



Обзор

Оптимизация выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с коморбидной патологией

П.В. Козлов✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉drkpv@mail.ru

Аннотация

В статье приведены данные о влиянии коморбидных патологических состояний, ассоциированных с постменопаузальным периодом, на качество жизни старшего возраста, эффекты менопаузальной гормональной терапии в зависимости от гестагенного компонента, а также роль менопаузальной гормональной терапии в обеспечении здорового старения и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, коморбидная патология.

Для цитирования: Козлов П.В. Оптимизация выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с коморбидной патологией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 6–10. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00471

Review

Optimization of the choice of menopausal hormone therapy in patients with comorbid pathology

Pavel V. Kozlov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉drkpv@mail.ru

Abstract

The article presents data on the effect of comorbid pathological conditions associated with the postmenopausal period on the quality of life of older age, the effects of menopausal hormone therapy (MHT) depending on the gestagenic component and the role of MHT in ensuring healthy aging and the prevention of age-associated diseases.

Keywords: menopausal hormone therapy, comorbid pathology.

For citation: Kozlov P.V. Optimization of the choice of menopausal hormone therapy in patients with comorbid pathology. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 6–10 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00471

Половой диморфизм развития и возрастзависимое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости привели к исторической гипотезе о роли гипоестрогении в период менопаузы в повышении риска смертности от всех причин [1].

Возраст наступления менопаузы, связанный с экологическими, генетическими факторами, образом жизни и сопутствующей экстрагенитальной патологией, является важным маркером не только репродуктивного, но и соматического старения и общего состояния здоровья. Большинство женщин обращаются к врачу со следующими симптомами: 90% испытывают физические проблемы – приливы, усталость, нарушение сна, набор массы тела, снижение либидо, сердцебиение; 55% страдают от психологических симптомов – изменение настроения, депрессия, забывчивость, потеря концентрации [2]. Ранний возраст менопаузы является независимым фактором риска смертности от всех причин и в первую очередь от сердечно-сосудистых событий. Около 400 тыс.

женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года, 100 тыс. из которых моложе 65 лет [3]. Это связано с тем, что на фоне эстрогенодефицита нарушается физиологическое протективное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что потенцирует эндотелиальную дисфункцию и тромбогенную угрозу, дислипидемию, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром [4].

Более поздний возраст менопаузы связан с большей продолжительностью жизни, более высокой минеральной плотностью костной ткани и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин, но при этом с большим риском развития рака молочной железы и яичников [5, 6].

Преобладающей соматической патологией женщин на фоне гипоестрогении перименопаузального возраста являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром. При этом высокий индекс массы тела и уровень инсулина не

только повышают риск сердечно-сосудистых, но и снижают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, потенцируя гипоандрогению. Постменопаузальный период также опасен прогрессирующим развитием остеопороза, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, а также саркопении.

Именно симптомы различной соматической патологии, часто инициированные гипоэстрогенной перименопаузального периода, и являются основным поводом обращения к врачам различных специальностей. Так, частота развития гипертензии у женщин в постменопаузе составляет 75,4% [7], 81% женщин в возрасте 55–64 лет имеют абдоминальное ожирение [8], а риск развития метаболического синдрома в перименопаузе возрастает в 5 раз [9].

При этом недооценка роли гипоэстрогенной периода менопаузального перехода и постменопаузы, а также отсутствие гормональной коррекции значительно снижает эффективность симптоматической терапии и ведет к развитию и прогрессированию возраст-ассоциированных заболеваний. В связи с этим междисциплинарный подход и партнерство гинеколога с кардиологом, невропатологом и иными специалистами является важнейшим шагом к повышению эффективности лечения и качества жизни женщин старше 45 лет. На терапевтическом приеме необходимо задать вопросы о длительности и регулярности менструального цикла, выявить взаимосвязь жалоб с климактерическими нарушениями и обязательно направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу, обладающему компетенциями выбора оптимального состава и режима приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а также алгоритмами обследования перед назначением гормональной терапии [10].

Основной стратегией профилактики возраст-ассоциированной заболеваемости является своевременное назначение МГТ.

Применение пероральной МГТ в возрасте от 50 до 59 лет снижает общую смертность от всех причин на 31%, в том числе от ишемической болезни сердца, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [11].

Однако максимальный положительный эффект МГТ на метаболические расстройства, в том числе гиперлипидемию и сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет, остеопороз, а также когнитивную функцию возможен при соблюдении трех основных условий – раннего старта в периоде менопаузального перехода или ранней постменопаузы, применения пероральной комбинированной формы препарата, обеспечивающей системный эффект и длительный период приема. Именно пероральная, но не трансдермальная МГТ улучшает показатели липидного обмена и снижает риски со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. Пероральные эстрогены индуцируют значительное дозозависимое снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина (а), индекса атерогенности и увеличивают концентрацию липопротеинов высокой плотности [13, 14]. На фоне восполнения эстрогендефи-

цита возможна нормализация артериального давления. Так, комбинация 17- β -эстрадиола и дидрогестерона в составе пероральной МГТ способствовала нормализации артериального давления у женщин в постменопаузе, у которых отмечалось повышение этих показателей [15].

Для пациенток с выраженной гипертриглицеридемией целесообразно рекомендовать трансдермальные эстрогены в сочетании с дидрогестероном или прогестероном [13, 16].

Однако потенцирование положительного эффекта МГТ возможно при комплексном подходе с терапией дислипидемии, коррекцией питания и регулярными аэробными физическими нагрузками.

При консультировании пациенток в периоде перименопаузы с целью подбора МГТ необходимо учитывать нередко сопутствующие коморбидные состояния, связанные с достоверно более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа, метаболический синдром, а также влияние компонентов МГТ на развитие постменопаузального остеопороза и когнитивных расстройств [17].

Результаты многочисленных исследований и рекомендации ряда профессиональных медицинских сообществ указывают на необходимость назначения метаболически нейтральных гестагенов в составе пероральной МГТ, например дидрогестерона, имеющего аффинность только к гестагенным рецепторам и не оказывающего в отличие от прогестерона или дроспиренона глюкокортикоидные, антиандрогенные и иные потенциально негативные эффекты [18, 19].

Своевременно начатая МГТ с дидрогестероном в качестве гестагенного компонента может отложить развитие сахарного диабета. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании I.F. Godsland и соавт. (2004) у женщин в возрасте от 40 до 65 лет провели сравнительную оценку уровней глюкозы, инсулина и С-пептида натощак во время внутривенного глюкозотолерантного теста, а также через 1 и 2 года приема пероральной МГТ с комбинацией 17- β -эстрадиола и дидрогестерона как в циклическом, так и непрерывном режиме в дозах 2 мг/10 мг и 1 мг/5 мг соответственно (препараты Фемостон-2 и Фемостон-конт). Результаты показали достоверное снижение уровней глюкозы и инсулина натощак по сравнению с исходным уровнем и доказали позитивное влияние комбинации эстрадиола с дидрогестероном на уровень гликемии и изменение секреции инсулина в постменопаузе [20]. Исследование M. Rizzo и соавт. (2014) подтвердило позитивное влияние комбинации 17- β -эстрадиола и дидрогестерона на гликемический профиль женщин в постменопаузе, а также эффективность в снижении массы тела в среднем на 2,3% в течение 6 мес, сравнимой с применением МГТ с дроспиреноном в качестве гестагенного компонента [21]. Метаанализ A. Ambikaipal и соавт. (2019), включающий 11 рандомизированных клинических исследований с участием 2472 женщин в перименопаузе показал, что при приеме

МГТ достоверно снижается накопление абдоминального жира ($-3,65$; 95% доверительный интервал – ДИ от $-5,91$ до $-1,38$; $p=0,0016$) и риски метаболического синдрома [22].

Многочисленные эффекты различных групп гестагенов связаны с их аффинностью к глюкокортикоидным, минералокортикоидным и андрогенным рецепторам и должны обязательно учитываться при назначении МГТ у пациенток с коморбидной патологией и преобладающими жалобами. Это касается гестагенов и с антиандрогенной активностью. Андрогены играют первостепенную роль в женской физиопатологии. Прогрессивное снижение выработки андрогенов яичниками и надпочечниками с 20-летнего возраста вне зависимости от возраста наступления менопаузы может существенно повлиять на здоровье женщин. Относительный дефицит андрогенов у женщин в пре- и постменопаузе может потенцировать снижение когнитивных функций. Так, установлено, что андрогены оказывают множество нейропротективных синергичных эффектов, в том числе стимулирование роста нейронов, восстановление аксонов и синаптической функции, защиту нейронов от повреждения, вызванного окислительным стрессом, а также регуляцию накопления амилоида- β ($A\beta$) в головном мозге – ключевого фактора развития болезни Альцгеймера [23, 24].

Механизм снижения уровня $A\beta$ может быть обусловлен влиянием на синтез и метаболизм эстрогенов, в том числе его превращения в эстрадиол, осуществляемого ароматазой. Сравнительное исследование влияния гонадных стероидов на уровень $A\beta$ показало, что эстрогены, тестостерон и дигидротестостерон значительно снижают уровень $A\beta$ [25], а комбинация 17- β -эстрадиола с дигидротестостероном ассоциирована с меньшим риском развития болезни Альцгеймера (отношение шансов – ОШ 0,92, ДИ 0,74–1,16) и деменции (ОШ 0,88, ДИ 0,75–1,02) при длительном назначении по сравнению с другой МГТ [26].

Симптомы андрогенной недостаточности могут также проявляться в виде синдрома хронической усталости, дисфорического настроения, а также изменения сексуальной функции, включая снижение либидо, сексуальной восприимчивости и сексуального удовлетворения. В связи с этим МГТ с гестагенами, имеющими антиандрогенную активность, ограничена пациенткам с клиническими симптомами гиперандрогении, подтвержденными андроген-продуцирующими опухолями яичников, а также гиперплазией коры надпочечников [27].

Недифференцированный подход к назначению гестагенов с антиандрогенной активностью, в том числе дроспиренона, диеногеста или левоноргестрела в составе МГТ, может потенцировать женскую сексуальную дисфункцию, в том числе развитие генитоуринарного менопаузального синдрома, а также нивелировать ожидаемое позитивное воздействие на плотность костной ткани и функцию опорно-двигательного аппарата.

В постменопаузе женщины особенно восприимчивы к потере костной массы и переломам, особенно на фоне

коморбидных состояний. Объединенный анализ 8 когортных исследований, включающих 671 532 женщин в постменопаузе с 40 172 переломами, показал, что ожирение связано с достоверным увеличением риска переломов в постменопаузе по любой причине (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,09–1,28, $I^2=86,3\%$, $p=0,000$) [28].

Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований с участием 1 078 094 женщин в постменопаузе показал, что возраст, высокий индекс массы тела, паритет более 3 родов, гипертензия и сахарный диабет, употребление алкоголя в анамнезе, возраст менархе старше 15 лет и ранний возраст менопаузы достоверно связаны с переломами на фоне постменопаузального остеопороза [29].

Саркопения, определяемая как потеря мышечной массы и функций, также является широко распространенным и тяжелым состоянием у пожилых людей и с 2016 г. признана отдельной нозологической формой. В периоде менопаузального перехода наблюдается ускоренное снижение мышечной массы, силы и функциональных возможностей [30]. Отрицательный баланс мышечного белка в постменопаузе вызван повышением скорости его распада, так как экспрессия катаболических генов (например, мРНК MuRF1 и FOXO3) прогрессивно увеличивается в мышцах с возрастом [31]. Также накопление жира и соединительной ткани, окружающих скелетные мышцы, в постменопаузе способствует снижению мышечной силы [32].

Поскольку продолжительность жизни у женщин выше, чем у мужчин, женщины особенно уязвимы к саркопении, что диктует необходимость применения эффективных профилактических стратегий, позволяющих отсрочить потерю мышечной массы и функции. Американская кардиологическая ассоциация вывела комплекс обязательных немедикаментозных мероприятий, противодействующих возрастной саркопении, которые являются научно обоснованными рекомендациями по диете и регулярным физическим тренировкам [33], однако наиболее высокую медикаментозную эффективность доказала пероральная гормональная коррекция менопаузального периода [34].

Эстрогены опосредуют свое действие путем связывания с рядом тканевых рецепторов, локализованных в тканях скелетных мышц, сухожилиях и связках. Эстрогены снижают распад мышечного белка и повышают чувствительность к анаболическим стимулам. При этом доказана положительная связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и мышечной массой у женщин в постменопаузе и достоверное снижение потери мышечной массы на фоне приема МГТ [31].

Таким образом, эстрогены в составе МГТ являются антиоксидантом и стабилизатором сарколемматической мембраны, положительно влияют на сократительные свойства скелетных мышц, снижая связанное с возрастом повышение уровня провоспалительных цитокинов, способствующих потере мышечной массы, а также профилактируют накопление жировой ткани в скелетных мышцах.

В значительной степени потерю мышечной массы в постменопаузе объясняет снижение чувствительности к анаболическим стимулам, таким как физические упражнения, а также к уровню тестостерона. При этом тестостерон играет ключевую роль в метаболизме мышечной и костной ткани, поддерживая рост мышц в ответ на силовые тренировки [35].

Прогестерон оказывает не менее важное влияние на метаболизм костно-мышечной и соединительной ткани. Так, скорость синтеза миофибрилярного белка связана с дифференцированными эффектами гестагенов, проявляющих различную рецепторную аффинность к андрогенным рецепторам. В связи с этим наиболее оптимальным гестагеном в составе МГТ является метаболически нейтральный дидрогестерон, обладающий избирательной селективностью к рецепторам прогестерона и, в отличие от дроспиренона, не обладающий антиандрогенным эффектом [36].

МГТ доказала свою эффективность и в профилактике тендинопатии. Коллаген является структурным белком в сухожилиях и связках, и скорость его синтеза в сухожилиях у женщин заметно ниже, чем у мужчин, как в состоянии покоя, так и в ответ на интенсивную физическую нагрузку, но достоверно повышается у женщин, принимающих МГТ [37, 38].

При этом применение оральных контрацептивов у женщин разного возраста имеет противоположный эффект, связанный с более низкой эластичностью сухожилий, что может быть объяснено более низким эндогенным уровнем эстрадиола [39]. Кроме того, применение оральных контрацептивов связано с заметно более низким уровнем инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), который усиливает синтез коллагена в сухожилиях [40].

В постменопаузе уровень IGF-I уже относительно низкий и его дальнейшее незначительное снижение, инду-

цированное пероральным приемом, оказывает незначительное влияние на скорость синтеза сухожильного коллагена, тогда как стимулирующее влияние повышенного уровня эстрадиола на синтез сухожильного коллагена преобладает [41].

Таким образом, комбинированная пероральная МГТ эффективна для профилактики саркопении и тендинопатии при отсутствии антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффекта гестагенного компонента и длительном применении с учетом противопоказаний [42].

В заключение следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности жизни связано с прогрессивным ростом возраст-ассоциированной патологии, триггером развития которой нередко является физиологическая гипозестрогения и гипоандрогенемия. В связи с этим консультирование женщин старшего возраста и назначение лечения требует мультидисциплинарного подхода и понимания особенностей течения постменопаузального периода и коррекции его осложнений. Необходимо помнить, что принятым «золотым стандартом» лечения типичных климактерических расстройств и профилактики отдаленных метаболических нарушений является комбинированная МГТ. При этом применение пероральных препаратов с высоким профилем безопасности, оказывающих системный терапевтический эффект, в том числе комбинации 17- β -эстрадиола и дидрогестерона, может являться перспективной стратегией сохранения высокого качества жизни и профилактики возраст-ассоциированной патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Hodis HN, Mack WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *Cancer J* 2022;28(3):208-23. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000591
- Panay N, Palacios S, Davison S, Baber R. Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* 2021;(03):178-83 DOI: 10.53260/GREM.212037
- Сабгайда Т.П., Ростовская Т.К. Смертность женщин в Российской Федерации. *Экология человека*. 2020;(11):46-52. Sabgaida T.P., Rostovskaya T.K. Mortality of women in the Russian Federation. *Human Ecology*. 2020;(11):46-52 (in Russian).
- Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации, Терапевтов, Ассоциации Флебологов России. *Кардиология*. 2023;63(10):9-20. Shlyakhto E.V., Sukhoy G.T., Serov V.N. et al. Russian criteria for the acceptability of prescribing menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. The agreement document of the Russian Cardiologists Society, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the Russian Association of Endocrinologists, the Eurasian Association of Therapists, the Association of Phlebologists of Russia. *Cardiology*. 2023;63(10):9-20 (in Russian).
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26(10):1213-27.
- Huan L, Deng X, He M et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Biomed Res Int* 2021;15:6636856. DOI: 10.1155/2021/6636856
- Бойцов С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. Fighters S.A. et al. Arterial hypertension among people aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE research. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14 (in Russian).
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом: результаты эпидемиологического исследования ЭССЭ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;(10):14-22. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E. et al. The prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status: the results of an epidemiological study of ESSE-RF. *Therapeutic Archive*. 2018;(10):14-22 (in Russian).

9. Подзолкова Н.М. и др. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастзависимых заболеваний у женщин. Менопаузальная гормональная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
Podzolkova N.M. et al. Modern possibilities of diagnosis, treatment and prevention of age-related diseases in women. Menopausal hormone therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).
10. Nanette K. Wenger et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
11. Boardman HMP et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
12. Li YM, Lei X, Yu LL. Management of menopausal syndrome in women with dyslipidemia. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2023;57(11):1908-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20221216-01208
13. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 2020;135:82-8.
14. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:708-17. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11982.x
15. Van Ittersum FJ, Van Baal WM, Kenemans P et al. Ambulatory not office blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *American Journal of Hypertension* 1998;11:1147-52.
16. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021.
Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).
17. Yoshida Y, Chen Z, Baudier R et al. Early Menopause and Cardiovascular Disease Risk in Women With or Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of 9,374 Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2021;44:2564-72. DOI: 10.2337/dc21-1107
18. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018;25(11):1362-87. DOI: 10.1097/GME.0000000000001241
19. Słopieńska R, Ewa Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
20. Godsland IF, Manassiev NA, Felton CA et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:541-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x
21. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE* 2014;36:265-74 DOI 10.1007/s11357-013-9554-7
22. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;26:S0002-9378(19)30588-5
23. Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RC et al. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1101-13.
24. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav* 2012;63:301-7.
25. Bojar I, Pinkas J, Gujski M et al. Postmenopausal cognitive changes and androgen levels in the context of apolipoprotein E polymorphism. *Arch Med Sci* 2017;13(5):1148-59. DOI: 10.5114/aoms.2016.62869
26. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2021;29:374:2182. DOI: 10.1136/bmj.n2182
27. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS et al. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:391-414.
28. Dong-Fang Meng, et al. Obesity and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Med* 2023;55(1):2203515. DOI: 10.1080/07853890.2023.2203515
29. Zhang Z, X, L et al. The association between overweight/obesity and vertebral fractures in older adults: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2021;32(6):1079-91. DOI: 10.1007/s00198-020-05764-8
30. Kyle UG, Genton L, Hans D et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:663-72.
31. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proceedings of the Nutrition Society* 2018;77:32-41. DOI: 10.1017/S0029665117001951
32. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan* 2014;3(9).
33. Nanette K. Wenger et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
34. Witard OC, McGlory C, Hamilton DL et al. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. *Biogerontology* 2016;17:529-46.
35. Kraemer WJ & Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 2005;35:339-61.
36. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Meta* 2014;99:256-65.
37. Miller BF, Hansen M, Olesen JL et al. Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women. *J Appl Physiol* 2006;102:541-6.
38. Hansen M, Kongsgaard M, Holm L et al. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2009;106:1385-93.
39. Lee H, Petrofsky JS, Daher N et al. Differences in anterior cruciate ligament elasticity and force for knee flexion in women: oral contraceptive users versus non-oral contraceptive users. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:285-94.
40. Hansen M, Boesen A, Holm L et al. Local administration of insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates tendon collagen synthesis in humans. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:614-9.
41. Vestergaard PF, Hansen M, Frystyk J et al. Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol* 2014;170:229-36.
42. Chase JD, Phillips LJ, Brown M. Physical activity intervention effects on physical function among communitydwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Aging PhysAct* 2017;25:149-70.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Козлов Павел Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач высшей категории.
E-mail: drkpv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9916-6128

Поступила в редакцию: 10.09.2024

Поступила после рецензирования: 18.09.2024

Принята к публикации: 19.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Pavel V. Kozlov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drkpv@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9916-6128

Received: 10.09.2024

Revised: 18.09.2024

Accepted: 19.09.2024