

# Опыт применения лекарственного препарата Онагрис при устранении климактерического синдрома и женских сексуальных дисфункций в период постменопаузы

**О.В. Ромащенко, В.В. Билоголовская, М.А. Щербак**

ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, г. Киев

Климактерический синдром (КС) у каждой женщины на определенном возрастном этапе имеет свою степень проявления со спектром изменений, сопровождающихся вегетососудистыми, обменно-эндокринными, нейропсихическими нарушениями, а также сексуальными дисфункциями. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности соевых изофлавонов при лечении патологических симптомов КС, а также женских сексуальных дисфункций (ЖСД): на фоне применения Онагриса в течение 3 мес у женщин в постменопаузе с патологическим КС улучшилось общее состояние, снизилась выраженность психоэмоциональных, вегетососудистых расстройств, сексуальных дисфункций.

Представленный клинический анализ результатов наблюдения 32 женщин в постменопаузе показал, что используемый ими препарат Онагрис, содержащий экстракт соевых бобов, можно рассматривать как эффективное средство для купирования патологических проявлений КС, устранения ЖСД, а также альтернативу при наличии противопоказаний к применению заместительной гормональной терапии или при отказе пациентки от приема гормональных препаратов.

**Ключевые слова:** менопауза, женские сексуальные дисфункции, фитоэстрогены, Онагрис.

Како Шанель авторитетно заявляла: «Каждая женщина имеет тот возраст, который заслуживает». С учетом степени проявления репродуктивной активности в жизни женщины рассматривается определенная периодичность: становление репродуктивной функции, реализация репродуктивных возможностей в соответствии с анатомо-физиологическими возрастными изменениями и, начиная с 35 лет, постепенное прогрессирующее необратимое угнетение биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности.

Причиной угасания репродуктивной и менструальной функции в контексте старения становится истощение фолликулярного аппарата яичников и снижение в них гормонального биосинтеза.

Необратимость процессов в организме женщины достигает определенного предела (наступление менопаузы) со спектром клинических проявлений, обусловленных гормональной перестройкой, оценка критериев которых позволяет с определенной точностью свидетельствовать о сформировавшихся качественных изменениях.

Гормональные критерии постменопаузы:

- низкий уровень эстрадиола в крови (<80 пмоль/л);
- высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ);
- индекс лютеинизирующего гормона (ЛГ)/ФСГ<1;
- индекс Эстриол/Эстрон<1;

- возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ);
- низкий уровень ингибина (особенно ингибина Б) [1].

Средний возраст женщин, вступающих в менопаузу, колеблется в разных регионах мира: в странах Западной Европы и Северной Америке – 51–52 года, в России – 50–51 год, в Украине – 48–49 лет, в то же время в Японии и в странах Латинской Америки – старше 55–56 лет [2, 3].

Как известно, любые физические и эмоциональные перенапряжения, перегрузки, соматические нарушения со стороны всех органов и систем, перенесенные эпизоды консервативного или хирургического лечения, социальное и экономическое неблагополучие, в том числе одиночество и отсутствие сексуальной гармонии в отношениях, способствуют проявлению возрастных изменений в более раннем возрасте. Они формируются в течение нескольких лет или десятилетий, и сопровождаются характерным каскадом последовательных преобразований в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе с момента пременопаузы, а именно:

- прогрессирующим истощением фолликулярного аппарата яичников и постепенным снижением уровня гормона эстрадиола в крови;
- снижением секреции ингибина яичниками;
- уменьшением частоты овуляторных циклов;
- снижением фертильности;
- прогрессирующим повышением уровня ФСГ в крови, демонстрирующим попытку организма компенсировать менопаузу [4].

У всех женщин при этом в большей или меньшей степени проявления данного состояния сопровождается вегетососудистыми, эндокринно-обменными и неврологическими, психоэмоциональными изменениями.

При активных и быстро развивающихся изменениях продукции половых гормонов формируется КС – комплекс симптомов, осложняющих физиологическое течение менопаузы, сопровождающихся проявлением вазомоторных и эмоционально-психических реакций.

В последнее время прослеживается тенденция к более раннему проявлению возрастных изменений, а также к сокращению в организме женщины периодов перехода в более поздние преобразования, сопровождающие гормональную перестройку (урогенитальные расстройства, обменные нарушения, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера). К тому же увеличивается частота сочетания вышеупомянутых проявлений с гипертонической болезнью, атеросклерозом и другими заболеваниями переходного возраста [5].

Интересна статистическая справка: вегетососудистые нарушения, наблюдаемые в разной степени выраженности у

70–75% женщин Европы и США, проявляются всего у 5–18% женщин Японии и Юго-Восточной Азии. Согласно данным многих исследований последнее обусловлено особенностью культурно-этнических традиций и включением в рацион продуктов сои, содержащих фитоэстрогены [6].

Насущным для современной медицины по-прежнему является вопрос: с чем связаны такие возрастные колебания вступающих в период возрастной перестройки, и можно ли предупредить спектр сопутствующих возрастным изменениям?

Несмотря на обилие информации о профилактике возникновения возрастных изменений в организме женщины, состояние большинства из вступающих в период качественных преобразований весьма точно передает одна из максим Франсуа VI де Ларошфуко «Мы вступаем в различные возрастные периоды нашей жизни, точно новорожденные, не имея за плечами никакого опыта, сколько бы нам не было лет».

Важно отметить, что за последние годы прослеживается изменение демографической ситуации в мире в сторону увеличения числа женщин в старшей возрастной группе: каждая вторая – старше 45 лет, 70% пересекают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет. Большинство из них надеются на возможность качественных жизненных перспектив, так как «увеличение жизненной активности связывают с раскрытием творческого потенциала». Именно в этом возрасте значительная часть женщин отмечает достижение как духовной, так и экономической независимости, по-другому воспринимает временные изменения происходящего [7].

С возрастом непроизвольно осуществляется переоценка ценностей, изменяются критерии в восприятии мира, отношение к самому себе, выделяются новые жизненные ориентиры и привязанности.

В унисон происходящим изменениям в социуме следует отметить, что женщины после 49 лет, особенно с активной социальной позицией, ощущение своей молодости связывают с сохранением соматического, гинекологического и сексуального благополучия. Как правило, с надеждой на возможность еще «взять реванш в этой жизни за нереализованные планы прошлых лет». Неслучайно время после достижения 50-летнего возраста принято называть периодом желаний, расширения диапазона реализованных надежд – «элегантным» возрастом женщины [8].

Также отмечается увеличение сексуальной раскрепощенности людей более зрелого возраста, что обусловлено достижением социальной защищенности в обществе, определением возможности новых перспектив и отсутствием опасений, в силу физиологических особенностей, наступления нежелательной беременности.

Проведенные исследования свидетельствуют, что 47% замужних женщин в возрасте от 66 до 71 года, а также 29% супружеских пар старше 78 лет остаются сексуально активными. По данным Американского Национального Совета по Старению 60% из 1000 мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет были удовлетворены своей сексуальной жизнью. При этом 61% опрошенных отмечали, что их сексуальные отношения были более эмоционально насыщенными, чем в молодом возрасте, в то же время 70% имели сексуальный контакт, по крайней мере, один раз в неделю [9, 10].

Обоснование и деликатное разъяснение информации о физиологии половой функции у людей старшего возраста может способствовать устранению ложных ожиданий. Мужчины, а чаще женщины, вступающие в «возраст элегантности», не всегда владеют необходимыми знаниями об особенностях их состоянии сексуального здоровья.

Согласно определению ВОЗ сексуальное здоровье для человека любого возраста является состоянием благополу-

чия в проявлении своей сексуальности, предотвращения нежелательной беременности, профилактики инфекций, передающихся половым путем, СПИДа и свободы от насилия в половых отношениях. Благополучные сексуальные отношения, позволяющие в полной мере испытать половое влечение и реализовать его, получая при этом удовольствие, зависят от многих эмоциональных, физических, а также гормональных факторов [11].

Сохранение половых отношений в зрелом возрасте отождествляется с достижением сексуальной гармонии, способствует профилактике вегетососудистых нарушений, сердечной патологии, неврологических расстройств, встречаемых часто на этом этапе жизни.

Мы установили, что 34% женщин после 60 лет и 18,7% – после 70 лет связывают реализацию сексуальных переживаний с утверждением жизненного потенциала и сохранением соматического благополучия. К тому же, большинство мужчин и женщин более зрелого возраста в унисон положительным изменениям в общественном мнении и расположенности общества к сексуальной раскованности человека независимо от возраста, свидетельствуют, что хотели бы получать компетентную сексологическую помощь. Это, вероятно, является современной особенностью сексуальных отношений в цивилизованном мире, продолжением результата сексуальной революции начала 60-х годов прошлого столетия. Не случайно обсуждение вопросов сексуального здоровья женщин в различные возрастные периоды находятся в эпицентре научных исследований и дискуссий, учитывая их многомерность и неоднозначность [12].

Менопаузальные симптомы, продолжающиеся в течение нескольких лет, могут нарушать стереотипность и комфортность сложившихся сексуальных взаимоотношений пары. В психологическом отношении менопауза может представляться условным этапом, за пределами которого женщина испытывает определенный дискомфорт, в том числе и по причине изменения сексуальной востребованности и привлекательности. Психологически и физически эти жалобы усиливаются после перенесенного хирургического и консервативного лечения из-за гинекологических заболеваний, соматических нарушений, перенесенных стрессов.

Кроме того, климактерические нарушения у каждой женщины на определенном возрастном этапе имеют свою степень проявления со спектром изменений, сопровождающихся вегетососудистыми, обменно-эндокринными, нейропсихическими нарушениями, проявления которых нарушают их качество жизни.

В зависимости от степени выраженности возрастных изменений (легкие формы нарушений, средней тяжести, тяжелые) выделяют различные подходы к их устранению:

- индивидуальный подход в обосновании терапии;
- рациональное и последовательное обоснование каждого действия;
- минимальное использование лекарственных средств;
- комплексность;
- этапность проведения лечения [13].

При соблюдении этапности терапии выделяют:

- 1-й этап – проведение немедикаментозного лечения;
- 2-й этап – обоснование медикаментозной негормональной терапии;
- 3-й этап – использование гормональной терапии [14].

На 1-м этапе лечения используют:

- психотерапию;
- оздоровительное лечение;
- витаминотерапию;
- седативную терапию.

Важно проведение профилактических действий, позволяющих предупредить спектр возникающих изменений в пе-

риод качественной перестройки в организме. Его начало совпадает с периодом формирования возрастных преобразований – это 40–45 лет, а у некоторых, возможно, и раньше. Здесь важно все – образ жизни, привычки, позитивная настроенность на происходящее, питание, обеспечение попадания в организм компонентов, обеспечивающих «состояние молодости вне времени».

Психотерапия важна на всех этапах проведения терапевтических действий. Потому беседы с акушером-гинекологом, психотерапевтом, проведение аутогенных тренировок имеет особое значение.

Оздоровительное лечение объединяет комплекс мероприятий, направленных на сохранение жизненной активности и энергетического потенциала:

- режим различного рода физических нагрузок, отдыха, полноценный сон (не менее 8 ч), прогулки перед сном;
- утренняя гимнастика, лечебная гимнастика 2–3 раза в неделю по 45 мин;
- общий массаж (при отсутствии противопоказаний) и диетотерапия.

Основные принципы диетотерапии:

- соблюдение режима питания (частый и дробный прием пищи с ограничением в вечернее время – после 18.00);
- разгрузочные дни 1–2 раза в неделю;
- правильно подобранная калорийность пищи (не более 1000–1500 ккал в сутки) с ограничением поваренной соли, углеводов, мучных продуктов, животных жиров, экстрактивных веществ, алкоголя.

Витаминотерапия включает использование витаминов группы А, Е, В, микроэлементов при их назначении под наблюдением врача.

Седативная терапия объединяет препараты растительно-происхождения, магнийсодержащих препаратов, а также других лекарственных компонентов, направленных на восстановление соматического состояния.

Осуществление 2-го этапа лечения (немедикаментозного) требует включения более активных действий:

- аппаратной физиотерапии;
- центральной электроанальгезии;
- игло-рефлексотерапии;
- фитотерапии;
- аэротерапии (ходьба на воздухе);
- гелиотерапии (лечение солнцем) – проводится с учетом противопоказаний в утренние и вечерние часы (продолжительность сеансов в начале – 5–7 мин, финальная экспозиция – 45–60 мин);
- бальнеотерапии;
- санаторно-курортного лечения.

Особое место в этом перечне занимает терапия, направленная на поддержание жизненной активности и молодости, компонентами которой могут быть фитоэстрогены [14].

В настоящее время в центре внимания находится изучение механизма действия различных растений и их компонентов, влияния этих веществ на различные ткани, органы и системы с оценкой эффективности и безопасности их применения при лечении патологических процессов во многих научных учреждениях мира, что в значительной степени повышает уровень достоверности результатов фитомедицины [15].

Как известно, основными активными составляющими растительных препаратов являются органические вещества: углеводы (крахмал, сахар), безазотистые основания (гликозиды, лигнин, целлюлоза, эфирные масла, танины), азотсодержащие соединения (аминокислоты, амины, холин, пурины, алкалоиды), микроэлементы (железо, кальций, магний, калий, натрий, марганец, силиций, хлор) и другие вещества.

С позиций клинической медицины и перспектив профилактики и устранения возрастных изменений в организме

женщины и повышения их качества жизни эффекты фитоэстрогенов заслуживают особого внимания [16].

*Классификация фитоэстрогенов.* Чаще всего встречается упрощенная классификация фитоэстрогенов по химическому строению, в которой выделяются 3 группы:

1. Изофлавоны (генистеин, дайдзеин, апигенин, биохафин и т.д.).
2. Лигнаны (энтеродиол, энтеролактон).
3. Куместаны (куместрол, веделолактон, пликадин) [17].

Флавоноиды – естественные полифенольные бензогамапироновые компоненты, которые входят в состав многих растений. Их использование связано с позитивными клиническими эффектами при устранении спектра нарушений при КС [18–20]. Флавоноиды, выделенные из соевых бобов, красного клевера, орехов, зерен и некоторых других растений, относят к группе фитоэстрогенов в связи со структурным сходством их молекул с молекулой эстрадиола. Выделено несколько классов фитоэстрогенов, основными из которых считаются изофлавоны (большое количество их обнаружено в сое, красном клевере, цимицифуге), лигнаны (обнаружены в наружном слое зерен пшеницы, ржи и риса, семенах льна, в орехах, в некоторых ягодах, фруктах и овощах) и куместаны (содержатся в соевых бобах, люцерне). Наиболее перспективными в связи с высоким содержанием флавоноидов являются соевые бобы. В 1 г соевого белка содержится до 1–2 мг изофлавоноидов, из которых примерно 60% генистеина, 30% дайдзеина и 10% других изофлавонов [21].

Первоначальный интерес к соевым бобам был связан с тем, что добавление сои в корм животным приводило к значительному увеличению их массы – это предположительно было связано с эстрогенным действием активных компонентов бобов [22]. Y. Folman и соавторы в экспериментальных моделях на мышах подтвердили, что выделенные из сои изофлавоноиды обладают слабой эстрогенной активностью [23]. S.I. Makela и соавторы установили, что данные соединения оказывают проэстрогенное воздействие при низком уровне гормонов, например в постменопаузе [24]. Эстрогеновый эффект этих соединений объясняется несколькими биологическими механизмами их действия: они связываются с эстрогеновыми рецепторами (ER), преимущественно ER- $\alpha$  [25, 26], а также оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, приводя к изменению секреции гормонов. В целом их действие сравнимо с эффектами селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, в связи с чем изофлавоноиды нашли применение в лечении КС, устранении сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе [27].

Обладая слабой эстрогенной и антиэстрогенной активностью, изофлавоноиды связываются с эстрогеновыми рецепторами, которые являются потенциальными медиаторами, влияющими на возникновение вегетососудистых нарушений в условиях дефицита эстрогенов [28]. Изофлавоноиды сои обладают антиоксидантной активностью, способны ингибировать рост опухолевых клеток вследствие антиангиогенной и антипролиферативной активности [29]. По мнению В. Caetano и соавторов, изофлавоноиды оказывают протективное действие в отношении рака грудной железы [30]. В экспериментальных условиях было установлено, что особенно ярко такое действие может проявляться в том случае, если соевые продукты и препараты принимали с препубертатного возраста [31]. S.M. Potter и соавторы [32], Y.M. Chen и соавторы установили возможность положительного влияния изофлавонов на костную ткань [33]. Так, употребление 40 мг соевого белка в сутки на протяжении 6 мес приводит к достоверному повышению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе. Кардиопротективный эффект этих соединений связан также с положительным воздействи-

ем на липидный профиль крови [34]. Прием изофлавоноидов способствует снижению артериального давления [35], положительно влияет на эндотелиальную функцию, настроение [36], массу тела и индекс массы тела [37]. Согласно результатам исследования SOPHIA, изофлавоноиды значительно улучшают вербальную память [38], а также способствуют предотвращению старения кожи [39]. Устранение и предупреждение сексуальных нарушений у женщин «элегантного возраста» (нарушение желания, возбуждения, диспареунии, аноргазмии) возможно на фоне применения изофлавоноидов [40]. Поэтому обоснованным является то, что во многих странах Европы и в США в последние годы значительно увеличилось число женщин, применяющих препараты на растительной основе, в частности, содержащие изофлавоноиды сои, для профилактики и лечения различных, в том числе гинекологических, заболеваний: климактерического и предменструального синдромов, гиперпролактинемии и других патологических состояний. Такие препараты могут представлять альтернативу медикаментозному лечению, особенно в тех случаях, когда назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не показано, когда женщины, в силу определенных причин, отказываются от применения ЗГТ или когда есть необходимость в проведении профилактических действий в отношении возникновения различных состояний, в том числе на рубеже возрастной перестройки.

Клинически перспективным, на наш взгляд, является лекарственный препарат Онагрис (украино-испанская компания СПЕРКО), в состав которого входит сухой экстракт семян сои (*Glycine max*, 100 мг). В течение последнего десятилетия он успешно зарекомендовал себя в Испании при лечении климактерических расстройств (особенно вегетососудистых, психоэмоциональных нарушений). Совсем недавно появился препарат и на украинском рынке.

Онагрис, по результатам клинических наблюдений, оказался эффективным в комплексных схемах предупреждения и лечения остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с эстрогеновым дефицитом в период менопаузы.

Специфическая активность препарата Онагрис обусловлена эстрогеноподобным действием производных изофлавоноидов сои (генистеин, дайдзеин). Как известно, фитоэстрогенам сои свойственна дифенольная структура, характерная для природных и синтетических эстрогенов, поэтому они способны конкурировать с эстрогеном за соответствующие рецепторы в мембранах клеток-мишеней. Механизм действия препарата обусловлен влиянием фитоэстрогенов преимущественно на бета-эстрогеновые рецепторы. В то же время, следует выделить, что воздействие их на альфа-эстрогеновые рецепторы в 5–22 раза меньше. Благодаря такой особенности Онагрис значительно реже, в сравнении с другими препаратами, вызывает побочные реакции, обусловленные воздействием на альфа-рецепторы (что связано с рисками возникновения гиперпластических процессов эндометрия, изменений со стороны грудных желез, гиперкоагуляции и тромбозомболических осложнений) [41].

После приема изофлавоноиды сои активизируются в толстой кишке путем отщепления сахарной части под действием ферментов гликозидаз кишечной флоры. После дегликозилирования генистеин и дайдзеин хорошо всасываются, попадают в печень, где частично конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Конъюгированная фракция фитоэстрогенов попадает в желчь, в дальнейшем – в систему enteroгепатической циркуляции, всасываясь повторно, что обеспечивает длительный период полураспада препарата и возможность даже однократного приема в сутки. Потому Онагрис назначают по 1 капсуле в сутки, и в случае отсутствия полного купирования проявления климактерических нарушений, суточную дозу препарата повышают до 2 капсул (для

утреннего и вечернего приема). Минимальный курс лечения составляет 4 мес, возможно применение в течение нескольких лет (до 4 лет) в случае профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

При использовании данного препарата мы учитывали, что гиперчувствительность к компонентам препарата, злокачественные образования тела матки и грудной железы до радикального лечения являются противопоказанием для его использования.

Хотя изофлавоны сои, основное действующее вещество препарата Онагрис, наиболее часто применяют для облегчения симптомов менопаузы, данные клинических исследований не позволяют сделать однозначного вывода об их эффективности при лечении КС, в частности, в сочетании с формирующимися женскими сексуальными дисфункциями на данном возрастном этапе [42, 43].

**Цель исследования:** оценка эффективности, переносимости и безопасности изофлавонов сои (Онагрис) при устраниении вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений КС в сочетании с ЖСД.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 32 женщин в возраст от 48 до 53 лет с продолжительностью менопаузы от 2 до 6 лет. У 23 (71,9%) из обследованных наступила естественная менопауза, у 9 (28,1%) – хирургическая. Средний возраст пациенток составил  $52,1 \pm 0,3$  года. Перед началом лечения всем пациенткам был проведен общий осмотр, исследование грудных желез, гинекологическое, цитологическое, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, клиническое обследование, включающее общий анализ крови. Также у всех женщин был определен уровень половых гормонов в сыворотке крови. Гормональное исследование проводили иммуноферментативным методом на аппарате Multiscan (Финляндия) с использованием реактивов фирмы DDR (Германия). Степень тяжести КС оценивали при проведении анкетирования с подсчетом индекса Купшпермана (оценка вазомоторных симптомов, нарушения сна, степени эмоциональной лабильности, головокружения, утомляемости и общей слабости, учащенного сердцебиения). Параллельно проводили оценку сексуального здоровья обследованных женщин.

При комплексном обследовании для оценки показателей сексуального здоровья были учтены рекомендации ВОЗ и Консенсуса, принятого в 2003 г. в Париже на Втором международном семинаре по вопросам сексуальных дисфункций у мужчин и женщин [44].

Учитывая особенности параметров проводимого обследования и поставленные задачи, нами была разработана анкета по изучению сексуальной функции женщин данной возрастной группы, состоящая из 4 частей (оценка социального, гинекологического, соматического, сексуального статуса), включающая 62 вопроса. Анкетирование проводили методом интервью. Рекомендовали одновременно обследованным женщинам вести дневник «сексуальных переживаний и впечатлений».

Оценку «сексуальной потенции» женщин проводили по формуле В.И. Здравомыслова: «X» в знаменателе указывает на количественную интенсивность половой жизни (общее число половых актов в месяц), а «Y» в числителе – на число половых актов, завершающихся оргазмом. Таким образом, в этой формуле оценивалась качественная особенность сексуальности женщины. Автором были выделены варианты:

- $Y=0$  – даже при самой высокой частоте половых актов, женщина страдает половой холодностью;
- $Y>0$ , но  $Y<X$  (наиболее часто встречающийся вариант) – очень широкий диапазон от почти полной половой холодности до почти полной половой потентности;



- $Y=X$  – идеальный вариант, когда женщина получает оргазм при каждом половом акте;
- $Y>X$  – когда женщина при некоторых половых актах может достигать оргазма несколько раз. Таких женщин В.И. Здравомыслов назвал «суперпотентными» [45].

Определение спектра и характера сексуальных дисфункций у женщин с учетом сосудистых нарушений осуществлялось при использовании ультразвукографического исследования с включением метода доплерографии на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы Toshiba экспертного класса в динамике наблюдения. При использовании цветного доплеровского картирования проводили оценку сосудистой ангиоархитектоники, особенностей паренхиматозного кровотока (его наличие, усиление или отсутствие). Также проводили импульсную доплерографию с оценкой индексов доплерографии.

Показатели сосудистого кровотока базировались на проведении оценки артериального кровотока маточной артерии, яичниковых артерий, а также сосудов влагалища и клитора. Индексы доплеровских кривых получали при совокупности комбинаций нескольких доминантных признаков сосудистой кривой. При исследовании использовали один и тот же угол сканирования между лучом и сосудом, который составлял от  $0^\circ$  до  $40^\circ$ , а также проводилась оценка доплеровских сигналов хорошего качества. Индексы доплеровских кривых получали из комбинации признаков этих кривых. Нами были использованы следующие индексы: минутный объем сосудистого кровотока ( $VS \text{ см}^3/\text{с}$ ).

Оценку рН-метрии слизистой оболочки влагалища проводили до и через 30–40 мин после стимуляции (при использовании видеозротической стимуляции и локально возбуждающего лубриканта с афродизиаками) [46].

В динамике наблюдения все пациентки заполняли анкеты, в которых отмечали частоту климактерических симптомов, состояние сексуального здоровья, возможные побочные реакции и оценивали свое состояние на фоне приема препарата. Критерием отбора для начала лечения служило наличие более 10 приливов в день и других патологических признаков КС при отсутствии менструаций, по меньшей мере, в течение 2 лет.

Все пациентки получали Онагрис (100 мг Glycine max) по 1 таблетке утром и вечером в течение 3 мес. Ни одна из обследованных женщин не получала гормонального лечения менее 12 мес до начала лечения. Во время наблюдения было исключено систематическое назначение других лекарственных средств. Все исследования проводили согласно требованиям Комитета по этике.

При первом посещении и в динамике наблюдения (интервал между контролями составил 1,3 мес) всем женщинам было проведено комплексное клинико-функциональное обследование, представленное выше.

Эффективность Онагриса оценивали по основным критериям – исчезновение или значительное уменьшение симптомов КС, устранения ЖСД.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что проявления КС у обследованных имели свои характеристики. Так, вегетативно-сосудистые расстройства наблюдались у всех 32 женщин: нейрорпсихические – у 28 (87,5%), обменно-эндокринные нарушения – у 19 (59,4%). У 4 (12,5%) пациенток отмечали разной степени интенсивности головную боль. Урогенитальные расстройства 1–2-й степени наблюдали у 15 (46,9%) пациенток. Индекс Куппермана до лечения составил 26,1. Уровень систолического артериального давления (АД) у обследованных пациенток колебался от 120 до 135 мм рт. ст., диастолического АД

– от 80 до 95 мм рт. ст., при этом средний уровень АД составил 135/85 мм рт. ст. Индекс массы тела –  $29,5 \pm 0,7$ . Уровни гормонов в среднем соответствовали следующим показателям: ФСГ –  $93,4 \text{ мМЕ/л}$  (28,1–129,1), Е2 –  $65,64 \text{ пмоль/л}$  (32–192). По данным общеклинического и биохимического обследования крови клинически значимые изменения не выявлены ни у одной пациентки. Цитологические мазки по Папаниколу соответствовали I и II типу. По данным УЗИ с применением вагинального датчика толщина эндометрия у женщин с интактной маткой составила в среднем 3,91 мм (1–5 мм), что соответствовало норме. Повторно УЗИ органов малого таза проводили после лечения. Из анамнеза выяснено, что 4 женщины страдали гипертонической болезнью с эпизодическим повышением АД до 170/90 мм рт. ст.; 5 женщин – хроническим гастритом в стадии ремиссии; 4 – хроническим холециститом в стадии ремиссии; у 5 отмечено в анамнезе хронический пиелонефрит, причем у 4 – с момента менопаузы. При сопоставлении результатов обследования женщин данной возрастной группы мы убедились в наличии клинических параллелей между степенью выраженности КС и ЖСД.

Состояние дискомфорта по причине уменьшения лубрикации и болезненного полового акта, снижения желания на фоне соматических нарушений, возрастающей частоты аноргазмии большинство пациенток обеих групп начали испытывать через 1–2 года с момента менопаузы. Все это сказывалось на характере интимных отношений партнеров и стало одной из основных причин уменьшения частоты половых контактов.

Согласно результатам наблюдения, частота половых контактов у большинства женщин (59,4%) не превышала 4 раза в месяц. Значительная часть (40,6%) пациенток отмечали, что частота половых контактов с момента наступления менопаузы уменьшилась до 1–2 раз в месяц, что было обусловлено снижением сексуального желания на фоне вегетососудистых, психоэмоциональных нарушений, формирующихся урогенитальных расстройств. Большинство из обследованных респондентов связывали это с психологическими проблемами пары на данном возрастном этапе и с формированием сексуальных дисгармоний, обусловленных проблемами соматических, урогенитальных, сексуальных нарушений обоих партнеров.

Обследованные пациентки перед назначением лечения предъявляли сексологические жалобы на недостаточное или сниженное сексуальное желание – у 24 (75%); диспареунию – у 19 (59,4%), физические или психологические трудности при формировании сексуального возбуждения – у 18 (56,3%); аноргазмию – у 11 (34,4%). Следует отметить, что диспареуния формировалась у большинства обследованных женщин на фоне снижения лубрикации, обусловленной нарастающим эстрогеновым дефицитом.

Показатели рН-метрии слизистой оболочки влагалища у обследованных женщин в состоянии покоя находились в пределах 6,5–7,5, а после стимуляции – в пределах 6,7–7,8. Повышение показателей рН у женщин данной возрастной группы сочеталось с развитием атрофических изменений слизистой оболочки влагалища на фоне установленного эстрогенового дефицита.

При оценке доплерографии сосудов клитора у обследованных женщин скорость объемного кровотока составила 1,5–2,2 см/с в покое и 3,8–4,5 см/с через 30–40 мин. после стимуляции (в норме этот показатель соответствует 5,5–7,5 см/с) с умеренной диспареунией, сочетающейся во всех случаях со снижением либидо и полной или частичной аноргазмией. Показатели доплерографии имели свое отличие: скорость объемного кровотока сосудов клитора в покое и после видеозротической стимуляции с использованием возбуждающих лубрикантов была низкой – от 0,6 до 1,1 см/с.

У женщин с диспареунией, сочетающейся со снижением либидо и аноргазмией, наблюдалось снижение уровня  $E_2$  (в 1,5–1,7 раза).

Можно предположить, что на фоне эстрогенового дефицита наблюдалось развитие атрофических изменений слизистой оболочки влагалища, сопровождающееся уменьшением смазки с развитием диспареунии, снижением либидо и аноргазмии в дальнейшем.

Мы убеждаемся, что значимость адекватных эстрогеновых рецепторов в сохранении вагинальной чувствительности и в предупреждении развития диспареунии (а на ее фоне и снижения либидо, аноргазмии) невозможно переоценить в период менопаузы.

По мере нарастания прогрессирующих атрофических изменений во влагалище отмечено снижение скорости объемного кровотока клитора, значительное повышение рН влагалища до 6,5–7,8 и незначительное изменение этих показателей после адекватной эротической стимуляции. Несомненно, что на качество сексуального состояния обследованных женщин негативное воздействие, как непосредственное, так и косвенное, оказывали различные возрастные нарушения, сопровождающиеся комплексом вегетососудистых, психоневрологических нарушений.

В дополнение к этим проблемам, женщины высказывали сожаление об изменении формы, размеров, эластичности их тела, в сравнении с его характеристиками в прошлом. Их беспокоили и проблемы со стороны их полового партнера – изменение физических характеристик тела, снижение эмоциональной насыщенности переживаний, сопровождающих интимные отношения, инициации и частоты половых контактов, игнорирование сексуальной прелюдии половой близости.

Полученные нами данные позволили убедиться, что нарушения в этой системе взаимосвязей являются «пусковым механизмом» в возникновении каскада сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы. При формировании упомянутых дисфункций преобладает круговая модель взаимосвязей: каждый причинный фактор непосредственно отражается на последующих изменениях, закрывая пациента в «порочный круг» причинно-следственных взаимоотношений.

Нарушения состояния сексуального здоровья, большей или меньшей степени выраженности, были установлены почти у всех обследованных женщин данной возрастной группы. Их возникновение способствовало формированию дисгармонии половых отношений партнеров.

Важно отметить, что сексуальные дисфункции у большинства обследованных пациенток сочетались с состоянием разочарования, снижения самооценки, угнетения, раздражительности и предопределяли возникновение психоэмоциональной нестабильности и депрессий у многих из них. Однако ранее женщины на такие нарушения не обращали внимания и за специализированной сексологической и гинекологической помощью не обращались. В то же время, 22 (68,8%) пациентки связывали значимость сексуальных отношений и сексуальной востребованности с показателями жизненной активности.

Интересно, что спустя три месяца после лечения с включением Онагриса у 26 (81,25%) женщин отмечено клиническое улучшение, которое проявлялось в постепенном уменьшении выраженности симптомов КС уже с 3–4-й недели терапии. У 6 (18,75%) обследованных после 1-го месяца лечения терапевтический эффект был неполным, сохранились приливы, однако их частота уменьшилась до 4–5 раз в сутки. В то же время, ими же было отмечено уменьшение проявлений гипергидроза, восстановление сна, устранение эмоциональной лабильности.

До лечения 6 женщин жаловались на частые (15–20 раз в день) приливы жара к лицу, голове и верхней части тулови-

ща, повышенную потливость, раздражительность и утомляемость, а через 1 мес после лечения частота приливов уменьшилась в несколько раз. Уже через 6 нед проводимой терапии частых приливов не было ни у одной из обследованных.

До лечения на нарушение сна разной степени выраженности жаловалось большинство женщин: 18 (56,2%) пациенток отмечали поверхностный сон с частыми пробуждениями, 11 (34,4%) – периодическое нарушение сна. Через 3 мес после лечения нарушения сна сохранялось только у 3 (9,3%) женщин и проявлялось в случаях переутомления. Повышенные работоспособности, жизненной активности, улучшение эмоциональной настроенности на происходящее отмечалось всеми женщинами к концу наблюдения (через 3 мес после начала приема Онагриса).

Данные лабораторных исследований уровней гормонов в крови не превышали референтных значений. Проведение ультразвукографического исследования эндометрия у обследованных женщин позволило убедиться в клинически значимом изменении толщины эндометрия у всех пациенток на протяжении всего периода наблюдения.

Проведенное лечение климактерических расстройств у женщин в постменопаузе с использованием препарата Онагрис характеризовалось тенденцией к улучшению общего состояния спустя 2–3 нед с момента использования препарата и сопровождалось стабильностью в достижении такого терапевтического эффекта у большинства (78,1%) из обследованных женщин через 2–3 мес. Индекс Куппермана после 12 нед лечения составил 17,7. Улучшение соматического состояния позитивно сказывалось и на показателях сексуального здоровья обследованных. Так, на фоне проводимой терапии с включением Онагриса достижение эмоционального комфорта уже с 1-го месяца терапии отмечали 53,1% женщин, а к концу 3-го месяца – 71,8%. Это способствовало увеличению частоты половых контактов, что сопровождалось улучшением смазки у 50% женщин через 3 мес после начала приема Онагриса. У этих же пациенток было отмечено уменьшение показателей рН слизистой оболочки влагалища: находилось в пределах 5,4–6,5 в период покоя и увеличивалось до 7,5–7,8 при сексуальной стимуляции. Скорость объемного кровотока аналогично возрастала (от 2,3 до 3,1 см/с) и после видеоэротической стимуляции с использованием афродизиаков – до 4,3–5,1 см/с. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении вазоконгестии и кровенаполнения сосудов половых органов при сексуальной стимуляции на фоне улучшения гинекологического и соматического состояния с достижением психоэмоционального комфорта при приеме Онагриса.

Оценка переносимости препарата осуществлялась по результатам анализа шкалы побочной симптоматики, которую заполняли пациентки в течение 3 мес лечения и которая включала описание нежелательных явлений, дату начала, продолжительность, возможную связь с исследуемым препаратом, степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая).

## ВЫВОДЫ

Мы еще раз убедились, что менопауза – один из наиболее доказательных моментов, подтверждающих наличие прямой связи между изменениями концентрации половых стероидов и состоянием соматического, гинекологического и сексуального здоровья женщины.

Применение препаратов, а также употребление в пищу продуктов, богатых биоактивными компонентами, например изофлавонами, может служить защитой от многих заболеваний, в частности, применяться при устранении проявлений КС. Учитывая то, что соевые изофлавоны могут оказывать также кардиопротективное, антиостеопорозное,

противовирусное, противоопухолевое действие, область их применения может быть значительно расширена, что будет учитываться нами в перспективе. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности соевых изофлавонов при лечении патологических симптомов КС, а также ЖСД.

На фоне применения Онагриса в течение 3 мес у женщин в постменопаузе с патологическим КС улучшилось общее состояние, снизилась выраженность психоэмоциональных и вегетососудистых расстройств.

Мы также убедились, что Онагрис способствует улучшению показателей сексуального здоровья у женщин в период менопаузы и может быть использован не только для устранения спектра климактерических нарушений,

но и для сохранения сексуальной гармонии пары в данном возрасте.

Субъективная оценка эффективности препарата пациентками была высокой. Женщины также отметили, что данная лекарственная форма (капсулы) является удобной традиционной формой препарата, не затрудняет его прием и даже имеет некоторое позитивное визуальное воздействие с учетом сексуального восприятия (красный цвет круглых капсул).

Препарат Онагрис, содержащий экстракт соевых бобов, можно рассматривать как эффективное средство для купирования патологических проявлений КС, устранения ЖСД, а также альтернативу при наличии противопоказаний к применению ЗГТ или при отказе пациентки от приема гормональных препаратов.

**Досвід застосування лікарського препарату Онагріс при усуненні клімактеричного синдрому і жіночих сексуальних дисфункцій у період постменопаузи**

**О.В. Ромащенко, В.В. Білоголовська, М.А. Щербак**

Клімактеричний синдром (КС) у кожної жінки на певному віковому етапі має свій ступінь прояву зі спектром змін, що супроводжуються вегетосудинними, обмінно-ендокринними, нейропсихічними порушеннями, а також сексуальними дисфункціями. Результати проведенного дослідження свідчать про ефективність соевих ізофлавонів при лікуванні патологічних симптомів КС, а також жіночих сексуальних дисфункцій (ЖСД): на тлі застосування Онагрісу протягом 3 міс у жінок у період постменопаузи з патологічним КС покращився загальний стан, знизилася вираженість психоемоційних, вегетосудинних розладів, сексуальних дисфункцій. Представлений клінічний аналіз результатів спостереження 32 жінок у період постменопаузи свідчить про те, що препарат Онагріс, який містить екстракт соевих бобів, можна розглядати як ефективний засіб для купірування патологічних проявів КС, усунення ЖСД, а також альтернативу за наявності протипоказань до застосування замісної гормональної терапії або при відмові пацієнтки від використання гормональних препаратів.

**Ключові слова:** менопауза, жіночі сексуальні дисфункції, фітоестрогени, Онагріс.

**Experience of application of drug Onagris during the removal of climacteric syndrome and female sexual dysfunctions in the period of postmenopause**

**O. Romashchenko, V. Bilogolovskaya, M. Shcherbak**

Climacteric syndrome in every woman on a certain age stage has its level of exposure with the spectrum of changes accompanied by vegetovascular, exchange-endocrine, neuropsychic disorders and also sexual dysfunctions.

Results of the carried research certify the effectiveness of soy isoflavons while treating pathologic symptoms of CS, and also FSD: on the background of Onagris application within 3 months in women in postmenopause with pathological CS the general state has improved, the exposure of psychoemotional, vegetovascular disorders, and sexual dysfunctions has been lowered.

The presented clinical analysis of results of observation of 32 women in postmenopause has shown that the medicine Onagris used by them and containing the extract of soy beans could be regarded as effective means to cut off pathological exposures of CS, removal of FSD, and also as an alternative in case of contraindications to apply SHT or in case of patient's rejection to take hormonal medicine.

**Key words:** menopause, female sexual dysfunctions, phytoestrogens, Onagris.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К., 2003. – 303 с.  
 2. Nappi R., Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life // *Maturitas*. – 2009; 63:138–144.  
 3. Hall G.E. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2004. – Vol. 33. – P. 637.  
 4. Burger H. The menopausal transition endocrinology // *J Sex Med* 2008; 5: 2266–73.  
 5. Lamberts S.W., van den Beld A.W., van der Lely A.J. The endocrinology of aging. *Science* // 1997. – Vol. 278. – P. 419–424.  
 6. Laan E., Van Lunsen R. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychological study // *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* – 1997; 18: 126–133.  
 7. Henderson K.D., Brnstein L., Henderson B., Kolonel L., Pike M.C. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study // *Amer. J Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167. – P. 1287.  
 8. American Association for Retired Persons // *Healthy sexuality and vital aging*. Washington: American Association for Retired Persons, 1999.  
 9. Graziottin A., Leblum S.R. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition // *J Sex Med*. – 2005. – 2. – P. 133–145.  
 10. Romashchenko O., Gorpinchenko I., Melnikov S. Estimation of the indices of the sexual health of women of the reproductive and menopausal age // *J Sex Med*. – 2006. – Suppl. 3, Vol. 3. – MP-04–116. – P. 214.  
 11. Bancroft J., Loftus J., Long J.S. Distress about sex: A national survey of women in heterosexual relationships // *Arch. Sex. Behav.* – 2003. – Vol. 32. – P. 193–211.  
 12. Berman J., Berman L. For women only. A revolutionary guide to reclaiming

your sex life. – London: Virago Press, 2001.  
 13. May K., Riley A. Sexual function after 60 // *J Br Menopause Soc*. – 2002; 8: 112–14. Milsom, I. Symptoms, diagnosis and treatment of vaginal atrophy // *J Br Menopause Soc*. – 2002; 8: 115–6.  
 14. Modelska K., Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials // *Am J Obstet Gynecol*. – 2003; 188:286–93.  
 15. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии // *Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 6. – С. 12–15.  
 16. Кузнецова И.В. Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств // *Гинекология*. – 2012. – № 6.  
 17. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Биоактивные компоненты и лечение климактерического синдрома // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 7. – С. 101–109.  
 18. Fitzpatrick L.A. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal women // *Mayo Clin. Proc*. – 1999. – Vol. 74, № 6. – P. 601–607.  
 19. Das D.K. Naturally occurring flavonoids: Structure, chemistry, and high-performance liquid chromatography methods for separation and characterization // *Meth. Enzymol.* – 1994. – Vol. 234. – P. 410–420.  
 20. Robak J., Gryglewski R.J. Bioactivity of flavonoids // *Pol. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 48, № 6. – P. 555–564.  
 21. Saskia A. et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids // *Free Rad. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 331–342.  
 22. Casini M.L. et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study // *Fertil. and Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 972–978.

23. Dai Q. et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
24. Folman Y., Pope G.S. The interaction in the immature mouse of potent oestrogens with coumestrol, genistein and other utero-vaginitrophic compounds of low potency // *J. Endocrinol.* – 1966. – Vol. 34. – P. 215–225.
25. Makela S.I. et al. Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice // *J. Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 437–445.
26. Abbas H.K. et al. Macrocyclic trichothecenes are undetectable in kudzu (*Pueraria montana*) plants treated with a high-producing isolate of *Myrothecium verrucaria* // *Phytochemistry.* – 2001. – Vol. 58, № 2. – P. 269–276.
27. Kuiper G.G. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 863–870.
28. Miller H.B., Hunt J.S. Female sexual dysfunction: review of the disorder and evidence for available treatment alternatives // *Pharm Pract.* – 2003; 16: 200–8.
29. Murkies A.L. et al. Clinical review 92: phytoestrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 297–303.
30. Caetano B., Le Corre L., Chalabi N., Delort L., Bignon Y.J., Bernard-Gallon D.J. Soya phytonutrients act on a panel of genes implicated with BRCA1 and BRCA2 oncosuppressors in human breast cell lines // *Br J Nutr.* – 2006. Feb;95(2):406–13.
31. Dai Q. et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
32. Lamartiniere C.A. et al. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproduction and development toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl.). – P. 1400S–1405S.
33. Potter S.M. et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl.). – P. 1375S–1379S.
34. Chen Y.M. et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4740–4747.
35. Merz-Demlow B.E. et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, № 6. – P. 1462–1469.
36. Rivas M. et al. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, № 7. – P. 1900–1902.
37. Casini M.L. et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study // *Fertil. and Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 972–978.
38. Aubertin-Leheudre M. et al. Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study // *Menopause.* – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 624–629.
39. Kritz-Silverstein D. et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health in Aging (SOPHIA) Study // *Menopause.* – 2003. – Vol. 10. – P. 196–202.
40. Accorsi-Neto A. et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study // *Clinics (Sao Paulo).* – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 505–510
41. Krebs E.E. et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // *Obstet. and Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 824–836.
42. Nelson H.D. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis // *J.A.M.A.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2057–2071.
43. Lue T.F., Basson R., Rosen R., et al. *Sexual Medicine. Sexual Dysfunction in Men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction.* – Paris. Edition, 2004, – 991 p.
44. Здравомыслов В.И., Анисимова З.Е., Либих С.С. *Функциональная женская сексология.* – Алма-Ата. – «Казахстан», 1985. – 269 с.
45. Basson R., Berman J., Burnett A., Derogatis L., Ferguson D., Fourcroy J., et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications // *J Urol.* – Vol. 163. – 2001. – 888 p.

Статья поступила в редакцию 11.12.2013