



Факторы, влияющие на повышение уровня фолликулостимулирующего гормона у женщин с сердечно-сосудистой патологией

Исаева А.С.*, Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н., Бондарь Т.Н.

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук
Украины», проспект Постышева 2а, Харьков, 61039, Украина,

Авторы:

Исаева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Бондарь Татьяна Николаевна кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологических и биохимических методов исследования с иммуногистохимией ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Высоцкая Елена Владимировна, кандидат технических наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, Харьковский национальный университет радиоэлектроники; научный сотрудник ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Страшненко Анна Николаевна, кандидат технических наук, Харьковский национальный университет радиоэлектроники; младший научный сотрудник ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Резюме

В ряде научных работ было показано, что повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 МЕ/л является маркером репродуктивного старения женщины.

Цель

Изучить влияние факторов сердечно-сосудистого риска на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 160 пациенток; медиана возраста составила 52 [45–59] года. Всем пациенткам определяли содержание половых гормонов: ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, и альдостерона в сыворотке иммуноферментным методом. Среди включенных в исследование пациенток гипертоническая болезнь была выявлена у 105 (65,6%); инфаркт миокарда в анамнезе – у 38 (23,7%); сердечная недостаточность – у 101 (63,1%); курение – у 35 (21,9%) обследованных. Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу SPSS 21 для Windows XP. Для прогнозирования вероятности повышения ФСГ > 25 МЕ/л под влиянием различных параметров был использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты

Был выявлен ряд факторов, которые достоверно влияют на риск повышения уровня ФСГ > 25 МЕ/л, разработан математический метод прогнозирования повышения ФСГ > 25 МЕ/л. Статистически значимое влияние на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л оказывали возраст пациентки, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, уровни холестерина, эстрадиола и пролактина, а также терапия статинами. Модель имела статистическую значимость, величина R-квадрата Нейджелкерка составляет 0,704.

Заключение

Разработанный математический метод является целесообразным для прогнозирования наступления репродуктивного старения и развития средне временных и поздних осложнений климактерия.

Ключевые слова

климактерий, перименопауза, сердечно-сосудистый риск, фолликулостимулирующий гормон.

Factors affecting the increase of follicle-stimulating hormone in women with cardiovascular pathology

Isayeva A.S., Vysotskaya Ye.V., Strashnenko A.N., Bondar T.N.

Authors:

Anna S. Isayeva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Comprehensive Risk Reduction of Chronic Non-Communicable Diseases, the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Tatyana N. Bondar, Candidate of Biological Sciences, Senior Scientist at the Laboratory of Immunological and Biochemical Research Methods with Immunohistochemistry, the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Yelena V. Vysotskaya, Candidate of Technical Sciences, Professor at the Biomedical Engineering Department, Kharkov National University of Radioelectronics; Scientist at the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Anna N. Strashnenko, Candidate of Technical Sciences, Kharkov National University of Radioelectronics; Junior Scientist at the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Summary

A number of scientific studies have shown that elevated levels of follicle-stimulating hormone (FSH) greater than 25 IU/L act as a marker of women's reproductive age. In this article we show the influence of cardiovascular risk factors on the likelihood of increasing the FSH above 25 IU/L. The study was conducted with 160 women with an average age of 52 years (SD 45–59). All patients had the content of sex hormones determined (FSH, prolactin, estradiol, testosterone, and progesterone) and serum aldosterone by enzyme immunoassay. Among the patients included in this study, hypertension was detected in 105 patients (65.6%); history of myocardial infarction – in 38 (23.7%); heart failure – in 101 (63.1%); smoking – in 35 (21.9%). SPSS 21, a computer program for Windows XP, was used for statistical analysis of results. To predict the likelihood of increasing the FSH to more than 25 IU/L under the influence of various parameters, the method of binary logistic regression was used. A number of factors that significantly affect the risk of increasing the FSH levels greater than 25 IU/L were identified, and the mathematical method for predicting an increase in FSH more than 25 IU/L was developed. A statistically significant effect on the potential of increasing the FSH more than 25 IU/L was exerted by patient's age; presence of hypertension and diabetes; cholesterol, estradiol, and prolactin levels, and statin therapy. The model was statistically significant; the value of Nagelkerke's R squared was 0.704. This was appropriate for predicting the onset of reproductive aging and the development of intermediate and late complications of menopause.

Keywords

Menopause, perimenopause, cardiovascular risk, follicle-stimulating hormone

Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛВП – липопротеины высокой плотности
 ЛНП – липопротеины низкой плотности
 ОХС – общий холестерин
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 EPAT – Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial
 NYHA – New-York Heart Association
 SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation
 STRAW 10+ – Stages of Reproductive Aging Workshop
 SWAN – Study of the women health across the Nationals

Введение

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) является одним из ранних маркеров репродуктивного старения женщины. Повышение уровня ФСГ в крови отмечается за несколько лет до нарушения менструальной функции и снижения содержания эстрадиола [1]. Ряд публикаций демонстрирует связь между уровнем ФСГ и различными факторами сердечно-сосудистого риска. У женщин с сохраненной менструальной функцией более высокий уровень ФСГ ассоциирован с формированием неблагоприятного профиля липидов. У пациенток с уровнем ФСГ > 7 МЕ/л на 3 день менструального цикла уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеи-

теинов низкой плотности (ХСЛНП) были достоверно выше, чем у пациенток с ФСГ < 7 МЕ/л. Следует отметить, что в данной работе уровень эстрадиола у пациенток с различным ФСГ достоверно не отличался [2]. Выявлена положительная связь между содержанием ФСГ и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациенток в перименопаузе, при этом не было установлено связей между ТКИМ и уровнями эстрадиола и тестостерона [3]. В этой же работе была выявлена положительная связь между уровнем ФСГ и НОМА-индексом, которая не была подтверждена для эстрадиола и тестостерона. Взаимосвязь между уровнем ФСГ и диаметром адвентиции была найдена в достаточно крупном

исследовании SWAN, которая сохранялась также после нормирования данных по уровню эстрадиола [4]. В исследовании показан рост НОМА-индекса с увеличением ФСГ, хотя авторы связывают нарушение толерантности к глюкозе с тяжестью симптомов климактерия [5].

Таким образом, изменение ФСГ в ходе естественной менопаузы связано с различными факторами кардиоваскулярного риска. Следует учитывать, что и естественная менопауза, и повышение атерогенных фракций ХС, и развитие сахарного диабета (СД) являются процессами, связанными с возрастом. Возможно, естественная менопауза является не только фактором риска сердечно-сосудистой патологии, но и наличие сердечно-сосудистой патологии способствует репродуктивному старению женщины.

Целью настоящей работы было изучить факторы сердечно-сосудистого риска у пациенток в перименопаузе и выделить среди них те, которые оказывают наиболее значимое влияние на риск повышения уровня ФСГ.

Материал и методы

Было проведено поперечное исследование, в котором приняли участие 160 пациенток, находящихся в периоде перименопаузы. Все женщины были обследованы гинекологом для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения природы естественной перименопаузы.

В исследование не включали пациенток с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации NYHA, тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление $\geq 180/110$ мм рт. ст.), нарушениями гормон-продуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, длительностью менопаузы > 5 лет, хирургической менопаузой. Для верификации ишемической болезни сердца использовали данные нагрузочных тестов, коронароангиографии или наличие в анамнезе инфаркта миокарда с зубцом Q.

Стандартное для всех пациенток обследование включало: физикальное обследование, общее клиническое исследование крови и мочи, ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию. Для оценки липидного обмена определяли ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Все биохимические

исследования проводились в лаборатории биохимических и иммуноферментных методов исследования с иммуногистохимией Национального института терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук (НАМИ) Украины.

Всем пациенткам определяли содержание ФСГ в сыворотке иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био», РФ. Для определения прогестерона использовали реагенты «ПРОГЕСТЕРОН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», пролактина – «ПРОЛАКТИН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», РФ, тестостерона – «ТЕСТОСТЕРОН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», РФ. Эстрадиол определяли с помощью набора «Estradiol ELISA» производства DRG Instruments GmbH (Германия). Содержание альдостерона в плазме крови определяли с помощью набора реактивов «Aldosteron ELISA» производства DRG International Inc. (США).

Для выполнения анализа использовали полуавтоматический иммуноферментный анализатор «Immunochem-2100», 2012 г., № 501322057FSE.

Протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на две группы: в группе I – у пациенток (n=76) уровень ФСГ < 25 МЕ/л, в группе II (n=84) – уровень ФСГ > 25 МЕ/л. Этот уровень ФСГ был выбран в соответствии с классификацией периодов менопаузального перехода STRAW 10+ [1].

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерную программу SPSS 21 для Windows XP. Применяли методы описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни, метод логистической регрессии. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Для прогнозирования вероятности повышения ФСГ > 25 МЕ/л под влиянием различных параметров был использован метод бинарной логистической регрессии.

Помимо произведенного отбора факторных признаков, проводилось их редуцирование, направленное на повышение качества статистической модели и способствующее более понятной интерпретации полученных результатов и возможностей ее использования. На втором этапе выполняли тестирование созданной модели с позиций ее статистической значимости, рассматривали возможности практического использования результатов проведенной работы.

Результаты и обсуждение

Пациентки группы I были достоверно моложе, чем пациентки группы II ($p=0,03$). Не было выявлено достоверных различий между группами по таким показателям как возраст наступления менопаузы, уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и индекс массы тела (ИМТ) (таблица 1).

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 2. В группе II (ФСГ > 25 МЕ/л) было достоверно меньше пациенток с СД 2 типа. Также в группе II достоверно большее количество пациенток испытывали приливы – 10–20 раз в сут. При этом группы достоверно не отличались по количеству пациенток с приливами < 10 раз в сут. и > 20 раз в сут. В группе II также достоверное большее количество пациенток перенесли 2 прерывания беременности. Группы досто-

Таблица 1

Характеристика пациенток в зависимости от уровня ФСГ в группах

Показатели	Группа I ФСГ<25 (n=76)	Группа II ФСГ?25 (n=84)	U-критерий Манна-Уитни
Возраст, годы	49 [45,00–52,00]	55,00 [49,00–59,00]	399,5 ($p=0,03$)
ИМТ, кг/м ²	28 [24,00–32,00]	28,00 [26,00–31,65]	617,0 ($p=0,54$)
Возраст наступления менопаузы, годы	49 [45,00–51,00]	50,00 [49,00–53,00]	86,5 ($p=0,19$)
САД, мм рт. ст.	125 [110,00–150,00]	130,00 [110,00–140,00]	645,0 ($p=0,76$)
ДАД, мм рт. ст.	80 [71,25–90,00]	80,00 [70,00–90,00]	618,0 ($p=0,54$)
ЧСС, удары в мин.	74,50 [65,50–83,00]	71,00 [65,00–80,50]	641,0 ($p=0,73$)
ФВ ЛЖ, %	61,50 [55,25–66,00]	63,00 [59,00–66,00]	582,0 ($p=0,32$)

Таблица 2

Клиническая характеристика пациенток, в зависимости от уровня ФСГ

Показатели	Группа I ФСГ<25 (n=76)	Группа II ФСГ>25 (n=84)	χ^2 , p
Гипертоническая болезнь (ГБ)	51 (67,1%)	54 (64,3%)	0,14 ($p=0,710$)
Инфаркт миокарда в анамнезе	17 (22,4 %)	21 (25,0%)	0,50 ($p=0,480$)
Сердечная недостаточность I ФК	15 (19,7 %)	18 (21,4 %)	0,07 ($p=0,790$)
Сердечная недостаточность II ФК	26 (34,2 %)	30 (35,7 %)	0,04 ($p=0,840$)
Сердечная недостаточность III ФК	7 (9,2 %)	5 (5,9%)	0,61 ($p=0,430$)
Стенокардия напряжения II ФК	17 (22,4 %)	17 (20,2 %)	0,11 ($p=0,740$)
Стенокардия напряжения III ФК	4 (5,3 %)	5 (5,9 %)	0,04 ($p=0,850$)
ССЗ*	51 (67,1%)	60 (71,4 %)	0,35 ($p=0,550$)
Реваскуляризация	14 (16,3 %)	11 (13,1 %)	0,86 ($p=0,350$)
Менопауза	24 (31,6 %)	60 (71,4 %)	25,41 ($p=0,003$)
Курение	20 (26,3 %)	15 (17,9%)	1,67 ($p=0,200$)
СД	15 (19,7 %)	5 (5,9 %)	6,93 ($p=0,009$)
Приливы: < 10 в сут.	31 (40,8 %)	26 (30,9 %)	1,68 ($p=0,190$)
10–20 в сут.	13 (17,1 %)	32 (38,1 %)	8,70 ($p=0,003$)
> 20 приливов в сут.	8 (10,5 %)	13 (15,5 %)	0,86 ($p=0,350$)
Роды 1	40 (52,6 %)	48 (57,1 %)	0,33 ($p=0,570$)
2	28 (36,8 %)	28 (33,3%)	0,22 ($p=0,640$)
3	2 (2,6 %)	2 (2,4 %)	0,24 ($p=0,620$)
Аборты 1	23 (30,6 %)	18 (21,4 %)	1,63 ($p=0,200$)
2	7 (9,21 %)	17 (20,2 %)	7,85 ($p=0,005$)
> 3	8 (10,5 %)	6 (11,9 %)	0,24 ($p=0,600$)
Миома	20 (26,3 %)	33 (39,3 %)	3,03 ($p=0,082$)
Терапия ИАПФ	47 (61,8%)	48 (57,1%)	0,71 ($p=0,210$)
Терапия блокаторами β -адренергических рецепторов	27 (35,5%)	23 (27,4%)	0,21 ($p=0,141$)
Терапия статинами	54 (71,1%)	51 (60,7%)	0,51 ($p=0,133$)
Терапия аспирином	22 (28,9%)	29 (34,5%)	0,40 ($p=0,641$)
Терапия антагонистами кальциевых каналов	17 (22,4)	13 (15,5%)	0,21 ($p=0,551$)

Примечание: * – ССЗ (ГБ + ишемическая болезнь сердца + сердечная недостаточность).

верно не отличались по количеству пациенток с 1 аборт, а также ≥ 3 абортами в анамнезе.

Уровни ХС и его фракций достоверно не отличались в исследуемых группах. При сравнении гормонального статуса в группах достоверно отличался уровень эстрадиола и прогестерона (таблица 3).

Для выявления предикторов, которые могут оказывать потенциальное влияние на риск изменения уровня ФСГ использовали следующие факторы: возраст, изменение характера менструации, ГБ, наличие сердечной недостаточности, ФК сердечной недостаточности, наличие стенокардии, ФК стенокардии, наличие ССЗ – ГБ + ишемическая болезнь сердца + сердечная недостаточность, курение, реваскуляризация сердца в анамнезе, СД 2 типа, уровни САД и ДАД, ЧСС, ИМТ, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, показатели липидного обмена – ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, шкала SCORE, ФВ ЛЖ, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, уровни половых гормонов крови – пролактина, эстрадиола, тестостерона, уровень альдостерона крови, терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами β -адренергических рецепторов, статинами, антагонистами кальция, аспирином. Все показатели были закодированы, и поставлены соответственно 32-мерному вектору, который учитывает отсутствие, наличие, направленность и величину каждого показателя.

При оценке уравнений регрессии был использован метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Итогом стало построение регрессионной функции, в нее вошли 7 показателей:

X_1 – возраст; X_2 – наличие артериальной гипертензии; X_3 – наличие СД; X_4 – терапия статинами; X_5 – повышение ОХС $> 5,2$ ммоль/л; X_6 – уровень эстрадиола < 11 и > 65 пг/мл; X_7 – уровень пролактина.

С учетом рассмотренных показателей составили уравнение логистической регрессии, по которому определяется вероятность повышения уровня ФСГ > 25 МЕ/л.,

$$\hat{P} = \left[\frac{1}{1 + \exp^{-(0,314 \cdot X_1 - 3,867 \cdot X_2 - 2,986 \cdot X_3 - 1,534 \cdot X_4 + 1,989 \cdot X_5 - 4,847 \cdot X_6 + 2,460 \cdot X_7 - 3,877)}} \right]$$

где \hat{P} – вероятность того, что ФСГ превысит 25 МЕ/л; остальные обозначения показателей см. выше.

Модель в целом и отдельные ее коэффициенты статистически значимы, величина R-квадрата Нейджелкерка составляет 0,704. Высокое качество модели подтверждается расчетным значением χ^2 ($\chi^2 = 55,051$) и почти нулевой вероятностью ($p=0,001$).

При оценке имеющихся печатных работ, было найдено не так много исследований, посвященных влиянию ССЗ на показатели, отражающие репродуктивное старение женщины. В небольшом польском исследовании [6] выявили более высокие уровни ФСГ у пациенток с артериальной гипертензией, хотя эти различия и не были достоверно значимыми. Исследование было проведено с участием молодых пациенток, перенесших инфаркт миокарда. В представленной работе уровень ФСГ был несколько ниже у пациенток, перенесших инфаркт миокарда, чем в группе здоровых женщин. Но выявленные различия не имели статистической

Таблица 3

Показатели липидного обмена, половых гормонов и альдостерона в зависимости от уровня ФСГ

Показатели	Группа I ФСГ < 25 (n=76)	Группа II ФСГ > 25 (n=84)	U-критерий Манна-Уитни
ОХС, ммоль/л	4,96 [4,49–5,69]	5,33 [4,52–5,91]	627,00 2508,00 (p=0,394)
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,90–1,56]	1,36 [1,03–1,75]	2322,00 (p=0,117)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,15 [2,35–3,65]	3,16 [2,47–3,60]	2696,00 (p=0,896)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28 [1,12–1,49]	1,23 [1,03–1,52]	2510,00 (p=0,398)
Пролактин, нмоль/л	240,88 [161,10–350,80]	205,08 [161,37–256,58]	2256,00 (p=0,069)
Тестостерон, нмоль/л	0,45 [0,32–0,88]	0,48 [0,34–0,63]	2712,00 (p=0,945)
Прогестерон, нмоль/л	3,50 [2,46–5,61]	3,45 [2,62–4,11]	2228,00 (p=0,054)
Эстрадиол, пг/мл	103,05 [48,67–175,63]	38,87 [31,26–57,37]	1208,00 (p=0,0001)
Альдостерон	291,87 [241,22–326,60]	292,78 [245,87–356,07]	2518,00 (p=0,415)

значимости [6]. В исследовании [7] были выявлены более низкие значения ФСГ у женщин, страдающих СД 2 типа [7]. Одним из возможных объяснений низких значений ФСГ у пациенток с СД является относительно более высокий уровень эстрогенов у таких пациенток. Косвенным подтверждением относительной гиперэстрогении у пациенток с СД является более частое развитие гиперпластических эстроген-зависимых процессов [8–12]. Практически отсутствуют в литературе публикации о влиянии уровня артериального давления на содержание ФСГ. Ряд авторов демонстрируют связь между уровнем половых гормонов, менопаузой и повышением АД [13–15]. В то же время в одном из наиболее крупных исследований SWAN, посвященном изучению влияния гормональных изменений в ходе менопаузы на сердечно-сосудистый риск, повышение АД не было расценено как изменение, связанное с изменением гормонального статуса. Рост АД авторами был классифицирован как влияние хронологического старения [16].

Особое место занимает такой фактор, как терапия статинами. Указаний в литературе на способность статинов влиять на возраст наступления менопаузы нет. Известно, что статины снижают уровень ОХС, являющегося предшественником половых стероидов. В то же время метаболизм как симвастатина и аторвастатина, так и эстрадиола связаны с цитхромом P450, и все они конкурируют за него. Теоретически уровень эстрадиола может возрастать у пациенток, получающих терапию этими статинами. В то же время, в исследовании EPAT показано, что при терапии статинами и экзогенными половыми стероидами, уровень эстрадиола плазмы существенно не изменялся [17]. Следует отметить, что большая часть пациенток в этом исследовании получали правастатин. В небольшом экспериментальном исследовании, проведенном на животных, было показано, что статины могут уменьшать количество приливов. Авторы связывают этот эффект с влиянием на систему оксида азота, а не взаимодействием с гормонами [18]. Не отмечено также значимого влияния симвастатина на уровень эстрадиола и эстрогена у пациенток с раком груди [19]. Вероятно, выявленное в настоящем исследовании влияние статинов на риск повышения ФСГ, не связано с уровнем эстрадиола. Некоторое подтверждение полученных данных имеют работы, в которых изучали влияние терапии симвастатином на эффективность терапии экзогенным хорионическим гонадотропином у пациенток с по-

ликистозными яичниками [20]. Было получено, что у пациенток, принимавших симвастатин в течение 8 нед., отмечались более высокие уровни созревания ооцитов, фертилизации и наступления беременности [20].

В представленной работе также отмечено влияние уровня пролактина на риск повышения ФСГ. Установлено, что пролактин снижается, как правило, на втором году после менопаузы [21]. При этом изменения пролактина не зависели от приема экзогенных половых стероидов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Заключение

Таким образом, был выявлен ряд факторов, которые могут влиять на риск повышения уровня ФСГ >25 МЕ/л. Из всех оцениваемых факторов наиболее статистически значимое влияние на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л оказывали возраст, наличие артериальной гипертензии и СД, уровни ХС, эстрадиола и пролактина, а также терапия статинами. Представленный метод расчета риска повышения ФСГ может быть использован для прогнозирования наступления репродуктивного старения и развития средне- и позднеременных осложнений менопаузы.

Литература

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95.
2. Chu MC, Rath KM, Huie J, et al. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum. Reprod*. 2003; 18 (8): 1570.
3. Celestino Catão Da Silva D, Nogueira De Almeida Vasconcelos A, Cleto Maria Cerqueira J, et al. Endogenous sex hormones are not associated with subclinical atherosclerosis in menopausal women. *Minerva Ginecol*. 2013;65 (3):297–302.
4. Khoudary SR El, Wildman RP, Matthews K, et al. Endogenous Sex Hormones Impact the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Women during the Menopausal Transition. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):180–6.
5. Thurston RC, Khoudary SRE, Sutton-Tyrrell K, et al. Vasomotor Symptoms and Insulin Resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97 (10):3487–94.
6. Ablewska U, Jankowski K, Rzewuska E, et al. A levels of endogenous gonadal hormones and their relationship with selected coronary artery disease risk factors among young

- women post myocardial infarction. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(3):385–9.
7. Hussein Z, Al-Qaisi J. Effect of Diabetes mellitus Type 2 on Pituitary Gland Hormones (FSH, LH) in Men and Women in Iraq. *J Al-Nahrain University.* 2012;15(3):57–79.
 8. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709–22.
 9. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):248–53.
 10. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50(7):1365–74.
 11. James RE, Lukanova A, Dossus L, et al. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and – negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prevention Research.* 2011;4(10):1626–35.
 12. Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15(2):485–97.
 13. Apikoglu M, Bulucu F, Demirbas S, et al. The relationship between microalbuminuria, left ventricular hypertrophy, retinopathy, and sex hormone status in newly diagnosed hypertensive women. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(5):325–9.
 14. Abramson BL, Melvin RG. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. *Can J Cardiol.* 2014;30(5):553–9.
 15. Dosi R, Bhatt N, Shah P, et al. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):62–4.
 16. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2367–73.
 17. Peck A, Chaikittisilpa S, Mirzaei R, et al. Effect of statins on estrogen and androgen levels in postmenopausal women treated with estradiol. *Climacteric.* 2011;14(1):49–53.
 18. Shuto H, Tominaga K, Yamauchi A, et al. The statins fluvastatin and pravastatin exert anti-flushing effects by improving vasomotor dysfunction through nitric oxide-mediated mechanisms in ovariectomized animals. *Eur J Pharmacol.* 2011;651(1–3):234–9.
 19. Bao T, Blackford AL, Stearns V. Effect of simvastatin on the pharmacokinetics of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):709–11.
 20. Rashidi B, Abediasl J, Tehraninejad E, et al. Simvastatin effects on androgens, inflammatory mediators, and endogenous pituitary gonadotropins among patients with PCOS undergoing IVF: results from a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Investig Med.* 2011;59(6):912–6.
 21. Balint-peric LA, Prelevic GM. Changes in prolactin levels with the menopause: The effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecological Endocrinology.* 1997;11(4):275–80.