

МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ПОГЛЯД ЕНДОКРИНОЛОГА*

Чернявська І. В., Микитюк М. Р.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;*

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net*

Менопауза — природня частина життєвого циклу жінки, якій притаманні зниження рівня естрогенів і підвищення рівня фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) в крові, підвищений ризик метаболічного синдрому (МС), атеросклерозу і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 2]. Розповсюдженість МС в загальній популяції 20–30 % [3], і зростає до 31–69 % після менопаузи. Доведено, що менопауза пов'язана з підвищеним ризиком МС незалежно від віку жінки [3]. Широка розповсюдженість факторів ризику ССЗ серед жінок в постменопаузі — провідна проблема профілактичної медицини. Незважаючи на численні дослідження по первинній профілактиці ССЗ у жінок в постменопаузі, залишається ще низка невирішених питань. Недооцінка вікових особливостей функціонування репродуктивної системи може приводити як до гіпердіагностики і невинуватених лі-

кувальних втручань, так і до несвоечасної діагностики латентної гінекологічної патології [4].

Клімактерій (перименопауза) — критичний період до менопаузи, під час якого відбувається перехід від регулярних, овуляторних менструальних циклів до угасання і припинення менструацій, зміни в ендокринній, соматичній і психічних сферах [5]. Менопаузальний перехід починається коли менструальні цикли втрачають сталу тривалість на тлі ізолюваного підвищення рівня ФСГ і закінчується разом з останньою менструацією. Згідно модифікованої класифікації стадій клімактерію PENN-5 менопаузальний перехід має три етапи, два з яких припадає на перименопаузу [6]. Відсутність менструацій впродовж року у жінки старше 45 років в 90 % випадків свідчить про менопаузу [7]. Зазвичай менопауза настає у віці 49–52 років (ме-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Удосконалити діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання» (державний реєстраційний № 0119U102446).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 10.05.2021.

діана 47,5 років). Актуальною проблемою в Україні є рання і передчасна менопауза у 20 % жінок у віці до 45 років і у 8 % — до 40 років [8], в той час як в Європі відсоток цих жінок становить 5 і 1 %, відповідно [9].

В менопаузальному переході маніфестують хронічні захворювання, які впливають як на якість, так і на тривалість життя жінки: гінекологічні і ССЗ, остеопороз і остеоартроз, надлишкова маса або ожиріння, порушення глюкозного гомеостазу (ПГГ), уrogenітальні порушення, сексуальна дисфункція, зниження когнітивних функцій і депресія, підвищується ризик онкологічних захворювань.

Згідно результатів мета-аналізу *Study of Women's Health Across the Nation*, середня тривалість припливів становить 7,4 років, а після останньої менструації припливи зберігаються в середньому 4,5 роки, однак у 10–15 % жінок виразні вазомоторні прояви спостерігаються впродовж багатьох років після менопаузи [10]. Вазомоторні симптоми, особливо помірні і тяжкі, настільки сильно знижують якість життя в період менопаузального переходу і постменопаузи, що, поряд із розладами сну, депресією і порушеннями статевого потягу, значуще впливають на соціальне і економічне благополуччя пацієнтки [11].

В численних дослідженнях встановлено зв'язок між рівнем естрогенів в крові і факторами ризику МС (дисліпідемія, ПГГ і ожиріння) [12, 13]. Крім ефектів естрогенів вивчали роль підвищеного рівня ФСГ у жінок в менопаузі. Так, L. Sun і співавтори вказують на здатність ФСГ активувати рецептор ФСГ, який експресується на поверхні остеокластів, і безпосередньо регулює кісткову масу, що призводить до розвитку остеопорозу, тоді як естрогени здатні нівелювати цей ефект [14]. Доведено, що рівень ФСГ в крові корелює з рівнем загального холестерину, а блокування ФСГ пригнічує його біосинтез в печінці і знижує рівень в крові [15]. Ризик розвитку МС у жінок в пременопаузі вище, ніж в менопаузі, що обумовлено більш високим рівнем ФСГ в крові, який асоціюється з обводом талії, рівнем тригліцеридів (ТГ), систолічного артеріального тиску і ризиком розвитку МС [16].

У пацієнток із менопаузальним МС діагностують порушення пуринового обміну [17]. Нерідко гіперурикемія розглядається як одна з складових МС [18]. Підвищенню рівня сечової кислоти можуть сприяти також надлишкова маса тіла і ожиріння, зловживання алкоголем, прийом діуретиків [19].

Цікаво, що жінки з синдромом полікістозних яєчників мають більш високий ризик розвитку МС впродовж фертильного періоду, однак з менопаузою ризик його розвитку співставимий з ризиком у жінок без нього [20].

У жінок в постменопаузі інсулінорезистентність (ІР) формується на тлі активації симпатичної нервової і ренін-ангіотензинової систем, прозапальних цитокінів і розвитку атерогенної дисліпідемії. В менопаузі спостерігається гіперактивність симпатичного відділу вегетативної нервової системи, яка викликає каскад патологічних змін в організмі жінки. Так, симпатикотонія стимулює глюконеогенез і глікогеноліз в печінці, знижує поглинання глюкози скелетними м'язами, призводячи, в свою чергу, до розвитку гіперглікемії і гіперінсулінемії [18]. Гіперінсулінемія — ранній маркер ІР і ізольований фактор ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [21]. ПГГ обумовлені зниженням базальної секреції інсуліну і розвитком ІР на тлі гіпоестрогенемії. Протягом фертильного періоду середня концентрація загальних естрогенів становить 100–250 пг/мл, в постменопаузі — до 10 пг/мл [22]. Вплив естрогенів на глюкозний гомеостаз опосередований підвищенням синтезу глобулінів, що зв'язують статеві гормони (ГЗСГ) в печінці, що призводить до зниження біодоступності андрогенів. Використовуючи внутрішньовенний оральний тест толерантності до глюкози Walton і співав. спостерігали 30 % зниження інсуліннезалежної утилізації глюкози у жінок в постменопаузі порівняно з жінками в пременопаузі, тоді як чутливість до інсуліну фактично підвищувалася на 50 %. Таким чином, вплив менопаузи на глюкозний гомеостаз може бути пов'язаний як зі змінами метаболізму інсуліну, так і зі змінами його кліренсу в печінці.

Великі рандомізовані контрольовані дослідження показали, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) знижує частоту цукрового діабету (ЦД) 2 типу у жінок [23, 24]. Незважаючи на встановлений в експерименті позитивний вплив активації естрогенів і естрогенових рецепторів на гомеостаз глюкози і профілактику ЦД 2 типу, вплив менопаузи на гомеостаз глюкози у жінок досі нез'ясований [25, 26]. Частково це можна пояснити особливостями моделей менопаузи, які використовують в експерименті, наприклад оваріоектомія, тоді як природня менопауза у жінок — більш складне явище, що включає прогресуюче зниження секреції яєчників, відносно підвищення рівня андрогенів, хронологічне старіння тканин, зміни складу тіла і зниження фізичної активності [27]. Показано, що більш низькі рівні естрадіолу (E_2) в пременопаузі під час раннього менопаузального переходу асоційовані з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу на 47 %, що погоджується з теорією старіння яєчників [28]. Проспективне когортне дослідження *EPIC-InterAct* показало, що рання менопауза (тобто більш тривалий дефіцит E_2) пов'язана з підвищенням ризику ЦД 2 типу на 32 % порівняно з менопаузою в віці 50–54 років [29].

In vivo доведено, що зниження активності E_2 через рецептори (rE_{26}) є основним механізмом розвитку ІР в постменопаузі [30]. В скелетних м'язах зниження активності rE_{26} може змінювати ділення митохондрій, гальмуючи окислення митохондріальних жирних кислот і вживання кисню, що провокує розвиток окислювального стресу і ІР. За зниженні активації rE_{26} в печінці гіперінсулінемія, викликана м'язовою ІР, сприяє відкладенню ТГ в печінці, не пригнічується експорт ТГ з печінки, що призводить до стеатозу печінки і прогресуванню ІР. В свою чергу, зниження активності rE_{26} в макрофагах [31] і жировій тканині [32] також сприяє розвитку запалення, ІР і атеросклерозу. У жінок в постменопаузі зниження активності E_2 через rE_{26} і $rE_{2\alpha}$ знижує секрецію і життєздатність островцевих в-клітин. Зниження активності E_2 в менопаузі за рахунок rE_{26} ,

представляється важливим для чутливості в-клітин до метаболічних ушкоджень, яка погіршується із старінням і менопаузою [33, 34]. Діабетогенний ефект дефіциту естрогенів у період менопаузи у жінок не так клінічно очевидний, як в експерименті. У жінок у постменопаузі E_2 синтезується в молочній залозі, мозгу, м'язах, кістках і жировій тканині і діє в них як пара- або аутокриний фактор [35]. Таким чином, у жінок в постменопаузі периферичні ефекти E_2 залежать від його біосинтезу з циркулюючого джерела андрогенів наднирникових залоз. Цікаво, що у нелікованих жінок у постменопаузі більш високі рівні E_2 в крові асоційовані з високим ризиком ЦД 2 типу незалежно від ІМТ [36]. Враховуючи, що циркулюючі рівні E_2 не відображають його дію в клітинах-мішенях у жінок у постменопаузі, рівень E_2 може розглядатися як сурогатний маркер схильності до ЦД 2 типу [37].

Ожиріння, що розвивається в період клімактерію у більше ніж половини жінок старшої вікової групи, є однією з основних причин метаболічних порушень. Естрогени знижують кількість рецепторів до андрогенів у вісцеральній жировій тканині, перешкоджають розподілу жирової ткани за вісцеральним типом, сприятливо діють на нейроендокринний контроль харчової поведінки. Збільшення маси тіла в клімактерії призводить до розвитку ММС, основними проявами якого є абдомінальне ожиріння, ПГГ і дисліпідемія. Одним з ланцюгів патогенезу ожиріння за ММС є зниження швидкості базального метаболізму на тлі дефіциту статевих стероїдів. Так, гальмування базального метаболізму у жінок у період постменопаузи сприяє приросту маси тіла на 3–4 кг за рік. За даними *Healthy Women's Study*, в перші три роки після менопаузи маса тіла жінки в середньому збільшується на 2–3 кг, через 8 років — на 5,5 кг. Жінки в віці 50–60 років продовжують набирати близько 0,68 кг на рік [38].

Менопаузальний перехід пов'язаний з несприятливими змінами в складі тіла, відкладенням жиру в черевній порожнині, що супроводжується підвищенням ІР/гі-

перінсулінемії, зниженням рівня ГЗСТ, і, як наслідок, підвищенням рівня вільного тестостерону і появами гіперандрогенії. Гіпоестрогенемія, відносна гіперандрогенія, зниження швидкості обмінних процесів, посилена глюкокортикоїдна стимуляція, падіння рівня гормону росту і гіперсимпатикотонія, які розвиваються в постменопаузі, сприяють збільшенню маси тіла і перерозподілу жирової тканини за андройдним типом, який асоційований з комплексом гормональних і метаболічних факторів ризику [39–41]. Показано, що маса вісцеральної жирової тканини значно збільшується в період менопаузального переходу і до менопаузи паралельно зі зниженням рівня E_2 в крові [42]. Гіпоестрогенемія призводить до зниження експресії ядерних рецепторів і білків, необхідних для ефективного використання енергії (*PPAR* — рецептори, що активують проліферацію пероксисом), ферментів і факторів транскрипції, що беруть участь в метаболізмі жирних кислот і ліполізі, що сприяє розвитку ожиріння і/або формуванню метаболічних порушень у жінок в постменопаузі [43, 44].

Не викликає сумніву тісний зв'язок функціонування серцево-судинної і статеві систем у жінок. В деяких джерелах менопаузу розглядають як фактор ризику ССЗ [45, 46]. Встановлено, що вісцеральне ожиріння пов'язано з підвищеним ризиком ІХС [47]. Так, J. K. Park і співавт. виявлено кореляційну залежність індексу розподілу жиру в організмі з періодом менопаузи і наявністю основних факторів ризику ССЗ (АГ, ПГТ, дисліпідемія) [48]. Механізми захисної дії естрогенів на серцево-судинну систему багатфакторні [49]. По-перше, естрогени проявляють вазодилатаційний ефект, стимулюючи синтез оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами судин. По-друге, нещодавніми дослідженнями підтверджено позитивний вплив E_2 безпосередньо на міоцити і судинну стінку, обумовлений активацією кальцієвого транспорту і пригніченням активності ангіотензинперетворюючого ферменту. Доведено позитивний вплив на МГТ на підвищений судинний опір у менопаузі. Так, призначення E_2 жін-

кам в клімактеричному періоді з верифікованою ІХС призводило до зменшення кількості епізодів ішемії міокарду. По-третє, естрогени знижують рівень атерогених фракцій ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і підвищують вміст антиатерогених ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), гальмують активність печінкової тригліцеридліпази, що призводить до підвищення рівня ЛПВЩ внаслідок затримки їх кліренсу [50]. Крім того, натуральні естрогени діють як антиоксиданти на серцевий м'яз [8].

В структурі причин смертності жіночого населення України ССЗ займають перше місце. Ризик летальних випадків від кардіоваскулярної патології в 5 раз вище, ніж від раку молочної залози. Так, відносний ризик ІХС у жінок в постменопаузі приблизно в 2,7 рази вище, ніж у їх однолітків із збереженою функцією яєчників, а поширеність АГ складає 8,2 і 52,4 %, відповідно. У молодих жінок із хірургічною менопаузою після овариоектомії ризик ССЗ зростає в 5 раз [8]. Підвищений ризик ССЗ обумовлений перерозподілом жирової тканини, появою різноманітних метаболічних, гемодинамічних, прозапальних змін і прямого впливу дефіциту естрогенів на судинну стінку [51, 52]. Естрогени володіють антипроліферативною активністю на гладком'язові клітини судин, знижують рівень альдостерону і кортизолу [53, 54].

Для розвитку ССЗ велике значення мають концентрації в крові фібриногену [51] та інгібітора активатора плазміногена 1 (ІАП-1) [55], які зростають у жінок в постменопаузі [3]. В літературі представлено дані про зв'язок гіпоестрогенемії з високим рівнем тканинного активатора плазміногена та ІАП-1 у жінок в пери- і постменопаузі [56]. ІАП-1, що продукується адипоцитами вісцеральної жирової тканини, позитивно корелює з рівнем інсуліну і ТГ, виступаючи фактором ризику розвитку і прогресування ССЗ у жінок в постменопаузі.

Третина життя жінки припадає на постменопаузальний період [57], а у жінок із ранньою менопаузою ще більше часу. Середній вік жінок у розвинутих країнах поступово збільшується і, як очікується,

до 2025 року сягне 82 років. У цьому контексті цікавим є зв'язок між ранньою менопаузою і частотою ССЗ. Показано, що рання менопауза пов'язана з підвищеним ризиком смертності від ССЗ і від інших причин, а ризик розвитку ІХС на 50 % вище; в той же час зв'язок між віком менопаузи і інсультом не прослідковується [45]. Порівнянно з жінками з менопаузою в віці 50–51 років, жінки з передчасною, ранньою і відносно ранньою менопаузою мали найвищі ризики першої нефатальної серцево-судинної події в віці до 60 років (HR 18,8, 1,40 і 1,17, відповідно) [58].

Дисліпідемія — один з важливих несприятливих наслідків дефіциту естрогенів. Слід відмітити, що для жінок гіпертригліцеридемія є більш несприятливим прогностичним фактором, ніж для чоловіків. Останні роки великий інтерес викликає ліпопротеїн а, підвищення вміст якого у жінок супроводжується 5-кратним зростанням частоти гострих коронарних подій [59, 60].

Участь ІР у механізмах прогресування атеросклерозу складна і багатомірна. Атерогенна дія інсуліну обумовлює його здатність стимулювати синтез атерогенних фракцій ліпідів і проліферацію гладком'язових клітин в стінці артерій. Інсулін приймає участь в регуляції низки механізмів трансмембранного транспорту, тому гіперінсулінемія призводить до підвищення концентрації Na^+ і Ca^{2+} в цитоплазмі гладком'язових клітин артерій, що супроводжується підвищенням їх чутливості до пресорного впливу норадреналіну і ангіотензину. Інсулін підвищує реабсорбцію Na^+ в нирках, сприяючи затримці позаклітинної рідини. Встановлено, що за ІР зменшується вивільнення NO, внаслідок чого підвищується чутливість судинної стінки до дії судозвужуючих речовин, порушуються процеси ендотелій-залежної вазодилатації; вільні жирні кислоти пригнічують активність NO-синтетази [61]. Вище вказанні зміни створюють умови для домінування процесів тромбоутворення і гіперкоагуляції над процесами фібринолізу, що часто зустрічається у пацієнток із гіперпластичними процесами в ендометрії.

Однією з причин атеротромботичного ураження коронарних артерій є гіпергомоцистемія. Гіпергомоцистемія у жінок в постменопаузі асоційована з підвищеним ризиком ССЗ. Частота гіпергомоцистемії у жінок в постменопаузі становить 50–75 % [62]. Найбільш значне підвищення рівня гомоцистеїну в крові спостерігається протягом 5–15 років після менопаузи [63]. Гіпергомоцистемія не тільки стимулює утворення вільних радикалів в ендотеліоцитах, підвищує в них концентрацію ЛПНЩ і ЛПДНЩ, але і призводить до зниження продукції ендотеліального релаксуючого фактору, сульфатованих глюкозаміногліканів, зниження еластичності внутрішньосудинної устілки (знижується синтез простагліну). Формується судинний компонент тромбоваскулярної хвороби, який повністю співпадає з зародженням атеросклеротичного процесу [64].

Гіперсимпатикотонія — один із ключових елементів патогенезу АГ. В обмеженій кількості досліджень показано, що у жінок у менопаузі присутні характерні для симпатикотонії зміни в варіабельності ритму серця і патологічні типи мікроциркуляції [65]. Частота серцевих скорочень, як найбільш простий критерій, що опосередковано відображає рівень симпатичної активності, показала свою значущість для прогнозу раптової коронарної смерті у жінок в постменопаузі [66].

Зміни адипокінового статусу у жінок із ММС є факторами ризику розвитку онкопатології [67]. Показано зв'язок ожиріння з раком молочної залози, який частіше зустрічається у жінок в постменопаузі. Висунуті три основні гіпотези:

- 1) порушення обміну статевих гормонів (естрогенова гіпотеза),
- 2) дисбаланс у системі «інсулін – інсуліноподібний ростовий фактор-1»,
- 3) патофізіологічна роль адипоцитів, під якою розуміють розвиток і підтримку субклінічного запалення при ожирінні.

На особливу увагу заслуговує естрогенова гіпотеза, яка може бути застосована до постменопаузального раку молочної залози, яєчників і ендометрію. В основу

гіпотези покладено доведений зв'язок надлишку жирової тканини, насамперед підшкірної, з підвищенням швидкості утворення E_2 із андрогенних попередників [68, 69]. *In vivo* продемонстровано мітогенні і мутагенні ефекти E_2 на епітелій молочної залози, в основі яких лежить пряма або опосередована індукція вільнорадикального пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти, генна нестабільність і мутації, як в нормальних клітинах, так і в клітинах пухлини [69]. Аналіз клінічних спостережень доводить, що ризик постменопаузального раку молочної залози вдвічі вище у жінок із більш високими концентраціями наднирникових андрогенів, тестостерону і естрогенів та з низьким рівнем ГЗСГ [70].

Гіпоестрогенія в постменопаузі призводить до порушення функцій гіпоталамічної і лімбічної систем, секреції гормонів аденогіпофіза, зниження опіоїдєргічної активності (в-ендорфіни), змінам у серотонінергічній системі, супроводжується зниженням дофамінергічного і підвищенням норадренергічного тону центральної нервової системи [71, 72]. Ці зміни в нейроендокринній системі проявляються різноманітними психоемоційними порушеннями: тривогою, депресією, безсонням, нервозністю, погіршенням когнітивних функцій, зниженням концентрації уваги, мотивації і статевого потягу [46].

Таким чином, обмінно-ендокринні порушення, що виникають в період інволюції репродуктивної системи у жінок, сприяють формуванню ММС і погіршують його перебіг. Наявність МС у жінки на вступі в менопаузальний перехід сприяє перебігу пременопаузального періоду по патологічному сценарію.

Клімактерій — оптимальний період для оцінки загального стану здоров'я жінки і для розробки заходів, метою яких є підготовка жінки до фізіологічних змін, що асоціюються з менопаузою. Командний підхід із обов'язковим залученням ендокрино-

лога дає можливість оптимізувати процеси діагностики і лікування ММС, забезпечити кращий результат і дозволяє лікарю досягти експертного рівня в вирішенні цієї конкретної медичної проблеми. Проте існує і інша сторона такого підходу — втрачається цілісність сприйняття існуючих проблем зі здоров'ям пацієнтки і, як наслідок, пацієнтка курсує між різними лікувальними установами, лікарі яких дають рекомендації відносно своєї вузької спеціалізації. При цьому, зазвичай, лікар загальної практики-сімейної медицини не бере участі в цьому процесі — традиційно пацієнтки більше довіряють вузьким спеціалістам. Як наслідок, ніхто не систематизує отримані пацієнткою рекомендації від вузьких спеціалістів, не визначає єдину тактику, немагається дотримання послідовності в виконанні рекомендацій, відбувається часта зміна лікарів і, як наслідок, відсутній довгоочікуваний ефект від лікування.

Головний принцип курації жінок із ММС — це комплексний і персоніфікований підхід за участі команди спеціалістів різного профілю (лікар загальної практики-сімейної медицини, ендокринолог, дієтолог, кардіолог, гінеколог, психоневролог), залучення пацієнтки до визначення реальних досягаємих цілей компенсації проявів ММС і моніторинг факторів ризику і/або супутніх захворювань. В економічно розвинутих країнах цю проблему вирішують шляхом створення команди спеціалістів для вирішення конкретного клінічного випадка. Перевагою такого підходу є те, що при цьому використовуються практичні рекомендації з лікування ММС, засновані на принципах доказової медицини: навчання хворих, залучення необхідних консультантів, проведення сучасних лабораторних і інструментальних методів дослідження, діагностики і лікування із забезпеченням відповідними лікарськими препаратами і перманентний моніторинг.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Marlatt KL, Redman LM, Beyl RA, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 222(4). <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.051>.
- Ward E, Gold EB, Johnson WO, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1404-1412. <http://doi.org/10.1210/jc.2018-00941>.
- Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, et al. *PLoS One* 2014; 9(9). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>.
- Tatarchuk TF. *Reproduktyvna endokrynologija* 2019; 46: 19-37. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.46.19-37>.
- Potter B, Schragger S, Dalby J, et al. *Primary Care* 2018; 45(4): 625-641. <http://doi.org/10.1016/j.pop.2018.08.001>.
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, et al. *Menopause* 2005; 12(2): 128-135. <http://doi.org/10.1097/00042192-200512020-00005>.
- Nelson HD. *Lancet* 2008; 371: 760-770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3).
- Gold EB, Crawford SL, Avis NE. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 70-83. <http://doi.org/10.1093/aje/kws421>.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. *Hum Reprod* 2003; 18: 199-206. <http://doi.org/10.1093/humrep/deg005>.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. *JAMA Intern Med* 2015; 175(4): 531-539. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
- Tuomikoski P, Savolainen Peltonen H. *Maturitas* 2017; 97: 61-65. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.010>.
- Seong-Hee Ko, Hyun-Sook Kim. *Nutrients* 2020; 12(1): 202. <http://doi.org/10.3390/nu12010202>.
- Numao S, Katayama Y, Nakata Y, et al. *J Physiol Anthropol* 2020; 39: 12. <http://doi.org/10.1186/s40101-020-00222-0>.
- Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. *Cell* 2006; 125(2): 247-2460. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.051>.
- Guo Y, Zhao M, Bo T, et al. *Cell Res* 2019; 29(2): 151-166. <http://doi.org/10.1038/s41422-018-0123-6>.
- Chen Zhang, Meng Zhao, Zhengyang Li, Yongfeng Song. *Int J Endocrinol* 2020. <http://doi.org/10.1155/2020/7024321>.
- Solov'eva AO, Balkarov MI, Smetnik VP, et al. *Klin medicina* 2005; 83(5): 42-45.
- Chernajeva AO, Mikitjuk MR, Karachencev JuI, Kravchun NO. *Probl endokrin patologii'* 2019; 2: 73-80. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.11>.
- Barskova VG, Nasonova VA, Jakunina IA, et al. *Tera-pevt arh* 2005; 5: 58-62.
- Mumusoglu S, Yildiz BO. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17(6): 595-603. <http://doi.org/10.2174/1570161116666180904094149>.
- Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 300-321. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmw045>.
- Cervellati C, Bergamini CM. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(5): 739-753. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0807>.
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1589-1595. <http://doi.org/10.2337/diacare.21.10.1589>.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. *Diabetologia* 2004; 47(7): 1175-1187. <http://doi.org/10.1007/s00125-004-1448-x>.
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. *Endocr Rev* 2013; 34(3): 309-338. <http://doi.org/10.1210/er.2012-1055>.
- Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 342-351. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2011.242>.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1159-1168. <http://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
- Park SK, Harlow SD, Zheng H, et al. *Diabet Med* 2017; 34(4): 531-538. <http://doi.org/10.1111/dme.13301>.
- Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 1012-1019. <http://doi.org/10.2337/dc12-1020>.
- Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, et al. *Diabetologia* 2006; 49(3): 588-597. <http://doi.org/10.1007/s00125-005-0105-3>.
- Ribas V, Drew BG, Le JA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(39): 16457-16460. <http://doi.org/10.1073/pnas.1104533108>.
- Davis KE, D Neinast M, Sun K, et al. *Mol Metab* 2013; 2(3): 227-242. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.05.006>.
- Kilic G, Alvarez-Mercado AI, Zarrouki B, et al. *PLoS One* 2014; 9(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087941>.
- Liu S, Le May C, Wong WP, et al. *Diabetes*. 2009. Vol. 58(10). P. 2292-2302. <http://doi.org/10.2337/db09-0257>.
- Labrie F. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 133-138. <http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.06.001>.
- Muka T, Nano J, Jaspers L, et al. *Diabetes* 2016; 66(3): 577-586. <http://doi.org/10.2337/db16-0473>.
- Mauvais-Jarvis F. *Diabetes* 2017; 66(3): 568-570. <http://doi.org/10.2337/dbi16-0063>.
- Ekta Kapoor, Maria L. Collazo-Clavell, Stephanie S. Faubion. *Mayo Foundation for Medical Education and Research* 2017; 10: 1552-1558. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.004>.
- Ametov AS, Kamynina LL. *Jendokrinologija* 2012; 1: 1-8.
- Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN. *Ozhirenie u zhenshhin, Moskva*, 2017: 272 p.
- Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, et al. *Maturitas* 2002; 42: 301-306. [http://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00161-5](http://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00161-5).
- Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 949-958. <http://doi.org/10.1038/ijo.2008.25>.

43. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(4): 548-553. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.12.002>.
44. Kamei Y, Suzuki M, Miyazaki H, et al. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51(2): 110-117. <http://doi.org/10.3177/jnsv.51.110>.
45. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 767-776. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
46. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. *Menopause* 2012; 19: 1081-1087. <http://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182517bd0>.
47. Braga VA, Couto GK, Lazzarin MC, et al. *PLoS One* 2015; 10(4). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0125388>.
48. Park JK, Lim YH, Kim KS, et al. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22(7): 587-594. <http://doi.org/10.1089/jwh.2012.4035>.
49. Ratiani L, Parkosadze G, Cheishvili M, et al. *Georgian medical news* 2012; 203: 11-16.
50. Rekomendacii Amerikanskoj asociacii serdca i insul'ta. Al'manah reproduktivnogo zdorov'ja, Kiev, 2014: 145-153.
51. Anichkov DA, Shostak NA, Zhuravleva AD. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2005; 1(1): 37-42.
52. Martínez JA, Palacios S, Chavida F, Pérez M. *Rural Remote Health* 2013; 13(2): 1865-1869.
53. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. *Healthcare (Basel)* 2016; 4: 42-48. <http://doi.org/10.3390/healthcare4030042>.
54. North American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 5th ed. North American Menopause Society, Mayfield Heights, 2014; 92.
55. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FJR, et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 3321-3325. <http://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.3321>.
56. Lee AJ, Lowe GOD, Smith WSC, et al. *Brit J Haematol* 1993; 83: 616-621. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb04699.x>.
57. Gold EB. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 425-440. <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.002>.
58. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. *Lancet Public Health* 2019; 4(11): e553-e564. [http://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](http://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0).
59. Superko HR. *Front Biosci* 2001; 6: 355-365 <http://doi.org/10.2741/superko>.
60. Superko HR. *Am J Cardiol* 1998; 82: 34-46. [http://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00771-1](http://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00771-1).
61. Sareen S, Gropper JLS, James L. In Advanced Nutrition and Human Metabolism, 4th ed, Wadsworth, Belmont, 2005: 159-161.
62. Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Mirhosseini SA, et al. *Nigerian J Med* 2012; 53(4): 192-195. <http://doi.org/10.4103/0300-1652.107551>.
63. Christodoulakos G, Panoulis C, Rizos D, et al. *Maturitas* 2001; 39(2): 161-167. [http://doi.org/10.1016/s0378-5122\(01\)00207-9](http://doi.org/10.1016/s0378-5122(01)00207-9).
64. Kisel'ov AR, Nejfel'd IV, Balashov SV. *Klinicist* 2014; 1: 8-14.
65. Seidova G. B. *Region krovoobr i mikrocirk* 2005; 4: 46-52.
66. Pustotina ZM, Larjova NV, Zhigzhitova EB, et al. *Problemy zhenskogo zdorov'ja* 2012; 7: 28-34.
67. Gabriela Berg, Viviana Mesch, Nestor Siseles. *Curr Obstet Gynecol* 2012; 1: 63-70. <http://doi.org/10.1007/s13669-012-0011-x>.
68. Bershtejn LM. Vnegonadnaja produkcija jestrogenov (rol' v fiziologii i patologii), Sankt-Peterburg, 1998: 172 p.
69. Saluhov VV, Kadin DV. *Med sovet* 2019; 4. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
70. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 791-799. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114596>.
71. Barton M. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24(3): 214-220. <http://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283613a94>.
72. Bjorntorp P. Centralization of body fat. In: Bjorntorp P, International text book of obesity, Chichester, 2001: 213-224. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00881.x>.

МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ПОГЛЯД ЕНДОКРИНОЛОГА

Чернявська І. В., Микитюк М. Р.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;*

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net*

Мета огляду — узагальнити сучасні знання про менопаузальний метаболічний синдром (ММС) і обґрунтувати необхідність застосування комплексного персоніфікованого командного підходу для курації жінок із цією патологією. В огляді представлено багатофакторний вплив обмінно-ендокринних порушень, характерних для періоду інволюції репродуктивної системи у жінок, які сприяють розвитку ММС і погіршують його перебіг. Третина життя сучасної жінки припадає на пери- і постменопаузу. Недооцінка вікових особливостей функціонування репродуктивної системи може призводити як до гіпердіагностики і невиправданим лікувальним заходам, так і до несвоечасного виявлення латентної гінекологічної патології. Клімактерій — оптимальний період для оцінки загального стану здоров'я жінки і розробки заходів, метою яких є підготовка жінки до фізіологічних змін, асоційованих з менопаузою. Командний підхід дає можливість оптимізувати процеси діагностики і лікування ММС, забезпечити кращий результат і дозволяє лікарю досягти експертного рівня в вирішенні конкретної проблеми. Головний принцип курації жінок із ММС — це комплексний і персоніфікований підхід за участі команди спеціалістів різного профілю (лікар загальної практики-сімейної медицини, ендокринолог, дієтолог, кардіолог, гінеколог, психоневролог), визначення сумісно з пацієнткою реальних цілей, компенсації проявів синдрому і моніторинг факторів ризику і/або супутніх захворювань.

Ключові слова: менопауза, метаболічний синдром.

MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME: AN ENDOCRINOLOGIST'S VIEW

Chernyavskya I. V., Mykytyuk M. R.

*«V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;*

*Kharkiv medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine
myroslavamk@ukr.net*

The purpose of this review is to summarize the current understanding of the menopausal metabolic syndrome (MMS) and to substantiate the need to use a complex personalized team approach to supervise women with this pathology. The review presents the multifactorial effect of metabolic and endocrine disorders characteristic of the period of involution of the reproductive system in women, contributing to the formation of MMS and aggravating its course. A modern woman spends a third of her life in peri- and postmenopausal women. Underestimation of the age-related characteristics of the functioning of the reproductive system can lead to overdiagnosis and unjustified therapeutic interventions, as well as to untimely detection of latent gynecological pathology. Menopause is the optimal period for assessing the general health of a woman and developing measures aimed at preparing a woman for the physiological changes associated with menopause. The team approach makes it possible to optimize the processes of diagnosis and treatment of MMS, to ensure the best result and allows the doctor to reach an expert level in solving a specific problem. The main principle of the supervision of women with MMS is a comprehensive and personalized approach with the participation of a team of specialists of different profiles (general practitioner, family medicine, endocrinologist, nutritionist, cardiologist, gynecologist, neuropsychiatrist), defining, together with the patient, the real goals of compensating for the manifestations of the syndrome and monitoring the existing factors risk and/or concomitant diseases.

Key words: menopause, metabolic syndrome.