

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.Р. Киселёв¹, И.В. Нейфельд², С.В. Балашов³

¹ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России;

²кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

³ФКУЗ ЦМСР «Медико-санитарная часть № 64» ФСИН России по Саратовской области

Контакты: Антон Робертович Киселёв antonkis@list.ru

В обзоре обсуждаются накопленные к настоящему времени научные данные об особенностях факторов сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе, таких как уровень половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение, симпатикотония и др. Также кратко обсуждаются некоторые аспекты оценки сердечно-сосудистого риска у женщин в свете клинических рекомендаций American Heart Association (2011) и приводятся ключевые положения относительно его коррекции.

Ключевые слова: менопауза, женский пол, сердечно-сосудистый риск

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

A.R. Kiselev¹, I.V. Neufeld², S.V. Balashov³

¹Saratov Research Institute of Cardiology, Ministry of Health of Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Raising Skills Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Center of Medical and Social Rehabilitation, Russian Federal Penitentiary Service in Saratov Region

This review discusses actual scientific results on cardiovascular risk factors, such as sex hormones, age at menopause, dyslipidemia, sympathicotony, body weight and obesity, etc., in postmenopausal women. Some aspects of assessment of cardiovascular risk in women, according with guidelines of American Heart Association (2011), were discussed also. Key points of preventive interventions were highlighted.

Key words: menopause, female, cardiovascular risk

Введение

В последние годы интерес к проблеме гендерных различий в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привлекает внимание медицинской общественности [1, 2]. В частности, American Heart Association (АНА), начиная с 1999 г., уделяет особое внимание проблеме профилактики ССЗ у женщин, результатом чего стало создание соответствующих клинических рекомендаций, последний пересмотр которых был опубликован в 2011 г. [1]. В последней версии данных рекомендаций акцент сделан на основные аспекты профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, включая экономические проблемы профилактических мероприятий. Отметим, что в настоящее время наиболее экономически эффективным является изменение образа жизни, создающее условия для коррекции целого ряда модифицируемых факторов риска ССЗ. Также в рекомендациях было предложено понятие «идеальное сердечно-сосудистое здоровье» (ideal cardiovascular health) применительно

к классификации риска развития ССЗ у женщин, включающее в себя одновременное соблюдение таких критериев, как уровень артериального давления < 120/80 мм рт. ст., общего холестерина < 200 мг/дл (оба критерия применимы только при отсутствии соответствующего лечения), индекс массы тела < 25 кг/м² и т.д. [1]. Создание клинических рекомендаций по профилактике ССЗ у женщин подчеркивает актуальность разработки гендер-специфических подходов к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Известно, что женщины детородного периода в отличие от мужчин имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий [3]. Однако после наступления менопаузы вероятность развития ССЗ, в том числе ИБС, значительно повышается [3–5], сравниваясь, а иногда и превышая в последующем таковую у мужчин [3]. Значительное повышение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе обусловлено комплексным влиянием на организм целого ряда внешних и внутренних факторов риска, часть которых являются немодифи-

цируемыми (возраст, генетическая предрасположенность и др.), тогда как другие могут корректироваться в ходе мероприятий первичной профилактики ССЗ. Более того, сама менопауза может рассматриваться как фактор риска развития ССЗ [5, 6], влияющий на сердечно-сосудистую систему посредством перераспределения жировой ткани, различных метаболических, гемодинамических, провоспалительных изменений и прямого влияния дефицита эстрогенов на сосудистую стенку [7].

Широкая распространенность факторов риска ССЗ среди женщин в постменопаузе — ведущая проблема профилактической медицины. Например, по данным J.A. Martinez et al., хотя бы один фактор риска ССЗ встречается у 74,8 % испанских женщин в постменопаузе [8]. И хотя в целом перечень факторов риска ССЗ для мужчин и женщин сходен, их прогностическая значимость в разные периоды жизни имеет гендерные особенности. Мы не будем в данном обзоре обсуждать такие факторы риска, как генетическая отягощенность, врожденные нарушения и др., так как хотя их значение в формировании общего сердечно-сосудистого риска очевидно, но они сами по себе не являются особенностью женщины в период менопаузы.

Гормональный статус

Известно, что эндогенные эстрогены оказывают выраженное модулирующее влияние на липидный спектр крови у женщин в пременопаузе, препятствуя прогрессированию атеросклеротических бляшек [9]. Однако в постменопаузе эндогенные эстрадиол и тестостерон не показывают значимой связи с субклиническим атеросклерозом [10]. Более того, по данным K.A. Matthews et al., удаление матки (как с сохранением, так и с удалением яичников) не является ключевым фактором, определяющим уровень риска ССЗ у женщин [11].

Тем не менее доказано, что гипоестрогения является пусковым фактором целого ряда метаболических нарушений (дислипидемия, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение и др.), объединяемых понятием «постменопаузальный метаболический синдром» [12]. Значение данных факторов будет обсуждено далее по тексту.

Имеются данные, что влияние эндогенных эстрогенов и андрогенов на липидный профиль у постменопаузальных женщин модулируется рядом факторов, например уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ; sex hormone-binding globulin) [13]. Кроме того, ГСПГ независимо ассоциирован с эндотелий-независимой вазодилатацией [14].

Сложности изучения влияния дисбаланса гормонального статуса женщин на сердечно-сосудистый риск также обусловлены, вероятно, наличием у женщин к моменту наступления менопаузы комплекса

других факторов риска ССЗ. Например, в работе Е.Б. Прокофьева и соавт. было показано, что большинство женщин с ранним дефицитом эстрогенов имеют 3 и более факторов риска ССЗ [15, 16].

Имеются данные, что период наступления менопаузы является фактором риска развития диастолической дисфункции у женщин [16].

Данные о противоречивом влиянии эстрогенов на риск развития ССЗ у женщин являются одной из причин дебатов относительно целесообразности заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы. В последних клинических рекомендациях [1, 17] данный вид терапии не рассматривается в качестве целесообразного способа профилактики хронических заболеваний у женщин.

Возраст наступления менопаузы

Возраст женщины, когда наступает период менопаузы, тесно связан с дальнейшим прогнозом относительно риска развития ССЗ [18]. Имеются данные, что ранняя менопауза и хирургическая менопауза увеличивают риск развития ССЗ (применительно к ИБС — в 3 и 7 раз соответственно) [19–21]. Хирургическая менопауза уже сама по себе является независимым фактором риска ССЗ, который при этом способствует более быстрому появлению других факторов риска [22, 23].

В исследовании J.W. Magnani et al. была предпринята попытка оценить значение возраста наступления менопаузы для прогноза дебюта фибрилляции предсердий, однако убедительных результатов получено не было [24].

Возраст наступления менопаузы рассматривается как фактор риска венозных тромбозов. В частности, в работе M. Canonico et al. было установлено, что женщины с ранней менопаузой (до 40 лет) и поздней менопаузой (после 55 лет) имеют значимо более высокий риск подобных осложнений по сравнению с женщинами с наступлением менопаузы в период 40–49 лет: наблюдается параболическая зависимость между возрастом и частотой венозных тромбозов [25]. При этом показано, что другие клинические характеристики состояния репродуктивной системы у постменопаузальных женщин не имеют значимого прогностического значения с позиции тромботических событий.

Дислипидемия

Дислипидемия — общепризнанный фактор риска ССЗ как у женщин, так и у мужчин. Известно, что атерогенность липидного профиля женщин усиливается после наступления менопаузы [26, 27]. При этом пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и гипертриглицеридемия являются более значимыми факторами риска ССЗ, в частности развития ИБС, для женщин в постмено-

паузе, чем для мужчин [28, 29]. Например, в клинических исследованиях индекс отношения уровня триглицеридов к уровню ЛПВП в плазме крови доказал свою прогностическую значимость у постменопаузальных женщин [30]. Тем не менее важное значение придается и другим липидным фракциям (в том числе остаточным липопротеидам): липопротеидам средней, низкой и очень низкой плотности, аполипопротеидам A_1 (Апо A_1) и В [31, 32]. В исследовании И.В. Нейфельд и соавт. на небольшой группе женщин в постменопаузе была показана зависимость показателей липидного профиля плазмы крови от давности наступления менопаузы [33].

Недавно получены данные, что отношение остаточного Апо A_1 , вычисляемое по формуле $A_1/(VLDL3-C + IDL-C)$, является даже более важным, чем классические критерии дислипидемии, кратко- и среднесрочным предиктором летального исхода и инфаркта миокарда у женщин старше 50 лет [34]. Подобное внимание к остаточным липопротеидам плазмы крови обосновано результатами других исследований, показавших их прогностическое значение для коронарного атеросклероза [35]. Отметим, что уровень остаточных липопротеидов повышается у женщин после менопаузы [26].

В клинических рекомендациях АНА к критериям повышенного риска развития ССЗ однозначно отнесены значения уровня общего холестерина ≥ 200 мг/дл и ЛПВП < 50 мг/дл, которые необходимо корректировать изменением образа жизни и использованием гиполипидемических препаратов [1].

Повышенная масса тела и ожирение

Склонность женщин после менопаузы к повышению доли жировой ткани в организме — известный факт. Абдоминальное ожирение является признанным независимым фактором повышенного риска развития ССЗ [1], так как ассоциируется с инсулинорезистентностью и тесно связано с ускоренным атерогенезом [27, 36]. Особо акцентируется некоторыми авторами внимание на часто встречающемся у женщин в постменопаузе сочетании таких факторов риска, как абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия [27]. Избыточная масса тела, определяемая по повышенному индексу массы тела, также ассоциирована в большинстве случаев с развитием ИБС у женщин [37], вероятно за счет тесной связи данного фактора с развитием дислипидемии [33].

Особое клиническое значение имеет распределение жировой ткани в организме женщины. В исследовании J.K. Park et al. была показана корреляция индекса распределения жира в организме (отношение массы жира туловища к массе жира ног), определяемого с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, с менопаузой и наличием основных факторов риска ССЗ (в частности, артериальным дав-

лением, глюкозой крови и липидным профилем плазмы крови) у женщин независимо от возраста и общепринятого индекса массы тела, что позволяет расценивать данный индекс в качестве важного фактора риска [38].

Кроме того, известна ассоциация абдоминального ожирения с уровнем половых гормонов у женщин в постменопаузе [39], что важно, учитывая значение данных гормонов в повышении риска развития ССЗ.

Несмотря на данные о том, что непосредственно менопауза не способствует повышенному накоплению жировой ткани (подкожный и висцеральный жир) в организме [40], подобные метаболические изменения, наблюдаемые в том числе в постменопаузе, могут рассматриваться как повышающие риск развития ССЗ.

Коррекция повышенной массы тела — ключевой аспект первичной профилактики ССЗ у женщин в постменопаузе, тесно связанный с другими факторами риска (гиподинамией, нерациональным питанием) [1].

Повышенное артериальное давление

Повышение уровня артериального давления — общепризнанный фактор риска ССЗ. Отметим, что, согласно рекомендациям АНА [1], уровень артериального давления $\geq 120/80$ мм рт. ст. рассматривается как критерий риска, даже при отсутствии артериальной гипертензии как диагноза.

Частота встречаемости повышенного артериального давления и артериальной гипертензии значительно возрастает у женщин после наступления менопаузы [41, 42]. Дефицит половых гормонов нарушает функцию сосудистого эндотелия и баланс между различными вазоактивными веществами, функционированием гладкомышечных клеток сосудов, приводя к повышению периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, уровня артериального давления [43].

Наличие у женщины к моменту наступления менопаузы артериальной гипертензии значительно повышает вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка (около половины пациенток при ранней менопаузе и около 3/4 — при поздней менопаузе [16]).

Достижение идеального артериального давления (120/80 мм рт. ст.) у женщин без артериальной гипертензии может достигаться коррекцией образа жизни, массы тела, уровня физической активности и типа питания [1]. Пациентки же с артериальной гипертензией должны получать соответствующее лечение согласно современным клиническим рекомендациям.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия — важный фактор риска атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Особое значение этот фактор имеет у постменопаузальных женщин [45], так как дисбаланс

половых гормонов способствует повышению уровня гомоцистеина в плазме крови [46]. Подобный эффект наблюдается и у женщин репродуктивного возраста на фоне приема оральных контрацептивов [47].

Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у женщин в постменопаузе составляет, по разным данным (в различных популяциях), 50–75 % [45]. При этом замечено, что наиболее значительное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается после нескольких лет менопаузы, по разным данным, от 5 до 15 лет [45, 48].

Нарушения обмена глюкозы

Повышенный уровень глюкозы плазмы крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа являются часто встречающимися факторами риска ССЗ у женщин в постменопаузе [8]. Известно, что диабет повышает общий сердечно-сосудистый риск у женщин в постменопаузе, нивелируя гендерные различия по данному критерию [49]. Согласно рекомендациям, у женщин с сахарным диабетом при наличии клинической возможности желательно снижение уровня HbA1c менее 7 % за счет медикаментозной и немедикаментозной терапии для снижения риска развития ССЗ [1].

Нарушения обмена мочевой кислоты

Повышению уровня мочевой кислоты у женщин способствуют избыточная масса тела и ожирение, злоупотребление алкоголем, прием диуретиков [50], хотя имеются данные, позволяющие считать наступление менопаузы самостоятельным фактором риска развития гиперурикемии [51]. Нередко гиперурикемия рассматривается как одна из составляющих метаболического синдрома [52].

Гиперсимпатикотония

Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы, наблюдающаяся в менопаузе, способствует целому каскаду патологических изменений в организме женщины. В частности, симпатикотония стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени, уменьшает поглощение глюкозы скелетными мышцами, приводя, в свою очередь, к развитию гипергликемии и гиперинсулинемии [53]. Гиперсимпатикотония является одним из ключевых элементов патогенеза артериальной гипертензии.

В ограниченном числе исследований показано, что у женщин в менопаузе присутствуют характерные для симпатикотонии изменения в вариабельности ритма сердца и патологические типы микроциркуляции [54]. Частота сердечных сокращений, являясь наиболее простым критерием, косвенно отражающим уровень симпатической активности, показала свою значимость для прогноза внезапной сердечной смерти у женщин в постменопаузе [55]. Подобные вегетатив-

ные нарушения в той или иной мере повышают уровень риска развития ССЗ, однако оценка их значимости относительно общепринятых факторов риска требует дополнительных исследований.

Изменения гемостаза

Известно, что женский пол и менопауза являются факторами повышенной реактивности тромбоцитов, обусловленной активацией рецепторов тромбоина [56], независимо от проводимой антитромбоцитарной терапии. Хотя в небольших исследованиях [57] значимых различий в риске тромбообразования (в том числе связанном с активностью тромбоцитов) между женщинами до и после менопаузы не выявляется. Имеются данные о взаимосвязи низкого уровня эстрогенов с высоким уровнем тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 у женщин в пери- и постменопаузе, связь же с факторами коагуляции не выявлена [58].

В медицинском сообществе принято на текущий момент, что терапия низкими дозами аспирина целесообразна у всех женщин без ССЗ в возрасте 65 лет и старше или в любом возрасте при наличии высокого 10-летнего сердечно-сосудистого риска [1].

Маркеры воспаления

К показателям, которым уделяют внимание у женщин в менопаузе с позиции профилактики ССЗ, относятся С-реактивный белок, уровень лейкоцитов в крови, провоспалительные цитокины (интерлейкин-6 и др.) [7, 55]. Однако их значение как независимых факторов риска ССЗ требует дальнейших исследований.

Курение

Распространенность табакокурения среди современных женщин высока [8], при этом наблюдается ассоциация курения с более ранним наступлением менопаузы и уменьшением плотности эстрогеновых рецепторов на клетках некоторых тканей [59]; частота возникновения приливов среди курильщиц имеет прямую корреляцию с количеством выкуренных сигарет [60]. Известно, что табакокурение способствует развитию эндотелиальной дисфункции, различных гемореологических нарушений и дислипидемии, усиливает продукцию свободных радикалов. Отказ от курения — один из ключевых аспектов первичной профилактики у женщин [1].

Нерациональное питание и алкоголь

Нерациональное питание и злоупотребление алкоголем — общие для обоих полов факторы риска, имеющие непосредственную связь с рядом других факторов, таких как дислипидемия, ожирение, повышенный уровень артериального давления и др. При этом известно, что низкокалорийная диета позволяет снизить риск развития ССЗ даже у тучных женщин [61].

Гиподинамия

Низкий уровень физической активностиотягчает метаболические нарушения, наблюдаемые у женщин после менопаузы, способствуя возникновению комбинаций различных факторов риска (повышенная масса тела, дислипидемия и др.) [62]. При этом даже умеренная физическая активность (например, ходьба пешком) снижает сердечно-сосудистый риск у женщин после менопаузы [62].

Гиперкальциемия

Повышение уровня кальция в сыворотке крови и его связь с развитием атеросклеротического поражения артериального русла, в частности сонных артерий [63], привлекли внимание исследователей относительно недавно. Однако на данный момент нет достаточного количества исследований, посвященных этой проблеме, чтобы вынести однозначное суждение о прогностической значимости указанного показателя у женщин после менопаузы.

Заключение

Таким образом, ключевыми факторами риска ССЗ у женщин в менопаузе, имеющими наибольшую доказательную базу, являются дисбаланс уровня половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение (особенно абдоминальное), повышение уровня артериального давления и др., имеющие в большинстве случаев различные причинно-следственные связи с перечисленными. Несмотря на многочисленные исследования по первичной профилактике ССЗ у постменопаузальных женщин, остается еще ряд нерешенных вопросов. Прогностическая значимость таких факторов, как вегетативные нарушения, кальциемия, показатели гемостаза и системного воспаления, требует уточнения.

Углубленное изучение уже известных факторов риска ССЗ и поиск новых являются основой для совершенствования методов первичной профилактики ССЗ у женщин после менопаузы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123(11):1243–62.
2. Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. *Кардиоваскул тер и профил* 2011;10(4):128–35.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18–e209.
4. Ratiani L., Parkosadze G., Cheishvili M. et al. Role of estrogens in pathogenesis of age-related disease in women of menopausal age. *Georgian Med News* 2012;(203):11–6.
5. Dessapt A.L., Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41(7 Suppl):F13–9.
6. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;(19):1081–7.
7. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. *Рационал фармакотер в кардиол* 2005;1(1):37–42.
8. Martínez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Urban-rural differences in Spanish menopausal women. *Rural Remote Health* 2013;13(2):1865.
9. Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(3):214–20.
10. 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.
11. Matthews K.A., Gibson C.J., El Khoudary S.R., Thurston R.C. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):191–200.
12. Jouyandeh Z., Nayebedeh F., Qorbani M., Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):1.
13. Worsley R., Robinson P.J., Bell R.J. et al. Endogenous estrogen and androgen levels are not independent predictors of lipid levels in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(6):640–5.
14. Maggio M., Cattabiani C., Lauretani F. et al. SHBG and endothelial function in older subjects. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2825–30.
15. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом. *Рос кардиол журн* 2010;(4):24–8.
16. Прокофьева Е.Б., Автандилов А.Г. Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. *Проблемы женского здоровья* 2011;6(1):16–20.
17. Moyer V.A., U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;158(1):47–54.
18. Qiu C., Chen H., Wen J. et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1612–21.
19. Edmunds E., Lip G.Y. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *QJM* 2000;93(3):135–45.
20. Mercurio G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart J* 2001;2(10):719–27.
21. Archer D.F. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric* 2009;12(Suppl 1):26–31.
22. Mack W.J., Slater C.C., Xiang M. et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82(2):391–7.
23. Майчук Е.Ю., Моисеенко С.В., Воеводина И.В. и др. Динамика факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья* 2010;5(4):25–30.
24. Magnani J.W., Moser C.B., Murabito J.M. et al. Age of natural menopause and atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2012;163(4):729–34.

25. Canonico M., Plu-Bureau G., O'Sullivan M.J. et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21(3):214–20.
26. McNamara J.R., Shah P.K., Nakajima K. et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154(1):229–36.
27. Sarrafzadegan N., Khosravi-Boroujeni H., Esmailzadeh A. et al. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors. *Arch Iran Med* 2013;16(3):161–6.
28. Shai I., Rimm E.B., Hankinson S.E. et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110(18):2824–30.
29. Bansal S., Buring S., Rifai N. et al. Fasting compared nonfasting triglycerides and risk cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309–16.
30. Bitner V., Johnson B.D., Zineh I. et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009;157(3):548–55.
31. Walldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358(9298):2026–33.
32. Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H. et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(3):337–45.
33. Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2012;2(12):1001–3.
34. May H.T., Nelson J.R., Kulkarni K.R. et al. A new ratio for better predicting future death/myocardial infarction than standard lipid measurements in women > 50 years undergoing coronary angiography: the apolipoprotein A1 remnant ratio (Apo A1/[VLDL3+IDL]). *Lipids Health Dis* 2013;12:55.
35. Lamon-Fava S., Herrington D.M., Reboussin D.M. et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):575–9.
36. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Oin G. et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005;111(15):1883–90.
37. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(23):2696–8.
38. Park J.K., Lim Y.H., Kim K.S. et al. Body fat distribution after menopause and cardiovascular disease risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(7):587–94.
39. Vaidya D., Dobs A., Gapstur S.M. et al. Association of baseline sex hormone levels with baseline and longitudinal changes in waist-to-hip ratio: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(12):1578–84.
40. van der Leeuw J., Wassink A.M., Van der Graaf Y. et al. Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause* 2013;20(4):409–17.
41. Staessen J., Ginocchio G., Thijs L., Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11(8):507–14.
42. Wassertheil-Smolter S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36(5):780–9.
43. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Дорофеев В.И., Желтышева Ж.А. Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе. *Проблемы женского здоровья* 2007;2(4):54–60.
44. Tehlivets O. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: Is its conversion to s-adenosyl-L-homocysteine the key to deregulated lipid metabolism? *J Lipids* 2011;2011:702853.
45. Mirhosseini S.J., Forouzannia S.K., Mirhosseini S.A. et al. Intra-operative grading of coronary artery atherosclerosis associated with homocysteine levels in postmenopausal women undergoing elective off-pump CABG surgery. *Niger Med J* 2012;53(4):192–5.
46. Güdücü N., Görmüş U., Kutay S.S. et al. Endogenous sex hormones and their associations with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013;36(8):588–92.
47. Fallah S., Nouroozi V., Seifi M. et al. Influence of oral contraceptive pills on homocysteine and nitric oxide levels: As risk factors for cardiovascular disease. *J Clin Lab Anal* 2012;26(2):120–3.
48. Christodoulakos G., Panoulis C., Rizos D. et al. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39(2):161–7.
49. Mascarenhas-Melo F., Marado D., Palavra F. et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:61.
50. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. О тяжести течения женской подагры. *Тер архив* 2005;(5):58–62.
51. Соловьева А.О., Балкаров М.И., Сметник В.П. и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии. *Клин мед* 2005;83(5):42–5.
52. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? *Рос кардиол журн* 2001;(1):29–34.
53. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2005;4(16):13–9.
54. Пустотина З.М., Ларева Н.В., Жигжитова Е.Б. и др. Вегетативный дисбаланс и изменения микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой. *Проблемы женского здоровья* 2012;7(4):28–34.
55. Bertoia M.L., Allison M.A., Manson J.E. et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2674–82.
56. Bobbert P., Stellbaum C., Steffens D. et al. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(8):723–8.
57. Singla A., Bliden K.P., Jeong Y.H. et al. Platelet reactivity and thrombogenicity in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(1):57–63.
58. Sowers M.R., Matthews K.A., Jannausch M. et al. Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):5942–8.
59. Gustafsson J.A. Estrogen receptor – a multifaceted player. *Climacteric* 2002;5(Suppl 1):4.
60. Whiteman M.K., Staropoli C.A., Langenberg P.W. et al. Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):264–72.
61. Figueroa A., Arjmandi B.H., Wong A. et al. Effects of hypocaloric diet, low-intensity resistance exercise with slow movement, or both on aortic hemodynamics and muscle mass in obese postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(9):967–72.
62. Gudmundsdottir S.L., Flanders W.D., Augustad L.B. Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: The Nord-Trøndelag health study. *Climacteric* 2013;16(4):438–46.
63. Montalcini T., Terracciano R., Romeo S. et al. Postmenopausal women with carotid atherosclerosis: Potential role of the serum calcium levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(11):1141–6.