

Л.А. МАРЧЕНКО,
Л.Б. БУТАРЕВА,
Г.И. ТАБЕЕВА

Повышение комплаентности и безопасности заместительной гормональной терапии у больных с преждевременной недостаточностью яичников

Менопауза, датируемая по последнему маточному кровотечению, в среднем наступает в 50,7 лет (1). Этот возраст остается неизменным в течение последних столетий в отличие от возраста менархе, который снизился в первой половине XX века. Возраст менопаузы у каждой конкретной женщины определяется генетическими факторами (1, 2) и факторами окружающей среды (2, 3).

С конца 60-х годов прошлого века под термином преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) подразумевается нефизиологическое прекращение менструаций у женщин в возрасте до 40 лет (4). Частота встречаемости данной патологии колеблется от 1 до 3% в женской популяции, составляя 4-18% в структуре вторичных аменорей (1, 4, 5).

Представленность у женщин ПНЯ для каждой декады до возраста 40 лет снижается в среднем в 10 раз. Так, у тридцатилетних женщин с нормальным кариотипом ее частота составляет 1:1000, у 20-летних – 1:10 000 и у девочек с дисгенезией гонад и первичной аменореей –

1:100 000. Однако формирование ПНЯ варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у женщин азиатского происхождения риск ее развития ниже, у афроамериканок он выше в сравнении с женщинами белой расы (6).

Установлено, что с момента рождения и до 50 лет число примордиальных фолликулов у женщин постепенно снижается с 1-2 млн до 10 тыс. за счет процесса атрезии на стадии малых антральных фолликулов. Время прекращения функционирования яичников может зависеть как от величины яичникового пула, так и от скорости атрезии. Время наступления менопаузы у женщин – наследственный признак. Количество родов и факторы внешней среды, такие как питание, социально-экономический статус, также оказывают влияние на возраст наступления менопаузы. Вредные привычки, в особенности курение, могут приблизить ее наступление.

Согласно современным воззрениям, преждевременная недостаточность яичников может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушения фолликулогенеза или ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов.

Точная природа преждевременной недостаточности яичников неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы внешней среды, а также дефекты в структурах гонадотропинов (7, 8).

Клинические проявления ПНЯ варьируют в широких пределах. У большинства пациенток заболевание начинается с нарушений менструального цикла в основном по типу олиго-спаноаменореи, которые достаточно быстро переходят в стойкую аменорею. В прошлом у этой категории больных на фоне нормально развитых вторичных половых признаков с менархе отмечался регулярный ритм менструаций, и до дебюта заболевания у них была сохранена генеративная функция.

Дефицит половых гормонов в возрасте до 40 лет способствует формированию не только целой гаммы вазомоторных и эмоционально вегетативных проявлений, но также является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и снижения минеральной плотности костной ткани. В связи с тем, что все представленные выше метаболические нарушения сохраняются, по крайней мере, на протяжении 7-10 лет, предшествующих возрасту физиологической менопаузы, пациенток с ПНЯ следует выделять в особую группу риска, требующую постоянного диспансерного наблюдения и обязатель-

Беспорным преимуществом обладает Утрожестан за счет возможной формы влагалищного применения, что гарантирует быструю абсорбцию препарата, первичное прохождение лекарственного средства через матку и эндометрий, сниженную концентрацию в общем кровотоке, отсутствие общего системного воздействия.

ного назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Чем раньше наступает менопауза, тем она вызывает более выраженный стресс. В случаях, когда дочери достигают менопаузы одновременно или раньше своих матерей, индуцирует в их сознании чувство несправедливости и смущения. Исследования показывают, что стресс, обусловленный осознанием своего отличия от сверстниц – это важнейший психологический фактор, превалирующий над всеми остальными психологическими и социальными проблемами менопаузы, которые не зависят от семейного положения, образования и количества детей.

Оценка гормонального статуса пациенток с ПНЯ свидетельствует о достоверном повышении содержания ФСГ и ЛГ до уровня более 40 МЕ/л и снижении содержания эстрадиола менее 80 пмоль/л, что значительно ниже показателей, характерных для ранней фолликулярной фазы у женщин с регулярным менструальным циклом. Согласно данным Г.В. Тагиевой, у больных с ПНЯ на фоне закономерных для данной патологии соотношений ФСГ, ЛГ и эстрадиола отмечено андрогендефицитное состояние (снижение уровня тестостерона до $0,8 \pm 0,1$ пмоль/л) (9).

Несмотря на то, что ПНЯ это необратимое состояние, у некоторых женщин могут наблюдаться периоды рецидивов и ремиссии, обозначаемые как «флюктуации функций яичников», в связи с чем по данным Conway 2007 частота наступления беременности при ПНЯ в его клинике составляет 1-5% (1).

Таким образом, под термином «преждевременная недостаточность яичников» (ПНЯ) или «преждевременное выключение функции яичников» (ПВФЯ) подразумевают симптомокомплекс, формирующийся у женщин в возрасте моложе 40 лет и включающий в себя вторичную аменорею, признаки выраженного эстрогендефицита и вторичного бесплодия на фоне в среднем десятикратного повышения уровней гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) (7, 11, 12,13).

В работе Н.В. Александровой (14), оценивающей овариальный резерв у больных с ПНЯ, было показано, что для этой категории пациенток также характерно снижение ниже чувствительности метода концентрации антимюллерова гормона, а также уменьшение в 1,7 и 7,5 раз содержания ингибинов А и В соответственно. Между показателями ФСГ и ингибина В установлена отрицательная ($R = -0,4$), а между уровнями эстрадиола и ингибина А – положительная ($R = 0,31$) корреляционная зависимость. Наряду с гипострогией у больных с ПНЯ формируется стойкое андрогендефицитное состояние, что проявляется снижением МПТК по данным ДЭРА в 73,3% случаев, при этом остеопороз диагностируется в 20,0%, остеопения в – 53,3%. Вовлечение в патологический процесс наравне с яичниками надпочечников (относительное снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата до $4,74 \pm 0,4$ нмоль/л) и щитовидной железы (у 25,6% пациенток уровень ТТГ – $7,4 \pm 1,1$ мМЕ/л) указывает на развитие при ПНЯ полигланулярного синдрома. При синдроме полигланулярной недостаточности (СПН) обнаруживаются сочетания первичного поражения нескольких периферических эндокринных желез. Наиболее частыми вариантами СПН являются аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС), в основе которого, лежат аутоиммунные процессы, т.е. срыв толерантности по отношению к собственным тканям, белкам, ферментам, приводящие, как правило, к развитию недостаточности эндокринных желез.

Согласно современным представлениям, ПНЯ следует относить к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. К наиболее распространенным сочетаниям ПНЯ и аутоиммунной патологии относятся поражения желез внутренней секреции, а также различные заболевания неэндокринного генеза; среди них следует особо выделить болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, гипопаратиреоз, сахарный диабет, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ви-

тиги, миастению, пернициозную анемию, гломерулонефрит (15).

Известно, что снижение секреции андрогенов надпочечников у больных с ПНЯ является еще одним непосредственным доказательством справедливости нашего суждения об аутоиммунном генезе ПНЯ, т.к. при любом аутопроцессе в конечном итоге развивается сочетанная недостаточность эндокринных желез. Со временем этот процесс охватывает не только яичник, но и надпочечник.

Обнаружена антиальдостероновая активность Утрожестана, проявляющаяся в увеличении диуреза и экскреции натрия с мочой, отмечена способность Утрожестана осуществлять контроль за уровнем андрогенов, которая проявляется в умеренном антиандрогенном действии. Несомненно, положительным свойством Утрожестана является отсутствие влияния на систему свертывания крови и массу тела.

В патогенез почти 30% случаев ПНЯ вовлечены аутоиммунные механизмы (1, 16). Согласно результатам ранее проведенного в нашем Центре исследования (14), «большими» диагностическими критериями, подтверждающими аутоиммунный генез преждевременной недостаточности яичников, следует считать сочетание первичного гипогонадизма (уровень ФСГ ≥ 40 МЕ/л, эстрадиола ≤ 80 пмоль/л), уменьшение объема яичника – до 2 см³ и менее, присутствие аутоантител к антигенам яичников в диагностически значимых титрах. Диагноз аутоиммунной формы ПНЯ носит вероятностный характер, при отсутствии одной из этих составляющих. Согласно работе Г.В. Тагиевой (9), аутоиммунные антиовариальные антитела у женщин с ПНЯ были выявлены в 25,5% случаев, таким образом, в 74,5% случаев истинную причину развития ПНЯ автору выявить не удалось. На основании анализа последних крупных обзоров литературы, опубликованных в

2007 году, Goswani D., Conway G.S., (1) подчеркивают, что в большинстве случаев причины развития ПНЯ остаются неизвестными или крайне спорными.

В настоящее время для профилактики и лечения патологических состояний, обусловленных снижением эстрогенной насыщенности организма, используются следующие виды натуральных эстрогенов: конъюгированный эстроген (per os) в дозе 0,625 мг/сутки, эстрадиола валерат – 2 мг/сутки, 17β-эстрадиол – 2 мг/сутки в виде пероральных препаратов или парентеральных форм. Обладая системным влиянием, вышеперечисленные препараты демонстрирует высокую эффективность в коррекции ранних, средневременных и поздних обменных нарушений, обусловленных эстрогенным дефицитом (17).

Для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистой патологии ЗГТ в любом возрасте должна проводиться не менее 5 лет в непрерывном режиме (18).

Проводя заместительную гормональную терапию, следует не забывать об основных принципах ее назначения с учетом того, что наши пациентки находятся в репродуктивном периоде. Необходимо использование натуральных эстрогенов в минимально возможных дозировках, в то же время обеспечивающих поддержание их концентрации в плазме крови на уровне ранней фолликулярной фазы менструального цикла. В основном избирается циклический режим назначения (сочетание эстрогена и гестагена), при этом надо стремиться обеспе-

чить физиологическое соотношение эстрогенов (эстрадиол/эстрон) в плазме крови, характерного для данного возрастного периода жизни и не забывать об индивидуальном подборе препаратов для минимизации побочных эффектов ЗГТ (29).

В отличие от естественной менопаузы режим проведения ЗГТ при ПНЯ имеет некоторые особенности. Согласно точке зрения Beral V. (20), у женщин репродуктивного возраста снижается общий риск развития рака молочной железы, в связи с чем срок 5 лет непрерывного назначения ЗГТ может быть пролонгирован во времени, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы. При этом, безусловно, необходимо соблюдать все принципы и рекомендации, направленные на безопасное использование половых гормонов.

Следует помнить, что пожилой возраст женщины, особенно старше 60 лет, является одним из основных факторов риска развития рака молочной железы, когда приоритетными становятся локальные механизмы, не зависящие от уровней циркулирующих гормонов (21). К факторам риска развития рака молочной железы относятся многие события репродуктивного и гинекологического анамнеза женщины, анализ которых позволяет рассчитать риск развития рака молочной железы, согласно индексу Gail (22).

Согласно точке зрения Fouinier и соавторов (2005), риск развития рака молочной железы зависит не только от режима использования ЗГТ, но и типа гестагена в составе

комбинированной терапии: так на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4, а на фоне микронизированного прогестерона – 0,9 (23).

В последние годы актуальной проблемой является изучение возможных механизмов влияния ЗГТ на локальном уровне в молочной железе. Установлена зависимость между активностью метаболитов эстрогенов, их уровнями и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях, к которым относятся молочные железы (24). Полагают, что наибольшее клиническое значение имеют 2- и 16-α гидроксиметаболиты, при этом соотношение их уровней является биомаркером риска развития опухолей в молочной железе.

Основываясь на теории Bradlow (25) и результатах, полученных в работе В.Н. Коноваловой (26), комбинация трансдермальных эстрогенов и микронизированного прогестерона (Утрожестан) не повышает риск развития рака молочной железы в связи с тем, что в такой комбинации препараты не вмешиваются в метаболизм эстрогенов в организме женщины.

Пациенткам с преобладанием процессов 16α-гидроксилирования предпочтительнее назначать трансдермальные препараты (Эстрожель). При наличии интактной матки в качестве гестагена лучше добавлять микронизированный прогестерон (Утрожестан) (перорально или вагинально). В случае резкого повышения уровня 16α-гидроксиэстронов и снижения показателей соотношения 2/16α менее 1 на фоне ЗГТ, персистенции высокой маммографической плотности и нагрубании молочных желез целесообразен переход на трансдермальную ЗГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации с микронизированным прогестероном.

Согласно точке зрения некоторых ученых (27, 28), пациенткам с ПНЯ требуется более высокие дозы гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой наблюдается постепенное растян-

Гестагены могут ослаблять или усиливать некоторые эффекты эстрадиола, например, в отношении сердечно-сосудистой и костной системы, а также обладают собственными биологическими эффектами, в частности, психотропным действием. Побочные эффекты и переносимость препарата для ЗГТ также в значительной степени определяются гестагенным компонентом. Однако для того, чтобы избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестинам, было предложено комбинировать Эстрожель с Утрожестаном, содержащим природный микронизированный прогестерон.



Утрожестан®

100 мг, 200 мг
натуральный прогестерон для
перорального и вагинального применения

- ✓ Полностью идентичен эндогенному прогестерону
- ✓ Является физиологическим антагонистом альдостерона, выводит избыточное количество жидкости и Na^+
- ✓ Регулирует уровень андрогенов
- ✓ При приеме внутрь оказывает успокаивающий эффект
- ✓ Идеальная комбинация с эстрогенами при гормонозаместительной терапии



 **BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Представительство в России

«Безен Хелскеа Рус»

127557, Россия, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38

Тел.: (495) 772-76-71, 772-76-73

Регистрационный номер: № ЛС - 000186 от 22.04.2005

генного образования женских половых гормонов и в значительном проценте случаев формируется относительная гиперандрогения, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени и у 55,7% больных, согласно полученных нами данных, отмечается гипоандрогенное состояние, уровень тестостерона – $0,8 \pm 0,1$ нмоль/л.

Согласно точке зрения L. Giotto и соавторов (29), которые с 1992 по 2002 г. наблюдали 72 женщины с ПНЯ, получавших 10 лет ЗГТ, необходимо дифференцировать подходы к назначению длительной гормонотерапии с учетом противопоказаний и возрастных критериев. Так пациентам до 35 лет при отсутствии генетических тромбофилий, эпизодов венозной тромбозной или ишемической кардиомиопатии, а также сопутствующей аутоиммунной патологии (ревматоидный артрит) следует рекомендовать парентеральный прием препаратов. Через 10 лет их следует переводить на трансдермальные формы препаратов. В возрасте после 38 лет и при наличии факторов риска целесообразно начинать гормонотерапию сразу с трансдермальных форм. Назначение СЭРМ-терапии с их точки зрения не целесообразно, т.к. при ПНЯ мы имеем дело с молодым контингентом женщин, нуждающимся в восполнении дефицита половых гормонов натуральными эстрогенами в связи с множественными проявлениями симптомов выключения функции яичников с превалированием вегето-сосудистых явлений.

При пероральном применении эстрогенов наблюдается отрицательное их влияние на печеночные факторы коагуляции, что отрицательно сказывается на свертывающей системе крови и повышает риск тромбозных осложнений. Кроме того, пероральный прием эстрогенов приводит к увеличению триглицеридов, способствуя повышению артериального давления. В связи с вышеизложенным, заслуживают особого внимания гормональные препараты, применяемые парентерально, которые практически лишены недостатков оральных лекарственных средств, используемых для ЗГТ. Препарат Эстрожель является гидроалкогольным гелем, содержащим натуральный 17β -эстрадиол. Эстрожель выпускается в тубах со шпателем-дозатором и во флаконах с дозирующим устройством. Одна доза Эстрожеля, выпускаемого в тубах, содержит 1,5 мг 17β -эстрадиола. Чрезкожная аппликация 17β -эстрадиола – основного эндогенного эстрогена, одного из стероидов, который хорошо проникает через кожу. При этом обеспечиваются физиологически стабильные концентрации E_2 и E_1 в плазме крови уже с 3 суток и держится на постоянном уровне, которые имеются у женщины в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Наименьшие колебания уровня E_2 наблюдаются в случае использования Эстрожеля в дозе 2,5 г.

Суточная доза составляет 2,5 г. Выбор места аппликации не влия-

ет на биодоступность (30) Аппликацию 2,5 г Эстрожеля рекомендуется проводить на таких удобных и легкодоступных участках, как руки, плечи и предплечья. Гель наносится на обширные участки кожи обеих рук (плечи и предплечья от запястий до лопаток), при этом площадь нанесения препарата должна быть приравнена к площади двух ладоней.

С целью профилактики гиперпластических процессов эндометрия женщинам с ПНЯ терапию эстрогенами необходимо сочетать с гестагенами предпочтительно в циклическом режиме. При подборе наиболее подходящего режима ЗГТ крайне важно учитывать степень индивидуальной чувствительности к гестагенам. В связи с тем, что при ПНЯ предполагается долговременная программа ЗГТ – выбор гестагенного компонента представляет наиболее трудную задачу.

Обязательное включение гестагенного компонента в состав препаратов для ЗГТ у женщин с интактной маткой обусловлено его защитным влиянием на эндометрий путем уменьшения количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, подавления митоза, секреторной и децидуальной трансформации эндометрия. Прогестерон и синтетические прогестины стимулируют синтез белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФР), способствуют связыванию ИФР-1, что ведет к подавлению пролиферативного и митотического влияния эстрогенов на эндометрий.

Гестагены могут ослаблять или усиливать некоторые эффекты эстрадиола, например, в отношении сердечно-сосудистой и костной системы, а также обладают собственными биологическими эффектами, в частности, психотропным действием. Побочные эффекты и переносимость препарата для ЗГТ также в значительной степени определяются гестагенным компонентом. Однако для того, чтобы избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестинам, было предложено комбинировать Эстрожель с Утрожестаном,

Утрожестан – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную биодоступность прогестерона, которая зависит от размера частиц прогестерона в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных средств. Препарат высоко эффективен в целях предупреждения гиперплазии эндометрия, при этом фактически лишен негативных метаболических влияний, что выгодно отличает его от всех лекарственных средств синтетического ряда.

содержащим природный микронизированный прогестерон.

Утрожестан – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную биодоступность прогестерона, которая зависит от размера частиц прогестерона в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных средств. Препарат высоко эффективен в целях предупреждения гиперплазии эндометрия, при этом фактически лишен негативных метаболических влияний, что выгодно отличает его от всех лекарственных средств синтетического ряда.

При пероральном применении Утрожестана повышаются уровни метаболитов прогестерона в плазме крови, преимущественно прегнандиола, прегнанолон, прегнан-

диола, 20- α -дигидропрогестерона и 17-ОН прогестерона. При исследовании уровня прогестерона в эндометрии через 12 часов после приема препарата отмечено значительное его повышение. Обнаружена антиальдостероновая активность Утрожестана, проявляющаяся в увеличении диуреза и экскреции натрия с мочой, отмечена способность Утрожестана осуществлять контроль за уровнем андрогенов, которая проявляется в умеренном антиандрогенном действии. Несомненно, положительным свойством Утрожестана является отсутствие влияния на систему свертывания крови и массу тела.

Бесспорным преимуществом обладает Утрожестан за счет возможной формы влагалищного применения, что гарантирует быструю абсорбцию препарата, первичное прохождение лекарственного средства через матку и эндометрий, сниженную концентрацию в общем кровотоке, отсутствие общего системного воздействия.

При ПНЯ назначают комбинацию Эстрожель – Утрожестан в циклическом режиме. Начинать лечение следует с одной дозы Эстрожеля ежедневно – 2,5 г геля по дозатору, содержащей 1,5 мг 17 β -эстрадиола, с постепенным повышением дозы до 2 доз (3 мг 17 β -эстрадиола). Препарат наносят тонким слоем на чистую кожу живота, поясничной области, плеч и предплечий. Площадь нанесения не влияет на биодоступность Эстрожеля, если она не меньше площади двух ладоней. Обычно с 16-25 день менструального цикла добавляется Утрожестан по 1 капсуле 3 раза в день интравагинально, перорально или комбинированно.

Благодаря достижениям современной фармакологии, появление новых форм препаратов с различными режимами и путями введения способствует повышению комплаентности и безопасности заместительной гормонотерапии для столь редкой и сложной категории больных с преждевременной недостаточности яичников. 

Список литературы:

- Conway G.S., Goswami D. Premature ovarian failure. *Horm. Res.* 2007; 68: 196-202.
- Snieder H., MacGregor A. J., Spector T. D. (1998). Genes control the cessation of a woman's reproductive life: A twin study of hysterectomy and age at menopause. / *Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1875-1880.
- McKinlay S.M.: The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996; 23: 137-145.
- Lamp T., Schultz-Lobmeyr I., Obruca A., Huber J.C. et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292-302.
- Anasti, J.N. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1-15.
- Laborsky J.L., Meyer P., Sowers M.F., Gold E.W., Santoro N. Premature menopause in a multiethnic population study of the menopause transition. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 199-206.
- Conway G.S. Premature ovarian failure. *British Medical Bulletin* Vol. 56(3): 2000, 643-649.
- Fenichel P., Sossat C. et al. Premature ovarian failure: an autoimmune disease. // *Hum. Reprod.* 2000. P. 143-149.
- Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников // *Дис. канд. мед. наук.* М – 2005.
- Wood K.J., Watkins W.J., Prendergast D., Shelling A. N. The genetic basis premature ovarian failure. *Australian and New Zealand of Obstetrics and Gynecology* 2006; 46: 242-244.
- Krauss C. M., Turcoy R. N., Atkins L., et al. Familial premature ovarian failure menopause due to an interstitial deletion of the long arm of the X-chromosome. // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317: 125-131.
- Santoro N., Mechanism of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol* 2003; 64: 87-92.
- Timmereck L.S., Reindollar R.H. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 287-302.
- Александрова Н.В. Прогностическая значимость методов оценки овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // *Дис. канд. мед. наук.* М – 2006.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу. // *Проблемы эндокринологии.* 2001, т. 47, № 4.
- Conway G.S., Katlas G., Patel et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41.
- Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию МИА, 2001. С. 345-346, 368.
- Н.К. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurse's Health Study. // *New England J. of Medicine* – 1991. Vol. 325: 756-62.
- Корнеева И.Е. Клинические лекции. Аспекты заместительной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста. 2004.
- Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. // *Lancet*, 1991. Vol. 349: 1047-59.
- Сметник В.П. Медицина климактерия, монография, издательство «Литера», 2006г., 486 стр.
- National Cancer Institute (NCC) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Gail index.
- Fouinier A. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort [text] / A. Fournier [et al.] // *Intl. J. Cancer.* 2005. Vol. 114 (3). P. 148-454.
- Киселев В.И. Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы – М. 2005, 60с.
- Bradlow, H.L. Nutrient modulation of female hormone metabolism: Modifying breast cancer risk [text] / H.L. Bradlow. // *Functional Medicine Approach to Endocrine Disturbances of Aging.* – Vancouver, British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings. – 2001.
- Коновалова В.Н. Взаимосвязь состояния молочных желез и гидроксиметаболизма эстрогенов у женщин в постменопаузе на фоне различных режимов заместительной гормонотерапии – Дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. М. 2008.
- Рубченко Т.Н., Краснопольский В.И., Лукашенко С.Ю. Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ. // *Проблемы репродукции.* 1999, т. 5, № 3, с. 59-63.
- Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 2000, № 2, с. 44-45.
- Giotto L., Murabella D., Farina M. Et al. Therapeutic strategies in Women affected by premature ovarian failure. 2004, p219.
- Simon J., Hodgen G.D., Archer D.F. Are the significant pharmacokinetic differences between patch and gel in cutaneous estrogen therapy? In: Genazzani A, Petraglia F, Volpe A. Recent research in gynecological endocrinology. Parthenon Publishing: Carnforth UK 1988; 2: 317-324.