ПОЛИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ: СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?

В.И. Подзолков¹, Т.И. Никитина², А.Е. Брагина^{1*}, Н.М. Подзолкова²

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская Медицинская Академия Последипломного Образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность?

В.И. Подзолков¹, Т.И. Никитина², А.Е. Брагина^{1*}, Н.М. Подзолкова²

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская Медицинская Академия Последипломного Образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Цель. Изучить динамику метаболических нарушений у пациенток, перенесших гистерэктомию (ГЭ) с сохранением яичников.

Материал и методы. Обследованы 104 женщины (средний возраст $44 \pm 2,1$), перенесших ГЭ с сохранением яичников. В зависимости от давности операции (1 год, 3 года и 5 лет назад) женщины были распределены на три подгруппы. Контрольную группу составили 25 пациенток в возрасте $43 \pm 1,6$ лет. Проведена оценка уровня артериального давления (АД) и индекса массы тела. Лабораторные исследования включали анализ липидного спектра сыворотки крови, уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе.

Результаты. С увеличением давности ГЭ зарегистрировано достоверное увеличение индекса массы тела, систолического и диастолического АД, уровней базального и стимулированного С-пептида и ИРИ, а также общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. При проведении корреляционного анализа обнаружены достоверные положительные связи этих параметров с давностью ГЭ.

Заключение. Продemonстрировано нарастание полиметаболических нарушений по мере увеличения давности ГЭ, позволившее выделить этапы развития постгистерэктомического метаболического синдрома.

Ключевые слова: постгистерэктомический синдром, метаболический синдром.

РФК 2011;7(3):294–299

Polymetabolic disorders after hysterectomy: a chance or a rule?

V.I. Podzolkov¹, T.I. Nikitina², A.E. Bragina^{1*}, N.M. Podzolkova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian Medical Academy of Post-Diploma Education, Moscow, Russia

Aim. To study the dynamic of metabolic disorders in patients after hysterectomy with intact ovaries.

Material and methods. 104 women (aged 44.0 ± 2.1) after hysterectomy with intact ovaries were examined. All patients were split into three subgroups according to time after hysterectomy (1, 3, and 5 years). 25 women (aged 43.0 ± 1.6) with normal menstrual function were included into the control group. Blood pressure (BP) levels and body mass index were measured. Serum lipids profile, plasma levels of immune-reactive insulin (IRI) and C-peptide were investigated in fasting condition and after oral glucose tolerance test.

Results. Increase in time after hysterectomy was associated with significant elevation of body mass index, systolic and diastolic BP, basal and stimulated IRI and C-peptide levels, as well as serum levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. These parameters had significant positive correlations with time after hysterectomy.

Conclusion. Polymetabolic disorders were more prominent in patients with longer time after hysterectomy. These findings can be basis for definition of post-hysterectomy metabolic syndrome stages.

Key words: post-hysterectomy syndrome, metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):294–299

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna.bragina@mail.ru

В последние годы отмечается рост числа гинекологических заболеваний, требующих радикального оперативного вмешательства в молодом возрасте. Хирургическое удаление матки, даже с сохранением яичниковой ткани, зачастую сопровождается появлением нейро-вегетативных и обменно-эндокринных нарушений. Помимо этого, существенно увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза,

атеросклероза [1–6]. Ряд авторов объясняют неблагоприятные отдаленные последствия гистерэктомии (ГЭ) интраоперационной перевязкой яичниковых ветвей маточных артерий, что уменьшает кровоснабжение яичников, приводя к снижению стероидогенеза и формированию гипоестрогении [2, 7, 8]. В соответствии с современными представлениями, дефицит эстрогенов играет существенную роль в возникновении метаболических нарушений, в частности абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [9, 10]. Дебют или усугубление метаболических нарушений, совпадающее по времени с угасанием овариальной функции, позволило С. Spencer и соавт. в 1997 г. выдвинуть концепцию менопаузального метаболического синдрома (МС) [11].

Цель исследования – изучить динамику метаболических нарушений у пациенток, перенесших ГЭ.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина Татьяна Ивановна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАПО

Брагина Анна Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Подзолкова Наталья Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО

Материал и методы

Обследованы 104 женщины (средний возраст $44 \pm 2,1$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением яичников по поводу миомы матки в сочетании с аденомиозом. Критериями включения в исследование были возраст 35-48 лет, ГЭ в анамнезе, давность оперативного вмешательства 1-5 лет, наличие «синдрома хирургической менопаузы», отсутствие антигипертензивной терапии в течение последних 4 нед, отсутствие в анамнезе и заместительной гормональной терапии.

Критерии исключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, сахарный диабет 1 типа, заболевания щитовидной железы, протекающие с ее дисфункцией, печеночная и почечная недостаточность, бронхиальная астма, тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, мигрень с аурой, эпилепсия.

В зависимости от давности ГЭ все пациентки были распределены в три подгруппы: первую составили женщины, перенесшие оперативное лечение 1 год назад ($n=26$), 2-я и 3-я группы — по 39 женщин с давностью операции 3 г. и 5 лет, соответственно. Средний возраст женщин в подгруппах на начало обследования составил $44,5 \pm 1,6$; $45,4 \pm 1,3$ и $44,6 \pm 1,8$ лет, соответственно.

Контрольную группу составили 25 пациенток в возрасте $43 \pm 1,6$ лет с сохраненной менструальной функцией, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу миомы матки небольших размеров или миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Проведен ретроспективный анализ архивного материала для оценки дооперационного состояния: уровня артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ) — с последующим вызовом пациенток для клинического обследования, в ходе которого проводилось измерение офисного АД, окружности талии, массы тела (МТ) и роста с последующим расчетом ИМТ. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение обследования. Степень тяжести климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), изучение тонуса вегетативной нервной системы проводили посредством опросника А.М. Вейна и соавт. [12]. Лабораторное исследование включало исследование липидного спектра крови, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 11.0. Данные представлены в виде средних величин (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних показате-

телей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна-Уитни, при проведении множественных сравнений — критерий Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 . Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходя из результатов ретроспективного анализа архивного материала, обследованные подгруппы достоверно не различались по основным демографическим и антропометрическим характеристикам, состоянию менструальной и репродуктивной функции.

Нейро-вегетативные (сердцебиение, кардиалгии, повышенная потливость, приливы, головная боль) и психоэмоциональные компоненты менопаузального синдрома манифестируют в первые месяцы после ГЭ и достигают своего пика к концу первого года. Психоэмоциональные нарушения были наиболее вариабельны и проявлялись повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением памяти и сна, эмоциональной неустойчивостью, депрессией. У большинства обследованных перечисленные симптомы имели слабую и среднюю степени выраженности, причем интенсивность их снижалась по мере увеличения продолжительности послеоперационного периода (рис. 1). Так, если в первых двух подгруппах величина ММИ была в первую очередь обусловлена нейро-вегетативными и психоэмоциональными проявлениями, то в 3 подгруппе тяжесть менопаузальных нарушений определяли метаболические изменения. Результаты обследования по опроснику А.М. Вейна (1991) подтвердили формирование в послеоперационном периоде синдрома вегетативной дистонии (СВД) у 84 (66,7%) женщин.

Метаболические нарушения проявлялись нарастанием МТ, уровня АД, изменениями липидного и углеводного обмена.

В течение первых 12 мес после хирургического вмешательства 54 (57,9%) обследованных отметили прибавку МТ. Во всех трех подгруппах после ГЭ зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение ИМТ (табл. 1). Корреляционный анализ выявил прямую связь между ИМТ и давностью ГЭ ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$). Достоверной динамики ИМТ в группе контроля выявлено не было.

Зарегистрирована аналогичная динамика АД. К третьему году после ГЭ отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение систолического АД (САД), а к пятому — как САД, так и диастолического АД (ДАД) (табл. 1). При этом в третьей подгруппе среднее значение САД превыси-

Рис. 1. Распространенность климактерических проявлений в подгруппах женщин, перенесших гистерэктомию

ло уровень, принятый для диагностики АД (140 мм рт.ст.). Уровни САД и ДАД находились в прямой корреляционной зависимости от давности ГЭ ($rs=0,42$) и ($rs=0,34$), соответственно ($p<0,05$).

Исследование липидного обмена выявило высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех трех подгруппах женщин после ГЭ (табл. 2), который превышал как референтные значения, так и результаты, полученные в контрольной группе. Уровень общего холестерина (ОХС) во всех трех подгруппах оказался достоверно выше, чем в контрольной. Обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень ОХ в третьей подгруппе по сравнению с первой, а также ХС ЛПНП в третьей подгруппе по сравнению с первой и второй подгруппами (табл. 2).

Проведение корреляционного анализа показало, что

уровни ХС ЛПНП, ОХС и триглицеридов (ТГ) находятся в прямой зависимости от длительности послеоперационного периода ($rs=0,52$, $rs=0,38$ и $rs=0,32$; $p<0,05$).

Проведение корреляционного анализа показало, что значения ХС ЛПНП, ОХС и ТГ находятся в прямой зависимости от длительности послеоперационного периода: $rs=0,52$; $rs=0,38$ и $rs=0,32$, соответственно ($p<0,05$) (рис. 2).

В подгруппах 2 и 3 частота выявления сахарного диабета 2 типа увеличилась в 4 раза с 1,6% до операции и до 7,1% после ГЭ. Несмотря на то, что во всех трех группах уровень базального С-пептида находился в пределах нормальных значений, отмечались достоверные межгрупповые различия этого показателя с наиболее

Таблица 1. Динамика показателей ИМТ, САД и ДАД

Параметр	Подгруппа 1 (N=26)		Подгруппа 2 (N=39)		Подгруппа 3 (N=39)		Контроль (N=25)
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	
ИМТ, г/м ²	27,1±1,9	28,5±1,6*	27,1±1,5	29,4±1,6*	26,9±1,3	29,6±1,4*	27,3±1,7
САД, мм рт.ст.	130,4±4,9	136±6,3	130,5±3,3	137,7±5,6*	130±3,9	140±6,8*	130,1±2,7
ДАД, мм рт.ст.	84,4±2,8	86,2±3,3	84,9±2,5	87,2±2,9	84,6±2,6	89,1±4,4*	84,1±1,8

ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, * $p<0,05$ статистически значимые изменения при сравнении с данными до операции

Таблица 2. Показатели липидного обмена у женщин после гистерэктомии

Параметр	Подгруппа 1 (N=26)	Подгруппа 2 (N=39)	Подгруппа 3 (N=39)	Контроль (N=25)
ОХС, мг/дл	201,9±30,8*	210,3±12,3*	232,7±45,8*†§	188,8±16,5
ХС ЛПНП, мг/дл	164,7±35,2*	174,4±24,8*	219,3±28,8*†§	124,9±21,6
ХС ЛПВП, мг/дл	45,4±9,5	49,1±4,6	47,9±10,8	45,3±6,7
ТГ, мг/дл	113,3±13,4	116,3±9,1	117,6±6,7	109,5±26,5

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, * - $p<0,05$ при сравнении с группой контроля; † - $p<0,001$ при сравнении с группой 1; § - $p<0,05$ при сравнении с группой 2

Рис.2. Прямая связь уровня ХС ЛПНП с давностью гистерэктомии

Рис.3. Прямая связь уровня С-пептида после ПТТГ от давности гистерэктомии

высоким значением в третьей подгруппе ($p < 0,01$) (табл. 3). При этом концентрация базального С-пептида в подгруппе 3 была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Содержание ИРИ натощак также было в пределах референтных значений в 1 и 2 подгруппах, в то время как в 3 подгруппе этот показатель был достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Исследование углеводного обмена после проведения ПТТГ показало, что уровень ИРИ во всех трех подгруппах превышал нормальные значения и достоверно отличался от этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрация С-пептида после ПТТГ в первых двух подгруппах не выходила за границы нормы и не отличалась от результатов, полученных в контрольной группе. В третьей подгруппе отмечено значительное превышение нормального уровня стимулированного С-пептида (различия достоверны в сравнении с группой контроля). Выявлена прямая связь ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$) между уровнем С-пептида после проведения ПТТГ и временем, прошедшим с момента операции (рис. 3). Таким образом, после ГЭ независимо от сохранения яичников наблюдаются изменения углеводного обмена, наиболее выраженные

через 5 лет после операции, которые проявляются гиперинсулинемией после ПТТГ.

Обсуждение

Последствия удаления матки и их причины активно обсуждаются в литературе на протяжении многих лет. По мнению ряда авторов, гормональные и метаболические нарушения, развивающиеся после ГЭ, обусловлены пересечением собственной связки яичника и нарушением анастомоза между яичниковой маточной артерией, в результате чего нарушается кровоснабжение гонад. И, как следствие, у части женщин репродуктивного возраста, имеющих преимущественное кровоснабжение яичников из ветвей маточной артерии, после ГЭ без придатков может развиваться симптоматика, схожая с климактерическим синдромом, вследствие снижения овариальной функции [2, 7, 8]. Помимо возникающей при подобных операциях дисфункции яичников, сходной с процессами при естественной менопаузе, в литературе имеются данные о собственной эндокринной функции матки и ее влиянии на содержание различных биологически активных веществ [13]. Так, высказывается предположение о секреции маткой простагландинов, которые оказывают вазопротективное и антиатерогенное действие [7]. Результаты исследований функции яичников у женщин после ГЭ с сохранением придатков и после абляции эндометрия показали сопоставимое снижение кровотока и уровня эстрадиола в обеих группах, что, вероятно, свидетельствует о роли функционирующего эндометрия как рецепторного органа, участвующего в сложных нейроэндокринных взаимодействиях в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-щитовидная железа [13, 14]

С помощью опросника у пациенток, перенесших ГЭ, выявлен СВД. Сходные данные были получены у женщин перименопаузального возраста с эссенциальной

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у женщин после гистерэктомии

	Группа 1 (N=26)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=39)	Контроль (N=25)	Норма
ИРИ базальный, мкЕд/мл	11,8±3,5	12,3±3,7	13,1±3,9*	10,1±3,5	<12,5
ИРИ после ПТТГ, мкЕд/мл	20,5±6,3*	24,9±3,7*†	26,5±3,4*†	17,3±3,5	<28
С-пептид базальный, нг/мл	1,4±0,7	1,8±0,2	2,4±0,4*§	1,8±0,4	<2,4
С-пептид после ПТТГ, нг/мл	2±0,8	2,2±0,5	7,2±1,7*§	2,2±0,4	<2,9

ИРИ – инсулореактивный инсулин, ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе, * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; † - $p < 0,001$ по сравнению с группой 1; § - $p < 0,001$ при сравнении с группами 1 и 2

АГ [15]. Возможно, причиной подобных нарушений является изменение функционального состояния адренергических и серотонинергических рецепторов, нарушение обмена нейромедиаторов в центральной нервной системе и нарушение баланса функционального состояния центров вегетативной регуляции [9]. В литературе имеются данные о том, что нарушения центральной вегетативной регуляции и гормональные сдвиги в рамках постгистерэктомического синдрома не только играют существенную роль в формировании нейро-вегетативных и психоэмоциональных нарушений, но и сопряжены с появлением симптоматической кардиальной патологии. Так, в ряде работ была отмечена связь гиперфункции гипофиза с манифестацией атеросклероза и развитием типичной картины стенокардии у женщин после ГЭ с сохранением яичников [5,6,13].

Несмотря на различие возможных патогенетических механизмов развития «синдрома хирургической менопаузы» неоспорим сам факт его возникновения после ГЭ даже с сохранением яичников. Полученные результаты показали, что в отдаленном после операции периоде у женщин, перенесших ГЭ даже с сохранением яичников, появляются симптомы «хирургической менопаузы». Это свидетельствует о том, что сохранение яичников не может в полной мере обеспечить защитную роль в отношении появления нейро-вегетативных, психо-эмоциональных и метаболических нарушений, последние из которых постепенно прогрессируют после операции, приводя к формированию МС. Первые проявления «синдрома хирургической менопаузы» отмечены с 9-го мес после оперативного вмешательства. Следует особо выделить высокую распространенность АГ у пациенток, перенесших ГЭ. По данным литературы, этот показатель среди женщин 35-44 лет не превышает 15-18%. В противоположность этому наши данные свидетельствуют о том, что после ГЭ этот показатель достигает 46,7%.

В нашей работе продемонстрировано нарастание метаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ, что подтверждается наличием как различий межгрупповых показателей, так и корреляционных связей с давностью оперативного вмешательства. При этом наиболее выраженные отклонения от референсных и контрольных показателей были зафиксированы у женщин с наибольшей давностью ГЭ. На ранних этапах развития постгистерэктомического синдрома у пациенток в основном встречается либо одно, либо ком-

Рис. 4. Этапы формирования метаболического синдрома после гистерэктомии

бинация двух-трех метаболических нарушений, по мере увеличения продолжительности периода хирургической менопаузы формируется истинный МС. Полученные нами данные позволили выделить этапы развития постгистерэктомического МС (рис. 4).

Результаты данного исследования показали, что сохранение яичников не может в полной мере обеспечить профилактику развития «синдрома хирургической менопаузы» после проведения ГЭ. Начиная с первого года после операции у женщин развивается симптомокомплекс нейро-вегетативных, психо-эмоциональных, а в последующем и метаболических нарушений с формированием МС.

Заключение

Принимая во внимание высокую распространенность ГЭ, на долю которой в России приходится до 38% всех полостных хирургических вмешательств, ее следует рассматривать как значимый фактор риска развития МС. Это требует проведения активного динамического обследования пациенток с момента оперативного вмешательства и осуществления мероприятий по первичной профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Dobrokhotova Yu.E. Livial as a means of rehabilitation after a hysterectomy. *Consilium medicum* 2003; 5(2): 62-66. Russian (Доброхотова Ю.Э. Ливиял как средство реабилитации после гистерэктомии. *Consilium medicum* 2003; 5(2): 62-66).
2. Kapelyushnik N.L., Volodin S.K. Circulatory changes in extraorganic vessels ovaries after hysterectomy without a uterus. *Kazanskii meditsinskiy zhurnal* 1989;2: 109-111. Russian (Капелюшник Н.Л., Володин С.К. Циркуляторные изменения в экстраорганных сосудах яичников после удаления матки без придатков. *Казанский медицинский журнал* 1989;2: 109-111).
3. Korotkikh I.N., Savel'eva N.V., Ussama Ben Monsef Borzhi. Analysis of women's health after a shut-down of ovarian reproductive and perimenopausal period. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh: zhurnal prakticheskoy i teoreticheskoy biologii i meditsiny* 2006; 5(4):849-852. Russian (Коротких И.Н., Савельева Н.В., Уссама Бен Монсеф Боржи. Анализ здоровья женщин после выключения яичников в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоритической биологии и медицины 2006; 5(4):849-852).
4. Dobrokhotova Yu.E. Ovarian function after hysterectomy at a young age. *Klimakteriy i postmenopauza* 1999;3:5-9. Russian (Доброхотова Ю.Э. Функция яичников после гистерэктомии в молодом возрасте. *Климактерий и постменопауза* 1999;3:5-9).
5. Shutemova E.A., Borunova T.I., Maksimenko L.P. On the peculiarities of the metabolic syndrome in terms of the relationship of its parts. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* 1999; 4(1-2): 53-55. Russian (Шутимова Е.А., Борунова Т.И., Максименко Л.П. К вопросу об особенностях формирования метаболического синдрома с точки зрения взаимосвязи его составных частей. *Вестник Ивановской медицинской академии* 1999; 4(1-2): 53-55).
6. Brussaard H.E., Geversen Leuven L.A., Frolich M. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:843-849.
7. Makarov O.V., Dobrokhotova Yu.E., Chernyshenko T.A. Functional status of ovarian and metabolic changes in women of reproductive age after hysterectomy. *Rossiiskii meditsinskiy zhurnal* 1998; 6: 26-29. Russian (Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. *Российский медицинский журнал* 1998; 6: 26-29).
8. Makarov O.V., Dobrokhotova Yu.E., Lyubchenko N.V. Some aspects of the results of hysterectomy in women of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya* 2000; 3: 12-14. Russian (Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Любченко Н.В. Некоторые аспекты результатов гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология* 2000; 3: 12-14).
9. Podzolkov V.I., Podzolkova N.M., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V. Hypertension in the peri- and postmenopausal women. Q: Smetnik VP, editor. *Medicine of the climacteric*. Moskva: Littera; 2003. S. 462-75. Russian (Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе. В: Сметник В.П., редактор. *Медицина климактерия*. Москва: Литтерра; 2003. С. 462-75).
10. Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V. Hormonal continuum of women's health: the evolution of cardiovascular risk from menarche to menopause. *Serdtshe* 2004; 6(18):276-9. Russian (Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце* 2004; 6(18):276-9).
11. Spenser A.P. Hormone Replacement therapy should be administered as secondary Prevention of coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1028-33.
12. Veyn A.M., editor. *Vegetative disorder. Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: MIA; 2003. Russian (Вейн А.М., редактор. *Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 2003).
13. Biro J.C., Eneroth P. Inhibitory effect of the uterus on plasma and pituitary FSH in rats. *J Endocrinology* 1990; 124: 183-9.
14. Cameron V.A., Autellano D.J., Evans J.J. et al. Adrenomedullin expression in rat uterus is correlated with plasma estradiol. *Am J Physiol Endocrinol Met* 2002; 282: 139-146.
15. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Panferova E.K. State of autonomic status and its relationship to humoral factors in women in perimenopause. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4: 62-7. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе. *Системные гипертензии* 2010; 4: 62-7).

Поступила 12.05.2011

Принята в печать 30.05.2011