно-сосудистая система. Так как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности женщин в возрасте 55 лет и старше [6, 7], влияние менопаузы на эту систему представляется особенно интересным.

Биологические свойства эстрогенов, позволяющие снижать кардиоваскулярные риски, включают влияние на тонус периферических сосудов и обмен липидов (см. таблицу).

В условиях гипоестрогенемии инициируется повышение атерогенных свойств крови за счет изменений липидного

спектра крови, увеличение резистентности периферических сосудов, снижается ударный и минутный объемы, а также амплитуда пульсации подкожных артериол, что клинически проявляется ростом частоты ССЗ [8–10].

Эстрогены контролируют массу жировой ткани в организме и ее распределение, а также влияют на адипоциты, предотвращая ожирение. Даже при сравнимом индексе массы тела содержание общей жировой ткани и висцерального жира больше у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками того же возраста, не прекратившими менструировать [11, 12]. В ранней постменопаузе на 60% повышается риск формирования метаболического синдрома, следствием которого также является повышение кардиоваскулярных рисков [13].

Понимание патогенетических механизмов действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему позволяет объяснить многочисленные данные о том, что постменопауза без применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) ассоциирована с повышением частоты ССЗ. И, наоборот, логично объяснить многочисленные данные о снижении частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий на фоне применения МГТ.

### Общие подходы к назначению МГТ и оптимальное время старта

Как и у любого вида лечения, у МГТ есть свои показания и противопоказания, оптимальное время назначения, а

Протективные кардиоваскулярные эффекты эстрогенов	
Влияние на тонус периферических сосудов	Влияние на обмен липидов
Подавление активности ферментов превращения ангиотензина I в ангиотензин II Снижение секреции эндотелина-1 и снижение чувствительности к нему Повышение уровня оксида азота	Повышение клиренса липопротеинов низкой плотности Снижение активности окисления липопротеинов высокой плотности Ускорение процесса превращения холестерина в желчные кислоты Подавление активности печеночной липазы, участвующей в синтезе атерогенных фракций крови

также особенности выбора препаратов для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Главными показаниями для назначения МГТ с современных позиций являются [1, 2]:

- вазомоторные и психоэмоциональные нарушения;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием (включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти);
- ранняя и преждевременная менопауза;
- овариэктомия (особенно билатеральная).

Хотелось бы подчеркнуть, что, по данным ряда исследований, тяжесть вазомоторных климактерических симптомов прямо коррелировала с риском ССЗ, а также инсульта, инфаркта и общей смертности [14–17]. Поэтому климактерический синдром среднетяжелого или тяжелого течения можно рассматривать как предиктор повышения кардиоваскулярного риска.

Противопоказания для назначения МГТ включают [1, 2]:

- кровотечения из половых путей неясного генеза (в настоящее время);
- рак эндометрия (в настоящее время);
- рак молочной железы (в том числе и в анамнезе);
- острый гепатит, опухоли печени (в настоящее время);
- острый тромбоз глубоких вен или острую тромбоэмболию (в настоящее время);
- аллергию к компонентам МГТ;
- кожную порфирию;
- менингиому (для гестагенов).

МГТ является наиболее эффективным средством для купирования менопаузальных вазомоторных симптомов, лечения и профилактики постменопаузального остеопороза, поддержания физиологического состояния урогенитального тракта, поддержания активного функционального состояния центральной нервной системы, однако предполагаемая польза МГТ существенно перевешивает риски для женщин с симптомами менопаузы, начавшими прием МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [1–3].

Последние данные и пересмотр предыдущих исследований показали, что потенциальное благотворное влияние МГТ на сердечно-сосудистую систему гораздо больше, а риски значительно меньше в тех случаях, когда прием МГТ инициируется уже в первые годы после менопаузы [1–3, 18–20]. В ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования у женщин, начавших прием МГТ в ранней постменопаузе и продолжавших его в течение 10 лет, отмечалось значимое снижение риска общей смертности, сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без какого-либо повышения риска онкологических заболеваний (включая рак молочной железы), венозной тромбоэмболии и инсульта [18]. В течение 6 лет наблюдения после прекращения МГТ сохранялись более низкая частота общей смертности и важных сердечно-сосудистых событий по сравнению с женщинами, никогда не применявшими МГТ [18].

На фоне МГТ замедляется развитие атеросклероза и артериальной гипертензии, снижается частота формирования других факторов кардиоваскулярных заболеваний, таких как менопаузальный метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, а также снижается риск развития деменции (в том числе за счет улучшения кровоснабжения головного мозга) [18–21]. Но, если в условиях длительной (более 8–10 лет) гипоестрогемии эти процессы уже запущены и патологические симптомокомплексы сформированы, МГТ

не обеспечит их обратное развитие. Более того, при позднем старте МГТ, т.е. в возрасте после 60 лет, в период более 10 лет после менопаузы, отмечается повышение частоты сердечно-сосудистых событий и риска деменции на фоне лечения [19, 20]. Таким образом, возраст пациентки и время, прошедшее после менопаузы, – ключевые факторы для оптимального назначения МГТ, что задокументировано в российских и международных клинических рекомендациях [1–3].

### Выбор вида МГТ с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности

Следующим значительным моментом является выбор компонентов МГТ, это имеет важное значение для минимизации побочных эффектов [1, 2]. С приемом некоторых видов МГТ ассоциировано повышение коагуляционных свойств крови, что может приводить к повышению частоты венозных и артериальных тромбозов [22–24]. Сравнивая различные виды пероральных эстрогенов, используемых в качестве компонентов МГТ – конъюгированные конские эстрогены (ККЭ) и 17β-эстрадиол, можно сделать вывод о предпочтении последнего [23, 24]. У женщин в пременопаузе 17β-эстрадиол считается главным метаболически активным эстрогеном, и поэтому логично предположить, что его использование будет наиболее физиологично для женского организма. Пероральный прием 17β-эстрадиола сопровождается некоторым увеличением коагуляционного потенциала крови [22], что в отсутствие дополнительных факторов риска (ожирения, курения, генетической предрасположенности и т.д.) обычно не сопровождается клинически значимыми событиями. При приеме ККЭ более выражено повышение протромботических свойств крови по сравнению с приемом эстрадиола [23, 24]. Клинически это проявляется более высоким риском венозного тромбоза и, возможно, инфаркта миокарда по сравнению с использованием 17β-эстрадиола [24]. Исторически сложилось так, что ККЭ появились первыми во врачебном арсенале, однако при доступности 17β-эстрадиола, безусловно, ККЭ отходят на второй план.

Прогестагенный компонент также может влиять на систему гемостаза, усиливая или минимизируя риски МГТ. В исследовании ESTHER было показано, что микронизированный прогестерон и производные прегнана характеризуются отсутствием влияния на систему гемостаза, что делает их применение более безопасным по сравнению с производными нор-прегнанового ряда [22]. В этом исследовании не был отмечен гестагенный препарат дроспиренон, который является производным спиронолактона [25]. Однако по данным крупного европейского контролируемого проспективного неинтервенционного исследования с активным наблюдением EURAS-HRT с участием более 30 тыс. женщин на фоне использования МГТ с дроспиреноном (препарата Анжелик®) отмечалось существенное снижение частоты артериальных тромбозов и отсутствие повышения частоты венозных тромбозов по сравнению с другими видами МГТ, включенными в исследование [26]. Частота серьезных неблагоприятных событий была статистически значимо ниже на фоне применения МГТ дроспиреноном по сравнению с другими видами МГТ даже после коррекции по возрасту, индексу массы тела, семейному анамнезу венозных и артериальных тромбозов, региону, статусу пользователя, диабету, курению, гипертензии, что свидетельствует в пользу отсутствия клинически значимого эффекта на систему гемостаза [26]. Дроспиренон также обладает положительным влиянием на эндотелиальную функцию у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе [27].

У дроспиренона есть ряд дополнительных свойств, которые могут усиливать его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Как уже было сказано, он является производным спиронолактона и также оказывает антиальдостероновое (антиминералокортикоидное) действие [25, 28]. Блокада минералокортикоидных рецепторов препятствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, благодаря чему на фоне применения эстрадиола и дроспиренона отмечается снижение систолического и диастолического артериального давления [26]. Пациенткам, получавшим Анжелик®, реже требовалась антигипертензивная терапия по сравнению с пациентками, получавшими другую непрерывную комбинированную МГТ [26, 31]. Кроме того, минералокортикоидные рецепторы присутствуют на клетках жировой ткани разной степени дифференцировки и контролируют превращение преадипоцита в адипоцит [29, 30]. На фоне применения МГТ с дроспиреноном наблюдается статистически значимое снижение массы тела с уменьшением количества висцерального жира, и в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании было продемонстрировано, что этот эффект прямо коррелирует с дозировкой дроспиренона при одинаковой дозе эстрадиола [31].

Еще одним свойством дроспиренона является антиандрогенный эффект. Андрогены, как и эстрогены, обладают многочисленными благоприятными эффектами на женский организм. Сейчас в мировом научном сообществе активно обсуждается вопрос поддержания оптимального баланса андрогенов в период пери- и постменопаузы. С возрастом физиологические уровни овариальных и надпочечниковых андрогенов снижаются [32, 34–37]. В то же время более высокие уровни андрогенов и низкие концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), ассоциированы с повышением инсулинорезистентности и более высокой частотой нарушений жирового и углеводного обмена, ускорением развития атеросклероза и неблагоприятными изменениями факторов сердечно-сосудистых заболеваний [38–42]. Согласно результатам исследования Women's Health Study (WHS), у не принимающих МГТ женщин в постменопаузе с уровнем ГСПГ в нижней четверти значений относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний составил 2,25 (95% доверительный интервал, 1,03–4,91) после коррективы по возрасту, курению, использованию аспирина, семейному анамнезу инфарктов миокарда и физической активности [38]. Есть данные продольных исследований, что выраженность метаболических нарушений обратно коррелирует с концентрацией ГСПГ и не зависит от содержания эндогенных эстрогенов и/или андрогенов [42]. Но, с другой стороны, прием пероральных эстрогенов и гестагенов повышает уровень ГСПГ, поэтому прямо или опосредованно прием МГТ влияет на эти параметры.

Биохимические/гормональные критерии или оптимальные референсные значения для показателей тестостерона, ГСПГ и дегидроэпиандростерона-сульфата в постменопаузе не разработаны, клинические маркеры андрогенной недостаточности достаточно неспецифичны. Поэтому решение о необходимости антиандрогенного эффекта в составе МГТ для конкретной пациентки принимается эмпирически. Назначение комбинации эстрадиола и дроспиренона не показано женщинам с уже имеющейся гипоандрогемией, к этой группе относятся пациентки с овариэктомией в анамнезе (особенно билатеральной), первичной надпочечниковой недостаточностью, гипопитуитаризмом [44–46]. Напротив, у пациенток с гиперандрогемией в репродуктивном периоде повышение уровня тестостерона и низкие уровни ГСПГ сохраняются в пери- и постменопаузе [47, 48]. Наличие гестагена с антиандрогенным эффектом существенно расширяет возможности МГТ, в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников, идиопатической гиперандрогемией.

## Заключение

Эстрогены оказывают непосредственное и опосредованное влияние на различные компоненты сердечно-сосуди-

стой системы через геномные и негеномные эффекты. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе сопровождается липидными нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, ускорением процессов атеросклероза, что клинически проявляется увеличением частоты ССЗ. Назначение МГТ в пери- и постменопаузе положительно влияет на многие звенья патогенеза ССЗ, однако предполагаемая польза существенно перевешивает риски в тех случаях, когда женщины начинают прием МГТ максимально близко к моменту прекращения менструаций; но не позже чем в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы. Исследования показали, что комбинация эстрадиола и дроспиренона демонстрирует благоприятный с точки зрения профилактики ССЗ профиль эффективности и безопасности. Антиандрогенный эффект дроспиренона оказывает дополнительные метаболические эффекты, которые могут быть предпочтительными у определенных групп пациенток в постменопаузе.

## Литература/References

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте (клинические рекомендации Минздрава России), 2015. / *Menopauzalnaya hormonoterapiya i sobranie zdorovya zhenshin v zrelom vozraste (klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii)*, 2015. [in Russian]
2. 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.
3. Santen RJ, Alred DC, Ardoin SP et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7 Suppl. 1): s1–s66. DOI: 10.1210/nc.2009-2509
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15 (2): 105–14. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012; 97 (4): 843–51. DOI: 10.1016/j.fertstert.2012.01.128
6. Yoon PW, Bastian B, Anderson RN et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Potentially preventable deaths from the five leading causes of death – United States, 2008–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 (17): 369–74.
7. Кваша ЕА, Харьковская ТЛ, Юмагузин ВВ. Смертность от внешних причин в России за полвека. Демографическое обозрение. 2014; 1 (4): 68–95. / *Kvasha EA, Harkova TL, Yumaguzin VV. Smertnost ot vnesnih prichin v Rossii za polveka. Demograficheskoe obozrenie*. 2014; 1 (4): 68–95. [in Russian]
8. Nicholson CJ, Sweeney M, Robson SC, Taggart MJ. Estrogenic vascular effects are diminished by chronological aging. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 12153. DOI: 10.1038/s41598-017-12153-5
9. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Kbalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab* 2010; 11 (8): 693–714.
10. Иловайская ИА. Кардиоваскулярные аспекты действия половых гормонов и их клиническое значение в постменопаузе. *Гинекология*. 2012; 14 (4): 68–71. / *Ilovayskaya IA. Kardiovaskulyarnye aspekty dejstviya polovyh hormonov i ib klinicheskoe znachenie v postmenopauze*. *Gynecology*. 2012; 14 (4): 68–71. [in Russian]
11. Abdunour J, Doucet E, Brochu M et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012; 19 (7): 760–7.
12. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P et al. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15 (5): 419–29. DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
13. Cho GJ, Lee JH, Park HT et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15 (3): 524–9.
14. Cagnacci A, Cannolella M, Palma F et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric* 2012; 15 (2): 157–62.
15. Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18 (6): 603–10.

16. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18 (2): 146–51.
17. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric* 2011; 14 (5): 535–6. DOI: 10.3109/13697137.2011.599058
18. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012; 345: 6409.
19. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015; 22 (4): 391–401. DOI: 10.1097/GME.0000000000000343
20. Hodis HN, Mack WJ. The "window of opportunity": the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res* 2011; 1379: 244–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.10.076
21. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389 (1–2): 7–12. DOI: 10.1016/j.mce.2014.01.020
22. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115 (7): 840–5.
23. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (1): 25–31.
24. Blondon M, van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (6): 879–86. DOI: 10.1111/jth.12560
25. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 48–51. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.003
26. 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
27. De Franciscis P, Mainini G, Labriola D et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40 (2): 233–5.
28. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 171–80.
29. Caprio M, Zennaro MC, Fève B et al. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with the mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11 (3): 258–64. DOI: 10.1080/13697130802162608
30. Ronconi V, Turchi F, Appolloni G et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor and the metabolic syndrome: role of the mineralocorticoid receptor antagonists. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10 (2): 238–46.
31. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–27.
32. Bell RJ, Davison SL, Papalia MA et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause* 2007; 14 (4): 630–8.
33. Kim C, Harlow SD, Zheng H et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health* 2017; 3. DOI: 10.1186/s40695-017-0028-4
34. Simon JA, Davis SR, Altbef SE et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018; 1–13. DOI: 10.1080/13697137.2018.1482647
35. Wäblin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT et al. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women: 2016 ISSM Female Sexual Dysfunction Prize. *J Sex Med* 2017; 14 (3): 366–79. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.12.237
36. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev* 2016; 4 (2): 103–20. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.009
37. Jiménez MC, Sun Q, Schürks M et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women. *Stroke* 2013; 44 (7): 1784–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000485
38. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688–93.
39. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Panoulis C et al. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005; 50 (4): 321–30.
40. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 2006; 55: 1473–80.
41. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA et al. SWAN Investigators. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242–9.
42. Brand JS, van der Schoouw YT. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int J Impot Res* 2010; 22 (2): 91–104. DOI: 10.1038/ijir.2009.64
43. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77 (4): 541–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04301.x
44. Janse F, Tanabatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (4): 405–19. DOI: 10.1093/humupd/dms013
45. Zang H, Davis SR. Androgen replacement therapy in androgen-deficient women with hypopituitarism. *Drugs* 2008; 68 (15): 2085–93.
46. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3489–510. DOI: 10.1210/jc.2014-2260
47. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dablgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 2178–85. DOI: 10.1210/jc.2010-2959
48. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 623–31. DOI: 10.1210/jc.2010-0130

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»; доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: irenailov@yandex.ru