

ное потребление антигипертензивных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2000. № 4. С. 19–21.

8. Britten N. What's a good doctor and how do you make one? // BMJ. 2002. № 325. P. 711.

9. Андреева Г. М. Социальная психология: учебник. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МГУ, 2006. 432 с.

10. Does burnout among doctors affect their involvement in patients' mental health problems? A study of videotaped consultations / D. H. de Bakker, K. van der Meer, J. M. Bensing [et al.] // BMC Family Practice. 2009. Vol. 10. № 6. P. 37–42.

### Translit

1. Patient adherence to medical treatment: a meta review/ E. Sluijs, S. van Dulmen, L. van Dijk [et al.] // BMC Health Services Research. 2007. Vol. 7. № 55. P. 1–142.

2. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva:WHO, 2003. 230 p.

3. Physician empathy: definition, components, measurements, and relationship to gender and specialty / Th. J. Nasca,

S. Mangione, M. Vergare [et al.] // Am J Psychiatry 2002. Vol. 159. P. 1563–1569.

4. Orel V. E. Fenomen «vygoraniya» v zarubezhnoj psihologii: jempiricheskie issledovanija // Zhurnal prakticheskoj psihologii i psihoanaliza. 2001. № 3. S. 5–8.

5. Rajgorodskij D. Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika: metodiki i testy: ucheb. posobie. Samara, 2001. S. 486–490.

6. Lichnostnyj oprosnik EPI (metodika G. Ajzenka) // Al'manah psihologicheskikh testov. M., 1995. S. 217–224.

7. Naumova E. A., Shvarc Ju. G. Ambulatornoe lechenie arterial'noj gipertonii: mnenija vrachej, naznacheniya i real'noe potreblenie antigipertenzivnykh preparatov // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2000. № 4. S. 19–21.

8. Britten N. What's a good doctor and how do you make one? // BMJ. 2002. № 325. P. 711.

9. Андреева Г. М. Social'naja psihologija: uchebnik. 2-e izd., dop. i pererab. M.: MГУ, 2006. 432 s.

10. Does burnout among doctors affect their involvement in patients' mental health problems? A study of videotaped consultations / D. H. de Bakker, K. van der Meer, J. M. Bensing [et al.] // BMC Family Practice. 2009. Vol. 10. № 6. R. 37–42.

УДК 616.1–008–036–092:618.173–06]–055.2 (045)

Обзор

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР)

**А. А. Таинкин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, аспирант; **Ю. И. Скворцов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук.

### FEATURES OF DAMAGE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PERIMENOPAUSAL WOMEN (REVIEW)

**A. A. Tainkin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Post-graduate, **Yu. I. Skvortsov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 29.03.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

**Таинкин А. А., Скворцов Ю. И. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 269–276.**

В обзоре рассмотрены современные патофизиологические механизмы, ведущие к развитию поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе. Наиболее значимыми из них являются гормональный дисбаланс, воспаление, психозомоциональные расстройства, а также нарушение энергетического обмена, эндотелиальная дисфункция, электролитные и вегетативные нарушения, апоптоз, прогрессирование атеросклероза, ожирение, инсулинорезистентность. Проводился поиск литературы по данной тематике в научных журналах, электронных библиотеках. Отбор материалов для составления обзора производился с учетом их клинической значимости.

**Ключевые слова:** перименопауза, сердечно-сосудистые заболевания.

**Tainkin A. A., Skvortsov Yu. I. Features of damage of cardiovascular system in perimenopausal women (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 269–276.**

Modern pathophysiological mechanisms, which lead to the damage of cardiovascular system in perimenopausal women are represented in review. The most significant of them are hormonal imbalances, inflammation, and psychomotoric disorders, as well as disturbances of energy metabolism, endothelial dysfunction, electrolyte and vegetative disorders, apoptosis, acceleration of atherosclerosis, obesity and insulin resistance. We conducted random search of the literature on the subject in scientific journals, electronic libraries. The selection of material for the review has been carried out concerning the clinical relevance.

**Key words:** perimenopause, cardiovascular diseases.

В последние годы отмечается увеличение средней продолжительности жизни женщин. Как результат улучшения уровня жизни и роста ее продолжительности, значительное число женщин примерно треть своей жизни будут проводить в менопаузе. К 2015 г. почти половина российских женщин будет

находиться в переходном возрасте [1]. Наступление менопаузы у каждой женщины сопровождается физиологическими изменениями различных систем и органов, что обусловлено угасанием и прекращением функции яичников. Одним из последствий этого процесса является развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Цель обзора:** анализ литературных данных по проблеме особенностей патофизиологических механизмов и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе.

**Ответственный автор** — Таинкин Александр Александрович  
Адрес: 412680, г. Вольск Саратовской обл., ул. Краснооктябрьская, 36, кв. 2.  
Тел.: (сот.) 89372469209  
E-mail: tainkin.alexandr03@yandex.ru

Проводился поиск литературы по данной тематике в научных журналах, электронных библиотеках. Отбор материалов для составления обзора осуществлялся с учетом их клинической значимости.

### **Ведущие механизмы развития поражения сердечно-сосудистой системы**

#### *Гормональный дисбаланс*

Гормональный фон в перименопаузе характеризуется прогрессивным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови и сопутствующим ему снижением уровня эстрадиола [2]. В настоящее время известно, что рецепторы к эстрадиолу присутствуют в эндотелии, в гладкомышечных клетках сосудов, в миокарде.

Взаимодействуя с рецепторами эндотелия, эстрадиол усиливает продукцию оксида азота, блокирует вазоконстрикцию, вызванную ацетилхолином [3]; интенсифицирует регенерацию эндотелиальных клеток; усиливает неоваскуляризацию путем повышения миграции, пролиферации и дифференциации эндотелиальных клеток сосудов.

Эстрадиол также может стимулировать продукцию фактора роста фибробластов, сосудистого фактора роста, фактора некроза опухоли  $\beta$ .

Воздействуя на рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, эстрадиол снижает их сократимость как прямо, так и опосредованно — через систему выработки NO [4].

Эстрогены обладают влиянием на проводящую систему сердца подобно антагонистам кальция (группа верапамила) [5].

Другим гормоном, участвующим в регуляции функции сердечно-сосудистой системы у женщин, является прогестерон. Он, как и эстрадиол, действует через связывание со своими рецепторами, которые существуют в двух формах: А и В, соотношение которых определяет биологические эффекты прогестерона и меняется в зависимости от уровня эстрогенов. Известно, что прогестерон способен подавлять вызванную эстрадиолом эндотелийзависимую вазодилатацию [6].

Для понимания развития патологических изменений в сердечно-сосудистой системе необходимо учитывать, что у взрослых женщин размеры камер сердца, масса левого желудочка меньше, а венечные артерии уже, чем у мужчин, что имеет значение при оценке атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Так, считается, что критическим для женщин является меньшее, чем 75%, поражение сосуда [7]. Также следует отметить более высокую частоту сокращений сердца в покое у женщин по сравнению с мужчинами.

На фоне эндокринного старения поражение сердечно-сосудистой системы женщины проявляется усугублением течения гипертонической болезни или любой предшествующей сердечно-сосудистой патологии, манифестацией ИБС [8], развитием дисгормональной кардиомиопатии. Изменения в нервной системе, сопутствующие репродуктивному старению, также могут проявляться кардиальными жалобами [9].

Важной особенностью течения ИБС у женщин является более частое поражение мелких, а не магистральных венечных артерий. При коронарографии очень часто выявляются интактные коронарные артерии [10] даже при наличии типичных ангинозных болей [11] и снижения регионального кровотока в миокарде [12].

Клинические проявления ИБС у этих женщин, по всей видимости, связаны именно с тем, что эстрогендефицитное состояние способствует прежде всего развитию дисфункции мелких сосудов и микрососудистой ишемии [13]. Установлено, что кардиальный синдром Х более характерен для женщин преимущественно в пери- и постменопаузе, чем для мужчин. Подобное состояние часто протекает на фоне системной эндотелиальной дисфункции, которая характерна также для женщин в период перименопаузы и устраняется введением экзогенных эстрогенов [11].

#### *Нарушение энергетического обмена*

Некоторые авторы связывают нарушения функции миокарда в перименопаузе с изменением метаболизма в сердечной мышце. Показано, что эстрогены имеют прямое влияние на митохондрии и способны уменьшать свободнорадикальное повреждение митохондриальной ДНК [14], таким образом сохраняя энергетическую базу клетки. Эту теорию подтверждают данные S. Buchthal и соавторов, выявивших снижение макроэргических фосфатов в миокарде и восстановление их под влиянием эстрогенов у женщин, поступивших с болью в груди, но при отсутствии атеросклеротического поражения венечных артерий [15].

#### *Воспаление*

Прояснить тонкие механизмы перехода эстрогендефицита к развитию поражения сердечно-сосудистой системы могут противовоспалительные эффекты эстрогенов. Известно позитивное действие эстрогенов на течение отдельных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат воспалительные реакции: рассеянный склероз, системные заболевания соединительной ткани, артриты, болезнь Альцгеймера [16–18]. Показано, что с наступлением менопаузы в организме женщин значительно увеличивается уровень маркеров воспаления сосудистой стенки (Р-селектин и sCD40L). Интересно, что уровень Р-селектина выше у пациенток с ощущениями «приливов» по сравнению с женщинами без вазомоторных симптомов [19]. Уровень цитокинов в постменопаузе также выше у пациенток с нерегулярным циклом. Среди женщин в постменопаузе он выше у тех, кто чувствует «приливы», и у пациенток с психологической депрессией [20].

По всей видимости, нельзя исключить возможно-го воспалительного характера изменений в миокарде у женщин в перименопаузе [5]. Мог Т. с соавторами показал, что у крыс со смоделированной гипертензией запускается воспалительный процесс в миокарде, который усиливается в случае последующего проведении двусторонней овариэктомии. Этот воспалительный процесс в дальнейшем способствует развитию фиброза, что ведет к нарушению диастолической функции [21].

#### *Апоптоз*

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показана связь между апоптозом кардиомиоцитов и уровнем половых гормонов. Так, выявлена способность эстрогенов стимулировать активность протеинкиназы В, что ведет к уменьшению апоптоза кардиомиоцитов [22], способствует усилению гликолиза и, следовательно, повышает устойчивость миокарда к ишемии [23].

#### *Эндотелиальная дисфункция, электролитные и вегетативные нарушения*

Существует мнение, что развитие дисгормональной миокардиодистрофии обусловлено микрососудистым поражением миокарда, протекающим на фоне

системной дисфункции эндотелия [5]. Известно, что эндотелиальная дисфункция, начав развиваться в пременопаузе, значительно усугубляется с прекращением менструаций [24].

Развитию климактерической миокардиодистрофии также способствуют нейровегетативные нарушения (повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, усиление адренергических влияний на сердце в связи с повышенной эксцитацией катехоламинов) и электролитный дисбаланс (снижение содержания  $K^+$  и повышение уровня  $Mg^{++}$  в крови) [25].

#### *Дополнительные механизмы развития артериальной гипертензии в перименопаузе*

Данные о наличии или отсутствии взаимосвязи развития артериальной гипертензии с менопаузой противоречивы [26]. Однако известно, что влияние дефицита эстрогенов на уровни артериального давления и частоту сердечно-сосудистых осложнений может опосредоваться различными механизмами:

1. С возрастом отмечается ухудшение эластических свойств артерий, однако эти изменения могут быть связаны и с наступлением менопаузы [27].

2. Эстрогены подавляют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 (АТ2), а также снижают чувствительность АТ2-рецепторов [28].

3. Симпатическая активность также усиливается в этот период [29]. Повышение симпатической активности служит общим механизмом и для возникновения гипертензии, и для возникновения приливов. Показано, что у здоровых женщин с приливами уровень артериального давления в период бодрствования достоверно выше, чем у пациенток без вазомоторных симптомов климакса. Необходимы исследования, в которых бы сравнивалась частота возникновения артериальной гипертензии у здоровых пациенток в будущем в зависимости от наличия или отсутствия приливов [30].

4. Известно, что повышение артериального давления во время психозмоционального стресса также более выражено с наступлением менопаузы [31].

5. У женщин в перименопаузальном периоде усиливается дисфункция эндотелия, что связано со снижением уровня эстрогенов [26, 32, 33], поскольку они обладают способностью вызывать вазодилатацию посредством влияния на синтез оксида азота (NO), а также стимулировать открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов [4].

6. В ряде исследований установлено, что артериальное давление у женщины в период менопаузы более чувствительно к поступлению хлорида натрия с пищей, что связано со снижением уровня прогестерона [25, 26].

7. Высказывались предположения о том, что до наступления менопаузы потеря железа с менструациями оказывает защитное действие на эндотелиальную функцию [34]. У женщин с менструациями отмечаются более низкие уровни гемоглобина, что приводит к снижению вязкости крови и снижению уровня артериального давления [34, 35], однако значение этих изменений пока еще остается неясным.

#### *Роль эмоциональных нарушений в развитии поражения сердечно-сосудистой системы в перименопаузе*

Классификация психологических депрессий в перименопаузе предлагается исследователями.

В настоящее время различают четыре основных пути развития депрессивных нарушений в период климактерия: климактерическая депрессия;

психогенная депрессия; эндогенная депрессия; инволюционная меланхолия [36].

Климактерическая депрессия развивается в структуре климактерического синдрома преимущественно в пременопаузе в возрасте 39–56 лет [36]. Депрессия у таких больных сопровождается соматовегетативными нарушениями и характеризуется подавленным, безрадостным настроением с плаксивостью, снижением интереса к собственной личности и окружающему, уменьшением активности, ощущением возрастной измененности (постарения), страхом перед надвигающейся старостью с тревожными опасениями за свое здоровье. Причинами климактерической депрессии являются дефицит эстрогенов, нарушения адаптационных механизмов в нейроэндокринной системе [36]. Выраженность такой депрессии зависит от тяжести и длительности патологического климактерия [36, 37]. Так, Karaoulanis S. E. обнаружил прямую связь между выраженностью депрессии и ощущениями «приливов». В связи с этим выдвинута теория перименопаузальной депрессии (теория домино), согласно которой симптомы климакса напрямую вызывают ее [20]. Вместе с тем некоторые авторы указывают на отсутствие какой-либо зависимости между тяжестью приливов и климактерической депрессии [38]. В настоящее время также отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о связи депрессии в перименопаузе с гормональным дисбалансом [37].

Психогенная депрессия возникает после значимой психической травмы (потери, утраты) и не зависит от тяжести климактерических соматовегетативных проявлений [36].

В период пре- или перименопаузы может манифестировать (повторно или впервые) эндогенная депрессия. Она не зависит от выраженности климактерических симптомов. «Приливы» у этих больных не представляют основной жалобы. С нарастанием глубины депрессии они исчезают совсем и проявляются вновь на выходе из нее. Это является значимым фактом при оценке прогноза течения заболевания, т.е. появление приливов и других вегетативных симптомов свидетельствует о более легком, невротическом уровне расстройства [36].

Инволюционная меланхолия, в отличие от рекуррентной депрессии, развивается в постменопаузе, когда гормональная перестройка подходит к концу и климактерических симптомов практически не наблюдается. Основными жалобами таких больных являются ощущения болевого, гиперэстетического и сенестопатического характера [36].

Таким образом, роль климактерия в генезе депрессивных состояний неоднозначна. Климактерический синдром и сопровождающая его депрессия представляют собой болезнь нарушенной адаптации вследствие патологически протекающей гормональной перестройки [36].

#### *Роль депрессии и тревоги в развитии поражения миокарда в перименопаузе*

По данным Американского национального исследования коморбидности, депрессия является наиболее распространенным психическим расстройством на протяжении жизни: для мужчин этот показатель составляет 13%, для женщин 22% [39]. У женщин в перименопаузе частота встречаемости депрессии значительно возрастает.

#### *Механизмы воздействия депрессии на сердечно-сосудистую систему*

В многочисленных работах подробно изучена взаимосвязь ИБС и депрессии. Обусловленная ею

активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к гиперкортизолемии, дислипидемии, гиперкоагуляции и нарушению функции эндотелия. Указанные патофизиологические процессы лежат в основе атерогенеза, тромбообразования, повышения уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [25]. Психологическая депрессия инициирует активацию симпатоадреналовой системы [40], следствием чего является снижение вариабельности сердечного ритма, артериальная гипертензия, усиление коагуляции и ослабление фибринолиза [25]. Еще одним возможным механизмом, определяющим взаимосвязь депрессии и ИБС, является нарушение деятельности серотонинергической системы организма. Как известно, серотонин провоцирует агрегацию тромбоцитов, сосудистый спазм и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, кроме того, обладает центральными симпатингибирующими свойствами. Согласно проведенным исследованиям полиморфизма гена переносчика серотонина, установлено, что гомозиготный доминантный генотип SS является защитным, а рецессивный LL, наоборот, предрасполагающим к развитию острого инфаркта миокарда [41], а также к развитию депрессии и избыточной реакции ЧСС и уровня АД на психологический стресс [42], хотя результаты проведенных исследований носят противоречивый характер [43, 44].

Кроме прямых патогенетических воздействий депрессии на сердечно-сосудистую систему, имеются и не прямые, «поведенческие» эффекты: пациенты с депрессией менее привержены назначаемой им терапии, реже отказываются от курения, а страдающие сахарным диабетом хуже контролируют гликемию [45].

#### *Роль воспаления в механизмах взаимосвязи депрессии и ИБС*

Роль воспаления в развитии взаимосвязи депрессии и климактерической миокардиодистрофии не изучалась. Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов, вовлеченных в механизм взаимосвязи депрессии и ИБС. Е. Е. Аверин и С. И. Чернова показали, что у больных ИБС с наиболее тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла выше уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и выше распространенность депрессии [46]. Известно также, что изолированное повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), особенно в сочетании с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития острого инфаркта миокарда, ХСН и кардиальной смерти [47].

В последнее время установлено, что симптомы депрессии, вне зависимости от сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и острофазовых белков (С-РБ, фибриногена), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- $\alpha$  [48–50]. Однако данные литературы нередко носят противоречивый характер. Так, по результатам исследования Kagaoulanis S. E. с соавт., уровни ИЛ6 и ФНО при развитии перименопаузальной депрессии существенно не ме-

няются. При этом выявляется тенденция к увеличению ФНО и к снижению ИЛ6 [20]. Авторы предполагают, что сывороточные концентрации цитокинов могут не отражать активность их местной продукции. Эти цитокины активируют воспалительный системный ответ, в частности могут вызывать церебральный васкулит и так называемую сосудистую депрессию. Описано, что вследствие цереброваскулярных заболеваний и ишемии может также возникнуть воспаление в дорсолатеральной префронтальной коре, «ответственной» за депрессию. Существует и макрофагальная теория депрессии D. Smith, согласно которой секреция ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\alpha$  макрофагами вызывает симптомы депрессии [45].

Как отмечает Shimbo D. и соавт. [51], природа описанных взаимосвязей неизвестна и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление — депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс — и воспаление, и депрессию. В отношении развития воспаления в миокардиальной ткани у женщин в перименопаузе сведения в научной литературе отсутствуют.

#### *Прогрессирование атеросклероза*

Изменения миокарда в перименопаузе могут быть связаны с ускоренным развитием атеросклероза. Предпосылок для этой гипотезы несколько. Известно, что вследствие дефицита эстрогенов повышается атерогенность липидного профиля: снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) особенно субфракции ЛПВП2, растет уровень триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (за счет липопротеинов низкой плотности и апопротеина В) [52, 53]. Jensen J. и соавт. уточняют, что уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности наиболее существенно повышаются через 6 месяцев после прекращения менструаций, уровень липопротеидов высокой плотности снижается за 2 года до наступления менопаузы [54]. Вместе с тем повышенные уровни холестерина и ХС ЛПНП относятся к важным факторам риска заболеваний сердца у мужчин, но не у женщин, тогда как у женщин более важными факторами риска считаются низкие уровни ХС ЛПВП и высокие уровни ТГ [55].

В постменопаузе отмечается более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с пременопаузой [56], который снижается на фоне заместительной гормонотерапии [57], что, вероятно, свидетельствует о значительной роли дефицита эстрогенов в развитии гипергомоцистеинемии, которая проявляется снижением активности реакции реметилирования гомоцистеина в метионин, участвующий в различных обменных процессах, в том числе в стимуляции синтеза ферментов, подавляющих перекисное окисление липидов, в регуляции образования тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты протеин С и протеин S, что способствует прогрессированию атеросклероза и развитию его осложнений [58]. Увеличению риска артериального тромбоза благоприятствует и наблюдающееся в постменопаузе повышение уровня фибриногена, 7-го фактора, антитромбина-3 и тканевого активатора плазминогена [52].

#### *Менопаузальный метаболический синдром*

С наступлением менопаузы и после нее в организме женщины происходят изменения, способные оказывать неблагоприятное влияние на уровни сердечно-сосудистого риска. Дефицит эстрогенов способствует развитию резистентности к инсулину и

отложению жировой ткани в области живота. Накопление целого ряда факторов сердечно-сосудистого риска у женщин после наступления менопаузы служит одним из обоснований концепции «менопаузального метаболического синдрома», представляющего собой сочетание сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, абдоминального ожирения и гипергликемии.

#### *Ожирение, инсулинрезистентность и заболевания сердечно-сосудистой системы*

Установлено, что именно андройдное распределение жира, характерное для женщин в постменопаузе, связано с повышенным риском поражения коронарных артерий. Полагают, что в перераспределении жировой ткани в постменопаузе, наряду с инсулинрезистентностью, играют роль дефицит эстрогенов и возможная относительная гиперандрогения, а также снижение уровня гормона роста. Повышение артериального давления, активности симпатической нервной системы и инсулинрезистентность могут быть обусловлены повышением массы центральной жировой ткани [52].

Жировая ткань может рассматриваться как эндокринный орган, в котором синтезируются гормоны, регуляторные белки и другие вещества. Одним из таких белков, синтезирующихся жировой тканью, участвующих в регуляции массы тела, а следовательно, оказывающих влияние на уровень сердечно-сосудистого риска, является лептин. Выработка лептина повышается при воздействии эстрогенов [59]. Известно, что лептин повышает активность симпатической нервной системы [60]. В то же время получены данные о протективной роли лептина в отношении развития гипертрофии левого желудочка: Di Blasio A. с соавторами обнаружил обратную взаимосвязь относительной толщины стенки левого желудочка с уровнем лептина у здоровых женщин, ведущих малоподвижный образ жизни [61].

Способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток с ожирением может еще и то, что у них в ответ на психологический стресс сильнее, по сравнению с пациентками без ожирения, увеличивается уровень тревоги [62].

#### *Взаимосвязь воспаления, ожирения, инсулинрезистентности и прогрессирования атеросклероза*

Содержание общей и висцеральной жировой массы в организме соответствует уровню СРБ, увеличение которого связано с повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Синтез СРБ в печени в значительной степени регулируется интерлейкином-6 (ИЛ-6) [63]. Как показали результаты ряда исследований, для женщин в постменопаузе характерны более высокие уровни ИЛ-6 в крови [64]. Интерлейкин-6 вырабатывается адипоцитами, и его уровни в сыворотке повышаются по мере увеличения количества жировой массы в организме [63, 65].

Снижение массы тела, даже умеренное, приводит к отчетливо выраженному уменьшению уровней СРБ в связи с уменьшением концентрации ИЛ-6, в результате чего наблюдается снижение сердечно-сосудистого риска [66, 67]. Имеются данные о том, что хроническое воспалительное состояние, характеризующееся повышенными уровнями СРБ, способно приводить к развитию резистентности к инсулину и нарушению эндотелиальной функции [64]. Для интерлейкина-6, а также других цитокинов продемонстрировано проатерогенное действие на сосудистую стенку [64]. Это очень важно в связи с тем, что у женщин в пременопаузе, страдающих ожирением,

уровень интерлейкинов в ответ на психологический стресс повышается сильнее по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [62]. Известно, что интерлейкин-6 стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что сопровождается повышением уровня кортизола в крови и приводит к возрастанию риска развития дислипидемии, центрального ожирения и резистентности к инсулину [63]. Установлено, что интерлейкин-6 оказывает подавляющее действие на уровни адипонектина [68].

#### **Факторы риска**

Факторы риска развития психосоматических нарушений у женщин в перименопаузе следующие: наследственная предрасположенность; патологическое течение беременности у матери; заболевания детского возраста, вызывающие повышенную чувствительность определенных органов к стрессу; особенности воспитания в детском возрасте; переживания телесного или эмоционального травмирующего опыта в детстве; эмоциональный климат в семье и характерные личностные особенности близких; эмоциональные переживания, связанные с интимными, личными и профессиональными отношениями; особенности личности (интравертированность, эмоциональная лабильность); нарушения половой функции; отсутствие регулярной половой жизни; предменструальный синдром в анамнезе; неудовлетворенность семейным положением. Имеет значение отягощенность наследственности заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирение, позднее наступление менархе и более раннее наступление менопаузы, нарушения менструального цикла, повторные роды, искусственные и самопроизвольные аборт в анамнезе, экстрагенитальные заболевания: ожирение, пиелонефрит, заболевания желудочно-кишечного тракта, диффузный зоб [69, 70].

Таким образом, патогенез развития поражения миокарда в перименопаузе изучен недостаточно. Известно, что в развитии заболевания имеют значение дефицит эстрогенов, метаболические, электролитные нарушения в миокарде, дисфункция мелких коронарных сосудов, атеросклероз, психосоциальные нарушения расстройств. Существует предположение о роли воспаления в патогенезе «климактерического сердца», хотя данных, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу, нами в литературе не найдено. Отсутствуют четкие ЭКГ-критерии болезни. Недостаточно изучена взаимосвязь психологических особенностей с поражением сердца. Не было попыток повлиять на поражение миокарда через коррекцию психологического статуса. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения патогенеза, разработки диагностических критериев и поиска новых подходов к лечению «климактерического сердца».

#### **Библиографический список**

1. Мычка В. Б. Женское сердце. М.: Формат печати, 2012. 200 с.
2. Sherman B. M., Korenman S. G. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life // J. Clin. Invest. 1975. Vol. 55. P. 699–706.
3. 17 $\beta$ -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease / P. Collins [et. al.] // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 24–30.
4. Mendelsohn M. E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 89 (Suppl. 12). P. 12–17.
5. Волков В. И., Исаева А. С. Эндокринное старение женщины и проблема сердечно-сосудистой патологии // Украинская баннерная сеть. 08.05.2008. URL: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2008/6/volkov.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2008/6/volkov.htm) (дата обращения 14.11.2011).

6. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways / K.A. Wong [et al.] // Sheng. Li. Xue. Bao. 2007. Vol. 25, № 59 (5). P. 571–577.
7. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery / R. Blankstein [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 323–327.
8. Волков В.И., Строна В.И., Смолкин И.М. Дислипидемия та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця // Нова медицина. 2005. С. 30–33.
9. Медведев В.Э. Терапия непсихотических депрессий в рамках инволюционной истерии (опыт применения Вальдоксана) // Психиатрия и психофармакотерапия: журн. им. П.Б. Ганнушкина. 2011. Т. 13, № 4. С. 14–18.
10. Pepine C. J. Ischemic heart disease in women // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 1–3.
11. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // Heart. 2006. Vol. 92 (Suppl. III). P. 1115–1119.
12. Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women / E. O'Donnell [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292. P. 1401–1409.
13. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat / N. Acs [et al.] // Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1999. Vol. 106 (2). P. 148–154.
14. Duckles S. P., Krause D.N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? // Molecular. Interventions. 2006. Vol. 6. P. 26–35.
15. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms / S. D. Buchthal [et al.] // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 829–835.
16. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia / M. Wang [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 4., № 114 (Suppl. I). P. 282–289.
17. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection // Mol. Psychiatry. 1999. Vol. 4 (4). P. 317–327.
18. Mori K., Takeda M. Hormone replacement up-to-date. Hormone replacement therapy and brain function // Clin. Calcium. 2007. Vol. 17 (9). P. 1349–1354.
19. Increased vascular inflammation in early menopausal women is associated with hot flush severity / A. Bechlioulis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (5). P. 760–764.
20. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression / S. E. Karaoulanis [et al.] // Ann. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 11. P. 9.
21. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women / T. Mori [et al.] // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34 (4). P. 496–502.
22. Myocardial Akt activation and gender: increased nuclear activity in females versus males / D. Camper-Kirby [et al.] // Circ. Res. 2001. Vol. 88 (10). P. 1088–1020.
23. Rosano G.M., Panina G. Estrogens and the heart // Therapie. 1999. Vol. 54 (3). P. 381–385.
24. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K.L. Moreau [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.
25. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: учеб. пособие для врачей. Челябинск, 2005. 128 с.
26. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // J. Hum. Hypertens. 2000; Vol. 14 (10/11). P. 691–704.
27. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J.A. Staessen [et al.] // J. Hum. Hypertens. 2001. Vol. 15 (8). P. 511–518.
28. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // Curr. Hypertens. Rep. 2002. Vol. 4 (6). P. 464–470.
29. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension / A. S. Vilecco [et al.] // J. Hum. Hypertens. 1997. Vol. 11 (3). P. 157–162.
30. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi [et al.] // ARYA Atheroscler. 2012. Vol. 8 (1). P. 32–35.
31. Owens J.F., Stoney C.M., Matthews K.A. Menopausal status influences ambulatory bloodpressure levels and blood pressure changes during mental stress // Circulation. 1993. Vol. 88 (6). P. 2794–2802.
32. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.
33. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? / S. Novella [et al.] // Front Physiol. 2012. Vol. 3. P. 165.
34. Sullivan J.L. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis // Am. Heart J. 2003. Vol. 145 (2). P. 190–194.
35. Staessen J.A., Celis A.H., Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause // J. Hum. Hypertens. 1998. Vol. 12 (9). P. 587–592.
36. Тювина Н.А. Депрессии у женщин в период климактерия и их лечение // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. №1. С. 36–39.
37. Llanaez P., García-Portilla M.P., Llanaez-Suárez D. Depressive disorders and the menopause transition // Maturitas. 2012. Vol. 71 (2). P. 120–130.
38. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. / O. Ozturk [et al.] // Maturitas. 2006. Vol. 55. P. 180–186.
39. Kessler R.C., McGonagle K.A. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey (NCS) // Arch. Gen. Psychiat. 1994. Vol. 51 (1). P. 8–19.
40. Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г. Роль психологических особенностей личности в формировании психосоматической патологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 415–418.
41. 5-Hydroxytryptamine 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction / E. Coto [et al.] // Clinical Science. 2003. Vol. 104. P. 241–245.
42. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress / R.B. Williams [et al.] // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 300–305.
43. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms / A.F. Jorm [et al.] // Mol. Psychiatry. 1998. Vol. 3. P. 449–51.
44. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients / A. Schins [et al.] // Life Sciences. 2004. Vol. 76. P. 637–650.
45. Козлова С. Н. Особенности коморбидности депрессии и ишемической болезни сердца // Псих. расстройства в общей медицине. Т. 2, № 4. 2007. С. 51–53.
46. Аверин Е.Е., Чернова С. И. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца // Фарма-тека. 2010. № 13. С. 109–111.
47. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1387–1397.
48. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism / R.M. Carney [et al.] // J. Psychosom. Res. 2002. Vol. 53. P. 897–902.
49. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease // Psychosom. Med. 2005. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 37–41.
50. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure // Psychosom. Med. 2003. Vol. 65. P. 181–193.
51. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events / D. Shimbo [et al.] // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. P. 1016–1021.
52. Ташбулатова Н.К. Особенности клинических проявлений климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2007. Т. 3, № 7. С. 12–23.
53. Нарзуллаева А.Р. Особенности клинического течения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

- у женщин в перименопаузальном периоде: автореф. дис.... канд. мед. наук. Бишкек, 2009. 25 с.
54. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // *Maturitas*. 1990. Vol. 12 (4). P. 321–331.
  55. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информ. агенство, 2003. 560 с.
  56. Plasma homocysteine and menopausal status / M.G. Wouters [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995. № 11. P. 801–805.
  57. Mijatovic V., Kenemans P., Jakobs C. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 91 (3). P. 432–436.
  58. Щербакова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска // *Лечащий врач*. 2004. № 2. С. 48–50.
  59. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations // *Gynecol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16 (6). P. 479–491.
  60. Haynes W.G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2000. Vol. 2. P. 311–318.
  61. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // *Menopause*. 2011. 18 (1). P. 77–84.
  62. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women / S. Benson [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. Vol. 34 (2). P. 181–189.
  63. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / Yudkin J.S. [et al.] // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 148 (2). P. 209–214.
  64. Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23 (1). P. 90–119.
  65. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28 (10). P. 787–791.
  66. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women / A. Tchernof [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 105 (5). P. 564–569.
  67. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Imayama [et al.] // *Cancer. Res.* 2012. № 1. Vol. 72 (9). P. 2314–2326.
  68. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / S. Engeli [et al.] // *Diabetes*. 2003. Vol. 52 (4). P. 942–947.
  69. Черниченко И.И. Перименопаузальные расстройства у женщин разных возрастных групп (биопсихосоциальная концепция развития, тактика ведения): автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб, 2011. 18 с.
  70. Доджеева М.Ф., Джонова Б.Ю., Рахимов З.Я. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерической миокардиодистрофией в перименопаузе // *Гинекология*. 2007. Т. 9. № 3. С. 42–44.
- Translit**
1. Mychka V.B. *Zhenskoe serdce*. M.: Format pechati, 2012. 200 s.
  2. Sherman B.M., Korenman S. G. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life // *J. Clin. Invest.* 1975. Vol. 55. P. 699–706.
  3. 17b-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease / P. Collins [et al.] // *Circulation*. 1995. Vol. 92. P. 24–30.
  4. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89 (Suppl. 12). P. 12–17.
  5. Volkov V.I., Isaeva A.S. Jendokrinoe starenie zhenshiny i problema serdechno-sosudistoj patologii // *Ukrainskaja bannernaja set*. 08.05.2008. URL: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2008/6/volkov.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2008/6/volkov.htm) (data obrashhenija 14.11.2011).
  6. Cardioprotection by the female sex hormone — interaction with the beta (1) — adrenoceptor and its signaling pathways / K.A. Wong [et al.] // *Sheng. Li. Xue. Bao*. 2007. Vol. 25, № 59 (5). P. 571–577.
  7. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery / R. Blankstein [et al.] // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 323–327.
  8. Volkov V.I., Strona V.I., Smolkin I.M. Dislipidemii ta porushennja gemostazu u zhinok z ishernichnoju hvoroboju sercja // *Nova medicina*. 2005. S. 30–33.
  9. Medvedev V. Je. Terapija nepsihoticheskikh depressij v ramkah involjucionnoj isterii (opyt primeneniya Val'doksana) // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija: zhurn. im. P. B. Gannushkina*. 2011. T. 13, № 4. S. 14–18.
  10. Pepine C.J. Ischemic heart disease in women // *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2006. Vol. 47. P. 1–3.
  11. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency // *Heart*. 2006. Vol. 92 (Suppl. III). P. 1115–1119.
  12. Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women / E. O'Donnell [et al.] // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. 1401–1409.
  13. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat / N. Acs [et al.] // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1999. Vol. 106 (2). P. 148–154.
  14. Duckles S. P., Krause D. N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? // *Molecular. Interventions*. 2006. Vol. 6. P. 26–35.
  15. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms / S. D. Buchthal [et al.] // *New Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 829–835.
  16. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia / M. Wang [et al.] // *Circulation*. 2006. Vol. 4., № 114 (Suppl. I). P. 282–289.
  17. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4 (4). P. 317–327.
  18. Mori K., Takeda M. Hormone replacement up-to-date. Hormone replacement therapy and brain function // *Clin. Calcium*. 2007. Vol. 17 (9). P. 1349–1354.
  19. Increased vascular inflammation in early menopause is associated with hot flush severity / A. Bechlioulis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97 (5). P. 760–764.
  20. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression / S. E. Karaoulanis [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2012. Vol. 11. P. 9.
  21. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women / T. Mori [et al.] // *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34 (4). P. 496–502.
  22. Myocardial Akt activation and gender: increased nuclear activity in females versus males / D. Camper-Kirby [et al.] // *Circ. Res.* 2001. Vol. 88 (10). P. 1088–1020.
  23. Rosano G.M., Panina G. Estrogens and the heart // *Therapie*. 1999. Vol. 54 (3). P. 381–385.
  24. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women / K.L. Moreau [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.
  25. Shaposhnik O.D. Klimaks i serdechno-sosudistye zabelevanija: ucheb. posobie dlja vrachej. Cheljabinsk, 2005. 128 s.
  26. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // *J. Hum. Hypertens.* 2000; Vol. 14 (10/11). P. 691–704.
  27. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J.A. Staessen [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* 2001. Vol. 15 (8). P. 511–518.
  28. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // *Curr. Hypertens. Rep.* 2002. Vol. 4 (6). P. 464–470.
  29. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension / A.S. Villecco [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* 1997. Vol. 11 (3). P. 157–162.
  30. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M. Sadeghi [et al.] // *ARYA Atheroscler.* 2012. Vol. 8 (1). P. 32–35.
  31. Owens J.F., Stoney C.M., Matthews K.A. Menopausal status influences ambulatory bloodpressure levels and blood

- pressure changes during mental stress // *Circulation*. 1993. Vol. 88 (6). P. 2794–2802.
32. Moreau K. L., Hildreth K. L., Meditz A. L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97 (12). P. 4692–4700.
33. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? / S. Novella [et al.] // *Front Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 165.
34. Sullivan J. L. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 145 (2). P. 190–194.
35. Staessen J. A., Celis A. H., Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause // *J. Hum. Hypertens.* 1998. Vol. 12 (9). P. 587–592.
36. Tjuvina N. A. Depressii u zhenshhin v period klimakterija i ih lechenie // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2011. №1. C. 36–39.
37. Llanaez P., García-Portilla M. P., Llanaez-Suárez D. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. 2012. Vol. 71 (2). P. 120–130.
38. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. / O. Ozturk [et al.] // *Maturitas*. 2006. Vol. 55. P. 180–186.
39. Kessler R. C., McGonagle K. A. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey (NCS) // *Arch. Gen. Psychiat.* 1994. Vol. 51 (1). P. 8–19.
40. Prohorenko I. O., Zarubina E. G. Rol» psihologicheskikh osobennostej lichnosti v formirovanii psihosomaticheskoy patologii // *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2011. T. 7, № 2. S 415–418.
41. 5-Hydroxytryptamine 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction / E. Coto [et al.] // *Clinical Science*. 2003. Vol. 104. P. 241–245.
42. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress / R. B. Williams [et al.] // *Psychosom. Med.* 2001. Vol. 63. P. 300–305.
43. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms / A. F. Jorm [et al.] // *Mol. Psychiatry*. 1998. Vol. 3. P. 449–51.
44. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients / A. Schins [et al.] // *Life Sciences*. 2004. Vol. 76. P. 637–650.
45. Kozlova S. N. Osobennosti komorbidnosti depressii i ishemijskoj bolezni serdca // *Psih. rasstrojstva v obshhej medicine*. T. 2, № 4. 2007. C. 51–53.
46. Averin E. E., Chernova S. I. Prognosticheskaja znachimost» povyshenija urovnej citokinov i jemocional»nyh narushenij u bol»nyh ishemijskoj bolezni»ju serdca // *Farmateka*. 2010. № 13. C. 109–111.
47. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1387–1397.
48. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism / R. M. Carney [et al.] // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53. P. 897–902.
49. Kop W. J., Gottdiener J. S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease // *Psychosom. Med.* 2005. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 37–41.
50. Pasic J., Levy W. C., Sullivan M. D. Cytokines in depression and heart failure // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. P. 181–193.
51. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events / D. Shimbo [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. P. 1016–1021.
52. Tashbulatova N. K. Osobennosti klinicheskikh pojavlenij klimaktericheskogo sindroma u zhenshhin v peri- i postmenopauze // *Vestnik Kirgizsko-Rossijskogo Slavjanskogo universiteta*. 2007. T. 3, № 7. C. 12–23.
53. Narzullaeva A. R. Osobennosti klinicheskogo techenija arterial»noj gipertenzii i ishemijskoj bolezni serdca u zhenshhin v perimenopauzal»nom periode: avtoref. dis.... kand. med. nauk. Bishkek, 2009. 25 s.
54. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // *Maturitas*. 1990. Vol. 12 (4). P. 321–331.
55. Smetnik V. P., Tumilovich L. G. Neoperativnaja ginekologija. M.: Med. inform. aginstvo, 2003. 560 s.
56. Plasma homocysteine and menopausal status / M. G. Wouters [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995. № 11. P. 801–805.
57. Mijatovic V., Kenemans P., Jakobs C. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 91 (3). P. 432–436.
58. Shherbakova M. Ju., Starceva A. I., Samsygina G. A. Biohimicheskie markery ateroskleroza u detej gruppy vysokogo riska // *Lehashhij vrach*. 2004. № 2. C. 48–50.
59. Di Carlo C., Tommaselli G. A., Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations // *Gynecol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16 (6). P. 479–491.
60. Haynes W. G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2000. Vol. 2. P. 311–318.
61. Left ventricle relative wall thickness and plasma leptin levels: baseline relationships and effects of 4 months of walking training in healthy overweight postmenopausal women / A. Di Blasio [et al.] // *Menopause*. 2011. 18 (1). P. 77–84.
62. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women / S. Benson [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. Vol. 34 (2). P. 181–189.
63. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / Yudkin J. S. [et al.] // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 148 (2). P. 209–214.
64. Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23 (1). P. 90–119.
65. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome / P. Chedraui [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28 (10). P. 787–791.
66. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women / A. Tchernof [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 105 (5). P. 564–569.
67. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Imayama [et al.] // *Cancer. Res.* 2012. № 1. Vol. 72 (9). P. 2314–2326.
68. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / S. Engeli [et al.] // *Diabetes*. 2003. Vol. 52 (4). P. 942–947.
69. Chernichenko I. I. Perimenopauzal»nye rasstrojstva u zhenshhin raznyh vozrastnyh grupp (biopsihosocial»naja koncepcija razvitiya, taktika vedenija): avtoref. dis.... d-ra med. nauk. SPb, 2011. 18 s.
70. Dodhova M. F., Dzhonova B. Ju., Rahimov Z. Ja. Funkcional»noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u zhenshhin s klimaktericheskoy miokardiodistrofiej v perimenopauze // *Ginekologija*. 2007. T. 9. № 3. C. 42–44.