

ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 45 ЛЕТ

Кириллова М.Ю.¹, Кузнецова И.В.², Хрыкова Н.А.³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Российская Федерация.

³ООО «Клиника Здоровья», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Кириллова Мария Юрьевна. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com

Резюме. Кардиоваскулярная патология сохраняет лидерство среди причин смертности в мире как у мужчин, так и у женщин. Программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволившие существенно снизить частоту острых фатальных событий среди мужчин, оказались неэффективными среди женской популяции. Это обусловлено своеобразием факторов риска ССЗ у разных полов, разной ответной реакцией женского и мужского организмов на однотипные лечебные воздействия. Для преодоления данной проблемы необходимо развивать гендерно ориентированную кардиологическую практику и в то же время активнее включать гинекологов в разработку и осуществление междисциплинарных мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ожирение, менопаузальный метаболический синдром, половые стероиды, менопауза, приливы жара, кардиоваскулярная профилактика, фитостероиды.

Для цитирования: Кириллова М.Ю., Кузнецова И.В., Хрыкова Н.А. Оценка кардиоваскулярных рисков и возможности профилактики у женщин старше 45 лет // Women's Clinic. – 2020. – № 1. – С. 24–35.

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT AND POSSIBILITIES FOR THEIR PREVENTION IN WOMEN OVER 45 YEARS OLD

Kirillova M.Yu.¹, Kuznetsova I.V.², Khrykova N.A.³

¹National medical research center of cardiology of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

²Higher medical school, Private educational institution, Moscow, Russian Federation.

³Health clinic, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Kirillova Maria Yu. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com

Summary. Cardiovascular pathology remains the leading cause of death in the world, both in men and women. Cardiovascular disease (CVD) prevention programs that significantly reduced the incidence of acute fatal events among men were ineffective in the female population. This is due to the peculiarity of CVD risk factors in different sexes, different responses of the female and male bodies to the same type of therapeutic effects. To overcome this problem, it is necessary to develop gender-oriented cardiology practice and, at the same time, actively involve gynecologists in the development and implementation of interdisciplinary measures to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: cardiovascular diseases, arterial hypertension, obesity, menopausal metabolic syndrome, sex steroids, menopause, hot flashes, cardiovascular prevention, phytoestrogens.

For citation: Kirillova M. Yu., Kuznetsova I.V., Khrykova N. A. Assessment of cardiovascular risks and prevention opportunities in women over 45 years old. Women's Clinic. 2020; 1: 24–35.

Введение

Взгляд на кардиоваскулярную патологию как привилегию мужчин ушел в прошлое. Женщины приобретают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) примерно на 10 лет позже мужчин, но болеют отнюдь не реже, и у них, как и у мужчин, ССЗ, в первую очередь инфаркт миокарда (ИМ), являются ведущей причиной смертности [1]. В течение последних десятилетий

наблюдается снижение распространенности ИМ среди мужского населения, но у женщин этот показатель растет, что связано с фундаментальными отличиями метаболизма и сосудистого старения у разных полов и длительным игнорированием этих отличий в программах профилактики ССЗ [2].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, оценка суммарного сердечно-сосудистого риска

является основой планирования первичной профилактики ССЗ, и она должна учитывать как отдельные факторы риска, так и их взаимное влияние [3, 4]. Известно, что традиционные шкалы – SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), Фрамингемская шкала могут недооценивать кардиоваскулярный риск [3]. В результате этого более половины сердечно-сосудистых осложнений происходит у лиц с оценкой «низкий» или «умеренный» риск [5]. Оценка суммарного риска особенно затруднительна у женщин в периодах менопаузального перехода и ранней менопаузы. Даже при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС) женщинам не всегда своевременно регистрируют электрокардиограмму, проводят нагрузочный тест и коронарную ангиографию, так как считается, что они имеют низкий риск поражения коронарных артерий [6]. Поэтому в настоящее время исследуются различные модификаторы риска, которые могли бы предоставить более точную информацию и предупредить недооценку суммарного кардиоваскулярного риска.

Факторы кардиоваскулярного риска у женщин

Классические факторы риска ССЗ включают дислипидемию (отношение шансов (ОШ) 3,25, 99% доверительный интервал (ДИ) 2,81–3,76), курение (ОШ 2,87, 99% ДИ 2,58–3,19), сахарный диабет (ОШ 2,37, 99% ДИ 2,07–2,71), артериальную гипертензию (ОШ 1,91, 99% ДИ 1,74–2,10), абдоминальное ожирение (ОШ 1,62, 99% ДИ 1,45–1,80) [7]. Отличия, связанные с полом, определяют разную значимость классических факторов в развитии кардиоваскулярной патологии как в количественном, так и в качественном аспектах.

Одним из наиболее распространенных факторов риска и в то же время самостоятельным ССЗ является артериальная гипертензия (АГ) [8]. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ), проведенного в 2012 году, АГ регистрируется у 48% мужчин и 40% женщин России [9]. АГ является ведущим фактором риска развития ИБС, ИМ, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний. По данным метаанализа, включившего более 1 млн пациентов, даже наличие предгипертензии ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, фатального или нефатального инсульта и ИМ [10]. Прогноз кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий в большей степени определяет систолическое артериальное давление (САД).

Следует отметить, что у женщин в постменопаузе чаще диагностируется изолированная систолическая АГ, которая в отличие от мужчин у женщин развивается более быстрыми темпами и зависит от пре- или постменопаузального статуса репродуктивной системы. Тщательному обследованию и наблюдению подлежат женщины, имевшие гипертензивные осложнения во время беременности, из-за высокой вероятности развития АГ в периоде менопаузального перехода и постменопаузе [11].

Известным фактором риска ССЗ является абдоминальное ожирение [12] и ассоциированные с ним нарушения метаболизма. Ожирение связано с повышением провоспалительных цитокинов, уровней циркулирующих свободных жирных кислот, продукцией свободных радикалов, оно вносит вклад в развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) 2-го типа, увеличивая риск ССЗ в большей степени у женщин, чем у мужчин [13]. Рост индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышением АД, особенно САД, чаще у женщин, чем у мужчин. Перечисленные компоненты метаболического синдрома (МС) существенно увеличивают риск ССЗ [14], тогда как отсутствие МС значительно уменьшает риск возникновения негативных событий [15].

Липидный метаболизм тесно связан с развитием атеросклероза и ССЗ генетическими детерминантами [16] и сильно зависит от эстрогенового сигнала [17], что объясняет гендерные различия в риске ССЗ при дислипидемиях. ИБС отчетливо связана с пониженными уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенным содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у обоих полов, но избыток общего холестерина имеет значение для мужчин, а гипертриглицеридемия доказанно повышает кардиоваскулярный риск только у женщин [18]. При этом у женщин гиперлипидемия уступает по значимости фактора риска ССЗ артериальной гипертензии и СД.

Как фактор кардиоваскулярного риска нарушенная толерантность к углеводам важнее в женской, нежели в мужской популяции, а сочетание АГ и СД повышает риск смертности у женщин на 50% больше, чем у мужчин [19, 20]. Этот феномен связан с более выраженными нарушениями липидного профиля у женщин, больных СД, различиями в концентрациях провоспалительных маркеров, низкой приверженностью к терапии по сравнению с мужчинами [19–22]. Концентрация постпрандиальной глюкозы в крови служит более сильным предиктором ССЗ, а гликированного гемоглобина – предиктором инсульта у больных СД женщин по сравнению с мужчинами [23].

Среди дополнительных факторов, способных увеличивать суммарный сердечно-сосудистый риск, выделяют частоту сердечных сокращений (ЧСС), накопление продуктов гликирования белков, гипотиреоз, нарушение минерального обмена, психосоциальные факторы, климатические условия. В ходе многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ выявлены значимые ассоциации между повышенной ЧСС, метаболическими факторами риска и воспалением [24]. Продукты гликирования могут запускать множество патологических процессов, приводящих к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки: дисфункции эндотелия, снижению эластичности и другим, а также способствовать ускоренному развитию атеросклероза [25]. Гипотиреоз способствует развитию нарушений липидного спектра, дисфункции эндотелия, повышению жесткости магистральных артерий и ухудшению диастолической функции левого желудочка [26, 27].

Депрессия и тревога наряду с другими психосоциальными факторами входят в число важнейших факторов риска, определяющих заболеваемость и смертность от ИМ независимо от пола, региона проживания и этнической принадлежности. В то же время в исследовании EUROASPIRE IV было показано, что тревожная и депрессивная симптоматика чаще отмечается именно среди женщин [28]. По данным литературы, у женщин больше проблем с приверженностью к лечению [22]. Эта психосоциальная особенность также сказывается на повышении кардиоваскулярных рисков.

Фактором риска ССЗ у женщин признано прекращение менструальной функции [29]. Отчасти это обусловлено метаболическими изменениями. Возникновение абдоминального типа ожирения связано с наступлением менопаузы, и частота прибавки в весе после менопаузы составляет примерно 60% [30]. Изменения метаболизма, возникающие при снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников, способствуют развитию менопаузального МС [31]. Оценивая риск ССЗ с позиций нарушения метаболизма у женщин, следует принимать во внимание и анамнестические данные. В частности, гестационный диабет и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ассоциируясь с явными или субклиническими нарушениями метаболизма, вносят независимый вклад в увеличение вероятности развития МС, СД и последующих сердечно-сосудистых осложнений. В консенсусном заявлении Американского общества по гиперандрогенизму и СПКЯ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, AE-PCOS) указывается, что у женщин в возрасте старше 40 лет при указании на гестационный СД в анамнезе или семейный анамнез по СД

требуется проведение скринингового обследования на нарушения углеводного обмена [32].

К специфическим факторам риска у женщин относятся преждевременная недостаточность яичников и хирургическая менопауза в возрасте до 40 лет. Имеются данные о взаимосвязи преждевременной менопаузы с повышенным риском ССЗ, в целом – относительный риск (ОР) около 1,5 [33], ОР для ИБС составляет 1,61 (95% ДИ 1,22–2,12) [34]. Независимо от возраста в постменопаузе риск кардиоваскулярных заболеваний у женщин оказывается выше, чем у женщин в пременопаузе, а у больных, перенесших овариэктомию и не получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), частота ИБС равна таковой у мужчин аналогичного возраста [33, 35].

У женщин со своевременной менопаузой повышение кардиометаболического риска наблюдается в прямой зависимости от тяжести клинических проявлений патологической менопаузы. Приступы ночной потливости связаны с достоверным умеренным ростом риска ССЗ [36], а приливы жара ассоциировались с более высокой инсулинорезистентностью и уровнями глюкозы вне зависимости от массы тела [37]. У женщин в постменопаузе с вазомоторными симптомами регистрировался более высокий уровень САД не только в дневное, но и в ночное время по сравнению со сверстницами, не имевшими симптомов [36]. Несколько работ продемонстрировали более высокую распространенность субклинического атеросклероза, в том числе эндотелиальную дисфункцию и кальцификацию аорты у женщин с вазомоторными симптомами [38, 39]. Приведенные наблюдения позволяют отнести ночную потливость и приливы жара к маркерам кардиоваскулярного риска. Патологическим обоснованием этой позиции считают, во-первых, эндотелиальную дисфункцию, сопровождающую приливы и ночную потливость [38], во-вторых, связь вазомоторных симптомов с повышением симпатического и снижением парасимпатического тонуса нервной системы [40] и, в-третьих, нередкое наличие эпизодов аритмии во время вазомоторных пароксизмов [40, 41].

С учетом индивидуального профиля рисков наличие выраженных приливов является индикатором скрыто протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [42, 43].

Особенности общих методов кардиоваскулярной профилактики у женщин

Первичная лекарственная профилактика ИБС осуществляется статинами. Но при разделении попу-

ляции по гендерному признаку влияние статинов на клинически значимые исходы (ИМ и другие сердечно-сосудистые осложнения) сохраняется только у мужчин (ОР 0,59; 95% ДИ 0,44–0,77), исчезая у женщин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69–1,69 для ИБС; ОР 0,61; 95% ДИ 0,22–1,68 – для нефатального ИМ; ОР 0,95; 95% ДИ 0,62–1,46 – для общей смертности; ОР 1,07; 95% ДИ 0,47–2,40 – для смертности от сердечно-сосудистых осложнений) [44]. Прием ацетилсалициловой кислоты исходно здоровыми женщинами в постменопаузе и пациентками с СД также не продемонстрировал снижения частоты нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти в результате этих заболеваний [45]. Использование статинов и ацетилсалициловой кислоты для вторичной кардиоваскулярной профилактики имеет хорошую доказательную базу, но ее нельзя экстраполировать на популяцию без клинического атеросклероза.

У женщин наибольшее значение в сокращении частоты сердечно-сосудистых осложнений имеет контроль АД [46]. Поддержание САД на значениях, не превышающих 130 мм рт. ст. Hg, способствует уменьшению частоты ИБС у женщин на 12,5%, а контроль САД на уровне до 120 мм Hg – 45,2%. Интересно, что у мужчин снижение уровней САД до 120 мм Hg не выявляет дополнительных преимуществ по сравнению с цифрами 130 мм Hg.

Строгий контроль АД чрезвычайно важен для первичной профилактики инсульта [47]. Снижение уровня САД всего на 2 мм Hg у женщин уменьшает риск смерти от инсульта на 10%. Больные СД получают дополнительную выгоду по снижению кардиоваскулярного риска даже с помощью относительно коротких периодов адекватного лечения гипертензии, но только при условии контроля уровня глюкозы [48] на значениях менее 6 ммоль/л.

Первое место среди профилактических мероприятий занимает коррекция образа жизни. Ожирение является независимым фактором риска ССЗ и СД 2-го типа, что определяет необходимость уменьшения массы тела [49] с помощью сбалансированной диеты и умеренных физических нагрузок. Формирование здорового питания невозможно без адекватной дотации микронутриентов, многие из которых оценивались с позиций первичной профилактики ССЗ в изолированном виде или вместе с лекарственными средствами.

Окислительный стресс приводит к множеству проблем со здоровьем [50], и поэтому применение антиоксидантов (витаминов С, Е и других биологически активных веществ, ликвидирующих избыток свободных радикалов), а также витаминов группы В, устраняющих одну из важных причин окислительно-

го стресса и эндотелиальной дисфункции – гипергомоцистеинемию, остается популярной темой научных изысканий.

Эссенциальные минералы также задействованы в кардиоваскулярной профилактике. Прежде всего следует упомянуть магний, выполняющий функцию кофактора более чем для 300 ферментов, обеспечивающий процессы возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения/расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [50]. Дефицит магния создает фон для развития метаболических расстройств, АГ, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости, поэтому его ликвидация является средством первичной профилактики ССЗ [51]. Прием добавок кальция гипотетически должен позитивно влиять на течение ССЗ, однако результаты проведенных исследований оказались противоречивыми [52]. Поэтому в настоящее время дополнительная дотация кальция предлагается только в тех случаях, когда его потребление с пищей недостаточно. Для поддержания нормального кальциево-фосфорного гомеостаза и профилактики болезней старости, включая остеопороз и ССЗ, рекомендуется прием витамина D особенно в случаях его установленного дефицита или недостаточности.

Дополнительные возможности кардиоваскулярной профилактики у женщин

Гормональная терапия на протяжении многих лет остается наиболее эффективным методом терапии вазомоторных симптомов, часто возникающих у женщин в периоды менопаузального перехода и постменопаузы [53]. В конце прошлого века МГТ рассматривалась также в качестве метода профилактики хронических заболеваний, связанных со старением, включая ССЗ, когнитивные расстройства и остеопороз. Такая практика продолжалась вплоть до начала 2000-х годов, когда публикации результатов WHI и других рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что риски МГТ перевешивают пользу у некоторых категорий женщин [54].

Повторный анализ результатов WHI привел к пересмотру ряда позиций МГТ с итоговым выводом о том, что польза и риски гормонотерапии зависят от возраста, длительности постменопаузы и других характеристик исходного статуса пациента. Вердикт о влиянии МГТ на риск ССЗ исследователи WHI вынесли в 2013 году [55]. Отсечка пользы и вреда МГТ была установлена на 10-летней продолжительности

менопаузы: первичное назначение гормонов женщине, вышедшей за пределы ранней менопаузы, несет в себе риск сердечно-сосудистых осложнений. Баланс благоприятных и негативных эффектов МГТ может быть положительным в отношении кардиопротекции при назначении терапии по показаниям (лечение приливов жара и профилактика остеопороза в группах высокого риска переломов) женщинам в поздней фазе менопаузального перехода и ранней постменопаузе [56].

Таким образом, несмотря на множественные положительные эффекты гормонов, остаются категории женщин, кому их назначение противопоказано, в том числе по причине наличия ССЗ или факторов ее высокого риска. В таких случаях женщинам следует предлагать альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств, одним из которых являются фитостероиды.

Фитостероиды – гетерогенная группа веществ растительного происхождения, подобных по своему действию эндогенным эстрогенам. Лучше всего из них изучены изофлавоны сои или красного клевера [57]. Фитостероиды могут рассматриваться как альтернатива МГТ в клинических ситуациях, когда вазомоторные симптомы появляются у женщины с уже

имеющимся ССЗ. Они могут применяться у пациенток с легочной гипертензией и облитерирующим тромбангиитом, в основе которых лежит сосудистый спазм. Возможные вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты могут препятствовать рестенозу стента у женщин ИБС с климатерическими симптомами. Фитостероиды можно рекомендовать для облегчения приливов жара пациенткам с васкулитами, миокардитом, выраженным атеросклерозом с локализацией в различных бассейнах церебральных артерий, артерий нижних конечностей.

Вопрос о возможности первичной кардиоваскулярной профилактики ССЗ с помощью фитостероидов обсуждается на протяжении последнего десятилетия. Действительно, применение фитостероидов с такой целью имеет фундаментальное обоснование [58]. Фитостероиды могут иметь несколько точек приложения в сердечно-сосудистой системе: эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов, внеклеточный матрикс сосудов, а также липидный обмен или факторы внутрисосудистого воспаления (рис. 1) [59].

Прием пищевых добавок с изофлавонами сои коррелирует с уменьшением числа и тяжести приливов жара и ночной потливости у женщин в постменопау-

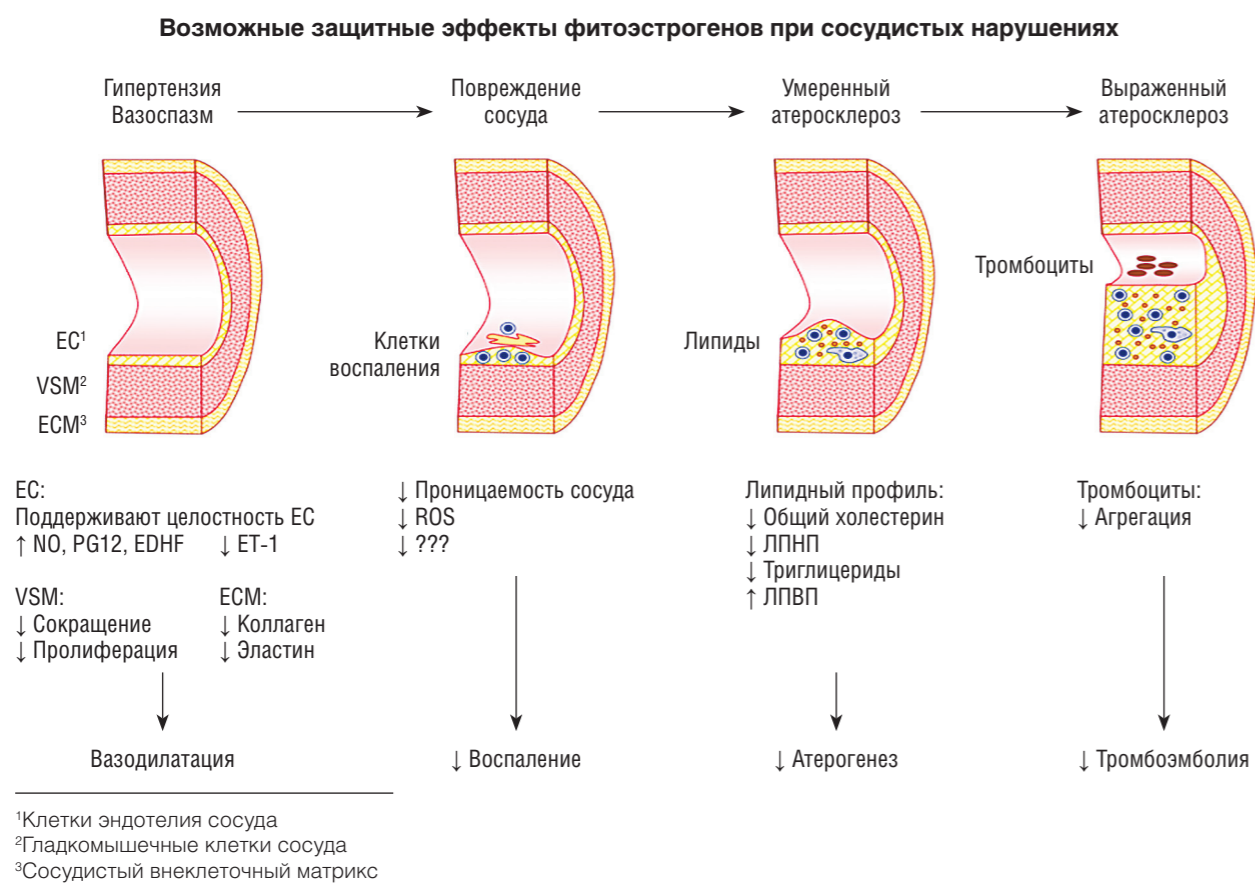


Рис. 1. Точки воздействия фитостероидов на сердечно-сосудистую систему

зе [60], что позволяет рассчитывать на вазопротективный эффект изофлавонов. Действительно, число доказательств положительного влияния фитостероидов на сосудистую функцию, метаболизм и клинические факторы сердечно-сосудистого риска растет [61–64, 66, 68–72].

Большая вариабельность используемых фитостероидов является ограничением для проведения стандартизированных исследований. Тем не менее за последние 10 лет появилось несколько метаанализов, оценивающих эффекты изофлавонов по снижению кардиоваскулярного риска (табл. 1).

Среди РПКИ заслуживает внимания исследование, выполненное с целью оценки прогрессии субклинического атеросклероза, при участии 350 женщин в возрасте от 45 до 92 лет постменопаузально-

го периода жизни. Женщины группы исследования получали пищевые добавки соевого протеина в эквиваленте 91 мг агликолевого изофлавона, женщины группы контроля – плацебо. Исследование продолжалось на протяжении 2,7 лет [73]. По его результатам не было получено достоверной разницы в толщине интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ-ОСА) в группах исследования и плацебо, несмотря на то, что прогрессия ТИМ-ОСА сокращалась на 16% у женщин, получавших изофлавоны. Однако в подгруппе участниц, находившихся в ранней (не более 5 лет) постменопаузе, польза применения изофлавонов была очевидной: прогрессия ТИМ-ОСА была ниже на 68% и составила в среднем 2,16 (1,10–5,43) по сравнению с 6,79 (3,56–10,01) в группе плацебо (p = 0,05). По-видимому, окно воз-

Таблица 1. Исследования профилактических эффектов изофлавонов в отношении рисков ССЗ

Вид исследований	Конечные первичные точки	Исходы
22 РКИ [64]	Вес, ИМТ, окружности талии, % жировой массы, у женщин с избыточным весом и ожирением	Достоверная редукция веса (–0,37 кг), ИМТ (–0,27 кг), % жировой массы (–0,36%), окружности талии (–0,59%); более существенный эффект наблюдался у женщин в пременопаузе
10 РПКИ [65]	Уровень липопротеина (а)	Не выявлено изменений концентрации липопротеина (а)
10 когортных и случай-контроль исследований [66]	Число сердечно-сосудистых событий	Отрицательная связь обнаружена между приемом изофлавонов сои и риском ССЗ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,94); риском инсульта (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95)
19 РКИ [67]	Уровень гомоцистеина	Не выявлено изменений содержания гомоцистеина в крови
17 РКИ [68]	Функция эндотелия (поток-опосредованная дилатация)	Небольшое, но достоверное улучшение функций эндотелия на 1,98% (0,07–3,97) при использовании добавок изофлавонов сои; отсутствие эффекта при диете с высоким содержанием сои
11 РКИ [69]	Уровни АД	Снижение САД на 5,94 (10,55–1,34) мм Hg и ДАД на 3,35 (6,52–0,19) мм Hg у женщин с повышенным АД без зависимости от дозы изофлавонов; отсутствие влияния на нормотензивных пациенток
14 РКИ [70]	Уровень С-реактивного белка	Достоверное снижение уровней С-реактивного белка на 0,7 мг/л (1,17–0,23) у женщин с исходным уровнем < 2,2 мг/л; отсутствие изменений при более высоких исходных уровнях белка
9 РПКИ [71]	Функция эндотелия (поток-опосредованная дилатация)	Улучшение эндотелиальной функции у женщин в постменопаузе с низким исходным уровнем поток-опосредованной дилатации, но не у женщин с исходным высоким уровнем поток-опосредованной дилатации
14 РКИ [72]	Уровни АД	Снижение САД на 1,92 (3,45–0,39) мм Hg; отсутствие влияния на ДАД

возможностей кардиоваскулярной профилактики [74] существует не только для МГТ, но и для фитоэстрогенов с той лишь существенной разницей, что более слабые по эффектам фитоэстрогены могут применяться с более широким охватом женского населения, включая женщин, которым МГТ противопоказана или еще не показана.

Вазодилатирующий эффект фитоэстрогенов, бесспорно, имеет профилактическое значение и, если не уменьшает прогрессирование состоявшейся АГ, то по крайней мере этому не способствует. В метаанализе, включившем 14 РКИ (789 участников) [72] прием 25–375 мг изофлавонов сои (в агликолевом эквиваленте) в течение 2–24 недель существенно снижал САД на 1,92 мм Нг (95% ДИ 3,45 –0,39, $p = 0,01$) по сравнению с плацебо. При анализе в подгруппах эффект был более выражен среди женщин, получавших фитоэстрогены дольше трех месяцев, носил исключительно профилактический характер (не влиял на повышенное АД) и не зависел от дозы применяемых фитоэстрогенов.

Менее убедительны доказательства положительного влияния фитоэстрогенов на биохимические параметры липидного обмена, что, впрочем, относится и к препаратам МГТ. При оценке действия на липидный профиль было установлено, что диета с высоким содержанием изофлавонов сои оказывала положительный эффект в виде тенденции к снижению атерогенных фракций липопротеидов [60]. Но к этим результатам нужно относиться аккуратно по двум причинам. Во-первых, лица, соблюдавшие такой режим питания, могли также одновременно отказываться от животных белков и насыщенных жиров, во-вторых, соевые бобы являются источниками полиненасыщенных жирных кислот, которым свойственно гиполлипидемическое действие. Для изофлавонов достоверный позитивный эффект на обмен липидов пока не доказан [65].

Поскольку возможности фитоэстрогенов не безграничны, в комплексы для применения женщинами в переходном периоде репродуктивной жизни часто добавляют другие субстанции, полезные в том числе и с позиций кардиоваскулярной профилактики [75]. Положительное влияние на липидный обмен и коагуляцию продемонстрировано у диосгенина, получаемого из нескольких растительных источников, самым популярным из которых является корневище диоскореи [76]. Аукубин, одно из действующих веществ экстракта *витекса священного* и других растений, обладает положительным эффектом в отношении сердечной мышцы, предотвращая ремоделирование кардиомиоцитов, вызванное ишемическим повреждением [77]. С позиций снижения депрессивных

симптомов, признанных фактором кардиоваскулярного риска [22], а также имеющих самостоятельную значимость среди симптомов климактерического синдрома, представляет особый интерес 5-L-гидрокситриптофан (растительный источник – семена гриффонии), предшественник серотонина, свойства которого изучены и подтверждены в доклинических и клинических исследованиях [78].

Перечисленные компоненты входят в состав комплекса «Эстровэл®», предназначенного для купирования легких и умеренных симптомов климактерического синдрома. Присутствие в комплексе витаминов Е, К1, В6 и фолиевой кислоты, а также бора и индол-3-карбинола обеспечивает дополнительные позитивные свойства по кардиоваскулярной протекции, снижению риска остеопороза и уменьшению пролиферативного потенциала, что важно для сохранения здоровья женщин зрелого возраста.

Заключение

Риск ССЗ необходимо оценивать у всех женщин старше 45 лет вне зависимости от причины их визита к врачу. Сбор анамнестических данных, измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение ИМТ и окружности талии являются обязательными компонентами врачебного приема. Наличие анамнестических или клинических факторов риска ССЗ обосновывает определение уровней холестерина и липопротеинов, глюкозы натощак. Полученные результаты клинико-анамнестического и (при необходимости) лабораторного обследования позволяют формировать группы риска.

Группа высокого риска ССЗ включает женщин в возрасте старше 59 лет с длительностью менопаузы более 10 лет; пациенток любого возраста с ИБС; цереброваскулярной болезнью; атеросклерозом периферических артерий; аневризмой брюшной аорты; хронической почечной недостаточностью; СД, осложненным ангиопатией. При необходимости купирования климактерических симптомов таким пациентам следует предлагать альтернативные методы, в том числе БАД, содержащие фитоэстрогены.

Умеренное повышение риска ССЗ отмечается при курении, нерациональном питании (избыточное употребление жиров и легкоусвояемых углеводов, поваренной соли, низкое содержание в диете свежих овощей и фруктов); низкой физической активности; ожирении; семейном анамнезе ранних ССЗ у близких родственников (ранее 45 лет у мужчин и 55 лет – у женщин); артериальной гипертензии; дислипидемии; бессимптомном (субклиническом) атеросклерозе коронарных, сонных и периферических артерий; метаболическом синдроме; низкой то-

Эстровэл®

ВЕРНИТЕ ЖЕНЩИНУ!



НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ГАРМОНИИ С СОБОЙ

ФИТОЭСТРОГЕНЫ, ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПОДДЕРЖКИ ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

КОМПОНЕНТЫ СПОСОБСТВУЮТ:

- снижению частоты «приливов»¹
- улучшению синтеза эндорфинов – естественных стимуляторов настроения и эмоций¹
- нормализации уровня половых гормонов¹
- нормализации нестабильного артериального давления¹

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ:

ООО «Ацино Рус», 129110, г. Москва,
Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1
Тел. + 7 (495) 502-92-47
E-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

 acino

¹ Инструкция по применению БАД к пище Эстровэл® СГР № RU.77.99.88.003.R.004621.12.19 от 18.12.2019.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

лерантности к физическим нагрузкам, замедленной реституции после проведения пробы с физической нагрузкой. Эти женщины могут применять МГТ, особенно если у них наблюдается тяжелое течение климактерического синдрома, при условии строго наблюдения за их состоянием и коррекции факторов риска. В случаях легких симптомов патологического климакса таким пациенткам безопаснее рекомендовать фитострогены, осуществляя переход на МГТ при недостаточном эффекте последних.

При низкой степени риска МГТ может использоваться без ограничений по показаниям в виде вазомоторных и (или) психосоматических симптомов климактерического синдрома, необходимости профилактики остеопоротических переломов, преждевременной недостаточности яичников. При отсутствии перечисленных показаний с целью профилактики патологического течения климакса и ССЗ женщинам старше 45 лет следует рекомендовать отказ от курения, рациональное питание, умеренные физические нагрузки, контроль веса, соблюдение режима сна и бодрствования. В рамках рекомендаций по здоровому питанию для таких женщин большое значение имеет совет по использованию комплексов, содержащих фитострогены и другие микронутриенты, полезные для поддержки здоровья в условиях репродуктивного старения.

Таким образом, для успешного снижения заболеваемости и смертности от ССЗ необходимы дальнейшее изучение факторов риска, поиск специфических маркеров ранних предикторов сердечно-сосудистых осложнений и разработка методов кардиоваскулярной профилактики. Купирование климактерических расстройств у женщин в менопаузе является одним из перспективных методов профилактики ССЗ. Индивидуальный подход к выбору МГТ или альтернативных средств помогает улучшить качество жизни, избежать осложнений и снизить риски как ССЗ, так и других болезней, ассоциированных со старением.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Perk J., De B.G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of

nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.

2. Swindell W.R., Johnston A., Sun L., et al. Meta-Profiles of Gene Expression during Aging: Limited Similarities between Mouse and Human and an Unexpectedly Decreased Inflammatory Signature. *PLoS ONE.* 2012; 7(3): e33204.

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3(28): 5–23.

4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019; pii: ehz455.

5. Polonsky T.S., Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(10): 599–604.

6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *J Cardiol.* 2014; (7): 7–79.

7. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011; 9: 120–138.

8. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W., et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension.* 2011; 57: 397–405.

9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014; 10: 4–12.

10. Guo X., Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 703–16.

11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.

12. Fried S.K., Lee M.J., Karastergiou K. Shaping fat distribution: new insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 1345–1352.

13. Stefanska A., Bergmann K., Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem.* 2015; 72: 1–75.

14. Bassuk S.S., Manson J.E. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem.* 2014; 60: 68–77.

15. Wild R.A., Wu C., Curb J.D., et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause.* 2013; 20(3): 254–260.

16. Zhang Y., Klein K., Sugathan A., et al. Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease. *PLoS One.* 2011; 6: e23506.

17. Villa A., Della Torre S., Stell A., et al. Tetradian oscillation of estrogen receptor alpha is necessary to prevent liver lipid deposition. *Proceed Nation Acad Sci USA.* 2012; 109: 11806–11811.

18. Palmasano B.T., Zhu B.T., Eckel R.H., Stafford J.M. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018; 15: 45–55.

19. Anagnostis P., Majeed A., Johnston D.G., Godsland I.F. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: R245–255.

20. Regensteiner J.G., Golden S., Huebschmann A.G., et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2015; 132: 2424–2447.

21. Kautzky-Willer A., Kamyar M.R., Gerhat D., et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med.* 2010; 7: 571–583.

22. Manteuffel M., Williams S., Chen W., et al. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt).* 2014; 23: 112–119.

23. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014; 383: 1973–1980.

24. Шальнова С.А., Деев Д.А., Бойцов С.А. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Эф-

фективная Фармакотерапия. *Кардиология.* 2017; 13(6): 819–826.

25. Den Engelsen C., van den Donk M, Gorter KJPL, et al. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermatoendocrinol.* 2012; 4: 33–38.

26. Chaker L., Baumgartner C., den Elzen W.P., et al. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11): 4270–4282.

27. Collet T.H., Gussekloo J., Bauer D.C., et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab.* 2012; 87: 4662–4666.

28. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиология* 2016; 56(12): 11–19.

29. Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J., et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric.* 2016; 19: 329–336.

30. Leeners B., Geary N., Tobler P.N., Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017; 23: 300–321.

31. Войченко Н.А., Кузнецова И.В., Мычка В.Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10(3): 123–130.

32. Wild R.A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by AE-PCOS Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5): 2038–2049.

33. Wilmot K.A., O'Flaherty M., Capewell S., et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation.* 2015; 132: 997–1002.

34. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 178–186.

36. Gast G.C., Pop V.J., Samsioe G.N., et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18: 146–151.

37. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K., et al. Vasomotor symptoms and insulin resist-

- ance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3487–3494.
38. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 509–515.
 39. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., et al. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011; 18: 352–358.
 40. Hoikkala H., Naapalahti P., Viitasalo M., et al. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17: 315–320.
 41. Buber J., Mathew J., Moss A.J., et al. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123: 2784–2791.
 42. Войченко Н.А., Кузнецова И.В., Мычка В.Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(3): 123–130.
 43. Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в менопаузе. Российский кардиологический журнал. 2011; 16(6): 98–104.
 44. Pavanello C., Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: what do physicians need to know? *Clin Lipidol*. 2015; 10: 499–512.
 45. Simpson S.H., Gamble J.M., Mereu L., Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011; 26: 1336–1344.
 46. Garcia M., Mulvagh S.L., Noel Bairey Merz C., et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1273–1293.
 47. Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37: 24–34.
 48. Kinoshita M., Yokote K., Arai H., et al, Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(9): 846–984.
 49. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA*. 2014; 311: 507–520.
 50. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 541230.
 51. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 49–79.
 52. Heaney R.P., Kopecky S., Maki K.C., et al. A Review of Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk. *Adv Nutr*. 2012; 3(6): 763–771.
 53. Manson J.E., Bassuk S.S. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. In: Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jamison J.L., Loscalzo J., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2011.
 54. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P., et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: S1–S66.
 55. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310: 1353–1368.
 56. Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
 57. Nagarajan S. Mechanisms of anti-atherosclerotic functions of soy-based diets. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(4): 255–260.
 58. Nagarajan S. Mechanisms of anti-atherosclerotic functions of soy-based diets. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(4): 255–260.
 59. Gencel V.B., Benjamin M.M., Bahou S.N., Khalil R.A. Vascular Effects of Phytoestrogens and Alternative Menopausal Hormone Therapy in Cardiovascular Disease. *Mini Rev Med Chem*. 2012; 12(2): 149–174.
 60. Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*. 2016; 8(12): 754.
 61. González-Granillo M., Steffensen K.R., Granados O., et al. Soy protein isoflavones differentially regulate liver X receptor isoforms to modulate lipid metabolism and cholesterol transport in the liver and intestine in mice. *Diabetologia*. 2012; 55(9): 2469–2478.
 62. Sekikawa A., Ihara M., Lopez O., et al. Effect of S-equol and Soy Isoflavones on Heart and Brain. *Curr Cardiol Rev*. 2019; 15(2):114–135.
 63. Sandoval M.J., Cutini P.H., Rauschemberger M.B., Massheimer V.L. The soyabean isoflavone genistein

- modulates endothelial cell behaviour. *Br J Nutr*. 2010; 104: 171–179.
64. Mu Y., Kou T., Wei B., et al. Soy Products Ameliorate Obesity-Related Anthropometric Indicators in Overweight or Obese Asian and Non-Menopausal Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(11): 2790.
 65. Simental-Mendia L.E., Gotto A.M., Atkin S.L., et al. Effect of soy isoflavone supplementation on plasma lipoprotein(a) concentrations: A meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(1): 16–24.
 66. Yan Z., Zhang X., Li C., Jiao S., Dong W. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(7): 735–747.
 67. Song X., Zeng R., Ni L., Liu C. The effect of soy or isoflavones on homocysteine levels: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. 2016; 29(6): 797–804.
 68. Beavers D.P., Beavers K.M., Miller M., et al. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: a Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(3): 182–191.
 69. Liu X.X., Li S.H., Chen J.Z., et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(6): 463–470.
 70. Dong J.Y., Wang P., He K., Qin L.Q. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2011; 18(11): 1256–1262.
 71. Li S.H., Liu X.X., Bai Y.Y., et al. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(2): 480–486.
 72. Taku K., Lin N., Cai D., et al. Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens*. 2010; 28(10): 1971–1982.
 73. Hodis H.N., Mack W.J., Kono N., et al. Isoflavone Soy Protein Supplementation and Atherosclerosis Progression in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2011; 42(11): 3168–3175.
 74. Hodis H.N., Mack W.J. A «window of opportunity:» the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res*. 2011; 1379: 244–252.
 75. Trimarco V., Rozza F., Izzo R., et al. Effects of a new combination of nutraceuticals on postmenopausal symptoms and metabolic profile: a crossover, randomized, double-blind trial. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 581–587.
 76. Fuller S., Stephens J.M. Diosgenin, 4-hydroxyisoleucine, and fiber from fenugreek: mechanisms of actions and potential effects on metabolic syndrome. *Adv Nutr*. 2015; 6(2): 189–197.
 77. Yang Zю, Wu Q.Q., Xiao Y., et al. Aucubin Protects against Myocardial Infarction-Induced Cardiac Remodeling via nNOS/NO-Regulated Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 4327901.
 78. Jacobsen J.P.R., Krystal A.D., Krishnan K.R.R., Caron M.G. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; 37(11): 933–944.

Информация об авторах

Кириллова Мария Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Адрес: 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А.

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления гинекологической эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая школа медицины», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов. Москва, Россия.

Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2, офис 210.

Хрыкова Надежда Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ООО «Клиника Здоровья»

Адрес: 101000, Россия, Москва, ул. Маросейка, д. 2/15, стр. 1.