

Клинико-патогенетическое обоснование альтернативных методов лечения пациенток с менопаузальными расстройствами и оценка динамики качества жизни женщин в менопаузе

В.П. Квашенко¹, Е.Г. Яшина²

¹Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

²Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

В статье изложены результаты исследований эффективности препарата Лайфемин® (на основе стандартизированных растительных экстрактов Naturex, Франция) и оценена динамика качества жизни у пациенток с менопаузальными расстройствами. Установлено, что комплексные растительные препараты, содержащие фитогормоны и фитоэстрогены, проявляют многоплановое воздействие на организм женщины в период менопаузы и обеспечивают более выраженный клинический эффект по сравнению монокомпонентными растительными средствами.

Ключевые слова: климактерический период, менопаузальные расстройства, Лайфемин®, лечение, качество жизни.

Актуальность проблемы менопаузы обусловлена широким спектром ее клинических проявлений и частой встречаемостью в современных условиях. Климактерический период, продолжающийся около 10–15 лет, занимает существенный отрезок жизни женщин и характеризуется целым комплексом возрастных изменений. Превалирующими в инволюционном процессе старения являются гормональные изменения, характеризующиеся угасанием репродуктивной функции, изменением внутреннего гомеостаза. Гормональный дисбаланс влечет масштабные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к снижению в той или иной степени качества жизни женщин позднего репродуктивного возраста. Данные литературы свидетельствуют, что климактерические расстройства снижают качество жизни на 78%, причем за счет вегетативно-сосудистых нарушений на 11,4%, психовегетативных расстройств – на 26,1%, физических изменений – на 40% [6]. Урогенитальные расстройства вызывают дискомфорт у 22,5% женского населения в постменопаузе [1, 2]. Важно и то, что угасание функции яичников приводит к нарушению костного метаболизма и изменению равновесия в сторону костной резорбции. Остеопороз выявляется у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. В Европе насчитывают более 75 млн женщин с остеопорозом. По статистическим отчетам в Украине 32,8 % населения страны составляют люди старше 50 лет [6]. Поэтому одной из актуальных задач современной медицины является поиск новых подходов к лечению проявлений гормональных нарушений в постменопаузе и создание современных препаратов нового поколения, не обладающих побочными эффектами, для терапии климактерических расстройств.

Золотым стандартом для лечения климактерических расстройств является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Однако существуют обстоятельства, при которых женщины не могут принимать ЗГТ. В таких случаях используют

альтернативные методы лечения: селективные эстроген-рецепторные модуляторы (антиэстрогены) и натуральные препараты: фитоэстрогены и фитогормоны, причем эти понятия не тождественны. Женщины всего мира на протяжении столетий используют растительные экстракты для решения проблем, связанных с женским здоровьем, в том числе для уменьшения выраженности симптомов климакса. Число случаев использования их женщинами в постменопаузе особенно увеличилось в последнее десятилетие. Так, в США и Великобритании фитотерапии отдают предпочтение около 80% женщин, при этом 60–70% полностью удовлетворены ее эффектом [7]. Основным действующим веществом различных фитопрепаратов, применяемых женщинами в климактерический период, являются фитоэстрогены, – это природные вещества, по своей структуре близкие к эндогенным эстрогенам («биологически идентичные гормоны») и представляющие собой нестероидные вещества класса полифенольных соединений. Фитоэстрогены можно вводить в состав обогащенных продуктов (хлеб, соевое молоко) или применять экстракты хмеля, сои, пуэрарии в форме таблеток.

Действие фитоэстрогенов было открыто в результате экспериментальных исследований, проведенных на животных, и к ним относятся более 300 соединений, обладающих следующими свойствами: дифенольной структурой, подобной эстрогенам; способностью трансформироваться энзимами в пищеварительном тракте в активные метаболиты и выводиться с мочой, где их уровень может быть измерен. Фитоэстрогены оказывают эстрогенное или антиэстрогенное действие в зависимости от эстрогенной насыщенности организма и эстрогенного потенциала растительного экстракта, в связи с чем их относят к природным селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов (phyto-SERM).

Фитоэстрогены угнетают: пролиферацию клеток, особенно атипически измененных, в том числе желудка, кишечника, грудной железы; тирозин-протеинкиназы, играющей важную роль в активации факторов роста (ФР), в частности эпидермального ФР, инсулиноподобного ФР, опухолевого ФР; эстрадиол-индуцированного, протенин-тирозин фосфорилирования атипических клеток грудной железы; образования активных форм кислорода; активности ароматаз; активности рибосомальной S-6-киназы.

Фитоэстрогены стимулируют: апоптоз атипически измененных клеток и активность простагландин H-синтетазы, т.е. проявляют противоопухолевое действие.

Разносторонние клинические проявления климактерического синдрома связаны с наличием двух типов эстрогеновых

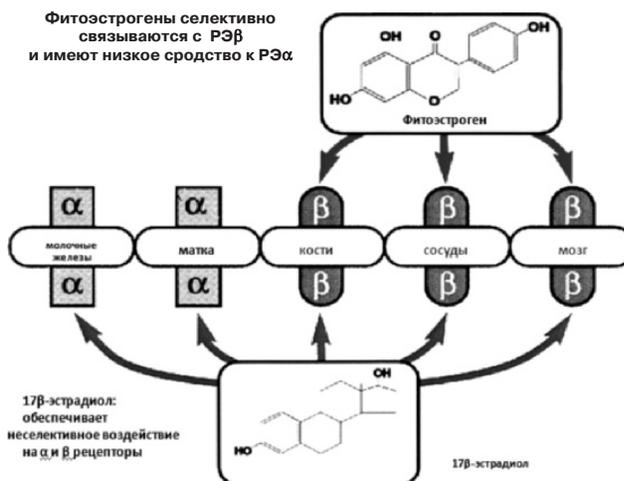


Рис. 1. Распределение эстрогеновых рецепторов в тканях

рецепторов (РЭα и РЭβ) в разных органах и тканях-мишенях. Однако фитоэстрогены связываются в основном с β-эстрогеновыми рецепторами, поэтому на матку и грудные железы они не действуют (рис. 1)

По сравнению с 17β-эстрадиолом фитопрепараты обладают слабым влиянием (меньше в 100–1000 раз). Фитоэстрогены относятся к разным классам химических веществ: соя, пuerария – к изофлавонам; хмель – к прениловым флавонам; клевер – к куместанам; семя льна – к лиганам. Все фитоэстрогены имеют структуру, сходную с эстрадиолом, и работают как «ключ к замку» подобно ЗГТ. Известно, что фитоэстрогены также оказывают положительное влияние на состояние сосудистой стенки, обладают антиоксидантным, гипохолестеринемическим, антиаритмическим действием, тем самым снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Также биологически-активные молекулы фитоэстрогенов активно участвуют в метаболизме костной ткани: ингибируют дифференциацию и активность остеокластов, стимулируют развитие остеобластов, что позволяет предотвратить развитие остеопороза.

Фитогормоны (экстракт цимицифуги, дудника китайского, дикого ямса) – это природные вещества, содержащиеся в растениях и не обладающие эстрогенным эффектом, но способные положительно влиять на симптомы менопаузы. Фитогормоны не связываются ни с одним из двух эстрогеновых рецепторов, однако они оказывают благоприятное воздействие на гипоталамус, подавляя пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ), снижают выброс серотонина и обладают органной селективностью.

Среди фитопрепаратов для облегчения симптомов менопаузы наиболее распространено применение экстракта цимицифуги. Клинические исследования демонстрируют эффективность данного растения для уменьшения частоты и силы вегето-сосудистых и психо-эмоциональных проявлений, однако в стандартных дозировках он рекомендован прежде всего для лечения легких форм климактерического синдрома [10]. Для устранения более выраженных проявлений менопаузы есть необходимость в дополнении терапии средствами симптоматической коррекции или применении заместительной гормональной терапии.

Вектор современной фармакотерапии направлен на создание комплексных лекарственных препаратов, что позволяет повысить клиническую эффективность и одновременно воздействовать на различные факторы патогенеза при заболевании. Данная стратегия относится также и к традиционной фитомедицине. Современные технологические возмож-

ности позволяют создавать стандартизованные растительные комплексы на основе селективных фитомолекул™, синергизм действия которых обеспечивает более выраженный клинический эффект.

Особый интерес заслуживает вопрос о риске канцерогенеза при использовании фитоэстрогенов и фитогормонов. Данные мета-анализа 96 опубликованных статей свидетельствовали, что не выявлена достоверная корреляционная связь между приемом фитоэстрогенов и риском канцерогенеза [9].

Поиск терапевтических компонентов с выраженным эстрогеноподобным действием, а также с учетом возможности контроля гиперпластических эффектов привел к реализации этих ожиданий в создании негормонального фитокомплекса Лайфемин®, который производится на основе стандартизованных растительных экстрактов Naturex (Франция). Состав препарата представляет комбинацию природных эстрогенгестагенных фитомолекул экстрактов из шишек хмеля (120 мг), корневища цимицифуги рацемоза (30 мг), корня пuerарии лопастной (50 мг), корня дудника китайского (50 мг), дикого ямса (70 мг) и порошка жемчужного кальция (60 мг). Это позволяет решать основные задачи комплексной коррекции проявлений гормонального дисбаланса (купирование климактерических симптомов, а также гипохолестеринемические, гипотензивное и антиаритмическое воздействие на сердечно-сосудистую систему) при полном контроле гиперпролиферативных эффектов. Кроме того, дают возможность полного контроля и сохранения плотности костной ткани для предупреждения развития остеопороза.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность препарата Лайфемин® и оценить динамику качества жизни у пациенток, страдающих менопаузальными расстройствами, в сравнении с монотерапией препаратом на основе цимицифуги.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 112 женщин, обратившихся в Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, страдающих менопаузальными расстройствами в пострепродуктивном возрасте (средний возраст – 52,5±4,7 года).

Из акушерско-гинекологического анамнеза известно, что возраст наступления менархе составил 13,4±1 год, длительность менструаций 4,8±0,9 дня, менструальный цикл составил 28,6±1,3 дня. У большинства женщин менструации были умеренными – у 90 (80,4%), обильными – у 22 (19,6%), безболезненными – у 52 (46,4%) и болезненными – у 60 (53,6%). Нарушений менструального цикла у женщин в прошлом не было – у 78 (69,6%), однако у 24 (21,4%) отмечена олигоменорея в пременопаузальный период.

Сексуальные отношения начались в возрасте 19,4±1,3 года. В течение репродуктивного периода жизни у каждой женщи-

Таблица 1

Структура гинекологической патологии

Гинекологический анамнез	n=112	
	n	%
Аднексит	90	80,4
Миома матки	48	42,9
Эндометриоз	12	10,7
Синдром поликистозных яичников	8	7,1
Эрозия шейки матки	10	8,9
Дисгормональные заболевания ГЖ	44	39,3
Бесплодие	6	5,4
Лечебно-диагностические выскабливания	28	42,9

Таблица 2

Соматический анамнез родственников обследуемых женщин

Заболевания	n=112	
	n	%
СД	42	37,5
Ожирение	39	32,1
ИБС	28	25
ГБ	38	33,9
Инсульты	6	5,4
Болезнь Альцгеймера	0	0
Генитальная онкопатология	8	7,1
Экстрагенитальная онкопатология	4	3,6



Рис. 2. Шкала удовлетворенности терапией в баллах

ны в среднем наступило 7 беременностей (от 3 до 12), из них закончились родами только 2 (от 1 до 2), абортми 4 (от 2 до 10), самопроизвольные прерывания беременности произошли у двух пациенток.

Естественное наступление менопаузы у пациенток зарегистрировано в среднем в $46,7 \pm 4,3$ года, что статистически раньше, чем средний возраст менопаузы по Украине в целом.

Наиболее распространенными методами контрацепции были календарный метод и использование внутриматочных контрацептивов – у 42 (37,5%) и 52 (46,4%) пациенток соответственно. Важно, что гормональную контрацепцию как метод предохранения использовали очень мало женщин, только 4 женщины (3,6%) из числа наблюдаемых пациенток.

Структура гинекологической патологии приведена в табл. 1. Анализ гинекологического статуса показал, что у женщин в наблюдении преобладали в анамнезе воспалительные заболевания придатков, миомы матки, дисгормональные заболевания грудных желез (ГЖ), отмечалась тенденция повышения частоты лечебно-диагностических выскабливаний в анамнезе у женщин с климактерическим синдромом (КС).

При изучении соматического анамнеза установлено, что в целом исследуемые женщины не имели другой экстрагенитальной патологии, кроме повышенной массы тела. Анализ данных соматического анамнеза родственников показал, что родственники имели различные заболевания (табл. 2). Крайне важно, что среди родственников отмечалось частое распространение сахарного диабета (СД) и ожирения, а также ишемической болезни сердца (ИБС) или гипертонической болезни (ГБ).

При анализе антропометрических показателей установлено, что средний объем талии (ОТ) составил $92,82 \pm 1,35$ см, а объем бедер (ОБ) равнялся $111,49 \pm 1,83$ см. Соотношение ОТ к ОБ равнялось $0,84 \pm 0,01$, что свидетельствует об абдоминальном типе распределения жира у женщин в исследовании. Рост обследуемых женщин составил $1,64 \pm 0,01$ м, масса тела женщин – $87,91 \pm 1,91$ кг, индекс массы тела (ИМТ по Кетлеру) $32,69 \pm 0,3$ кг/м², что подтверждает наличие избыточного веса у обследуемых пациенток.

При гинекологическом исследовании определяли индекс вагинального здоровья Бахмана [2], который был равен

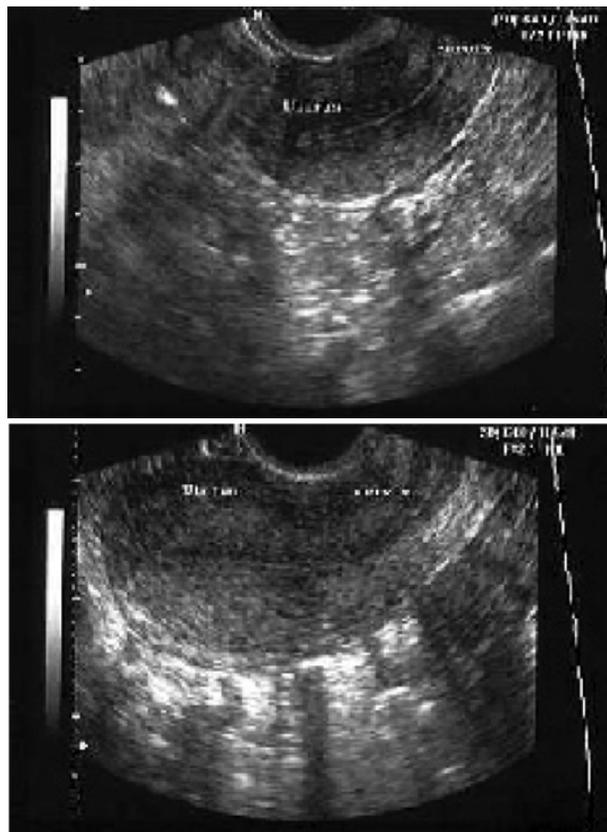


Рис. 3. Динамика сонографического контроля на фоне терапии Лайфемином до и после 6 мес лечения

Таблица 3

Клинические проявления КС у обследованных женщин

Жалобы	n=112	
	n	%
Раздражительность	74	66,1
Плаксивость	58	51,8
Депрессия	68	60,7
Приливы	102	91,1
Потливость	106	94,6
Эмоциональная лабильность	64	57,1
Приступы СБ	80	71,4
Повышенное АД	60	53,6
Сухость волос, кожи, гиперпигментация	60	53,6
Сухость влагалища	62	55,4
Увеличение массы тела	94	83,9

$3,3 \pm 0,7$ балла, что свидетельствовало о преобладании умеренной атрофии слизистой оболочки влагалища в данной группе пациенток.

Степень тяжести КС оценивали по количеству баллов модифицированного менопаузального индекса (ММИ): 12–34 – легкая степень, 35–58 – средняя степень тяжести и 59 и более – тяжелая степень. В нашем исследовании он составил в среднем $48,5 \pm 11,2$ балла, что свидетельствовало о наличии КС преимущественно средней степени тяжести у данных пациенток.

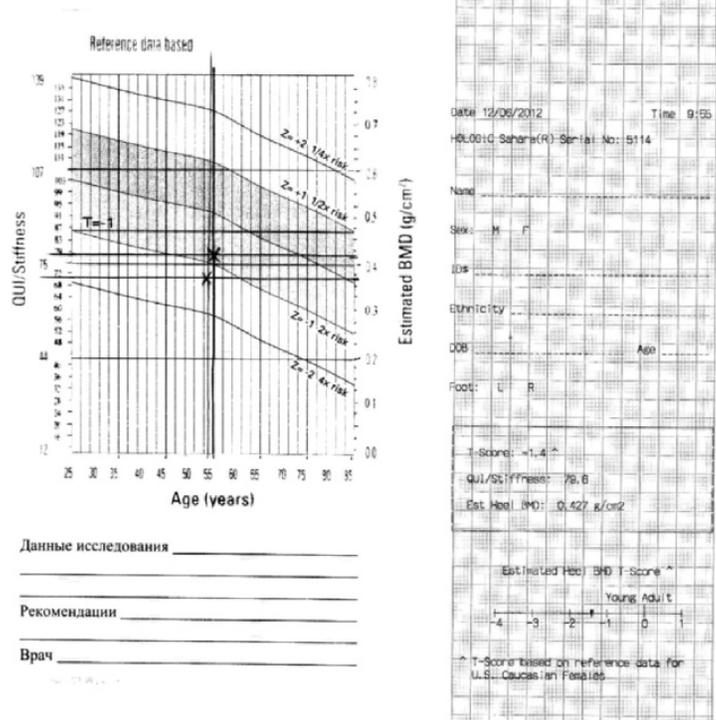


Рис. 4. Динамика контроля плотности костной ткани на фоне терапии Лайфемином в течение 1 года терапии

У всех пациенток была проведена оценка липидного спектра крови: уровень общего холестерина составил $5,30 \pm 0,02$ ммоль/л, триглицеридов $1,51 \pm 0,07$ ммоль/л.

В условиях нашей клиники внедрена скрининговая программа по определению рисков развития остеопороза у женщин на фоне гормональной дисфункции. Специализированный кабинет оснащен ультразвуковым денситометром Sahara. В рамках этой программы все пациентки нашего наблюдения прошли исследование по определению плотности костной ткани до и после применения фитолечения препаратом Лайфемин®.

112 женщин были рандомизированы методом случайной выборки с использованием компьютерной программы и разделены на две группы. Основную группу составили 69 пациенток перименопаузального возраста с КС, которые принимали фитокомплекс Лайфемин® по 1 капсуле в сутки. В группу сравнения были включены 43 женщины, получающие монокомпонентный препарат экстракта корневища цимицифуги (*Cimicifuga Racemosa*) сухой – по 20 мг 2 раза в день. Клинико-лабораторное наблюдение проводили через 6 мес на фоне проводимой коррекции в основной группе и в группе сравнения.

Через 3 мес после начала лечения у исследуемых пациенток проведен расчет ММИ. Установлено, что ММИ снизился и составил в среднем $22,3 \pm 8,4$ балла, причем на нейровегетативные симптомы пришлось $13,9 \pm 6,1$ балла, на метаболические – $4,3 \pm 1,8$ и на психоэмоциональные симптомы – $5,7 \pm 2,7$ балла, что оказалось статистически значимым снижением как для ММИ, так и для нейровегетативных симптомов. Метаболические симптомы имели лишь тенденцию к регрессу.

Через 6 мес приема препарата Лайфемин® произошли существенные изменения, касающиеся климактерических расстройств. А именно, значительно снизился ММИ до $17,3 \pm 7,5$ балла по сравнению как с исходными данными, так и результатами промежуточного контроля через 3 мес. Выражен-

ность нейровегетативных симптомов уменьшилась до $10,7 \pm 8,4$ балла. Существенные изменения произошли и при оценке психоэмоциональных симптомов – через 6 мес произошло статистически значимое снижение их до $4,9 \pm 3,2$ балла. Сохранилась и тенденция к снижению метаболических расстройств. Отмеченная динамика, бесспорно, свидетельствует о положительном влиянии такой терапии на обменные процессы, хотя и требует более продолжительной коррекции по времени. В группе сравнения ММИ составил через 3 мес монокоррекции цимицифугой $33,4 \pm 9,3$ балла, через 6 мес – $32,5 \pm 8,2$ балла, в основном за счет снижения нейровегетативных проявлений. Динамики в метаболических проявлениях климаткса не отмечено.

Отмечено достоверное снижение уровня тревожности у всех наблюдаемых пациенток основной группы. Для оценки удовлетворенности терапией пациенткам было предложено заполнить анкету в баллах (рис. 2). Средняя оценка в основной группе наблюдения составила 8,7 балла. В группе сравнения – 4,4 балла.

Использование фитопрепарата Лайфемин® показало высокую комплаентность терапии для пациенток. Ни одна из женщин не прекратила прием препарата, отмечая хорошую переносимость, удобство дозирования (1 раз в день) и отсутствие побочных эффектов.

Через 6 мес лечения индекс вагинального здоровья составил $3,7 \pm 0,5$ балла, что свидетельствует о существенном улучшении состояния слизистой оболочки влагалища женщины, получающих комплекс селективных фитомолекул – Лайфемин®. В группе сравнения положительных изменений на индекс вагинального здоровья не зафиксировано.

В процессе лечения была зарегистрирована достоверная положительная динамика при исследовании уровня холестерина в основной группе. Содержание его уже через 3 мес было достоверно ниже исходных и составило $5,17 \pm 0,06$ ммоль/л. По окончании исследования он был равен $4,71 \pm 0,05$ ммоль/л.

Динамика клинических проявлений климактерического синдрома у обследуемых женщин

Жалобы	основная группа (n=69)			группа сравнения (n=43)		
	до лечения	ч/з 3 мес	ч/з 6 мес	до лечения	ч/з 3 мес	ч/з 6 мес
Сухость волос, кожи, гиперпигментация	53,9%	21,7%	17,4%*	53,0%	44,2%	30,2%
Сухость влагалища	55,7%	30,4%	11,6%*	54,8%	37,2%	34,9%
Увеличение массы тела	84,5%	55,1%	44,9%*	83,1%	88,4%	86,0%*
Раздражительность	66,5%	21,7%	11,6%*	65,1%	37,2%	18,6%*
Плаксивость	52,1%	20,3%	13,0%*	51,3%	34,9%	20,9%*
Депрессия	61,1%	26,1%	13,0%*	60,1%	25,6%	16,3%*
Эмоциональная лабильность	57,5%	18,8%	10,1%*	56,6%	27,9%	20,9%*
Приступы СБ	71,9%	18,8%	14,5%*	70,7%	37,2%	27,9%*
Повышенное АД	53,9%	27,5%	20,3%*	53,0%	44,2%	37,2%*
Приливы	91,7%	15,9%	5,8%*	90,1%	23,3%	18,6%*
Потливость	95,2%	14,5%	8,7%*	93,7%	25,6%	16,3%*

Примечание: * – достоверность показателей до лечения и через 6 мес $p < 0,01$.

Уровень триглицеридов крови имел также тенденцию к снижению и составил $1,43 \pm 0,09$ ммоль/л. Такая тенденция позволяет рассчитывать на благоприятный эффект при длительном использовании для коррекции нарушений сердечно-сосудистой деятельности.

На фоне проводимой терапии проводили сонографический контроль М-ЭХО аппаратом "Aloka -3500", работающий в режиме «реального масштаба времени» датчиком с частотой 3,8 МГц. В течение времени наблюдения отмечено полное отсутствие пролиферативных изменений в полости матки у пациенток, применявших фитокоррекцию препаратом Лайфемин®. Пример ультразвуковой картинке до и через 6 мес лечения в основной группе приведен на рис. 3.

В группе сравнения у 8 пациенток (18,6%) в течение 6 мес наблюдения отмены мажущие кровянистые выделения.

Негормональный растительный комплекс Лайфемин® используют в медикаментозной терапии в Украине с 2009 года и он хорошо зарекомендовал себя для коррекции целого ряда проявлений гормонального дефицита. В течение последних 2 лет нами проводится мониторинг динамики плотности костной ткани при применении Лайфемина в такой комплексной коррекции. На денситометрии (рис. 4) отражена типичная динамика роста T-критерия и BMD у пациентки в течение года коррекции Лайфемин® на фоне сбалансированного рациона и модификации двигательной активности.

В группе сравнения не отмечено изменений в динамике липидного спектра крови и состоянии костного метаболизма у женщин на фоне применения фитогормона цимицифуги.

Ретроспективная оценка изменения массы тела на фоне применения фитокоррекции выявила интересную закономерность. На фоне лечения фитоконкомплексом Лайфемин® на протяжении 6 мес наблюдалась четкая тенденция к снижению индекса массы тела и стабилизация веса с $87,91 \pm 1,91$ до $79,2 \pm 1,5$ кг, в то время как в группе сравнения наблюдался набор веса и в среднем масса тела увеличилась на $1,9 \pm 1,7$ кг.

Полученные результаты клинического исследования свидетельствуют о достоверном клиническом преимуществе комплексной схемы лечения при целом ряде клинических симптомов климактерического характера (табл. 4). Полученные положительные результаты назначения комбинированного растительного комплекса Лайфемин® могут служить основанием для его практического применения и широкого использования как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии КС.

ВЫВОДЫ

Выбирая фитопрепарат для лечения климактерических симптомов следует руководствоваться принципами как краткосрочной, так и долгосрочной перспективы сохранения здоровья, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических рисков и остеопороза. Таким образом, негормональные комплексные препараты, содержащие фитогормоны, фитоэстрогены, микроэлементы и другие биологически-активные субстанции проявляют более выраженное эстрогеноподобное действие и имеют достоверные преимущества по сравнению с монокомпонентными фитопрепаратами. Данные об эффективности негормонального комплекса Лайфемин®, полученные в проведенном исследовании, свидетельствуют о том, что природные компоненты препарата эффективно купируют проявления климактерического синдрома легкой и средней степени тяжести, а также симптомы и проявления атрофических изменений слизистой оболочки влагалища, способствуют благоприятному влиянию на параметры липидного обмена, сохранению плотности костной ткани, снижению индекса массы тела по сравнению с монокомпонентной коррекцией препаратами на основе цимицифуги.

Применение фитоконкомплекс Лайфемин®, который содержит эстроген-гестагенные компоненты, гарантирует отсутствие гиперпластических процессов в матке, даже при пролонгированных схемах применения.

Лайфемин® является безопасным препаратом, хорошо переносится больными, удобен в применении.

Клініко-патогенетичне обґрунтування альтернативних методів лікування хворих з менопаузальними розладами та оцінювання динаміки якості життя жінок у менопаузі В.П. Кващенко, О.Г. Яшина

У статті викладені результати досліджень ефективності препарату Лайфемин® (на основі стандартизованих рослинних екстрактів Naturex, Франція) та оцінена динаміка якості життя у пацієнок з менопаузальними розладами. Встановлено, що комплексні рослинні препарати, які містять фітогормони та фітоестрогени, проявляють багатоплановий вплив на організм жінки в період менопаузи і забезпечують більш виражений клінічний ефект у порівнянні з монокомпонентними рослинними засобами.

Ключові слова: клімактеричний період, менопаузальні розлади, Лайфемин®, лікування, якість життя.

ГИНЕКОЛОГИЯ

Сведения об авторах

Квашенко Валентина Павловна – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последилового образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, 83114, г. Донецк, просп. Панфилова, 3, Донецкий Региональный Центр Охраны Материнства и Детства; тел.: (062) 305-60-71, (062) 311-42-58.

Яшина Елена Григорьевна – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последилового образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, 83114, г. Донецк, просп. Панфилова, 3, Донецкий Региональный Центр Охраны Материнства и Детства; тел.: (062) 305-60-71, (062) 311-42-58.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан В.Е., Сметник В.П. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии. Руководство по климактерии // Под редакцией Кулака В.И., Сметника В.П. – М., 2001. – 663 с.
2. Сметник В.П., Самойлова Т.Е. Структура и циклические изменения в эндометрии. Руководство по климактерии. – М., 2001. – 663 с.
3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Издательство Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
4. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: МИА, 2006. – 480 с.
5. Грищенко О.В., Грищенко Н.Г., Бобрицкая В.В., Черняк О.Л., Железняков А.Ю. Альтернатива заместительной терапии конъюгированными эстрогенами в хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Репродуктивная эндокринология, № 4 (6). – 2012. – С. 33–43.
6. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.Л. Фитотерапия ранних перименопаузальных расстройств // Репродуктивная эндокринология, № 3 (5). – 2012. – С. 41–44.
7. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis—a brief status report. Int J Vitam. Nutr. Res 69, 194–197 (1999).
8. Bunker V.W. The role of nutrition in osteoporosis. Br. J Biomed. Sci 51, 228–240 (1994).
9. Miller PE, Snyder DC. Phytochemicals and Cancer Risk: A Review of the Epidemiological Evidence. Nutr Clin Pract. 2012 Aug 9.
10. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Рафэлян И.В. Новое в негормональной терапии климактерического синдрома // Вестник семейной медицины, №4.-2011. С. 3-6.

Статья поступила в редакцию 21.01.2013

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА

Науково-практичний симпозиум (телеміст) з міжнародною участю:
**МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ АСПЕКТИ ЕНДОКРИННОЇ
ГІНЕКОЛОГІЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ**

22 березня 2013 року
Київ – Донецьк – Дніпропетровськ – Харків – Львів
14:00-18:00

Попередня реєстрація:
www.chil.com.ua;
www.vagitniskiev.ua

on-line трансляція на сайті: www.chil.com.ua

Організаційний комітет: (050)-477-04-17