

лял 10%. У животных, получавших тестостерона пропионат, в отсутствие подкрепления током не отмечено правильных ответов, что свидетельствует о полной амнезии условной реакции, а также о нарушении процессов формирования энграммы долговременной памяти и закрепления полученной информации (рис. 2).

Положительное влияние эстрадиола дипропионата на выработку УРАИ (табл. 2), по-видимому, связано с его влиянием на поведенческие реакции животного, так как в тесте "открытое поле" у этих крыс были выявлены повышение двигательной активности и снижение груминговых реакций, что обуславливало достоверное увеличение исследовательского поведения. Введение тестостерона, напротив, существенно не меняло характер поведения животных, что указывает на отсутствие корреляции между негативным действием повышенного уровня тестостерона на активное обучение и его влиянием на поведенческие реакции.

Результаты настоящего исследования совпадают с данными М. Singh и соавт. [5], показавшими, что экзогенное введение 17 $\beta$ -эстрадиола ускоряет процесс выработки навыка активного избегания по сравнению с интактными животными. К настоящему времени в литературе имеются сведения, свидетельствующие о наличии связи между повышенным уровнем тестостерона и нарушением процессов обучения и памяти [4, 6]. Полагают, что влияние половых гормонов на высшие функции мозга обусловлено их модулирующим воздействием на функциональное состояние ЦНС [7].

На основании полученных данных можно говорить о том, что повышение уровня половых гормонов оказывает противоположное влияние на процессы активного и пассивного обучения, а также на характер поведения у крыс обоего пола.

## Выводы

1. Системное введение гормонов половых желез (тестостерона пропионата и эстрадиола дипропионата) не влияет на приобретение и сохранение навыка пассивного избегания.

2. Повышение уровня тестостерона в организме крыс-самцов приводит к нарушению выработ-

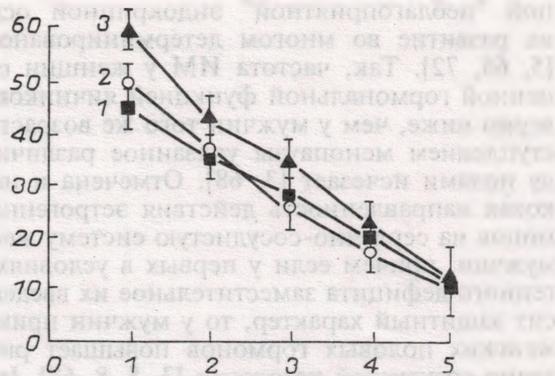


Рис. 2. Влияние половых гормонов при их системном введении на динамику сохранения УРАИ у крыс обоего пола.

1 — контроль (самцы); 2 — контроль (самки); 3 — эстрадиола дипропионат (0,1 мг/кг). У животных, получавших тестостерона пропионат, наблюдалась амнезия условной реакции.

ки и последующего воспроизведения навыка активного избегания и не меняет общий характер поведения животного.

3. Повышение уровня эстрогенов в организме крыс-самок ускоряет процесс обучения навыку активного избегания, а также повышает поведенческую активность животного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
2. Петров Е. С., Лазаренко Н. С., Кунцевич С. В. // Журн. высш. нервн. деят. — 1982. — Т. 32, № 2. — С. 347—351.
3. Bohus B. // Psychoneuroendocrinology. — 1997. — Vol. 22, Suppl. 2. — P. 137.
4. Rivas-Arancibia S., Vazquez-Pereyra F. // Life Sci. — 1994. — Vol. 54, N 21. — P. 363.
5. Singh M., Meyer E. M., Millard W. J., Simpkins J. W. // Brain Res. — 1994. — Vol. 644, N 2. — P. 305—312.
6. Vazquez-Pereyra F., Rivas-Arancibia S., Loaeza-Del Castillo A., Schneider-Rivas S. // Life Sci. — 1995. — Vol. 56, N 14. — P. 255—260.
7. Wilson M. A., Kososki L. K. // International Society of Psychoneuroendocrinology. Congress, 27-th: Abstracts. — 1996. — P. 104.

Поступила 16.01.98

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.127-005.8-092:612.018:577.175.64(048.8)

А. Н. Караченцев, Г. Я. Шварц, В. Г. Кукес

### ЭСТРОГЕНЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней (зав. — член-корр. РАМН В. Г. Кукес) 2-го лечебного факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

#### Эпидемиология инфаркта миокарда (ИМ) у женщин и мужчин

В последние годы все большее внимание специалистов привлекают проблемы связи между сердечно-сосудистой патологией и состоянием

эндокринной системы организма, в частности функционированием половых желез. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания, включая ИМ, достаточно часто могут формироваться на определен-

ной "неблагоприятной" эндокринной основе, а их развитие во многом детерминировано полом [5, 68, 72]. Так, частота ИМ у женщин с сохраненной гормональной функцией яичников достоверно ниже, чем у мужчин того же возраста; с наступлением менопаузы указанное различие между полами исчезает [3, 68]. Отмечена и неодинаковая направленность действия эстрогенных гормонов на сердечно-сосудистую систему женщин и мужчин, причем если у первых в условиях эстрогенного дефицита заместительное их введение носит защитный характер, то у мужчин применение женских половых гормонов повышает риск сердечно-сосудистой патологии [3, 5, 8, 68]. In vitro и in vivo значимые коронародилататорные реакции и модулирующее влияние в отношении парадоксальных коронарораспастических эффектов атеросклеротически измененных сосудов сердца наблюдались при введении 17 $\beta$ -эстрадиола только женщинам в постменопаузе, но не мужчинам [22, 51].

О наличии зависимости между уровнем женских половых гормонов и состоянием сердечно-сосудистой системы свидетельствуют нарушения в ее деятельности, развивающиеся у женщин в климактерическом периоде. Они выражаются не только в развитии атеросклероза, особенно в коронарных артериях и аорте, но и в возникновении расстройств метаболизма в сердечной мышце, нарушения регуляции функционирования системы кровообращения в целом, артериальной гипертензии (АГ), региональной ишемии и др. [2, 3, 9, 10, 68].

Ведущим фактором риска ИМ в постменопаузе является возникающее в условиях эндогенного дефицита эстрогенов нарушение липидного обмена и как следствие развитие атеросклеротического процесса. У женщин в постменопаузальном периоде наблюдается нарастающее изменение липидного обмена в "атерогенном" направлении со снижением уровня липопротеинов высокой плотности при параллельном повышении уровня липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности, увеличении содержания холестерина в плазме [2, 3, 9, 68]. Считается доказанным, что у женщин в постменопаузе профилактическое действие эстрогенных препаратов в отношении ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ может быть объяснено в значительной степени именно их положительным влиянием на липидный профиль крови [2, 3, 9, 10, 68, 76, 83].

Наряду с атеросклерозом фактором риска развития ИМ является стенокардия, которая до менопаузы встречается у женщин значительно реже, чем у мужчин [5]. В постменопаузе наблюдается усугубление клинического течения стенокардии, особенно малоэффективна фармакотерапия антиангинальными средствами и прогностически неблагоприятен ее исход при нарастании дислипидемии и коронарорасклероза.

Отмечено, что и АГ реже выявляется у женщин репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами того же возраста; в возрастной группе старше 50 лет по частоте АГ женщины начинают опережать мужчин [5]. Повышение артериального давления у женщин, как правило, совпадающее с менопаузой, указывает на этиопатогенетическую связь развития АГ с климаксом и сопутствующим ему снижением уровня эстрогенов. Обнаружено, что по сравнению с мужчинами того же возраста

у женщин в постменопаузе, страдающих АГ, чаще развивается ИБС (и особенно ИМ) [5].

### Эндогенные эстрогены при ИМ у женщин и мужчин

Относительно низкая по сравнению с мужчинами аналогичного возраста распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, стенокардия, ИМ, инсульты и др.), случаев инвалидизации и смертности от них у женщин до менопаузы связана прежде всего с действием вырабатываемых в их организме половых гормонов, в первую очередь эстрогенов, уровень которых в климактерический период значительно снижается; хотя важным следует считать не столько абсолютное снижение уровня эндогенных эстрогенов, сколько изменение (уменьшение) соотношения эстрогены/андрогены. Имеются данные о более раннем по сравнению со среднестатистическим возрастом наступлении менопаузы у женщин, страдающих ИБС и перенесших ИМ [5]. Косвенно о защитной роли эстрогенов в репродуктивном возрасте у женщин свидетельствует увеличение в 9—10 раз случаев ИМ даже у относительно молодых женщин при удалении у них матки и обоих яичников и уменьшение смертности от сердечно-сосудистых расстройств на 30—50% при введении эстрогенов женщинам в постменопаузе [5, 72].

В некоторых работах отрицается четкая зависимость причинной или защитной роли эндогенных эстрогенов (эстрон, эстрадиол) или андрогенов от сердечно-сосудистой патологии (ИМ) у женщин в постменопаузе; так, в ходе 19-летнего проспективного анализа не обнаружено убедительных изменений концентрации эндогенных половых гормонов у женщин, находящихся в постменопаузе, как не имевших, так и имевших ИБС, включая случаи смертельных исходов [12]. Кроме того, описано возрастание концентрации эстрогенов в плазме при ИМ у ряда женщин в постменопаузе [71], что может свидетельствовать об отсутствии четкой грани между адаптивным и патологическим ростом уровня эндогенных эстрогенов.

У мужчин, особенно среднего возраста, повышение уровня эстрогенов в крови (гиперэстрогемия) чаще всего оценивается клиницистами как фактор, прогностически неблагоприятный в отношении развития ИМ [8, 16], хотя нельзя утверждать, что именно высокий уровень эстрогенов является первичным фактором его риска. О негативном влиянии эстрогенов на сердечно-сосудистую заболеваемость у мужчин свидетельствуют и данные о росте смертности от острых форм ИБС, включая ИМ, при лечении препаратами эстрогенных гормонов рака предстательной железы [5, 44]. Высказывается мнение о необходимости снижения уровня эстрогенов в крови с целью профилактики коронарной болезни сердца и ИМ у мужчин [44].

Повышение уровня эндогенных эстрогенов (эстрадиол!) обнаружено у мужчин с ИБС, особенно предрасположенных к ИМ либо уже перенесших ИМ [27, 52, 55]. У мужчин с острым ИМ и нестабильной стенокардией выявлено значительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови; кроме того, при ИМ отмечена положительная корреляция между содержанием креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, с одной

стороны, и уровнем эстрадиола в сыворотке крови — с другой [16]. Отмечается, что гиперэстрогемия (эстрадиол!) при ИМ у мужчин сопровождается заметным снижением концентрации тестостерона [55], причем ассоциация одновременного значительного дисбаланса эндогенных половых гормонов (гипотестостеронемия и гиперэстрогемия — рост уровня эстрадиола) с возникновением ИМ была значительно выражена у более молодых мужчин [69].

По другим данным, при остром ИМ у мужчин имеет место повышение концентрации эстрогена в плазме крови; особенно высокое содержание плазменного эстрогена отмечено у лиц, умерших от ИМ [42]. Рост показателя эндогенного эстрогена в острую фазу ИМ коррелировал с повышением секреции адренокортикотропного гормона, катехоламинов и уровнем сердечных (маркерных) энзимов в плазме крови; высказывается мнение о том, что гиперэстрогемия может отражать стресс-индуцируемое увеличение адренокортикальной активности адренокортикотропного гормона [42]. В отличие от эстрогена концентрация эстрадиола в плазме после острого ИМ уменьшалась в ходе 3-дневного наблюдения; через 3 мес после развития ИМ средний уровень плазменного эстрадиола, но не эстрогена, повышался [42].

Следует отметить и другие исследования, отвергающие повышение уровня эндогенных эстрогенов при ИМ у мужчин. Не выявлено изменений в содержании эстрадиола и соотношения эстрадиол/тестостерон в крови у мужчин как при ИМ [45], так и через несколько лет после перенесенного ИМ [49].

Таким образом, основываясь на современных данных литературы, нельзя однозначно сделать вывод о том, что снижение уровня эндогенных эстрогенов у женщин и его увеличение у мужчин неизбежно повышает риск острой сердечно-сосудистой заболеваемости, включая ИМ. Однако не вызывает сомнения необходимость в каждом конкретном случае решать вопрос о целесообразности коррекции уровня эндогенных эстрогенов у пациентов, уже имеющих ИБС и угрожаемых в отношении развития ИМ. Вместе с тем гормональное действие эстрогенов проявляется в значительно меньших дозах, чем сердечно-сосудистое, и может существенно ограничивать длительное (курсовое) их использование в кардиологической практике.

#### **Влияние эстрогенов на ИМ в эксперименте**

Эстрогены при хроническом и остром введении уменьшают размеры некротической области экспериментального ИМ у лабораторных животных: самок и самцов кроликов [33], самок и самцов крыс [6, 7], кошек [25].

В эксперименте на анестезированных котах показано протекторное действие  $17\beta$ -эстрадиола (внутривенно, 1 мкг/кг болюсно + 1 мкг/кг длительная инфузия) при ишемических — реперфузионных повреждениях миокарда, причем для малоактивного изомера  $17\alpha$ -эстрадиола такой эффект не установлен [25].  $17\beta$ -Эстрадиол уменьшал активность миелопероксидазы и в ишемической, и в некротической областях миокарда, а также снижал аккумуляцию нейтрофилов в сердечной ткани и эндотелии коронарных артерий

при ишемии — реперфузии сердца [25]. Обсуждается вовлечение в протекторное влияние эстрадиола при коронарных ишемических — реперфузионных повреждениях системы миокардиального глутатиона [77]. В экспериментах на кастрированных крысах обоего пола доказана способность эстрогенов (эстрадиол бензоат, 7 мкг/100 г массы внутривентриально в течение 16 нед) повышать аноксическую толерантность миокарда [46].

У крыс обоего пола предварительное однократное введение  $17\beta$ -эстрадиола (внутрибрюшинно, 10 мг/кг) за 1 и 8 ч до перевязки левой коронарной артерии уменьшало размеры зон некроза и ишемии экспериментального ИМ, причем у крыс-самок по сравнению с крысами-самцами отмечено более выраженное ограничение эстрогеном зоны некроза [6]. При использовании аналогичной методики обнаружено, что при экспериментальном ИМ в сопоставимых дозах природные эстрогены ( $17\beta$ -эстрадиол, эстриол, эстрон) в большей степени, чем синтетические эстрогены (нистранол, этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол), уменьшали размеры зоны ишемии, хотя различия в изменении размеров зоны некроза были менее очевидны [7]. Наибольшей эффективностью среди исследовавшихся эстрогенов в ограничении размеров экспериментального ИМ обладал нистранол (синтетический нитроэстроген, способный генерировать биологически активную NO-группу): об активности нистранола свидетельствовало наибольшее снижение под его влиянием отношения зоны некроза к зоне ишемии. Результаты экспериментов позволили высказать предположение о том, что препараты эстрогенов могут найти применение главным образом у женщин в ишемическую фазу ИБС (стенокардия, ИМ), а использование антиишемических и антинекротических свойств нитроэстрогенов может иметь практическое значение лишь при профилактическом введении, когда кардиопротекторное действие гормона обуславливается и эстрогенной группировкой, и отщепившейся NO-группой [7].

В экспериментах на анестезированных собаках установлена способность эстрогенов (внутривенно, болюсно, 100 мкг, конъюгированные эстрогены) подавлять желудочковые аритмии как в ходе острой ишемии (перевязка обеих коронарных артерий), так и в ранний реперфузионный период, причем при реперфузии наряду с антиаритмогенным действием эстрогенов наблюдалось значительное повышение коронарного кровотока по сравнению с контрольной группой животных, не получавших гормон [47].

#### **Применение эстрогенов при ИМ в клинике**

В литературе отсутствуют данные об использовании эстрогенов у женщин в острый и подострый периоды ИМ. Случаи же их применения носят главным образом профилактический (первичная и вторичная профилактика) характер с целью предупреждения развития и прогрессирования факторов риска ИМ — атеросклероза, ИБС, АГ, а также профилактики повторного ИМ [2, 3, 9, 38, 66, 68, 76, 85].

В подтверждение данных, полученных в эксперименте, в условиях клиники установлено, что эстрогены благодаря комплексному воздействию на сердечно-сосудистую систему устраняют явления

ишемии миокарда, причем их прямое коронаролитическое и антиишемическое (антиангинальное) действие носит прежде всего эндотелийзависимый и кальцийзависимый характер [2, 4, 8, 10, 73, 80]. У женщин в постменопаузе с подтвержденной коронарной болезнью сердца была инструментально (ЭКГ, количественная коронарная ангиография или доплерография) доказана способность  $17\beta$ -эстрадиола при сублингвальном приеме расширять коронарные артерии и повышать коронарный кровоток [15, 64, 65, 80]. При внутривенном или внутрикоронарном введении женщинам в менопаузе этот и другие эстрогены (этинилэстрадиол, конъюгированные эстрогены) также оказывали коронаролитическое действие, устраняя в том числе и провоцируемые спастические реакции коронарных артерий [2, 3, 30, 61—63]. Отмечено, что антиангинальная активность эстрогенов носит четкую зависимость от их концентрации в крови, причем необходимая терапевтическая величина эстрогенемии в этом случае значительно превышает таковую при лечении эстрогенами эндокринной (несердечно-сосудистой) патологии.

В последнее время опубликованы результаты многолетних исследований (эпидемиологических, а также клинических многоцентровых, рандомизированных), проводившихся на больших популяциях женщин, свидетельствующие о том, что заместительная гормонотерапия эстрогенами в постменопаузе оказывает отчетливое позитивное влияние на состояние миокарда и коронарное кровообращение, снижает риск развития тяжелых форм ИБС и смерти от нее, уменьшает частоту ИМ на 30—50%, достоверно улучшая прогноз жизни больных ИБС в период климакса [2, 3, 9, 13, 30, 32, 37, 50, 54, 66, 68, 83]. Использование эстрогенов в постменопаузе уменьшало как риск ИМ у здоровых женщин, так и риск повторного ИМ [26, 85]. Даже у женщин в постменопаузе, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, заместительная терапия эстрогенами достоверно снижала риск развития ИМ и частоту повторных ИМ, удлиняла продолжительность жизни и уменьшала смертность от ИБС и ИМ [11, 30, 53, 75]. Несомненный интерес представляет обнаруженная зависимость эффективности заместительной терапии эстрогенами от состояния здоровья женщин: так, более четкое предупреждающее влияние в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и возникновения ИМ эстрогены оказывали при применении у женщин, имеющих в анамнезе ИБС, чем у здоровых [3, 74].

Общепризнанным является положение об использовании для гормонотерапии в постменопаузе лишь натуральных (природных) эстрогенов: эстрадиола, эстрогена, эстриола; а у женщин с сохраненной маткой наряду с эстрогенами обязательно циклическое добавление в течение последних 10—14 дней каждого месяца низких доз гестагенов (прогестагенов, прогестинов) для устранения потенциально неблагоприятного (проонкогенного) действия эстрогенов на эндометрий [2, 3, 9, 10, 68]. При анализе риска развития острых исходов коронарной болезни сердца (ИМ, смерть) у женщин в постменопаузе в ходе многолетних наблюдений обнаружено, что добавление прогестина к эстрогену не нивелирует кардиопротекторной ак-

тивности последнего, а уменьшение частоты ИМ одинаково как в группах получавших "неуровновешенную" (без добавления прогестинов) заместительную терапию эстрогенами, так и в группах применявших эстроген-гестагенную комбинацию [26, 32, 54]. При этом использование эстрогена с прогестином у женщин в постменопаузе более заметно снижает риск ИМ и смерти от коронарной болезни по сравнению с женщинами, использовавшими только эстроген или вообще не использовавшими препараты заместительной гормонотерапии [32]. Однако обсуждается и способность самих прогестинов повышать риск развития коронарной болезни сердца и ИМ благодаря негативному влиянию на липидный спектр плазмы крови и сократительную активность коронарных артерий [2—4, 24, 56].

В литературе имеются сообщения о наличии кардиопротекторной активности не только у эстрогенных гормонов, но и у антиэстрогенов. Так, при лечении рака молочной железы тамоксифеном (агонист эстрогенных рецепторов, конкурирующий за связь с ним с эстрогенами) отмечено значительное уменьшение количества случаев ИМ, что рассматривают как проявление прежде всего мембранотропного антиоксидантного действия данного антигормона [84], предотвращающего изменение липидного профиля крови в проатерогенном направлении [2, 84]. Высказывается мнение о том, что профилактическое применение тамоксифена для предотвращения рака молочной железы может дополнительно обеспечивать длительное благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему [84].

#### **Возможные механизмы защитного действия эстрогенов при ИМ**

Основываясь прежде всего на уже опубликованных обзорных данных, посвященных анализу протекторной сердечно-сосудистой активности эстрогенов и их синтетических аналогов [2—4, 8, 10, 25, 38, 66, 68], можно выделить основные механизмы защитных (главным образом профилактических) эффектов эстрогенов, которые, по современным представлениям, позволяют объяснить их эффективность при ИМ (см. таблицу).

Применение эстрогенов (заместительная гормонотерапия) у женщин в постменопаузе также способствует снижению уровня фибриногена, повышению фибринолитической активности крови и ингибированию агрегации тромбоцитов [1, 2, 29, 66, 68, 73], что может расцениваться как позитивная активность эстрогенных гормонов с целью первичной и вторичной профилактики ИМ и его тромбоэмболических осложнений.

Значимыми компонентами в объяснении эффективности эстрогенотерапии при ИБС и ИМ могут стать и выявленные в экспериментах многочисленные данные о кардиопротекторной активности эстрогенов: антиаритмическое действие за счет повышения электрической гомогенности миокарда; способность стабилизировать лизосомальные мембраны миокардиоцитов, угнетать процессы пероксидации в ткани миокарда; уменьшение  $Ca^{2+}$ -аккумулирующей способности митохондрий сердца и др. [8].

## Механизмы защитных эффектов эстрогенов

Направленность действия	Эффект	Источник
Сосудистая стенка	Вазодилатация (коронародилатация)	[14, 17, 19, 20, 35, 40, 51, 57–59, 63–65, 73, 82]
Активность простагландинов	Повышение продукции PGI <sub>2</sub> (простациклина)	[28, 43, 48, 60]
	Ингибирование повышения тонуса коронарных артерий (коронароспазма) на: PGF <sub>2α</sub> аналог тромбксана A <sub>2</sub> U 246619	[20, 40, 41, 51, 79] [17, 34, 35]
NO-образование	Повышение образования NO	[14, 20, 23, 28, 30, 31, 36, 39, 67, 70, 78, 79, 81]
Биологически активные вещества	Ингибирование повышения тонуса коронарных артерий (коронароспазма) на:	
	ацетилхолин	[21, 61, 62, 82]
	фенилэфрин	[79]
	эргонин	[59]
	вазопрессин	[58, 59]
	эндотелин-1	[41]
Циклические нуклеотиды	Повышение содержания одновременно цАМФ и цГМФ	[51, 63]
Ионные каналы	Снижение входа ионов Ca <sup>2+</sup> в коронармиоциты и кардиомиоциты по кальциевым каналам	[19, 28, 34, 35, 40, 41, 57, 59, 73, 86]
Липидный обмен	Антиоксидантное действие, снижение образования холестерина, атерогенных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, повышение образования антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, ингибирование атеросклероза (коронаросклероза и др.)	[18, 50, 76]

## Заключение

Отмечая актуальность дальнейшего анализа и определения целесообразности включения эстрогенов в комплексную фармакотерапию ИМ, прежде всего у женщин с дефицитом эстрогенов, следует подчеркнуть наличие многих объективных и субъективных препятствий для положительного решения этой проблемы. Все еще сохраняются предубеждение и явно преувеличенный страх против гормонотерапии как у врачей-терапевтов (кардиологов), так и у больных; препараты натуральных эстрогенов, применяемые для заместительной гормонотерапии часто неверно ассоциируются с синтетическими эстрогенами, используемыми (причем в более высоких дозах) с контрацептивной целью. Более убедительны в настоящий момент данные об эффективности заместительной эстрогенотерапии как способа, дополняющего медикаментозную профилактику ИМ у женщин в постменопаузе с атеросклерозом и ИБС. Оптимизация комбинированной фармакотерапии ИБС и ИМ в постменопаузальный период предусматривает изучение вопросов взаимодействия эстрогенных препаратов с сердечно-сосудистыми средствами: антиангинальными, противоиатеросклеротическими, вазодилататорами, антикоагулянтами и др.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О. В., Бреусенко В. Г., Ваулин Н. А. и др. // Кардиология. — 1996. — № 11. — С. 17–24.
2. Грацианский Н. А. // Там же. — № 6. — С. 4–18.
3. Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. —

4. Караченцев А. Н., Сергеев П. В. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 2. — С. 45–53.
5. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М., 1989.
6. Мамбетова А. Ж., Матюшин А. И., Шимановский Н. Л., Караченцев А. Н. // Экспер. и клин. фармакол. — 1996. — № 2. — С. 15–16.
7. Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Исаева С. А., Мамбетова А. Ж. // Там же. — 1997. — № 4. — С. 25–28.
8. Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Матюшин А. И. // Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 75–78.
9. Сметник В. П. Климактерические расстройства и принципы заместительной терапии. — М., 1996.
10. Шварц Г. Я. // Экспер. и клин. фармакол. — 1996. — № 6. — С. 62–69.
11. Abu-Halawa S., Stokes M. J., Lynn P. et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 90, N 4, Pt 2. — P. I-22. (abstr. 106).
12. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D. // Brit. med. J. — 1995. — Vol. 311, N 7014. — P. 1193–1196.
13. Barrett-Connor E. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 227–234.
14. Bell D. R., Rensterger H. J., Koritnik D. R., Koshy A. // Amer. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268, N 1. — Pt 2. — P. H377–H383.
15. Benzer W., Schurz A. R., Drexel H. // Eur. Heart J. — 1995. — Vol. 16. — P. 387.
16. Cengiz K., Alvir M., Dindar U. // Mater. Med. Pol. — 1991. — Vol. 23, N 3. — P. 195–198.
17. Chester A. H., Jiang C., Borland J. A. et al. // Coron. Artery Dis. — 1995. — Vol. 6, N 5. — P. 417–422.
18. Chow M. S. // J. clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 35, N 9. — Suppl. — P. 11S–17S.
19. Collins P., Rosano G. M. C., Jiang C. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341, N 8855. — P. 1264–1265.
20. Collins P., Shay J., Jiang C., Moss J. // Circulation. — 1994. — Vol. 90, N 4. — P. 1964–1968.
21. Collins P., Rosano G. M. C., Adamopoulos S. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — Spec. issue. — P. 7A.
22. Collins P., Rosano G. M. C., Sarrel Ph. M. et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 92, N 1. — P. 5–8.
23. Collins P. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 217–226.

24. *de Cecco L.* // Human. Reproduction Abstract. 2-nd Jt. Meeting ESHRE and ESCO. — 1990. — Suppl. — P. 83–84.
25. *Delyani A. D., Murohara T., Nossuli T. O., Lefer A. M.* // J. mol. Cell. Cardiol. — 1996. — Vol. 28, N 5. — P. 1001–1008.
26. *Falkeborn M., Persson I., Adami H. O.* et al. // Brit. J. Obstetr. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99, N 10. — P. 821–828.
27. *Farhat M. Y., Ramwell P. W.* // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1992. — Vol. 261, N 2. — P. 686–691.
28. *Farhat M. Y., Lavigne M. C., Ramwell P. W.* // FASEB J. — 1996. — Vol. 10, N 5. — P. 615–624.
29. *Gebara O. C. E., Mittleman M. A., Sutherland P.* et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 7. — P. 1952–1958.
30. *Gilligan D. M., Badar D. M., Panza J. A.* et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 90, N 2. — P. 786–791.
31. *Gorodeski G. I., Utian W. H., Levy M. N.* // Annual Meeting of the North American Menopause Society: Abstracts. — Washington, 1994.
32. *Grodstein F., Stampfer M. J., Manson J. E.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, N 7. — P. 453–461.
33. *Hale S. L., Kloner R. A.* // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 25. — P. 189A.
34. *Han S.-Z., Ouchi Y., Akishita M., Orimo H.* // Jpn. Circ. J. — 1994. — Vol. 58, N 7. — P. 590 (abstr. P606).
35. *Han S.-Z., Karaki H., Ouchi Y.* et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 10. — P. 2619–2626.
36. *Hayashi T., Fukuto J. M., Ignarro L. J.* et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 11259–11263.
37. *Hernandez A. M., Walker A. M., Jick H.* // Epidemiology. — 1990. — Vol. 1, N 2. — P. 128–133.
38. *Hillard T. C., Bourne T., Crook D., Whitehead M. I.* // Controversies in Hormone Replacement Therapy. Some Questions Answered / Ed. M. I. Whitehead. — Carnforth, New Jersey, 1991. — P. 39–47.
39. *Hishikawa K., Nakaki T., Marumo T.* et al. // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 360. — P. 760–765.
40. *Jiang C., Sarrel Ph. M., Lindsay D. C.* et al. // Brit. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 104, N 4. — P. 1033–1037.
41. *Jiang C., Sarrel Ph. M., Poole-Wilson Ph. A., Collins P.* // Amer. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 1, Pt 2. — P. H271–H275.
42. *Lindholm J., Eldrup E., Winkel P.* // Dan. med. Bull. — 1990. — Vol. 37, N 6. — P. 552–556.
43. *Lobo R. A.* // Obstetr. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 4. — Suppl. — P. 18S–25S.
44. *Luria M. H.* // Int. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 25, N 2. — P. 159–166.
45. *Marques V. P., Sie P., Cambou J. P.* et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 6. — P. 1794–1798.
46. *Martin L. G., Brenner G. M., Jarolim K. L.* et al. // Proc. Soc. exp. Biol. — 1993. — Vol. 202, N 3. — P. 288–294.
47. *McHugh N. A., Cook S. M., Schairer J. L.* et al. // Amer. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268, N 6. — Pt 2. — P. H2569–H2573.
48. *Mendelsohn M. E., Karas R. H.* // Curr. Opin. Cardiol. — 1994. — Vol. 4. — P. 619–626.
49. *Mitchell L. E., Sprecher D. L., Borecki I. B.* et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 89, N 1. — P. 89–93.
50. *Moerman C. J., Witteman J. C. M., Collette H. J. A.* et al. // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 658–666.
51. *Mugge A., Riedel M., Barton M.* et al. // Cardiovasc. Res. — 1993. — Vol. 27, N 11. — P. 1939–1942.
52. *Muti P., Trevisan M.* // Brit. med. J. — 1996. — Vol. 312, N 7033. — P. 777.
53. *O'Keefe J. H., Jr., Kim S. C., Hall R. R.* et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 29, N 1. — P. 1–5.
54. *Persson I.* // Controversies in Hormone Replacement Therapy. Some Questions Answered / Ed. M. I. Whitehead. — Carnforth, New Jersey, 1991. — P. 19–28.
55. *Phillips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y.* // Arterioscler. Tromb. — 1994. — Vol. 14, N 5. — P. 701–706.
56. *Psaty B. M., Heckbert S. R., Atkuns D.* et al. // Arch. intern. Med. — 1994. — Vol. 154, N 12. — P. 1333–1339.
57. *Raddino R., Manca C., Poli E.* et al. // Arch. Int. Pharmacodyn. — 1986. — Vol. 281, N 1. — P. 57–65.
58. *Raddino R., Ferrari A., Pela G.* et al. // Cardiologia. — 1987. — Vol. 32, N 3. — P. 287–291.
59. *Raddino R., Poli E., Pela G., Manca C.* // Pharmacology (Int. J. exp. clin. Pharmacol.) — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 185–190.
60. *Redmond E. M., Cherian M. N., Wetzel R. C.* // Circulation. — 1994. — Vol. 90, N 5. — P. 2519–2524.
61. *Reis S. E., Blumental R. S., Gloth S. T.* et al. // Ibid. — Vol. 90, Suppl. — P. 86.
62. *Reis S. E., Gloth S. T., Blumental R. S.* et al. // Ibid. — Vol. 89, N 1. — P. 52–60.
63. *Riedel M., Mugge A.* // Z. Kardiol. — 1994. — Bd 83, N 10. — S. 768–774.
64. *Riedel M., Mugge A., Lippolt P.* et al. // Ibid. — 1993. — Bd 82, Suppl. 1. — S. 148.
65. *Rosano G. M. C., Sarrel Ph. M., Poole-Wilson Ph. A., Collins P.* // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8864. — P. 133–136.
66. *Rosano G. M. C., Chierchia S. L., Lionardo F.* et al. // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17, N 17. — Suppl. D. — P. 15–19.
67. *Rosselli M., Imthurn B., Macas E.* et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 202. — P. 1543–1552.
68. *Sex Steroids and the Cardiovascular System* / Eds P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schillinger. — Berlin, 1992.
69. *Sewdarsen M., Vythilingum S., Jialal I.* et al. // Atherosclerosis. — 1990. — Vol. 83, N 2–3. — P. 111–117.
70. *Schray-Utz B., Zeiher A. M., Busse R.* // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. I–80.
71. *Spratt D. I., Longcope C., Cox P. M.* et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 6. — P. 1542–1547.
72. *Stampfer M. J., Colditz G. A., Willett W. C.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 756–762.
73. *Stevenson J. C., Crook D., Godland I. F.* et al. // Drugs. — 1994. — Vol. 47, Suppl. 2. — P. 35–41.
74. *Sullivan J. M., Zwaag R. V., Hughes J. P.* et al. // Arch. intern. Med. — 1990. — Vol. 150, N 12. — P. 2557–2562.
75. *Sullivan J. M., El-Zeky F., Zwaag R. V., Ramanathan K. B.* // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — Spec. issue. — P. 7A.
76. *Sullivan J. M.* // Amer. J. Med. — 1996. — Vol. 101, N 4A. — P. 56S–60S.
77. *Suyderhoud J. P., Myers A. K., Farhat M. Y.* et al. // World Congress on Heart Failure — Mechanisms and Management, 5-th: Abstracts. — Washington, 1997.
78. *Van Buren G. A., Yang D., Clark K. E.* // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1992. — Vol. 167, N 3. — P. 828–233.
79. *Vargas R., Thomas G., Wroblewska B., Ramwell P. W.* // Adv. Prostagl. Tromb. Leuk. — 1989. — Vol. 19. — P. 277–280.
80. *Versi E., Collins P., Stevenson J. C.* et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8875. — P. 871–872.
81. *Weiner C. P., Lizasoain I., Baylis S. A.* et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91, N 11. — P. 5212–5216.
82. *Williams J. K., Adams M. R., Herrington D. M., Clarkson Th. B.* // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20, N 2. — P. 452–457.
83. *Williams J. K.* // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8864. — P. 128.
84. *Wiseman H.* // TiPS. — 1994. — Vol. 15, N 3. — P. 83–89.
85. *Wren B. G.* // Med. J. Aust. — 1992. — Vol. 156, N 3. — P. 204–208.
86. *Zhang A., Altura B. T., Altura B. M.* // Brit. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 105, N 2. — P. 305–310.

Поступила 30.01.98

**ВНИМАНИЮ  
АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ**

Редакция журнала сообщает об изменении адреса:

**101000, Москва,  
Петроверигский переулок, 6/8  
Издательство "Медицина"**

тел. для справок (временно) **921-18-14** (проезд метро до станции "Китай-город")