

УДК 618.173-085.357:612.43:612.176-024.23

І.В. Сокол, Д.О. Говсьєєв

## Роль ендокринних факторів та маркерів клітинного стресу у прогнозуванні ефективності лікування клімактеричного синдрому в період перименопаузи

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 17-21; doi 10.15574/HW.2022.162.17

**For citation:** Sokol IV, Govsieiev DO. (2022). The role of endocrine factors and markers of cellular stress in predicting the effectiveness of the treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 17-21; doi 10.15574/HW.2022.162.17.

Жінки клімактеричного віку становлять 10% популяції Землі, і наразі проблема патологічного клімактерію залишається актуальною. Причиною розвитку клімактерію вважається дефіцит естрогенів, тому використання замісної терапії є патогенетично обґрунтованим методом. Не виключено, що імунна система також відіграє певну роль у формуванні клінічної картини. Існує певний зв'язок між рівнем естрогенів та маркерами внутрішньоклітинного стресу. Вивчення рівня білків теплового шоку як доведених факторів клітинного стресу разом з ендокринними факторами може стати надійним маркером для прогнозу, перебігу і компенсації порушень нервово-вегетативного стану жінки в цей період життя.

**Мета** — вивчити роль рівнів антимюлерового, фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку (Hsp60) та його бактеріального гомолога (Groel) у прогнозуванні, діагностиці та лікуванні психопатологічних проявів у жінок у період перименопаузи.

**Матеріали та методи.** Обстежено 158 пацієнок із клімактеричним синдромом у перименопаузі в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року. Пацієнок поділено на дві групи. До 1-ї (основної) групи увійшло 80 пацієнок, які погодилися отримувати лікування за стандартною схемою (комбіноване лікування в циклічному режимі (естрогени + гестагени), а до 2-ї (порівняльної) групи увійшло 78 жінок, які відмовилися від запропонованого лікування.

**Результати.** Виявлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,12 (95% ДІ: 0,06–0,26) порівняно з контрольною групою. Встановлено, що при вищому рівні антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ 0,984–0,996) виявлено нижчий ( $p=0,001$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування. При вищому індексі маси тіла (ІМТ) жінки зростає ризик недосягнення високого ефекту лікування ( $p < 0,001$ ), ВШ=1,19 (95% ДІ: 1,10–1,30) на кожен 1 кг/м<sup>2</sup>. При стандартизації за ІМТ інтегральним показником психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та рівнем антимюлерового гормону виявлено зниження ( $p=0,039$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,16 (95% ДІ: 0,07–0,39) порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** Встановлено, що найінформативнішим показником для прогнозування ефективності лікування жінок із психопатологічними проявами є антимюлеровий гормон. Отримані дані також свідчать, що визначення рівня антитіл до GroEl корелює з успішністю лікування жінок із психопатологічними проявами клімактеричного синдрому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** клімактерія, перименопаузальний період, клімактеричний синдром, замісна гормональна терапія, HSP60, GroEl.

### The role of endocrine factors and markers of cellular stress in predicting the effectiveness of the treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause

I.V. Sokol, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Women of menopausal age make up 10% of the world's population, and the problem of pathological menopause remains relevant today. Estrogen deficiency is considered to be the cause of menopause, so the use of replacement therapy is a pathogenetically sound method. It is possible that the immune system also plays a role in shaping the clinical picture. There is a certain relationship between estrogen levels and markers of intracellular stress. Studying the level of heat shock proteins as proven factors of cellular stress, along with endocrine factors, can become a reliable marker for the prognosis, course and compensation of disorders of the neurovegetative state of women in this period of life.

**Purpose** — to study the role of antimüllerian, follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating hormones, levels of antibodies (IgG) to human heat shock protein (Hsp60) and its bacterial homologue (Groel) in the prognosis, diagnosis and treatment of psychopathological manifestations in perimenopausal women.

**Materials and methods.** The study examined 158 patients with perimenopausal menopause between October 2019 and March 2022. The patients were divided into two groups. The 1st (main) group included 80 patients who agreed to receive treatment according to the standard regimen (combined treatment in a cyclic regimen (estrogens + gestagens), and the 2nd (comparative) group included 78 women who refused the proposed treatment

**Results.** A decrease ( $p < 0.001$ ) in the risk of not achieving a high treatment effect was found for the main group, OR=0.12 (95% CI: 0.06–0.26) compared with the control group. It was found that a higher level of antibodies to GroEl, OR=0.989 (95% CI: 0.984–0.996), revealed a lower ( $p=0.001$ ) risk of not achieving a high treatment effect. A higher body mass index (BMI) of a woman increases the risk of not achieving a high treatment effect ( $p < 0.001$ ), OR=1.19 (95% CI: 1.10–1.30) for every 1 kg/m<sup>2</sup>. When standardized by BMI, an integral indicator of psychopathological manifestations, taking into account the method of treatment and the level of antimüllerian hormone, a decrease ( $p=0.039$ ) in the risk of failure to achieve a high treatment effect was found for the main group, OR=0.16 (95% CI: 0.07–0.39) compared with the control group.

**Conclusions.** It has been established that the most informative indicator for predicting the effectiveness of treatment of women with psychopathological manifestations is antimüllerian hormone. The data also show that the determination of the level of antibodies to GroEl correlates with the success of treatment of women with psychopathological manifestations of menopausal syndrome.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions mentioned in the paper. Informed consent of women was obtained for the study. No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** menopause, perimenopausal period, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, HSP60, GroEl.

## Вступ

Щороку кількість жінок віком від 50 років значно зростає, а за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серед усієї популяції Землі жінки клімактеричного віку становлять 10%. Клімактерій — це фізіологічний перехідний період, протягом якого в організмі жінки домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функції внаслідок припинення функціонування яєчників. Перименопауза — це стійка відсутність менструацій протягом хоча б 12 місяців після останньої менструації, причиною якої є зниження гормонів яєчників.

З точки зору патогенезу, фолікулярна фаза скорочується і секреція фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів збільшується, а рівень інгібіну В знижується [6]. Деякі автори стверджують, що єдиним маркером діагностики є антимюлерів гормон (АМГ), що показує незростаючі фолікули або «спокійні» фолікули [7,12]. Визначення ФСГ та АМГ в комплексі дає змогу оцінити оваріальний резерв для оптимізації й досягнення ефективної лікувальної тактики [3]. Під дією змін гормонального фону можуть з'являтися симптоми, що мають назву клімактеричний синдром (КС) [2]. Цей симптомокомплекс складається з вазомоторної, психопатологічної, загальнофізичної, урогенітальної та сексуальної дисфункції. Причиною розвитку клімактерію, а отже, і КС вважається дефіцит естрогенів, тому застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) є патогенетично обґрунтованим методом лікування [4].

Однак на перебіг перименопаузи може впливати не тільки ендокринна система. Імовірно, що імунна система також відіграє певну роль у формуванні клінічної картини. У період перименопаузи відбувається зсув автоімунної агресії, і в таких процесах беруть участь маркери клітинного стресу, зокрема, білки теплового шоку людини HSP60 [8]. У HSP60 є бактеріальний гомолог GroEl, який експресується на поверхні мікроорганізмів та інших збудників. Унаслідок цього імунною системою продукуються антитіла до GroEl, що перехресно ре-

агують з HSP60 і потенціюють автоімунну відповідь [1,9]. У літературі описано дослідження, які підтверджують зв'язок між внутрішньоклітинним стресом і впливом естрогенів, саме тому ЗГТ знижує рівень титру антитіл до HSP60 [10]. Отже, вивчення рівня білків теплового шоку як доведених факторів клітинного стресу разом з ендокринними факторами може стати надійним маркером для прогнозу, перебігу і компенсації КС.

**Мета** дослідження — вивчити роль рівнів АМГ, ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормонів (ТТГ), рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку (Hsp60) та його бактеріального гомолога (Groel) у прогнозуванні, діагностиці та лікуванні психопатологічних проявів у жінок у період перименопаузи.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження анамнестичних і клініко-лабораторних даних 158 пацієнток із КС у перименопаузі. Усі обстеження та лікування виконано згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії [2] у період із жовтня 2019 року по березень 2022 року в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Усіх пацієнток поділено на дві групи. До 1-ї (основної) групи залучено 80 пацієнток, які отримували лікування за стандартною схемою — комбіноване лікування в циклічному режимі (естрогени + гестагени), а до 2-ї (порівняльної) групи — 78 жінок, які відмовилися від запропонованого лікування.

Модель дослідження: обстеження гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ). Проведено дослідження рівнів антитіл (IgG) до HSP60 та GroEl за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Критерії залучення до дослідження: жінки, у яких минуло до 2 років після останньої

Таблиця 1

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику  
недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні		Референтний	
	так	-2,11±0,38	<b>&lt;0,001</b>	0,12 (0,06–0,26)
Паритет пологів		0,42±0,25	0,084	–
ІМТ		0,18±0,04	<b>&lt;0,001</b>	1,19 (1,10–1,30)
Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування		0,55±0,12	<b>&lt;0,001</b>	1,73 (1,38–2,18)
ФСГ, на 100 мОд/мл		-0,004±0,009	0,635	–
ЛГ, на 10 мОд/мл		-0,10±0,12	0,371	–
АМГ, на 1 нг/мл		-1,97±0,66	<b>0,003</b>	0,14 (0,04–0,51)
ТТГ, на 1 мМО/л		0,20±0,18	0,274	–
Рівні антитіл (IgG) до HSP60, нг		-0,015±0,027	0,567	–
Рівні антитіл до GroEl, нг		-0,010±0,003	<b>0,001</b>	0,989 (0,984–0,996)

менструації, та віком від 45 до 53 років, у яких з'явилися перші прояви КС, зокрема, психопатологічні прояви (емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги). Психопатологічні прояви оцінено пацієнтками відповідно до опитувальника (NAMS Menopause Health Questionnaire) [13].

Критерії вилучення з дослідження: пацієнтки, які мали в анамнезі екстрагенітальну патологію (захворювання серцево-судинної системи, порушення згортання крові, вірусні гепатити, неврологічні порушення, онкологічні захворювання тощо).

Для аналізу результатів використано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing», Відень, Австрія), обробку результатів здійснено за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

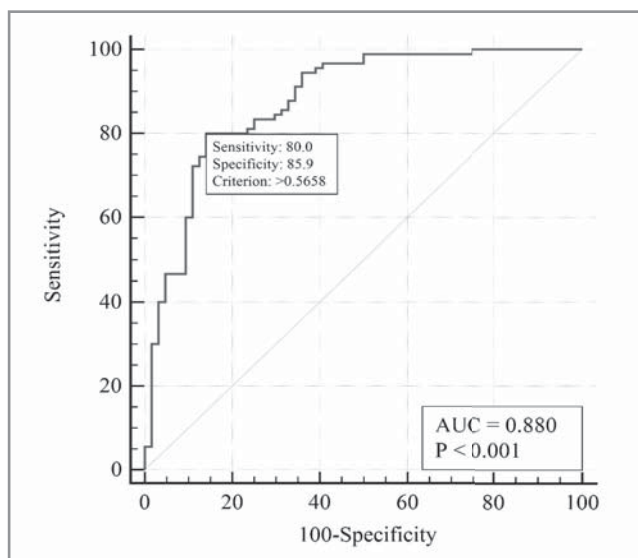
Для аналізу даних усім 158 пацієнткам проведено обстеження гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ), дослідження рівня IgG до HSP60 та GroEl. Середній вік обстежених пацієнток становив в основній групі 50 років, а в контрольній — 50,5 року.

У результаті аналізу досліджено вплив наявності або відсутності лікування на перебіг у жінок психопатологічних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінено за рівнем сумарної оцінки в пацієнток із психопатологічними проявами відповідно до опитувальника (NAMS Menopause Health Questionnaire) [13].

При сумарній оцінці після лікування використано інтегральні показники: за наявності лікування — 1 бал, а в разі відсутності лікування — 0 балів. Так, лікування було високоефективним у 64 пацієнток, а в 90 пацієнток високий ефект лікування вважали не досягнутим.

Для аналізу зв'язку ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії за факторними ознаками. Як факторні ознаки проаналізовано 10 показників: наявність або відсутність лікування, паритет пологів, індекс маси тіла (ІМТ), інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, рівні антитіл (IgG) до HSP60 та рівні антитіл до GroEl. У таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу.

На першому етапі дослідження за результатами проведеного однофакторного аналізу (табл. 1) не виявлено зв'язку ( $p > 0,05$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами між групами за такими ознаками: наявність або відсутність лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, рівні антитіл (IgG) до HSP60. Встановлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,12 (95% ДІ: 0,06–0,26) порівняно з контрольною групою. Виявлено зростання ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок при вищому рівні інтегральних показників психопатологічних проявів з урахуванням лікування, ВШ=1,73 (95% ДІ 1,38–2,18) на кожен пункт прояву. При вищому рівні антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ: 0,984–0,996) відмічено нижчий



**Рис.** Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами

( $p=0,001$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування. У подальшому однофакторному аналізі встановлено, що зі збільшенням ІМТ зростає ризик недосягнення високого ефекту лікування ( $p<0,001$ ),  $ВШ=1,19$  (95% ДІ: 1,10–1,30) на кожен 1 кг/м<sup>2</sup>.

На другому етапі дослідження використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами. Проведено відбір показників значуще пов'язаних із результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення / виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p<0,1$  та порогом виключення  $p>0,2$ ). Виокремлено чотири незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, ІМТ, інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, АМГ.

Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках, є адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис.) –  $AUC=0,88$  (95% ДІ: 0,81–0,92), що свідчить про сильний зв'язок ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами.

У результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 2) виявлено зниження ( $p=0,039$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи,  $ВШ=0,16$  (95% ДІ: 0,07–0,39) порівняно з контрольною групою (при стандартизації за ІМТ, інтегральним показником психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та рівнем АМГ).

Фізіологічні зміни під час перименопаузи пов'язані зі зниженням функції яєчників. Зміни в яєчниках із віком у жінок призводять до компенсаторного підвищення ФСГ, що застосовується як маркер старіння яєчників, однак має непряму кореляцію зі зниженням функції яєчників. Так, в отриманих результатах можна зазначити відсутність впливу рівнів ФСГ на ефект лікування жінок із психопатологічними проявами перименопаузи. Щодо АМГ відомо, що його рівень зменшується протягом репродуктивного періоду життя жінки та безпосередньо відображає фолікулярний резерв яєчників [11]. Однак, якщо на початку лікування рівень АМГ менший, то це сприяє кращим результатам терапії, що можна пов'язати з впливом на вісь «яєчник-гіпофіз-гіпоталамус».

Менопаузальний перехід є важливим для жінки, адже в її організмі відбувається багато змін унаслідок дефіциту естрогену [5]. Наприклад, кісткова та безжирова маса тіла в цей період поступово зменшується, а отже, скорочуються витрати енергії і збільшується жирова тканина. У літературі наведено дослідження, що вивчали, чи відображає ІМТ у жінок у період перименопаузи ефективність лікуван-

Таблиця 2

**Аналіз чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні		Референтний	
	так	-1,83±0,45	<b>&lt;0,001</b>	0,16 (0,07–0,39)
ІМТ		0,11±0,05	<b>0,021</b>	1,12 (1,02–1,24)
Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування		0,49±0,14	<b>&lt;0,001</b>	1,63 (1,25–2,13)
АМГ, на 1 нг/мл		-1,90±0,82	<b>0,020</b>	0,16 (0,07–0,39)



ня ЗГТ. Проте отримані результати різняться в країнах світу внаслідок етнічної приналежності жінок. Однак, за даними проведеного нами дослідження, чим вищий ІМТ жінки, тим менш ефективне лікування.

Перименопаузальний період – це стрес для організму жінки. На перебіг перименопаузи впливає ендокринна система, але імунна регуляція також відіграє опосередковану роль у формуванні клінічної картини. Наша імунна система організму продукує антитіла до GroE1, що перехресно реагують з HSP60, що і потенціює автоімунну відповідь [1]. У дослідженні Agnieszka Rajtar–Ciosek та співавт. визначили позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії на стан ендотеліальної дисфункції [10], а результати роботи Uint та співавт. [14] виявили підвищений рівень антитіл HSP60 пролікованої групи порівняно з непролікованою групою після шестимісячної ЗГТ. Проте в ході проведеного нами дослідження виявлено статистично значущий вплив на ефективність лікування психопатологічних проявів у період

перименопаузи, зокрема бактеріальний гомолог GroE1.

## Висновки

Аналіз гормонального профілю під час перименопаузи є головним у визначенні лікування жінок із клінічними проявами дефіциту естрогенів. Адже для прогнозування ефективності призначеної ЗГТ важливим є саме оцінювання стану ендокринної системи. За отриманими даними, найінформативнішим показником для прогнозування ефективності лікування жінок із психопатологічними проявами є АМГ.

Для оцінювання імунозапальних процесів у період перименопаузи може бути корисним визначення білків теплового шоку людини HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1, оскільки вони є маркерами клітинного стресу. Отримані дані свідчать, що визначення рівня антитіл до GroE1 корелює з успішністю лікування жінок із психопатологічними проявами КС.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Berestoviy V, Mahmood A, Vencivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsiev D. (2021). The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медицинські перспективи*. 26 (1): 54–62. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227733>.
- De Villiers T, Tatarчук T, Avramenko N, Bulavenko O, Gabal V, Burlaka O, Ganzhiy I, Genyk N, Hryshchenko O, Gromova A. (2016). National consensus on management of female patients in menopause. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 27: 8–25. [Де Вільєрс Т, Татарчук Т, Авраменко Н, Булавенко О, Габаль В, Бурлака О, Ганжий І, Генік Н, Грищенко О, Громова А. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 27: 8–25]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>.
- Dillon KE, Gracia CR. (2013). What is normal ovarian reserve? *Seminars in reproductive medicine*. 31 (6): 427–436. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356478>.
- Fait T. (2019). Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in context*: 8. <https://doi.org/10.7573/dic.212551>.
- Gallagher D et al. (1996). How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? *Am J Epidemiol*. 143 (3): 228–239.
- Hall JE. (2015, Sep). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 44 (3): 485–496.
- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. (2011). A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one*. 6 (7): e22024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022024>.
- Makarenko M, Govsiev D, Vorona R, Tsisarenko A, Vasil'tchuk O, Pavlyuk O et al. (2016). Identification and characterization of antibodies against human hsp60 at pregnancy. *Health of woman*. 8 (114): 75–75. [Макаренко МВ, Говсєєв ДА, Ворона РМ, Цісаренко АМ, Васильчук ОЯ, Павлюк ОВ та інш. (2016). Виявлення та характеристика антитіл проти Hsp60 людини у вагітних. *Здоров'я жінчини*. 8 (114): 75–75]. <https://doi.org/10.15574/HW.2016.114.75>.
- Partyka Ł, Hartwich J, Kieć–Wilc B, Polus A, Wybrańska I, Dembińska–Kieć A. (2001). Is atherosclerosis an autoimmune process? *Przegląd Lekarski*. 58 (12): 1067–1070.
- Rajtar–Ciosek A, Kacalska–Janssen O, Zmaczyński A, Wyroba J, Tomczyk R, Wiatr J et al. (2015). Reduction in the level of antibodies against heat shock proteins 60 during different hormonal protocols in postmenopausal women. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 14 (4): 218–222. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.56402>.
- Santoro N. (2017). Using Antimüllerian hormone to predict fertility. *Jama*. 318 (14): 1333–1334. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14954>.
- Sirotkin AV. (2011). Growth factors controlling ovarian functions. *Journal of Cellular Physiology*. 226 (9): 2222–2225.
- The North American Menopause Society. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 24 (7): 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Uint L, Gebara OC, Pinto LB et al. (2003). Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein. *Braz J Med Biol Res*. 36: 491–494.

### Відомості про авторів:

**Сокол Інна Вікторівна** - асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2022 р.; прийнята до друку 13.11.2022 р.