

**Е. Ю. Майчук, С. В. Юренева,
О. А. Василевская**

Московский Государственный
медико-стоматологический
университет;
Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
РАМН, Москва

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ

■ Результаты крупных исследований показали, что у женщин с наступлением менопаузы значительно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это связывают с утратой кардиопротективного влияния эстрогенов и формированием так называемого менопаузального метаболического синдрома, включающего изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза. Одновременное выключение функции яичников у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии вызывает раннее развитие отсроченных климактерических расстройств, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременное назначение заместительной гормональной терапии может предотвратить развитие неблагоприятных метаболических изменений и уменьшить сердечно-сосудистый риск.

■ **Ключевые слова:** женщины, факторы риска ИБС, менопауза, менопаузальный метаболический синдром, липиды, заместительная гормональная терапия, постовариоэктомический синдром

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) в развитых странах являются главной причиной смерти людей среднего и пожилого возраста [20, 41]. В России смертность от заболеваний ССС составляет 52 % у мужчин и 63 % у женщин и в большинстве случаев связана с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС).

Смертность от ИБС растет с увеличением возраста у пациентов обоих полов, однако если соотношение этого показателя у мужчин и женщин в возрасте 35–44 года составляет 5/1, то в возрасте старше 75 лет — только 1,5/1 [15]. В среднем ИБС у женщин развивается на 7–10 лет позже, чем у мужчин [38].

Каждая 50-летняя женщина имеет 46 % риск развития ИБС и 36 % риск смерти от нее [31]. Одна из 4-х женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС [15]. У женщин отмечен худший по сравнению с мужчинами прогноз заболеваний ССС: больше женщин умирает от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года жизни после инфаркта [41]. Кроме того, с 1960 г. уровень смертности от ИБС у женщин снизился в значительно меньшей степени, чем у мужчин (на 20 и 30 % соответственно) [41].

Несмотря на это в течение многих лет женщины исключались из исследований заболеваний ССС. Вероятно, это было обусловлено большей распространенностью некоронарогенных болей в сердце, а также сложностями, связанными с меньшей чувствительностью и специфичностью традиционно применяемых методов диагностики ИБС у пациенток [36]. Точку зрения о меньшей распространенности и более благоприятном течении ИБС у женщин по сравнению с мужчинами подтвердили данные Фремингемского исследования [26]. Такие результаты могут быть объяснены низкой частотой использования коронарографии у женщин и, как следствие, включения в группу ИБС пациенток с некоронарогенным происхождением болей. В то же время при повторном анализе данных Фремингемского исследования прогноз у женщин, перенесших инфаркт миокарда, был хуже, чем у мужчин [36].

В последние годы все большее внимание уделяется зависимым от пола различиям СС заболеваний. Показано, что только в 50 % случаев ИБС у женщин связана с предшествующим наличием «классических» факторов риска. Вместе с тем значительное число женщин имеет атеросклеротические изменения сосудов в отсутствие клинических проявлений ИБС [15]. Результаты продолжающегося Фремингемского исследования показали, что у 2/3 женщин, внезапно умерших от ИБС, клинические симптомы заболевания отсутствовали. Все это диктует необходимость выработки других подходов к оценке риска развития атеросклероза у женщин.

Метаболические факторы риска атеросклероза у женщин

Результаты когортных исследований показали, что большая часть метаболических факторов риска ИБС для мужчин и женщин общая [11]. Однако у последних чаще встречаются дислипидемия и сахарный диабет, а повышенный уровень холестерина (Хс) в большей, чем у мужчин, степени увеличивает риск заболеваний периферических сосудов. Также у женщин большее прогностическое значение имеют снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛВП) и повышение триглицеридов (ТГ) [7]. Регрессивный анализ четырех проспективных исследований [17] показал, что взаимосвязь между уровнем Хс ЛВП и ИБС у женщин была более выраженной, чем у мужчин. Повышение уровня Хс ЛВП на 1 мг/дл сопровождалось снижением риска ИБС у мужчин на 2 %, а у женщин — на 3 %. По данным Фремингемского исследования, несмотря на более низкий по сравнению с мужчинами уровень ТГ, у женщин коэффициент регрессии между этим показателем и риском развития ИБС был в 5 раз больше, чем у мужчин [26]. Также была отмечена значимая связь изменений содержания в крови ТГ и ЛВП с факторами стиля жизни, такими как ожирение, стресс, употребление алкоголя [31].

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛНП) как предиктора ИБС менее важен у молодых женщин, но в более старшей возрастной группе — аналогичен таковому у мужчин и является значимым фактором риска заболеваний ССС, в частности, инфаркта миокарда [42].

В ряде исследований показано, что у женщин переход от благоприятных к неблагоприятным метаболическим показателям связан не с возрастом, а именно с угасанием функции яичников [27, 33]. Это позволяет считать менопаузу уникальным «женским» фактором риска заболеваний ССС.

Менопауза и метаболические факторы риска

В процессе угасания функции яичников в организме женщины происходит ряд изменений, способствующих развитию заболеваний ССС. Условно эти изменения могут быть разделены на две группы: 1-я — метаболические, включающие изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза; 2-я группа — неметаболические изменения, к которым относятся дисфункция эндотелиальных клеток, изменения функции сердца, гемодинамики и прочие механизмы [3].

Результаты крупных исследований показали, что на метаболизм липидов отрицательное влияние оказывает не возраст, а именно менопауза [27, 33]. В cross-sectional и longitudinal исследованиях было выявлено, что у женщин в периоды пре- и перименопаузы показатели липидного обмена более благоприятные, чем в постменопаузе [27, 39]. Наиболее выраженные изменения показателей липидного обмена, способствующие развитию атеросклероза, начинаются в среднем за 3 года до естественной менопаузы и продолжают в течение 1 года после ее наступления. В более поздний период (от 1 до 3–5 лет после менопаузы) дальнейших значимых ухудшений показателей липидного обмена в большинстве случаев не отмечается.

Неблагоприятное изменение липидного профиля у женщин после наступления менопаузы подтверждено в большом количестве исследований. До перименопаузы уровень общего Хс и Хс ЛНП у женщин ниже, чем у мужчин, а в период постменопаузы наблюдается обратное соотношение [31]. Увеличение содержания общего холестерина на 10 % происходит преимущественно за счет повышения уровня Хс ЛНП (приблизительно на 25 %), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеина (а) (ЛП (а)) [21]. Кроме того, отмечается активизация процессов окисления Хс ЛНП и увеличение процентного содержания наиболее мелких плотных частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [16]. Несколько позже начинает снижаться содержание Хс ЛВП, в частности, фракции ЛВП₂ [34], но эти изменения по сравнению с таковыми Хс ЛНП менее существенны. Повышение Хс ЛНП в период постменопаузы может быть вызвано понижением активности рецепторов к ЛНП [31]. Вместе с тем при уменьшении концентрации эстрогенов отмечается снижение активности липазы печени, что приводит к уменьшению уровня Хс ЛВП.

Менопаузальный метаболический синдром

Гипоэстрогения, возникающая после естественной или хирургической менопаузы, играет роль пускового фактора в развитии комплекса взаимосвязанных нарушений, объединяемых понятием «менопаузальный метаболический синдром» [3, 16], который включает: повышение общего Хс и Хс ЛНП, ЛП(а), ТГ, снижение скорости выведения ТГ, уменьшение концентрации Хс ЛВП, повышение количества малых плотных ЛНП, повышение инсулинорезистентности, снижение секреции инсулина в поджелудочной железе и его

выведения, нарушение сосудистой функции, висцеральное ожирение, повышение фибриногена, повышение артериального давления (АД). По мнению R. M. Krauss [25], в основе этой «запутанной сети» метаболических нарушений лежит инсулинорезистентность, которая может служить пусковым механизмом различных нарушений, включающих изменения артериальной стенки, влияющие на ее эластичность, и повышение АД, вызывать изменения системы свертывания крови и липидного обмена.

Влияние инсулинорезистентности на метаболизм липидов многообразно и затрагивает различные его звенья. Инсулинорезистентность повышает активность печеночной липазы, стимулирующей катаболизм ЛВП. Высокий уровень инсулина вызывает увеличение синтеза богатых ТГ липопротеинов в печени и снижает активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к замедлению элиминации ЛОНП, повышению уровня ТГ и накоплению атерогенных ремнантных частиц. Кроме того, повышается относительное количество более плотных малых частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [24]. Эти изменения показывают, что инсулинорезистентность вызывает изменения липидного профиля, способствующие повышению риска развития заболеваний ССС.

Хирургическая менопауза

Хирургическая менопауза занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний. Билатеральная овариэктомия с гистерэктомией вызывают одномоментное тотальное выключение функции яичников. Изменения, происходящие в организме женщины после такой операции, значительно отличаются от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения организма [29]. Развивающиеся ранние и поздние (отсроченные) климактерические расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе и объединены термином «постовариоэктомический синдром» [4]. Этот синдром, развивающийся в репродуктивном периоде — у женщин после оперативного вмешательства, может служить моделью для изучения действия на организм именно дефицита половых гормонов, а не тех изменений, которые сопровождают возрастное угасание функции яичников в период естественной перименопаузы.

Постовариоэктомический синдром

Для постовариоэктомического синдрома характерно развитие нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений [4].

Уже в раннем постоперационном периоде у 72,3–89,6 % пациенток возникают приливы жара с обильным потоотделением [23], являющиеся наиболее ранними и специфичными симптомами выключения функции яичников. В первые недели после оперативного вмешательства у 42–68 % пациенток [23] появляются головные боли, головокружение, сердцебиение, общая слабость, парестезии и быстрая утомляемость, а также психоэмоциональные нарушения — раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна [32].

Развитие синдрома постовариоэктомии отмечается у 60–80 % оперированных пациенток [23, 32]. В 60 % случаев имеет место тяжелое течение этого синдрома, в 26 % — среднетяжелое, в 14 % — легкое течение. У 25 % женщин выраженные проявления синдрома постовариоэктомии приводят к стойкому нарушению трудоспособности [23]. К отсроченным последствиям тотальной овариоэктомии относятся изменения в ССС и костной системе.

Хирургическая менопауза и заболевания ССС

Наиболее ярким доказательством влияния половых гормонов на ССС является значительное повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после менопаузы как естественной, так и хирургически вызванной [6]. Повышение сердечно-сосудистого риска у женщин после двусторонней овариоэктомии было более значительным, чем после естественной менопаузы или односторонней овариоэктомии [29]. Результаты проспективного когортного исследования Nurses Health Study показали двукратное повышение риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариоэктомию с гистерэктомией и не принимавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), по сравнению с таковым у женщин с естественной менопаузой [10].

Влияние хирургической менопаузы на метаболизм липидов

Eichhorn D. с соавт. [12] при исследовании изменений метаболизма липидов в течение 1-го года после билатеральной овариоэктомии выделили 3 фазы: 1-я — до 2-х недель после операции — характеризуется уменьшением общего Хс, апоБелков AI и AII и повышением ТГ; вероятно, эти изменения в большей степени связаны с действием на организм операционной травмы, а не с дефицитом эстрогенов; 2-я фаза — 6–18 недель после операции — отмечается повышение уровня апоБелков AI, AII, CII и CIII; 3-я фаза — после 18 недель — аналогична естественной менопаузе

и характеризуется значительным повышением общего Хс, аполипопротеина В (апоВ) и незначительным временным повышением апоБелков АI и АII, в то время как неблагоприятные изменения общего Хс и апоВ сохранялись до конца периода наблюдения (1 год после операции). По данным других авторов, неблагоприятные изменения липидного профиля, такие как повышение общего Хс, Хс ЛНП и апоВ, наблюдаются уже в первый месяц после тотальной овариоэктомии даже у женщин с исходно нормальным уровнем этих показателей [1,14].

Аналогичные неблагоприятные изменения метаболизма липидов — повышение общего Хс, Хс ЛНП, апоВ и ЛП(а) — у женщин после билатеральной овариоэктомии были выявлены и в других исследованиях [8, 29]. Также отмечались увеличение концентрации малых наиболее плотных частиц ЛНП, повышение уровня ТГ плазмы, снижение активности ЛПЛ и повышение активности лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [40]. Последнее может отражать повышенный захват свободного Хс липопротеинами высокой плотности, что, вероятно, связано с увеличением накопления Хс в ЛНП. Изменений активности печеночной липазы выявлено не было. Некоторыми авторами отмечалось снижение уровня ЛВП, в частности ЛВП₂, после билатеральной овариоэктомии [13]; в других работах таких изменений не выявлялось [35]. Однако следует отметить, что исследования, в которых изменения показателей метаболизма липидов после операции изучались дольше 18 месяцев, единичны, а результаты их противоречивы.

ЗГТ у женщин после билатеральной овариоэктомии

Для коррекции нарушений, возникающих после тотальной овариоэктомии, наиболее патогенетически обоснованным является применение ЗГТ. В настоящее время для этой цели рекомендуют применение только натуральных гормонов либо их аналогов в дозах, достаточных для лечения ранних симптомов и профилактики отдаленных последствий [4]. Выбор препарата зависит от причины оперативного вмешательства, возраста, наличия факторов риска, особенностей клинического течения, результатов инструментального обследования. ЗГТ облегчает процесс адаптации организма женщины к остро возникшему дефициту эстрогенов и может предотвращать развитие постовариоэктомического синдрома. Считается, что ЗГТ следует начинать в ранние сроки после оперативного вмешательства. Минимальный срок назначения ЗГТ составляет 5–7 лет. Вопрос об оптимальной продолжительности ЗГТ остается спорным.

Механизмы действия эстрогенов на обмен липидов

Влияние эстрогенов на метаболизм липидов зависит от способа, режима приема и от типа препарата. Обобщая данные литературы, можно выделить следующие механизмы действия эстрогенов на липиды.

Эстрогены увеличивают количество печеночных рецепторов к ЛНП, что приводит к повышению клиренса ЛНП и ускорению превращения Хс в желчные кислоты, а в итоге — к снижению Хс ЛНП в плазме.

В профилактике развития атеросклероза у женщин в постменопаузе немаловажную роль может играть уменьшение способности к окислению ЛНП под действием эстрогенов [7]. В частности, установлено, что эстрадиол угнетает окисление ЛНП и уменьшает образование липидных оксидов. Благодаря способности стимулировать регенерацию циркулирующих антиоксидантов (токоферола и β-каротина) и сохранять их внутри частиц ЛНП, а также собственным антиоксидантным свойствам, эстрогены предотвращают развитие нарушений эндотелий-независимой вазодилатации, возникающей под действием окисленных частиц ЛНП [22].

Под влиянием эстрогенов в ЛНП отмечается более выраженное снижение содержания Хс, чем апоВ, что приводит к изменению качественного состава и уменьшению размера ЛНП [2]. В то же время считается, что мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны, так как легче проникают в клетки и окисляются. Возможным объяснением этого противоречия могут служить следующие гипотезы: 1) действие эстрогенов на ЛВП и эндотелий доминирует над их воздействием на структуру ЛНП; 2) мелкие плотные ЛНП, образующиеся под влиянием эстрогенов, обладают измененными свойствами и менее атерогенны; 3) антиоксидантные свойства эстрогенов «нивелируют» повышенную окисляемость образующихся мелких ЛНП.

Также эстрогены вызывают снижение в плазме уровня ЛП(а) [28] — доказанного фактора риска атеросклероза. При сравнении гиполипидемических эффектов ЗГТ и симвастатина было выявлено 27 % снижение уровня ЛП(а) на фоне приема ЗГТ, в то время как диета, физические упражнения и большинство гиполипидемических препаратов не оказывают влияния на этот показатель [30].

Эстрогены повышают скорость удаления потенциально атерогенных остатков ЛОНП — ремнантов [2]. Действие эстрогенов на уровень ТГ зависит от пути поступления этих гормонов в организм. Необходимо отметить, что повышенный уровень ТГ может отражать как увеличение

концентрации атерогенных частиц — ремнантов ЛПП, так и количественное увеличение ТГ в ЛОНП, не влияющее на риск развития атеросклероза [5].

Пероральный прием эстрогенов способствует накоплению в печени высокой концентрации этих гормонов в результате так называемого «эффекта первичного прохождения через печень». Это приводит к 15–20 %-ному повышению уровня ТГ в крови, преимущественно за счет увеличения синтеза богатых триглицеридами ЛОНП [33].

Трансдермальное применение эстрогенов более физиологично и не увеличивает уровень ТГ, более того, в некоторых исследованиях отмечалось снижение уровня ТГ приблизительно на 15 % [9].

Эстрогены стимулируют синтез апоА1 и подавляют активность печеночной липазы [37], превращающей ЛВП₂ в ЛВП₃. В результате происходит снижение катаболизма ЛВП и повышение их концентрации на 10–15 % [7], а также увеличение относительного содержания фракции ЛВП₂ в плазме.

Влияние гестагенов на обмен липидов

Включение в терапию гестагенов необходимо у женщин с интактной маткой и у пациенток с эндометриозом. Исследования последних лет показали, что гестагенный компонент в ЗГТ не только защищает от гиперплазии эндометрия, но также влияет на некоторые эффекты эстрогенов и обладает собственным психотропным действием [18].

Многие гестагены обладают антиэстрогенным эффектом, вызывая снижение количества эстрогеновых рецепторов в органах-мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне. Пероральные гестагены могут препятствовать эстрогензависимому синтезу апопротеинов в печени, уменьшая благоприятное влияние эстрогенов на уровень ЛВП [18], и снижать уровень ТГ.

Таким образом, в последние годы внимание ученых привлекает проблема заболеваний ССС у женщин. Особенности этих заболеваний у женщин репродуктивного возраста, перенесших двухстороннюю овариоэктомию, мало изучены. Вместе с тем количество таких пациенток в последние годы увеличивается, а средний возраст оперированных больных становится меньше. В большинстве работ по изучению заболеваний ССС у пациенток после овариоэктомии, проведенных в Европе и США, группы пациенток малочисленны, а период наблюдения не превышает 18 месяцев. Результаты подобных исследований, проведенных в Японии, Китае и Северной Корее, не могут переноситься на европейских женщин из-за возмож-

ного наличия генетических и национальных отличий, связанных с особенностями питания и стиля жизни. Кроме того, необходимо уточнение показаний для различных комбинаций препаратов ЗГТ, а также разработка схем лечения для пациенток с преобладанием расстройств в той или иной системе организма, связанных с синдромом постовариоэктомии.

Литература

1. Вацук А. В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца/Дис. к.м.н., М. — 2000. — 152 с.
2. Гончаренко Н. В., Старостина Т. А., Демидова Е. М. Заместительная гормональная терапия как одно из средств профилактики коронарной болезни сердца// Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины. Сборник статей под ред. акад. Кулакова В. И. — М.: МИК, 2000. — С. 8–20.
3. Сметник В. П. Системные изменения у женщин в климактерии//РМЖ. — 2001. — Т. 9 — № 9 (128). — С. 354–358.
4. Юренева С. В. Синдром постовариоэктомии//Materia Medica. — 1999. — № 2 (22). — Р. 3–10.
5. Brewer H., Santamarina-Fojo S., Hoeg J. Disorders of lipoprotein metabolism//De Groot L., Besser M., Jameson J. Endocrinology. — Philadelphia: WB Saunders, 1995. — P. 2731–2753.
6. Bush T. L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1990. — Vol. 592. — P. 263–271.
7. Bush T. L., Miller V. T. Effect of pharmacologic agents used during menopause: impact of lipids and lipoproteins// Mishell Jr. Menopause physiology and pharmacology. — New York: Yea Book Medical Publishers Inc. — 1987. — P. 187–208.
8. Castelo-Branco C., Casals E., Sanllehy C., Gonzalez-Merlo J., Iglesias X. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids//Maturitas. — 1993. — Vol. 17 (2), N 9. — P.113–122.
9. Cheang A., Sitruk-Ware R., Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors//Br. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 101. — P.571–581.
10. Colditz G. A., Willett W. C., Stampfer M. J. et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women// N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 1105–1110.
11. Crawford S. L., Johannes C.B. The Epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1803–1806.
12. Eichhorn D., Justus B., Jaross W., Klimov A. N., Schollberg K. The effect of ovariectomy on lipoprotein metabolism during a period of one year//Exp. Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 88 (2). — N 12. — P. 212–228.
13. Everson S. A., Matthews K. A., Guzick D. S., Wing R. R., Kuller L. H. Effects of surgical menopause on psychological characteristics and lipid levels: the Healthy Women Study. Health. Psychol. — 1995. — Vol. 14 (5). — N 9. — P. 435–443.
14. Farish E., Fletcher C.D., Hart D.M., Smith M.L. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism//Br J Obstet Gynaecol — 1990. — Jan. Vol. 7 (1) — P. 78–82.
15. Genazzani A. R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия: сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия. Материалы Экспертного Совета Международного Общества по менопаузе, 13–16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине. — Лондон, 2001//Maturitas. — 2001. — Vol. 38. — P. 263–271.
16. Goldsland I. F. Metabolic syndrome in postmenopausal women//Stimpel M., Zanchetti A. Hypertension after Menopause. — Berlin–New-York: Walter de Gruyter, 1997. — P. 43–51.

17. *Gordon D. J., Probstfield J. L., Garrison R. J., Neaton J. D., Castelli W. P., Knoke J. D. Jacobs D. R., Bangdiwala S., Tyroler H. A.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies// *Circulation*. — 1989. — Vol. 79. — P. 8–15.
18. *Graham J., Clarke C.* Physiological Action of Progesterone in Target Tissue// *Endocrine Reviews*. — 1997. — Vol. 18. — N 4. — P. 502–515.
19. *Graser T., Koytchev R., Romer T., Georgiev D. B.* et al. Dienogest as progestin for hormone replacement therapy// *Drugs of Today*. — 1999. — Vol. 35. — Suppl. C. — P. 115–126.
20. Heart and Stroke Facts Statistics, 1996. Dallas: American Heart Association, 1996.
21. *Jensen J., Nilas L., Christiansen C.* Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins// *Maturitas*. — 1990. — Vol. 12. — P. 321–331.
22. *Keaney J. F., Shwaery G. T., Xu A.* 17- β - estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine// *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 2251–2259.
23. *Khastgir V., Studd M.* Hysterectomy, ovarian failure and depression// *Menopause*. — 1998. — Vol. 2. Summer 5. — P. 147–154.
24. *Krauss R. M.* Dence low-density lipoproteins and coronary heart disease// *Am. J. Cardiol*. — 1995. — Vol. 75. — P. 53B–57B.
25. *Krauss R. M.* Metabolic determinants of atherosclerosis// 8th International Congress on the Menopause. — November, 1996. Sydney, Australia.
26. *Lerner D. J., Kannel W. B.* Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population// *Am. Heart. J.* — 1986. — Vol. 111. — P. 383–390.
27. *Matthews K. A., Meilahn E., Kuller L. H.* Menopause and risk factors for coronary heart disease// *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 641–646.
28. *Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A.* et al. Association of hormonal replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women// *New Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1069–1075.
29. *Pansini F., Bonaccorsi G., Calisesi M., Campobasso C., Franze G. P., Gilli G., Locorotondo G., Mollica G.* Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk// *Maturitas*. — 1993. — Vol. 17 (3). — N 11. — P. 181–190.
30. *Sbarouni E., Kyriakides Z. S., Kremastinos D. Th.* The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease// *J. Am. Coll. Cardiol*. — 1998. — Vol. 32 (5) — P. 1244–1250.
31. *Schenck-Gustafsson K.* Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management// *Eur. Heart. J.* — 1996. — Vol. 17 (Suppl D). — P. 2–8.
32. *Somsioe G., Schenk-Gustafsson K.* Cardiovascular disease and hormone replacement therapy// *Climacteric and it's. SCOGS*. — 1998. — Vol. 1. — N 1. — P. 87–97.
33. *Stevenson J. C.* Are changes in lipoproteins during HRT important?// *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 103 (S13). — P. 39–44.
34. *Stevenson J. C., Crook D., Goldsland I.* Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women// *Atherosclerosis*. — 1993. — Vol. 98. — P. 83–90.
35. *Suda Y., Ohta H., Makita K., Takamatsu K., Horiguchi F., Nozawa S.* Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism// *Maturitas*. — 1998. — Vol. 29 (2). — N 6. — P. 147–154.
36. *Swahn E.* The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective// *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — N 12. — P. 1758–1765.
37. *Tikkanen M., Nikkila E., Kuusi T., Sipmen S.* High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 54. — P. 1113–1117.
38. *Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M.* Contributions of trends in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations// *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 1547–1557.
39. *Van Beresteijn E. C. H., Korevaar J. C., Huijbregts P. C. W.* Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal study// *Am. J. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 137. — P. 383–392.
40. *Wakatsuki A., Sagara Y.* Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women// *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85 (4). — N 4. — P. 523–528.
41. WHO. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization, 1992.
42. *Zimmetbaum P., Frisham W. H., Osi W. L.* Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1992. — Vol. 12. — P. 416–423.

CHANGES OF LIPIDS EXCHANGE IN THE POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maichuck E. Yu., Yureneva S. V., Vasilevitskaya O. A