



Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури)

Г. В. Зайченко¹ 

О. С. Сініцина²

Н. О. Карпенко³

І. М. Риженко²

О. А. Стрига¹

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ 01601, Україна

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків 61000, Україна

³Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків 61002, Україна

Зайченко 
Ганна Володимирівна
ganna.zaychenko@ukr.net

В огляді систематизовано сучасні дані щодо ролі естрогенів у регуляції різноманітних сторін життєдіяльності жіночого організму. Особливу увагу приділено головному статевому гормону естрадіолу, його геномним та негеномним ефектам, особливостям метаболізму та біологічній дії. Презентовані сучасні уявлення відносно молекулярних механізмів дії естрадіолу, зокрема його впливу на різні типи естрогенових рецепторів.

Описано зміни, що відбуваються внаслідок вікового, або іншої природи зменшення продукції естрогенів. Приділено увагу механізмам розвитку порушень з боку сечостатевої, серцевосудинної, кісткової і нервової систем, метаболічних та гемостазіологічних ускладнень. Наведено сучасні дані про взаємозв'язок обміну статевих гормонів з іншими гормональними системами, вітаміном D, оксидативним стресом тощо.

Розглянуто сучасні уявлення про ефективність, користь і безпеку замісної гормональної терапії, різних лікарських форм та шляхів введення препаратів, серед них продемонстровано особливості фармакодинаміки топічних вагінальних форм. Зазначено переваги своєчасного призначення препаратів менопаузальної терапії у період «відкритого терапевтичного вікна», у тому числі комбінованих гестоген/естрогенових лікарських засобів. Наведено результати багаточентрових клінічних випробувань щодо ефективності та профілю безпеки естрогенвмісних препаратів та рекомендації до їх призначення, що ґрунтуються на засадах доказової медицини.

Показані перспективи розробки нових лікарських засобів для фармакологічної корекції гіпоестрогенових станів різної етіології.

Ключові слова: жіноче здоров'я, естрогени, клімакс, замісна гормональна терапія.

Для цитування: Зайченко ГВ, Сініцина ОС, Карпенко НО, Риженко ІМ, Стрига ОА. Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(2):211–21

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2019 року | Направлена на рецензування 17 червня 2019 року | Прийнята до друку 20 червня 2019 року

У більшості розвинених країн світу внаслідок зменшення народжуваності та зростання тривалості життя зросла частка людей старших за 60 років. До цієї когорти належить 21 % європейської популяції та 17 % популяції Північної Америки [1]. Якщо у 1982 році жінок клімактеричного віку було близько 5 % населення Землі [2], то натеper їх близько 10 %, і ця кількість збільшуватиметься на 25–47 млн щорічно. Тому потребує зусиль справа збереження здоров'я жінок старшої вікової групи, які близько третини життя існують в умовах нестачі жіночих статевих гормонів (ЖСГ). До цієї групи долучаються жінки з дефіцитом ЖСГ внаслідок медикаментозного клімаксу, після хірургічних втручань на статевих органах або ра-

діаційної терапії [3] та жінки до 40 років з передчасною недостатністю яєчників (приблизно 10 %).

На тлі зниженого продукування ЖСГ і зміни їх співвідношення з'являються вазомоторні симптоми, порушення сну [4], ендокринно-обмінні [5] та нервово-психічні порушення [6]. Пізніше приєднуються урогенітальні та сексуальні розлади [7], зміни зовнішності, стану шкіри [8], остеопороз (ОП), серцево-судинні захворювання [9] та інше, що суттєво погіршує якість життя [10]. Тобто науковий пошук і створення ефективних лікувальних засобів для профілактики або лікування наслідків гіпоестрогенного стану є актуальним науковим та соціальним завданням.

ЕНДОКРИННІ МАРКЕРИ СТАРІННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Естрадіол (E_2) – основний і найбільш активний ЖСГ, наявний в організмі жінки від пубертату до менопаузи. З віком його вміст знижується, а у постклімактеричному періоді концентрація E_2 в сироватці крові вже менша, ніж чутливості більшості теперішніх методів визначення гормону.

Естрадіол відповідає в організмі за більш ніж 400 функцій, впливаючи на органи-мішені – матку, піхву, молочні залози. Під час пубертату E_2 сприяє формуванню статевих органів, активуючи ріст і васкуляризацію матки, збільшуючи кількість клітин вийчастого епітелію у її трубах, ріст піхви та утворення багатошарового епітелію, матурацію тканин вульви, клітора і статевих губ. Гормон активує проліферацію строми та жирової тканини у молочних залозах, стимулюючи їх ріст і формування у дівчаток, впливає на кісткову тканину, регулює відкладення жиру за жіночим типом.

У дорослих жінок E_2 є важливим для циклічних змін у тканинах статевих органів, стимулює перебіг першої фази менструального циклу та процес овуляції, активує ріст і проліферацію ендометрію для імплантації зародка. Разом із прогестероном E_2 забезпечує необхідний стан фетоплацентарного комплексу, обміну речовин для збереження та нормального перебігу вагітності, розвитку плоду. Гормон визначає психоемоційні особливості жінки, впливає на формування деяких ділянок мозку, статеву поведінку. Естроген потенціює дію збудливих нейромедіаторів, інгібує моноаміноксидазу в мозку, модулює нейротрансмітерні системи ацетилхоліну, серотоніну, норадреналіну та глутамату, що залучені у процеси пам'яті, здатності до навчання, настрою, стрес-резистентності та ін., збільшує вміст оксиду азоту (NO) у нейронах.

Метаболічними ефектами E_2 є загальна анаболічна дія (затримка азоту, натрію, води в організмі, кальцію і фосфору в кістковій тканині, збільшення концентрації глікогену, глюкози, креатиніну, заліза та міді у м'язах), участь у регуляції водно-сольового обміну, антиатеросклеротичний ефект (зниження вмісту холестерину (ХЛ), тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у печінці та крові). Крім того, E_2 впливає на функцію надниркових, щитоподібної залози, епіфізу, регулює приймання їжі, витрати енергії, функцію жирової тканини [11]. Менш активний естрон до менопаузи утворюється в яєчниках, надниркових залозах, печінці, жировій тканині та є субстратом для 17-гідроксистероїддегідрогенази у синтезі E_2 . Пізніше естрон стає основним естрогеном крові, утворюючись переважно у білій жировій тканині з андростендіону. Найменш активний естроген – естріол (E_3) – утворюється в яєчниках і крові з естрогену та у плаценті вагітної.

Естрогени впливають на клітини шляхом взаємодії з внутрішньоядерним власним рецептором – ER, причому комплекс «естроген–рецептор» існує впродовж різного часу: від 1–4 год для менш активного E_3 , до 6–20 год для E_2 [12]. ER – це макромолекулярні білки, які виявлені в клітинах не тільки органів-мішеней (матка, молочні залози, нижня третина сечоводів, детрузор, судинні сплетення уретри, м'язи та епітелій піхви, судини та м'язи тазового

дна, зв'язковий апарат малого таза), а також мозку [13], серця, артерій, кісткової тканини, шкіри [8], слизової оболонки рота, гортані, очей та ін. Вони функціонують як ліганд-активовані транскрипційні фактори, основні з яких – альфа (ER α), відкритий у 1986 р. S. Green та співавт., і бета (ER β), який описали у 1996 р. G. G. Kuiper та співавт. Як показали S. Green та співавт. (1996 р.), для обох форм зв'язування E_2 з рецептором призводить до конформаційних змін, його димеризації, прив'язування до специфічного сайту ДНК у ділянці промоутера гена і подальшої модуляції транскрипції генів. ER α та ER β мають аналогічні домени зв'язування з ДНК (96 % гомологія) та домени зв'язування з лігандом (56 % гомологія). Виділяють також рецептори ER γ і рецептори, що зв'язують ER, – ERR α , ERR β , ERR γ , що на рівні ДНК мають однакові з ER якості. Крім того, описаний 7-трансмембранний рецептор, асоційований з G-білком (GPR30), який відповідає на стимуляцію естрогенами активацією швидких кальцієвих сигнальних шляхів (MAPK-шлях, активація кіназ мітогенактивованого протеїну) в клітинах, що дає можливість регулювати транскрипцію специфічних генів [14].

Упродовж 1967–1994 рр. описано швидші, негеномні ефекти естрогенів з латентним періодом до кількох секунд – у тканині матки (шляхом акумуляції цАМФ), у нейронах (зміна електричної активності або модуляція іонних каналів). Естрогени здатні активувати цитоплазматичні сигнальні шляхи, зокрема Src/Shc/ERK, а також взаємодіяти з такими факторами росту, як інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1), і трансформуючими факторами росту β та γ , беручи участь у процесах захисту від апоптозу й посилюючи утворення колагену. Відповідь клітин на дію естрогенів визначається рівнем експресії основних двох ізоформ ER, що може відрізнятися в різних частинах тіла, мозку, шкіри тощо, а також зв'язуванням з корегуляторними білками, яких вже відомо близько 20.

КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ

Значна участь естрогенів у регуляції фізіологічних функцій організму пояснює величезні зміни, які відбуваються з жінкою під час згасання репродуктивної функції та надалі. Існує умовна періодизація, яка розподіляє цей період онтогенезу (клімактеричний) на етапи: 1) пременопаузальний (1–2 роки) – від початку зниження функції яєчників до менопаузи; 2) перименопаузальний – пременопауза та два роки після останньої менструації; 3) менопауза – вік останньої менструації (в середньому 50–51 рік, від 35–65 років); 4) постменопаузальний – від менопаузи до майже повного зникнення функції яєчників. Цей період поділяють на ранню (3–5 років) та пізню постменопаузу (понад 5 років) [15]. Поступово розгортаються процеси зменшення утворення естрогенів і прогестерону, що дає відносне переважання андрогенів внаслідок продукування андростендіону та тестостерону в надниркових залозах. Починає превалювати естрон (який у клітинах діє після перетворення в E_2), чому сприяє позагонадний синтез естрогену (5–20 мкг/доба, жирова тканина), його утворення з E_2 , якого синтезується все менше в перименопаузі та у постменопаузальний період. За принципом зворотного

зв'язку, за мірою зменшення продукування естрогенів та інгібіну, в крові більш ніж у 10 разів зростає вміст ФСГ та у 3 рази – ЛГ. У щитоподібній залозі зменшується синтез кальцитоніну, що гальмує резорбцію кісткової тканини і втрату кальцію та фосфату, на тлі незмінної концентрації Т4 в крові визначається підвищений вміст Т3 [16]. Надниркові залози починають продукувати більше альдостерону і кортизолу. Зменшення витрат ХЛ як субстрату для утворення статевих гормонів визначає зростання його концентрації у складі ЛПНЩ, що є передумовою розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) і розвитку патологічних змін у серцево-судинній системі.

Клімактеричний період (КП) характеризується віковими змінами: деяким зменшенням кількості клітин у різних органах, що призводить до порушень їхньої функції, та старінням репродуктивної функції з гіпоестрогенією, що прогресує. При нормальному перебігу КП в органах і системах органів відбуваються специфічні зміни, які кваліфікують як естрогензалежні та розподіляють за часом виникнення. До ранніх відносять вазомоторні (припливи жару, підвищена пітливість, зміни артеріального тиску, тахікардія, головний біль) або емоційно-психічні симптоми (когнітивні, слабкість, дратівливість, тривожність, депресія, зниження лібідо). До середньочасових – урогенітальні порушення (сухість піхви, диспареунія, свербіж, печіння, уретральний синдром, цисталгія, нетримання сечі), зміни шкіри та її придатків (сухість шкіри, зморшки, сухість і випадіння волосся, ламкість нігтів). До пізніх обмінних відносять метаболічні зміни у кістковій системі, серцево-судинні захворювання.

Якщо розглядати значення ЖСГ в окремих системах, то в нервовій системі вони модулюють синтез, секрецію і метаболізм нейротрансмітерів, нейромедіаторів, тропних гормонів, змінюючи біоелектричну провідність, забезпечуючи певні морфологічні характеристики та взаємодію гліальних клітин і нейронів, що позначається на функціональних властивостях нейронів та синапсів. Вікові зміни гіпоталамусу, який щільно взаємодіє з лімбічними структурами та ретикулярною формацією, є тлом, на якому виникають у жінок емоційно-психічні розлади, знижується працездатність, погіршується пам'ять і здатність до навчання, росте дратівливість та емоційна лабільність, які посідають значне місце у симптоматиці КП [17]. Найчастіше вони спостерігаються у перименопаузі (у 63,6 % випадків), тоді як на етапі перших 5 років після менопаузи нейровегетативні та метаболічні зміни виявлені у 46,6 % жінок [18]. Такі нейровегетативні ускладнення, як «припливи жару», нічна пітливість, порушення сну, відчувають до 80 % жінок, а частота та інтенсивність «припливів» індивідуальні – від легких та одиничних до багаторазових і виснажливих. Вважають, що механізм появи «припливів» полягає в тому, що внаслідок пароксизмального спазму капілярів розвивається венозний застій і центральна гіпертермія, а через 30–50 хв виникає характерне відчуття жару. Вважають, що це є результатом нестабільності вегетативної нервової системи на тлі гіпоестрогенії, хоча тільки недостатність естрогенів (первинна) не супроводжується «припливами жару» [19]. Існує думка, що такий варіант вазомоторних порушень є проявом гіпоталамічної

дисфункції – значного підвищення частоти та амплітуди секреції гонадоліберину (Гт-РГ) – та змін вмісту норадреналіну, дофаміну, опіатів та опіоїдів. Хоча посилення секреції Гт-РГ може бути просто корелятом порушень функції ЦНС, які призводять до розладів терморегуляції [17].

Генітоуринальні розлади в умовах гіпоестрогенного стану проявляються сукупністю симптомів порушення функції сечовивідного тракту та піхви, в яких присутні ER6 та ERв [20]. Розлади відзначаються у 10 % жінок у перименопаузі, у 55–60 років їх частота досягає 50 %, а після 75 років практично всі жінки страждають від тих чи інших генітоуринальних розладів. Почуття сухості піхви є першим симптомом у жінок в перименопаузі. Розвиток атрофічних і дистрофічних процесів у піхві з симптомами сухості, свербіжу й диспареунією виникають через зниження кровообігу у піхві, припинення проліферативних процесів в епітелії зі зменшенням кількості епітеліоцитів і транссудації на тлі гіпоестрогенії [21].

Атрофія слизової оболонки сечового міхура, ішемія детрузора, апоптоз його гладком'язових волокон, пошкодження провідних нервових волокон, зміни рівнів фактора росту нервової тканини, нейрокінів, цитокінів у детрузорі, зниження м'язового тону уретри та вторинна інфекція є підґрунтям болісного, частого і мимовільного сечовипускання, що позначається як так званий гіперактивний сечовий міхур. В умовах гіпоестрогенного стану гальмується проліферація епітелію та виникає хронічне запалення у сечовивідних шляхах, що спричиняє активацію синтезу нейроактивних субстанцій у субуретральному просторі міхура, які порушують синаптичну передачу і посилюють скоротливість м'язових волокон детрузора та уретри [22].

У жінок в КП значно посилюється ризик розвитку інфекції сечовивідних шляхів внаслідок порушення функціонування захисного механізму уретри – десквамації клітин її поверхневого шару, де відбувається адгезія патогенних мікроорганізмів. У постменопаузальному періоді 10–15 % жінок потерпають від рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів [23], а у 20 % жінок виявляється бактеріурія [16] внаслідок порушення складної спільноти мікроорганізмів у піхві. Частина з них формує нормальну мікрофлору, зокрема, лактобацили (бацили *Doderlein*), а частина – є транзиторними. Мікроорганізми секрету піхви підрозділяються на грампозитивні облигатно-анаеробні бактерії (лактобактерії, біфідобактерії, пептострептококи, пропіонобактерії, мобілюнкуси, поліморфні коки), грамнегативні облигатно-анаеробні бактерії (бактероїди, превотели, порфіромонаси, фузобактерії, вейлонели) і факультативно-анаеробні бактерії (гарднерели, мікоплазми, стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, дріжджоподібні гриби роду *Candida*). Кількість вагінальних лактобактерій та рН піхви змінюються протягом життя. Для лактобацил глікоген є найважливішим джерелом енергії, і вони здатні метаболізувати його з утворенням молочної кислоти та іону водню, що знижує рН вагінального середовища та інгібує ріст інших мікроорганізмів [24]. Зменшення кислотності відбувається в пубертаті на тлі зростання вмісту естрогенів у крові та накопичення глікогену в епітеліальних клітинах піхви, яка колонізується цими бактеріями. Лактобакте-

рії домінують упродовж усього репродуктивного періоду жінки [25], у постменопаузальному періоді на тлі зниженого продукування ЖСГ та зникнення шарів проміжних і поверхневих клітин у піхві знижується вміст глікогену, кількість факультативних лактобактерій та зростає частка анаеробних лактобацил, які продукують меншу кількість H_2O_2 з прямою токсичною дією на патогенну мікрофлору. Тобто збільшується пул облігатно-анаеробних мікроорганізмів, розвивається вагінальний дисбіоз, рН зростає до 5,5–6,8 [26]. Це створює умови до зростання кількості умовно патогенних мікроорганізмів, таких як *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus*, при рН 5,7 з'являються *Clostridium sordellii*, при рН 6,5 – *Enterobacteriaceae*, при рН 8,0 – *Peptostreptococcus*. Відтворюється загальний незапальний синдром – бактеріальний дисбіоз. Зменшення резистентності епітеліальних клітин та індукція локальної імунізапальної реакції клінічно проявляється вагінітом із сухістю, свербіжем і печією в піхві, диспареунією, вагінальними виділеннями, у тому числі контактними, опущенням стінок піхви.

У жінок з генітоуринальними розладами в перименопаузі переважно визначається нормоценоз (59,8 %) та неспецифічні інфекції (неспецифічний вагініт у 22 % та бактеріальний вагіноз у 6,5 % пацієнток), тоді як у постменопаузі нормоценоз виявлявся у 44 % жінок, у 42 % – атрофічний вагініт, у 12 % – бактеріальний вагіноз, а у 2 % – неспецифічний вагініт. Вважають, що сукупність зниженого титру лактобацил та присутність парабазальних клітин є ознакою процесу атрофії слизової оболонки піхви внаслідок гіпоестрогенії, що прогресує (редукція судинної сітки у піхві, посилена гіпоксія тканин, що призводить до утворення виразок, атрофії тіла та шийки матки) [27].

Щодо шкіри, то найбільшою мірою у перші 5 років постменопаузи зменшується її товщина внаслідок деградації та структурних змін колагену й еластину, втрачається еластичність і утворюються зморшки. Знижується васкуляризація шкіри, її здатність утримувати вологу, зменшується секреція шкірного сала, що суб'єктивно відчувається як сухість. Змінюється якість волосся, і для жінок у постменопаузальному періоді характерна так звана «фронтальна фіброзна алопеція» [8].

Рецептори ЖСГ присутні в клітинах дерми, кератиноцитах, сальних залозах, волосяних фолікулах, а різні ділянки шкіри відрізняються за видом та кількістю ER, хоча причина і значення цього не виявлені [28]. В епідермісі E_2 посилює проліферацію та пригнічує апоптоз кератиноцитів [29], які запобігають втраті вологи і сприяють її збереженню у шкірі, підтримує вміст колагену. У постменопаузі вміст андрогенів, що стимулюють продукцію шкірного сала [28], зменшується повільніше, ніж естрогенів, з огляду на це саме відносною гіперандрогенією пояснюють жирну шкіру, акне, гірсутизм і алопецію, тому замісна гормональна терапія (ЗГТ) у таких випадках неефективна [8].

Зменшення вмісту естрогенів при старінні у жінок майже завжди супроводжується низкою порушень обміну речовин і розвитком серцево-судинної патології. З кожним роком після менопаузи зростає ймовірність порушення толерантності до глюкози. Розвитку інсулінорезистентності (ІР) сприяє підвищення концентрації базального інсуліну

(майже у 90 % жінок в постменопаузі), а за розрахунками індексу НОМА (інсулін ≥ 25 мЕД/мл, індекс НОМА $> 2,77$) ІР діагностовано майже у 40 % жінок. Посилення ІР спостерігається і внаслідок продукування адипоцитами лептину та прозапального цитокіну фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-6), які порушують рецепцію інсуліну тканинами. Поряд із цим відзначаються проатерогенні зміни ліпідного спектру – підвищення вмісту загального ХЛ, ХЛ ЛПНЩ і зниження в середньому на 25 % кількості ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [17, 30], що вважають біохімічними маркерами ризику ішемічної хвороби серця та інсульту.

У 70–80 % жінок в постменопаузі діагностують ожиріння – ключову ланку виникнення метаболічного синдрому та, надалі, цукрового діабету 2 типу [31]. На характер розподілу жирової тканини в постменопаузі впливає відносна гіперандрогенія, що призводить до того, що у більш ніж 80 % випадків ожиріння воно має, що важливо, абдомінальну форму. Доведено, що жирова тканина експресує обидва види ER, причому ER α – лише у бурій жировій тканині [32]. Оскільки естрогени залучені до регуляції функції адипоцитів багатьма шляхами [33], абсолютний дефіцит ЖСГ частково відповідає за зниження інтенсивності метаболічних процесів, пов'язаних із витратами енергії. Збільшення кількості адипоцитів провокує зростання концентрації прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в крові, що знижує рецепцію інсуліну печінкою, збільшує вміст С-реактивного білка. Адипоцити вісцеральної жирової тканини не дуже чутливі до інсуліну, що сприяє інтенсивному ліполізу з вивільненням значної кількості вільних жирних кислот [31].

Такі зміни у жінок з гіпоестрогенією різного генезу провокують розвиток патології серцево-судинної системи, яка є причиною смерті у 43–49 % випадків [34]. Результати Фремінгемського дослідження (1986 р.) показали, що внесок гіпоестрогенії у ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця та таких макросудинних катастроф, як інфаркт міокарду та інсульт становить 25–43 % [цит. за 35]. Підґрунтям розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі гіпоестрогенії при старінні є певні зміни у судинах, кардіоміоцитах та системі гемостазу, можливо, естрогензалежні. Відзначають розширення та подовження великих артерій, потовщення intima media, проліферацію ендотеліоцитів, зменшення еластичності, зміни у гладеньких м'язах судин, розвиток ЕД [34, 36]. У серці дорослих статевозрілих самок щурів після оваріектомії виявляється гіпертрофія лівого шлуночка і підвищена чутливість до вазоконстрикторів [37], менша інтенсивність апоптозу, зменшення експресії генів вазодилаторів – розчинної гуанілциклази та eNOS. Цікаво, що відношення експресії ER α /ER β більше у лівому шлуночку (64:36), ніж у правому (52:48) [38], хоча значення цього досі невідоме. Естрогени активують ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) [39]. Вважають, що механізм зменшення вазодилатації судин при старінні полягає у зменшенні активації та експресії eNOS і кількості рецепторів NO, інтенсифікації апоптозу ендотеліоцитів та генерації активних форм кисню (АФК), а також в ослабленні антипроліферативної дії E_2 , якого стає менше [36, 40]. Припускають, що наявність ER β в судинному ендотелії

вказує на можливий механізм антиатеросклеротичної дії естрогенів [41], тоді як ER β може бути негативним регулятором ER α [42]. На це, можливо, вказує експресія ER β в ділянках коронарної кальцифікації та бляшок у хворих, що може бути пов'язано з розвитком захворювань коронарних артерій [43]. Втім, наявність ER α та ER β на коронарних судинах у жінок без ознак атеросклерозу відкриває можливості для спрямованої терапії кардіоваскулярних розладів. Статеві гормони модулюють й інші ендотеліальні фактори з вазодилатаційним ефектом, особливо у малих судинах. Так, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор(и) сприяє розслабленню гладенької мускулатури судин шляхом активації іонних каналів [44] і може діяти синергічно з NO або компенсувати його відсутність та бути зв'язаним з ER β [45].

Суттєвим чинником ризику серцево-судинних ускладнень є зміни прокоагулянтного та антифібринолітичного характеру системи гемостазу в умовах гіпоестрогенії. Суттєве збільшення у постменопаузі рівнів фібриногену, фактора VII згортання крові, інгібітора активатора плазміногену 1-го типу та ін. забезпечує зростання кількості серцево-судинних катастроф через венозну тромбоемболію та артеріальний тромбоз [46]. Цьому також сприяє зростання в ендотеліоцитах вмісту ендотеліну-1 та тромбоксану A $_2$ і зменшення – NO та простагліцину, що є ознакою пригнічення антикоагуляційної і протиадгезивної дії ендотелію судин щодо лейкоцитів та тромбоцитів.

Естрогени беруть участь у формуванні скелету організму під час його росту, підтримують мінеральний гомеостаз і сприяють набiranню максимальної маси кісткової тканини [47]. Тому в умовах дефіциту естрогенів опорно-рухова система жінок зазнає суттєвих змін. Більш ніж 30 % жінок віком старше за 50 років страждають на різноманітні розлади опорно-рухової системи – ОП, остеоартрити, зміни хрящів, суглобових зв'язок, зменшення м'язової сили. З настанням пери- та постменопаузального періоду ризик розвитку ОП зростає практично вдвічі, а частота переломів шийки стегна – з 2 % у жінок до 45 років до 6 % між 45 та 65 роками і до 33 % у 75 років. На гонартроз страждає 64 % жінок у перименопаузі або впродовж 5 років після менопаузи чи овариєктомії, що також поєднується зі зменшенням м'язової сили.

У кістковій тканині наявні ER обох типів, які мають стосунок до генів ESR1 (ER α) та ESR2 (ER β), зокрема в остеокластах та остеобластах. Зв'язуючись із ними, ЖСГ пригнічують резорбцію кісткової тканини, тоді як в умовах дефіциту естрогенів починає переважати процес кісткової резорбції, знижується їхня маса. При цьому погіршується стан коартикальних та трабекулярних структур кістки, це підвищує ламкість кісток у різних відділах хребта. Переломи внаслідок системного захворювання ОП є основною причиною інвалідності, що надає проблемі великого медико-соціального значення.

Постклімактеричний ОП відносять до первинного типу захворювання, причиною якого є старіння і дефіцит естрогенів. Розглядають щонайменше кілька механізмів розвитку ОП в умовах дефіциту естрогенів. Серед них – зменшення продукування кальцитоніну, що знижує рівень кальцію шляхом пригнічення кісткової резорбції та каналіцевої

реабсорбції кальцію. При цьому зростає продукування різних прорезорбтивних цитокінів та їхніх рецепторів, зокрема IL-6, що сприяють остеокластогенезу і гальмують апоптоз остеокластів [48]. Після менопаузи суттєво зменшується вміст вітаміну D, який безпосередньо бере участь у регуляції кальцієво-фосфорного обміну [47]. Тож однією з причин може бути естроген-дефіцитна ЕД, що визначає умови для погіршення кровопостачання, мікроциркуляції, призводить до порушень остеогенезу і остеорепарації [49]. Слід також відзначити велику кількість причин, які можуть призводити до розвитку вторинного ОП – різні ендокринопатії, порушення кальцієвого метаболізму, неповноцінне харчування, мальабсорбція, запалення, малорухливий спосіб життя, системні захворювання, алкогольна і тютюнова залежність, вживання «препаратів ризику», зокрема глюкокортикоїдів, генетична схильність, а також час вагітності та лактації, що вважають проявами пременопаузального ОП [50]. Порушення про-/антиоксидантного балансу в організмі також сприяє розвитку ОП. Відомо, що на тлі оксидативного стресу у жінок виявлено зниження оптичної щільності кісток, а в експерименті дефіцит маси кісток у тварин виявлявся до зниження рівня естрогенів, але на тлі підвищення утворення АФК. Проведення антиоксидантної терапії, як і введення естрогенів чи андрогенів, має позитивний антиостеопоротичний ефект [51]. Механізм такої дії оксидативного стресу полягає в активації фактору NF- κ B, що, у свою чергу, підвищує продукцію цитокінів та остеокластогенез. Продукція H $_2$ O $_2$ значно посилюється так званним адаптерним білком p66^{shc}, який у відповідь на різні несприятливі чинники вивільняється з інгібуючого комплексу на внутрішній мембрані мітохондрій і каталізує відновлення O $_2$ до H $_2$ O $_2$ шляхом перенесення електронів з цитохрому C. Вважають, що саме здатність статевих гормонів пригнічувати фосфорилування білка p66^{shc} – основа антиоксидантної дії [51].

У 65 % жінок описані вище фізіологічні зміни в організмі відбуваються на тлі загальних вікових перетворень, без виразної гіпотрофії статевих органів у преклімактеричному періоді та фатально не впливають на життєдіяльність і функції організму. Але при патологічному перебігу діагностують клімактеричний синдром (КС) – своєрідний симптомокомплекс із характерними надмірними вазомоторними, ендокринно-обмінними та нервово-психічними порушеннями [52]. Можуть превалювати нейровегетативні порушення: коливання артеріального тиску, головний біль, напади тахікардії, «припливи жару», які вважають основною патогномонічною ознакою КС. При іншому варіанті КС превалюють ожиріння, зміни тиреоїдної функції, цукровий діабет, біль у м'язах та суглобах, атрофія статевих органів, остеопоротичні зміни скелету, тобто, обмінно-ендокринний варіант КС. Можливими проявами КС можуть бути психоемоційні порушення – дратівливість, зниження працездатності та пам'яті, підвищена стомлюваність, диссомнія.

Початок захворювання пов'язують із порушеннями стероїдогенезу і синусоїдоподібними змінами вмісту естрогенів, хоча може мати значення первинна патологія гіпоталамо-гіпофізарного комплексу з десинхронією синтезу та вивільнення Гт-РГ. Такі зміни мають місце і при

фізіологічному перебігу КП, проте КС характеризується виразнішим збільшенням рівнів АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ з певними змінами їх співвідношення [53]. Наявні порушення у функціонуванні лімбіко-ретикулярного комплексу, включаючи гіпоталамічні ділянки, залучені до регуляції серцево-судинної, дихальної та інших систем, емоційно-поведінкових реакцій і терморегуляції. У приблизно 16 % жінок прояви КС можуть бути легкими, проявлятися «припливами жару» (до 10 епізодів на добу) і не порушувати працездатності. При середній тяжкості перебігу КС «припливів» більше – до 20 на добу, до того ж приєднуються головний біль, запаморочення, погіршення пам'яті, а зміни когнітивної функції утруднюють збереження працездатності у кожній третій жінки з КС. Практично повну втрату працездатності спостерігають майже у половини жінок з КС. Поява симптомів КС дещо залежить від часу останньої менструації, найчастіше вони відзначаються у найближчий до терміну менопаузи час. Через рік та 2–5 років потому їхня частота становить близько 26 та 3 %, відповідно [15]. Найтяжчий перебіг КС при природній менопаузі спостерігається у разі раннього клімаксу, у віці 38–43 роки, коли тяжкість стану при сукупній появі розладів порушує не тільки працездатність, а й здатність до адекватної професійної, інтелектуальної діяльності, сімейного життя. У половини жінок, які страждають на КС, тривалість його проявів близько 5 років, а у чверті – більше цього терміну [54].

ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ

Заходи, спрямовані на полегшення перебігу КП, збереження працездатності та активного життя жінки, мають велику медико-соціальну значимість. Серед них безумовно важливим є дотримання здорового способу життя. Водночас, вищенаведені дані щодо зв'язку між гіпоестрогенемією та розладами функціонування організму жінки, яка старіє, дають підставу для включення у систему підтримки якості життя відповідної патогенетичної ЗГТ. Вважають, що найважливішим аргументом на користь призначення ЗГТ є наявність симптомів вагінальної атрофії. Водночас такими самими можуть бути ранні симптоми клімактеричних розладів, середньочасові та пізні метаболічні порушення. Гормональна терапія може бути профілактичною (перименопаузальний період) або лікувальною (постменопаузальний період) з урахуванням абсолютних (рак молочних залоз і статевих органів; кровотечі невизначеного генезу; тромбоемболія, печінкова та ниркова недостатність) і відносних (рак молочної залози чи ендометрія в анамнезі; тяжкі хвороби печінки) протипоказань.

Для лікування симптомів клімактеричних розладів використовують натуральні естрогени або їхні аналоги. Найбільш поширеними компонентами ліків для ЗГТ є 17в-естрадіол або його ефір – естрадіолу валерат. Вони мають однакову фармакокінетику й ефекти, швидко всмоктуються і метаболізуються у кишківнику та печінці, біологічна активність E_2 при пероральному застосуванні – 5 % [55]. Створено кілька лікарських форм засобів для ЗГТ: таблетки (пероральний шлях), пластирі, гелі (трансдермальний);

імпланти (підшкірний), креми, песарії, таблетки, кільця (вагінальні засоби), спіралі (маткові), ампули (ін'єкційні). Біологічна активність E_2 при пероральному застосуванні становить близько 5 % [55]. Підставою для розробки гормональних препаратів локальної дії стало виявлення в тканинах піхви жінок у постменопаузі специфічного зв'язування E_2 , якого не було у тканинах матки [55]. До того ж афінність ER до E_2 у 10 разів менша, ніж до E_2 , а спорідненість цих ER у піхві та ендометрії матки до гормонів однакова [55]. Важливими були дані про те, що після одноразового застосування E_2 зв'язок комплексу естроген-ER та хроматину ядра клітини існує лише 1–4 роки, чого не вистачає для індукції повної утеротропної реакції, включаючи проліферацію ендометрію. Хоча за умов багаторазового застосування E_2 (2–4-кратно) або при повільному його вивільненні з лікарської форми гормональна активність підвищується [56].

При пероральному застосуванні гормони надходять в порталний кровотік і після проходження печінки – у системний. Трансдермальний шлях введення підвищує біодоступність гормонів через уникання кон'югації у печінці. Естрогени при місцевому застосуванні діють після локальної дифузії або вагінальної абсорбції. Після утворення достатньої концентрації естрогени досягають ER у тканинах урологічного шляху і викликають відповідні реакції. Не виключено, що до тканин-мішеней генітоурінального тракту естрогени надходять і через загальний кровотік, тому що при місцевому застосуванні у плазмі крові швидко зростає концентрація некон'югованого E_2 [56].

Для уникнення індукції гіперпластичних процесів в ендометрії використовують комбіновані препарати, що містять естрогени, прогестагени або андрогени. При виборі дози та характеру терапії частіше за все орієнтуються на рівень E_2 , характерний для ранньої стадії проліферації менструального циклу, а лікування проводять курсами. Для досягнення стійкого ефекту може бути необхідно вживати препарати протягом кількох місяців, а лікування найчастіше триває 5–7 років.

Велика кількість клінічних спостережень та експериментальних досліджень свідчить про позитивний вплив препаратів для ЗГТ на окремі симптоми гіпоестрогенного стану. За даними проспективного (10 років) рандомізованого дослідження WISDOM (жінки після менопаузи, вік 50–69 років, понад 22 тисячі осіб), проведеного у Великій Британії для оцінки корисності та ризиків ЗГТ, у жінок, які отримували відповідну терапію, зменшились виразність і частота вазомоторних симптомів, поліпшувалась статева функція, покращувався сон [57]. Зменшувалась частка жінок, які скаржились на «припливи», пітливість, болі в суглобах і м'язах, диссомнію, сухість піхви. Було показано, що ЗГТ недостатньо ефективна для лікування психоемоційних, когнітивних розладів, так званої клімактеричної депресії з нападами пригніченого настрою, плаксивості, зниження інтересу до життя, зменшення активності, відчуття вікових змін, тривожних побоювань за своє здоров'я. Позитивних результатів у жінок в постменопаузальному періоді, які мають такі скарги, вдається досягти при застосуванні негормональних ліків (хімічних сполук або галенових препаратів), що мають антирадикальну, мембранопротекторну, антигіпоксичну, ноотропну та іншу дію, препаратів з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [4, 58].

Доведено, що ЗГТ пом'якшує постаріння шкіри та навіть може сприяти зворотному розвитку багатьох несприятливих змін, наприклад, зменшення товщини шкіри (прискорена атрофія дерми). Проведення ЗГТ, вірогідно, зменшувало ймовірність такого розвитку [60], що пояснюють позитивним впливом естрогенів на вміст у шкірі гіалуронової кислоти, глюкозаміногліканів, посиленням проліферації кератиноцитів уже після трьох місяців лікування. Зростання вмісту колагенових волокон становить 1,8–6,5 %, що в сукупності призводить до збільшення товщини шкіри. ЗГТ уповільнює появу зморшок, але можливе підвищення секреторної активності сальних залоз у жінок зі збереженою маткою, що проявляється акне та себореєю, чому запобігає додавання прогестерону [8].

Уява про позитивний вплив ЗГТ для захисту серцево-судинної системи тривалий час базувалася на епідеміологічних даних про меншу частоту серцево-судинних катастроф у жінок репродуктивного віку порівняно з чоловіками та зникнення цієї різниці після настання клімаксу. На сьогодні вважають, що механізм кардіопротекторної дії естрогенів полягає у збільшенні міокардіальної експресії гена ендотеліальної NO-синтази через активатор РІЗ-кіназний сигнальний шлях. Причому за збільшення рівнів eNOS у міоцитах відповідають саме ER α , що посилює вазодилатацію судин. Одним із механізмів кардіопротекторної дії естрогенів є також наявність різниці у продукуванні АФК мітохондріями серця самок і самців. У самок не тільки менша продукція АФК, а й посилена нейтралізація більш активними антиоксидантами (Mn-SOD та глутатіонпероксидаза). У молодому віці естрогени мають антиоксидантну дію, зменшують запалення, сприяють вазодилатації судин, захищають кардіоміоцити та ендотеліоцити шляхом активації фактора NF κ B, підвищуючи синтез білків теплового шоку [34].

У низці експериментальних досліджень було підтверджено, що у самок ішемічні ушкодження серця при перфузії (впродовж 20 або 30 хв) менші, ніж у самців [61], і ця різниця зникає у випадку оварієктомії самок. Проте в деяких дослідженнях такі результати не були підтверджені, і це давало підстави дійти висновку, що естрогени мають кардіопротекторну дію лише в деяких випадках (тяжкі гострі ішемії, тривалі серцеві розлади). У таких дослідженнях не враховувався час між оварієктомією та початком експерименту. Водночас дані, отримані у великих проспективних дослідженнях WISDOM (2008) та WHI (Women's Health Initiative 2002), показали, що ЗГТ, яку тривалий час отримували жінки, не тільки не зменшила у них ризик серцево-судинних захворювань, а й збільшила його [62]. У жінок, які приймали комбіновану естроген-прогестеронову ЗГТ, на 30 % зріс ризик розвитку ішемічної хвороби серця та раку молочної залози і на 40 % — інсульту, до того ж незначно зростав ризик розвитку деменції без клінічно значущого поліпшення якості життя. Разом із тим зменшувалась кількість жінок, які скаржились на вазомоторні симптоми, болі у суглобах та м'язах, сухість піхви [63]. Аргументами на користь ЗГТ є позитивні зміни таких показників як, ІР та вміст ХЛ ЛПНЩ і ХЛ ЛПВЩ. Глибший аналіз, в якому враховувався вік початку ЗГТ відносно віку менопаузи, наявності в анамнезі гормональної терапії та даних про початковий

стан здоров'я (індекс маси тіла, артеріальний тиск, ліпідний профіль, рівень глюкози натще, тютюнопаління), дав можливість сформулювати гіпотезу «синхронізації», згідно з якою існує ідеальний час, протягом якого ЗГТ є найбільш корисною [64]. Вона базується на іншому проспективному рандомізованому дослідженні, в якому відзначена менша частота смертності, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, відсутність зростання випадків легеневої емболії або тромбозу глибоких вен через 10 років лікування у жінок, якщо ЗГТ була розпочата в межах 3–24 міс. після менопаузи [65]. Таким чином, питання міри користі чи ризику ЗГТ в постменопаузальному періоді залишається дискусійним, допоки не проведено плацебо-контрольованих досліджень щодо безпеки такого тривалого лікування або деякі з них ще тривають (the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) [34, 63, 66]. Лікування ОП, яке має за мету профілактику переломів, включає здорове харчування, фізичні вправи та медикаментозну терапію. Своєчасна ЗГТ може гальмувати процеси резорбції кісткової тканини при гіпоестрогенних станах і знижувати на третину ризик переломів. Цьому сприяє і застосування препаратів кальцію, вітаміну D та антирезорбентів – селективних модуляторів ER (наприклад, ралоксифену, який запобігає втраті кісткової маси і знижує на 30–50 % ризик переломів хребців у жінок у постменопаузі), бісфосфонатів (алендронату, ризедронату), похідних кальцитоніну (наприклад, міокальцику) та інших речовин (стронцію ранелату) [67]. Всупереч очевидним перевагам ЗГТ для гальмування розвитку постменопаузального ОП, золотим стандартом лікування вважається використання бісфосфонатів з солями кальцію та вітаміном D у дозі більш ніж 800 МЕ на добу [68]. Після припинення ЗГТ втрата міцності кісток відновлюється, хоча ще впродовж кількох років ризик переломів залишається меншим [67].

Після опрацювання результатів досліджень WHI (2002) була уточнена ефективність ЗГТ генітоуринальних розладів. Найбільш вагомою підставою для призначення ЗГТ є симптоми генітоуринальної атрофії (сухість, свербіж, печія, диспареунія, вагінальні виділення, опущення стінок піхви), зокрема, й тому, що ефективність негормонального лікування близька до ефективності плацебо. Оскільки настороженість викликала висока ймовірність стимуляції проліферативної активності ендометрію з ризиком виникнення його гіперплазії або карциноми, то для підвищення ефективності ЗГТ частіше використовують місцеву, локальну терапію естрогенами. Системна ЗГТ (пероральна та ін.) доцільніша при сполученні вагінальної атрофії з іншими клімактеричними розладами, хоча відомо, що у 30–44 % випадків генітоуринальні симптоми суттєво не зменшуються. Водночас натепер створюються комбіновані препарати для системної ЗГТ, що містять мінімальну кількість 17 β -E $_2$ та дідрогестерону (прогестину), терапія якими зменшує втрату кісткової тканини, позитивно впливає на метаболічні показники (ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІР), серцево-судинну систему [5].

Найбільш ефективним та безпечним натепер є застосування локальних форм лікарських засобів (свічки та креми з E $_2$, вагінальні таблетки), оскільки лікувальні засоби на основі E $_2$ виявили більшу ефективність порівняно з E $_2$ у жінок

в постменопаузі [69]. Дискусійним лишить питання щодо тривалості терапії, однак більшість клініцистів вважають, що для досягнення стійкого ефекту потрібен достатньо тривалий час [70]. Використання топічних форм з естрогенами вже через 3 міс. дає можливість помітно покращити стан піхви, а по закінченні лікування мати рН вагінального секрету нижчим за 4,0, домінування лактобацил (у 96 % пацієнток), концентрація яких досягала норми майже у 70 % жінок, з нормалізацією видового складу лактобацил [70]. При будь-якому способі введення естрогенів у всіх пацієнток через 6 міс. після початку ЗГТ спостерігаються позитивні зміни мікробіоценозу піхви, що переконує в необхідності проведення терапії протягом 18–36 міс. [56]. Відомо, що використання E_3 ефективно також для профілактики інфекцій сечовипускного тракту, що рецидивують, у літніх пацієнтів [70]. В Україні зареєстрованим препаратом E_3 є Овестин фірми Н.В. Органон для «Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ», Нідерланди/Швейцарія (вагінальний крем – 1 мг/г або супозиторії по 0,5 мг).

При лікуванні цим препаратом максимальна концентрація E_3 в плазмі крові досягається через 1–2 год, а середня концентрація становить близько 40 мг/мл. У крові E_3 зв'язується з альбуміном, під час проходження через печінку метаболізується та виводиться з сечею. При лікуванні покращується кровообіг у стінках піхви, проліферація епітелію піхви, підвищується синтез глікогену внаслідок чого зменшується показник рН і відновлюється популяція лактобацил. Відновлюється кровопостачання усіх шарів уретри, її м'язовий тонус, кількість і якість колагенових структур, проліферативні процеси в уротелії та зростання кількості слизу, що обумовлює зменшення симптомів стресового нетримання сечі. Відзначено покращення трофіки, кровообігу і скорочувальної активності м'язів тазового дна, що позитивно для утримання органів малого таза та зменшення симптомів нетримання сечі, запобігання розвитку висхідних інфекцій [71]. Овестин ефективний при лікуванні симптомів хірургічної менопаузи [72].

Інколи вважають, що відсутність системної дії у топічних форм естрогенів ЗГТ запобігає використанню таких препаратів для лікування проявів КС або у профілактиці ОП і серцево-судинних захворювань. Проте досі відсутні великі плацебо-контрольовані дослідження, а те, що було проведено, продемонструвало відсутність об'єктивного поліпшення в істинному нетриманні сечі при напрузі у 83 жінок в постменопаузі після 3 міс. системної ЗГТ.

Вище наводилися дані про асоційованість кислотності вагінального секрету та складу мікробіоценозу.

При зростанні величини рН вагінального середовища як альтернатива ЗГТ запропоновано застосовувати свічки з молочною кислотою, які здатні створювати кислотний резерв, що допомагає відновленню мікрофлори піхви і захищає від генітальних інфекційних захворювань.

Натепер проводиться цілеспрямований пошук серед похідних E_2 нових хімічних сполук з відсутністю небажаних мітогенних ефектів естрогенів. Так, синтезована сполука ПЕ0607, яка на моделі метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії у самок лабораторних шурів гальмує ІР, поліпшує толерантність до вуглеводів і чутливість до інсуліну, знижує приріст маси тіла та вісцерального жиру, ослаблює оксидативний і нітрозивний стрес [73], сприяє зниженню приросту маси тіла, абдомінального ожиріння, гіперхолестеринемії [74]. Дослідники відзначають, що ця сполука виявляє менш виразний порівняно з 3,17в-естрадіолом вплив на проліферативні процеси у матці, що може суттєво знизити ризик побічних ефектів при її використанні.

Наведені дані свідчать, що на сьогодні ЗГТ є найбільш ефективним заходом для усунення більшості проявів дефіциту естрогенів різної етіології. Однак тривала гормональна терапія асоціюється з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів [75], серед яких підвищення ризику виникнення ішемічної хвороби серця, інсультів, інфарктів, тромбозів, а також пухлин молочної залози [76]. Слід враховувати більшу ефективність ЗГТ на ранніх термінах природної менопаузи, під час відкритого «терапевтичного вікна», протягом короткого терміну [64, 77], по закінченні якого ЗГТ багаторазово підвищує ймовірність небажаних ускладнень [78]. Абсолютними протипоказаннями до ЗГТ є маткові кровотечі невизначеної етіології, пухлини, тромбоемболічні ускладнення в анамнезі, гострі печінкові захворювання [79]. Існує також проблема негативного ставлення жінок до ЗГТ, тож частота призначення ЗГТ у країнах Європи становить в середньому 30 %.

Незважаючи на довгу історію розробки гормональних засобів для лікування симптомів гіпоестрогенного стану, не можна стверджувати, що створені безпечні та ефективні засоби, які поліпшать якість життя жінок на тривалий час, а користь від їх застосування переважає ризик появи таких ускладнень, як макросудинні катастрофи і онкозахворювання, який, зокрема, не зникає після скасування ЗГТ [80]. Тобто існує нагальна потреба у пошуку та створенні нових методів і засобів лікування розладів, пов'язаних із гіпоестрогенними станами, зокрема серед похідних естрогенів або сполук природного походження.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Stuckelberger A. Anti-ageing medicine: Myths and chances. Zurich: vdf Hochschulverlag AG, an der ETH Zurich, 2008; 328 p.
2. Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SS, editors. The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Sero Symposium No. 39. London-New York: Academic Press; 1982. p. 507–15.
3. Митрохина ТВ, Юрєнева СВ, Майчук ЕЮ, Кузнецов СЮ, Моисєенко СВ, Воеводина ИВ.

4. Дикевич ЕА. Некоторые вопросы коррекции психоэмоциональных расстройств, связанных с климаксом. Рус. мед. журн. 2007;15:28–33.
5. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2015;126(4):859–76. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058.
6. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. Maturitas. 2015;80(1):37–47. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.10.004.

7. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015;18(Suppl 1):18–22. DOI: 10.3109/13697137.2015.1078206.
8. Юренева СВ, Ильина ЛМ, Муллабаева СМ. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии). Обзор. *Акушерство и гинекология*. 2010;(6):16–22.
9. Скрипникова ИА, Оганов РГ. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. *Остеопороз и остеопатия*. 2009;(2):5–9.
10. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res*. 2013;16(4):285–94. DOI: 10.1089/rej.2013.1425.
11. Frank A, Brown LM, Clegg DJ. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35(4):550–57. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.05.002.
12. Серов ВН. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;4(1):21–35.
13. Weiser MJ, Foradori CD, Handa RJ. Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):309–320. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.013.
14. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;389(1):71–83. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.002.
15. Schnatz PF, Banever AE, Greene JF, O'Sullivan DM. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study. *Menopause*. 2005;12(5):623–9. DOI: 10.1097/01.GME.0000156347.54144.AC.
16. Пушкарь ДЮ. Тазовые расстройства у женщин: пособие для врачей. М.: Пресс-информ; 2006. 254 с.
17. Яковец СМ, Лызикова ЮА. Медико-биологические аспекты климактерия. *Пробл. здоровья и экологии*. 2013;(1):51–7.
18. Зурикова СИ, Смирнова НП, Муханова ЛЮ, Шишкина ТЛ. Эффективность негормональных методов лечения больных с климактерическим синдромом. Гомеопатия для врачей общей практики. М.: Медицина; 2003. С. 25–8.
19. Попов АА, Изможерова НВ, Андреев АН и др. Депрессивные нарушения у женщин с менопаузальным синдромом. *Проблемы репродукции*. 2005;11(1):17–8.
20. Cavallini A, Dinaro E, Gicolano A, Caringella AM, Ferreri R, Tutino V, Loverro G. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008;59(3):219–25. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.01.004.
21. Балан ВЕ. Вагинальная атрофия в климактерии. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2009;(3):44–7.
22. Liu HT, Lin H, Kuo HC. Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(8):1525–9. DOI: https://doi.org/10.1002/nau.21118.
23. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottenstreich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clinical infectious diseases*. 2003;36(11):1362–8. DOI: 10.1086/374341.
24. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1230(1):48–58. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06041.x.
25. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Burgad D, Landay A, Weber KM, et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PloS one*. 2014;9(7):e102467. DOI: 10.1371/journal.pone.0102467.
26. Доброхотова ЮЭ, Затицкая НГ. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008;(1):3–6.
27. Кафарская ЛИ, Ефимов БА, Покровская МС. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. М.; 2005. с. 1–5.
28. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, et al. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8:100–3. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12181.x
29. Verdier-Sevrain S, Yaar M, Cantatore J, Traish A, Gilchrist BA. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via receptormediate mechanisms. *FASEB J*. 2004;18:1252–4. DOI: 10.1096/fj.03-1088fj.
30. Серов ВН, Соколова ЮЮ. Климактерий: возрастные изменения и способы их коррекции. *Рус. Мед. Журн*. 2007;15(17):1274–5.
31. Wakatsuki A, Sagara Y. Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol*. 2005;85(4):523–8. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00452-J.
32. Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Frontera M, Gianotti M, Proenza AM, Roca P. Sex steroid receptor expression profile in brown adipose tissue. Effects of hormonal status. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(6):877–86. DOI: 10.1159/000110448.
33. Lizzano F, Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed Res Int*. 2014;2014:757461. DOI: 10.1155/2014/757461.
34. Stice JP, Lee JS, Pechenino AS, Knowlton AA. Estrogen, aging and the cardiovascular system. *Future Cardiol*. 2009;5(1):93–103. DOI: 10.2217/14796678.5.1.93.
35. Бобылева ИВ. Характер обменно-эндокринных нарушений у женщин при естественной и хирургической менопаузе. *Бюлл. мед. интернет-конференций*. 2015;5(4):219–21.
36. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):289–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.182279.
37. Dean SA, Tan J, O'Brien ER, Leenen FH. 17β-Estradiol downregulates tissue angiotensin-converting enzyme and ANG II type 1 receptor in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(3):R759–66. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00595.2004.
38. Kuc RE, Carlebur M, Maguire JJ, Yang P, Long L, Toshner M, et al. Modulation of endothelin receptors in the failing right ventricle of the heart and vasculature of the lung in human pulmonary arterial hypertension. *Life Sci*. 2014;118(2):391–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.02.020.
39. Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):841–51. DOI: 10.1007/s00424-010-0797-1.
40. Stice JP, Eiserich JP, Knowlton AA. Role of aging versus the loss of estrogens in the reduction in vascular function in female rats. *Endocrinology*. 2009;150(1):212–9. DOI: 10.1210/en.2008-0640.
41. Kim KH, Young BD, Bender JR. Endothelial estrogen receptor isoforms and cardiovascular disease. *Molec Cell Endocrinol*. 2014;389(1–2):65–70. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.001.
42. Buttner M, Thelen P, Jarry H. Estrogen receptor beta: tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:245–51. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.03.003.
43. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin. Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2713–20. DOI: 10.1210/jc.2005-2672.
44. Villar IC, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Sex differences in vascular function: implication of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *J Endocrinol*. 2008;197(3):447–62. DOI: 10.1677/JOE-08-0070.
45. Luksha L, Poston L, Gustafsson JA, Hultenby K, Kublickiene K. The oestrogen receptor beta contributes to sex related differences in endothelial function of murine small arteries via EDHF. *J Physiol*. 2006;577(Pt 3):945–55. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.121939.
46. Манушарова РА, Черкезова ЭИ. Современные возможности диагностики и лечения климактерического синдрома. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(25):1712–6.
47. Поворозняк ВВ, Григорьева НВ. Менопауза и остеопороз. *Reproductive Endocrinology*. 2012;(4):40–7.
48. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318–25. DOI: 10.1172/JCI27071.
49. Ицеекина ЛК, Нетюхайло ЛГ. Формы нарушения метаболизма костной ткани (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014;(8):122–7.
50. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1008–12. DOI: 10.1007/s00198-006-0112-3.
51. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(3):266–300. DOI: 10.1210/er.2009-0024.
52. Доброхотова ЮЭ. Менопаузальный синдром. *Лечебное дело*. 2004;(1):3–8.
53. Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Медико-биологические проблемы климактерия и постовариэктомии. В кн.: Неоперативная гинекология. М.: МИА; 2003. С. 458–99.
54. Репина МА. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном. *Фарматека*. 2008;(14):39–44.

55. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329:753–6. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.
56. Notelovitz M. Proceedings of the first International Workshop on Estring: proceedings of a workshop by sponsored Kabi Pharmacia, held at Chateau d'Esclimont in St Symphorien-le-Chateau, France, 1 March 1993. *Royal Society of Medicine*. 1993;203:11–7.
57. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190. DOI: 10.1136/bmj.a1190.
58. Сапронов НС, Федотова ЮО, Лосев НА. Комбинированное применение реминила с овестинном для коррекции когнитивных расстройств у женщин с гипоестрогенным синдромом. *Психофармакология и биологическая наркологию*. 2007;7(3–4):2190–4.
59. Тювина НА. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(1):66–71.
60. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Nahavandi H, Radakovic S, Huber JC, Hunigsmann H. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric*. 2007;10:320–34. DOI: 10.1080/13697130701444073.
61. Murphy E, Lagranha C, Deschamps A, Kohr M, Nguyen T, Wong R, et al. Mechanism of cardioprotection: what can we learn from females? *Pediatr Cardiol*. 2011;32(3):354–9. DOI: 10.1007/s00246-010-9877-4.
62. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
63. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96(2):255–64. DOI: 10.1210/jc.2010-0536.
64. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20:342–53. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182843aad.
65. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. DOI: 10.1136/bmj.e6409.
66. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Women's Health*. 2015;11(2):239–57. DOI: 10.2217/WHE.14.64.
67. Kanis JA, Burlet N, Delmas PD, Borgstrum F, Rizzoli R. Европейські рекомендації з діагностики та ведення остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. *Укр. ревматол. журн*. 2008;(4):10–32.
68. Бордакова ЕВ, Юрєнева СВ. Роль вітаміна D в профілактиці і ліченні постменопаузального остеопорозу. *Акушерство і гінекологія*. 2012;(3):10–32.
69. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009;12:91–105. DOI: 10.1080/13697130802585576.
70. Балан ВЕ, Ковалева ЛА, Амирова ЖС, Рафаэлян ИВ. Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011;6:113–6.
71. Сычева ЕГ, Аполихина ИА. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и гинекология*. 2015;(4):73–7.
72. Серов ВН, Жаров ЕВ. Терапия больных с урогенитальными расстройствами после хирургической менопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2011;(7-2):73–7.
73. Горбенко НІ, Таран КВ, Боріков О, Оксененко СВ, Іванова ОВ, Степанова АВ, та ін. Вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за умов гіпоестрогенії у щурів. *Проблеми ендокринної патології*. 2009;(3):78–86.
74. Таран КВ, Горбенко НІ, Іванова ОВ, Яременко ФГ. Протективний ефект похідного естрадіолу ПЕ0607 щодо розвитку метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності, індукованого високофруктозною дієтою у оварієктомованих щурів. *Проблеми ендокринної патології*. 2011;(1):32–8.
75. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lèvesque H, Trillot N, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1259–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
76. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239. DOI: 10.1136/bmj.39266.425069.AD.
77. Hodis HN, Mack WJ. A 'window of opportunity' the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res*. 2011;1379:244–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.10.076.
78. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric*. 2006;9(sup1):19–27. DOI: 10.1080/13697130600917732.
79. Макацарія АД, Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Бицадзе ВО. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: МИА; 2006. 231 с.
80. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299(9):1036–45.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Ganna V. Zaychenko, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pharmacology

Olena A. Striga, Postgraduate (Fellow) of the Department of Pharmacology

INSTITUTE FOR ADVANCED TRAINING OF PHARMACY SPECIALISTS (IATPS), NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY

Oksana S. Sinitsyna, Cand. Sci. (Pharmacology), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology

Iryna M. Ryzhenko, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Clinical Pharmacology,

V. DANILEVSKY INSTITUTE FOR ENDOCRINE PATHOLOGY PROBLEMS NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

Nina O. Karpenko, Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Reproductive Endocrinology



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Зайченко Ганна Володимирівна – завідувачка кафедри фармакології, д.м.н., проф.

Стрига Олена Анатоліївна – аспірант кафедри фармакології

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Сініцина Оксана Сергіївна – асистент кафедри клінічної фармакології, к.фарм.н.

Риженко Ірина Михайлівна – професорка кафедри клінічної фармакології, д.м.н., проф.

ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ

Карпенко Ніна Олексіївна – завідувачка лабораторії репродуктивної ендокринології, к.б.н.



SUMMARY

Disturbances in female health due to age and varying estrogen deficiency levels and their corrections (literature review)**Ganna V. Zaychenko¹, Oksana S. Sinitsyna²,
Nina O. Karpenko³, Iryna M. Ryzhenko²,
Olena A. Striga¹**¹*Bogomolets National Medical University,
13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv 01601, Ukraine*²*Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists
(IATPS), National University of Pharmacy,
17 Zakhysnykiv Ukrainy Sq., Kharkiv 61001, Ukraine*³*V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems
National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, NAMSU, 10 Alchevskykh St.,
Kharkiv 61002, Ukraine*

This review presents in a systemized fashion the current available information as to the role of estrogen in the regulation of various aspects of the vital activity of the female body. Particular attention is paid to the main sex hormone – estradiol, its genomic and non-genomic effects, features of metabolism and biological action. Contemporary representations concerning the molecular mechanisms of its action, in particular its effect on various types of estrogen receptors, are presented.

Also, we describe the changes that occur as a result of age, or other natural causes that result in reduced estrogen production. Special attention is paid to the mechanisms of the development of disorders of the genitourinary, cardiovascular, bone and nervous systems, metabolic and hemostasis-related diseases, and their complications. Modern data on the interconnection of sex hormones with other hormonal systems, vitamin D, oxidative stress, etc. are presented. Contemporary representations about efficiency, benefits and the hazards of substitutional hormonal therapy, including its various dosage forms and the various ways of drug administration are considered; among them the features of pharmacodynamics of topical vaginal forms are also considered. In addition, we discuss the advantages of the proper timing of determining the onset of menopause, and therefore the administration of the appropriate prescribe therapies, such as combined gestogen / estrogen medications, are noted. The results of multicenter clinical trials on the effectiveness and profile of the safety of estrogen-containing drugs and recommendations for their appointment, based on the principles of evidence-based medicine, are presented.

Finally, prospective new drugs designed for the pharmacological treatment of hypoestrogen syndrome of differing etiologies is examined.

Key words: women's health, estrogens, climax, hormone replacement therapy.

For citation: Zaychenko GV, Sinitsyna OS, Karpenko NO, Ryzhenko IM, Striga OA. Disturbances in female health due to age and varying estrogen deficiency levels and their corrections (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(2):211–21.

The article was received on May 20, 2019 | For review, June 17, 2019 |
Accepted for publication on June 20, 2019

**Ganna V. Zaychenko**
ganna.zaychenko@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Расстройства женского здоровья при возрастном дефиците эстрогенов и их коррекция (обзор литературы)**А. В. Зайченко¹, О. С. Синицына²,
Н. А. Карпенко³, И. М. Рыженко², Е. А. Стрига¹**¹*Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, б-р Т. Шевченко, 13,
Киев 01601, Украина*²*Институт повышения квалификации
специалистов фармации Национального
фармацевтического университета,
пл. Защитников Украины, 17,
Харьков 61000, Украина*³*Государственное учреждение «Институт проблем
эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского
НАМН Украины», ул. Алчевских, 10,
Харьков 61002, Украина*

В обзоре систематизированы современные данные о роли эстрогенов в регуляции различных сторон жизнедеятельности женского организма. Особое внимание уделено главному половому гормону эстрадиолу, его геномным и негеномным эффектам, особенностям метаболизма и биологического действия. Рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах действия эстрадиола, в частности его влияния на различные типы эстрогенных рецепторов.

Описаны изменения, происходящие вследствие возрастной или иной природы уменьшения продуцирования эстрогенов. Рассмотрены механизмы развития нарушений со стороны мочеполовой, сердечно-сосудистой, костной и нервной систем, метаболических и гемостазиологических осложнений. Приведены современные данные о взаимосвязи между обменом половых гормонов с другими гормональными системами, витамином D, оксидативным стрессом и др.

Приведены современные представления об эффективности, пользе и безопасности заместительной гормональной терапии, различных лекарственных форм и путей введения препаратов, среди них продемонстрированы особенности фармакодинамики топических вагинальных форм. Отмечены преимущества своевременного назначения препаратов менопаузальной терапии в период «открытого терапевтического окна», в том числе комбинированных гестоген/эстрогеновых лекарственных средств. Приведены результаты многоцентровых клинических испытаний в отношении эффективности и профиля безопасности эстроген-содержащих препаратов и рекомендации к их назначению, основанные на принципах доказательной медицины. Показаны перспективы разработки новых лекарственных средств для фармакологической коррекции гипоестрогеновых состояний различной этиологии.

Ключевые слова: женское здоровье, эстрогены, климакс, заместительная гормональная терапия.

Для цитирования: Зайченко АВ, Синицына ОС, Карпенко НА, Рыженко ИМ, Стрига ЕА. Расстройства женского здоровья при возрастном дефиците эстрогенов и их коррекция (обзор литературы). *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*, 2019;25(2):211–21

Статья поступила в редакцию 20 мая 2019 | Направлена на рецензирование 17 июня 2019 | Принята к печати 20 июня 2019