

Е.Е. Слюсарева<sup>1</sup>, И.А. Храмова<sup>1</sup>, И.П. Кольцов<sup>2</sup>, Л.С. Матюшкина<sup>1</sup>

## СОДЕРЖАНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРОТОНИНА ПРИ РАЗНОЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ВЛАГАЛИЩНЫХ МАЗКОВ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ КЛИМАКСОМ

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет,  
690950, пр. Острякова, 2, тел. 8-(423)-227-26-87, г. Владивосток;

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, г. Хабаровск

### Резюме

Проведено исследование содержания секрета норадреналина с серотонина у женщин с разной цитологической картиной влагалищных мазков. Контрольную группу оставили здоровые женщины в возрасте 45-52 лет (средний возраст – 48±3,2 года (1-я группа), группу больных – женщины с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома (КС) этого же возраста: менструирующие (2-я группа) и не менструирующие менее 1 года (3-я группа). Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны определялись хемолуминесцентным методом, норадреналин и серотонин – методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для приготовления влагалищных мазков использовалась технология жидкостной цитологии, для фиксации и окраски мазков – автоматическое устройство с запрограммированным режимом. Наблюдаемая кольпоцитологическая картина у всех женщин представлена мазками смешанного, промежуточного и пролиферативного типов. Но у менструирующих женщин с КС тип влагалищного мазка имел четкую зависимость от соотношения ЛГ/ФСГ.

У менструирующих женщин с КС при пролиферативном типе влагалищного мазка и соотношении ЛГ/ФСГ<0,5 выявлено значительное усиление секреции норадреналина. У женщин со смешанным и пролиферативным типом влагалищных мазков при соотношении ЛГ/ФСГ 0,5-2,0 отмечено повышение секреции серотонина. Отношение показателей содержания норадреналина и серотонина повышено у не менструирующих и менструирующих женщин с КС при всех типах влагалищных мазков при ЛГ/ФСГ<0,5.

Учитывая определенную зависимость типа влагалищного мазка от уровня ЛГ/ФСГ у женщин с КС, а также установленное при этом повышение количества норадреналина, серотонина и их соотношения, можно рекомендовать этим женщинам в качестве патогенетической терапии селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

*Ключевые слова:* кольпоцитология, норадреналин, серотонин, климактерический синдром.

Е.Е. Slyusareva<sup>1</sup>, I.A. Khramova<sup>1</sup>, I.P. Koltsov<sup>2</sup>, L.S. Matyushkina<sup>1</sup>

## AMOUNT OF NORADRENALINE AND SEROTONIN IN DIFFERENT CYTOLOGICAL PATTERN OF VAGINAL SMEARS IN WOMEN WITH PATHOLOGICAL CLIMAX

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University;  
<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Khabarovsk

### Summary

The authors made a study analyzing the levels of noradrenaline secretion from serotonin in women with different cytological pattern of vaginal smears. The control group consisted of healthy women aged 45-52 years (mean age 48±3,2 years (group 1)), the group of patients consisted of women with vegetative-vascular manifestations of climacteric syndrome (CS) of the same age. They were menstruating (group 2) and non-menstruating for less than 1 year (group 3). Follicle stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones were determined by chemiluminescent method, noradrenaline and serotonin were controlled by the method of enzyme immunoassay (EIA). The technology of liquid cytology was used for the preparation of vaginal smears and placing and staining of smears by an automatic device with a programmed mode was implemented. The observed colpocytological pattern in all women was represented by smears of mixed, intermediate and proliferative types. But in menstruating women with CS the type of vaginal smear had a marked dependence on the ratio of LH / FSH.

There was a significant increase in noradrenaline secretion in menstruating women with CS with a proliferative type of vaginal smear and a ratio of LH / FSH <0,5.

There was an increase in serotonin secretion in women with mixed and proliferative types of vaginal smears with an LH/FSH ratio of 0,5-2,0.

The ratio of noradrenaline and serotonin secretion was increased in non-menstruating and menstruating women with CS for all types of vaginal smears for LH / FSH <0,5.

Taking into consideration a specific dependence of the type of vaginal smear on the level of LH / FSH in women with CS as well as an increase in the secretion of noradrenaline, serotonin and their ratio it is possible to recommend pathogenetic therapy selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIS) to those women.

*Key words:* colpocytology, noradrenaline, serotonin, climacteric syndrome.

Наиболее частым проявлением климактерического синдрома (КС) являются вегето-сосудистые пароксизмы – так называемые «приливы» [11]. Основой патофизиологии приливов в настоящее время считается дисфункция терморегуляторного центра, вызванная изменениями уровней эстрогенов в перименопаузальный период [4].

Состояние активности гонад при этом варьирует в широком диапазоне – от овуляторных циклов до эпизодов выключения функции яичников. В интервале между этими крайними ситуациями могут встречаться также самые разные уровни активности гипофиза и гипоталамуса [8].

Гипоталамус обеспечивает функционирование сложнейшего интерфейса между нервной и эндокринной системами [7].

Секреция гонадотропных релизинговых гормонов (ГнТГ) гипоталамуса генетически запрограммирована и проходит в определенном пульсирующем режиме (цихоральный ритм) с интервалом в 60-90 минут. Способность к пульсирующим ритмическим выбросам – специфическое свойство ГнТГ-нейронов, на которые влияют различные гормоны и нейротрансмиттеры [13]. **Вариации частоты выбросов ГнРГ достигаются** посредством обратной связи, осуществляемой гонадными стероидами. Эстрадиол увеличивает частоту выбросов ГнРГ, прогестерон, напротив, снижает. ГнРГ-нейроны напрямую регулируются эстрадиолом, преимущественно через  $\beta$ -рецепторы и опосредованно – через эстрадиолчувствительные афферентные нейроны. Прямая стимуляция ГнРГ-нейронов подавляет экспрессию ГнРГ, но в организме эта депрессия в скором времени перекрывается опосредованными эстрадиолзависимыми сигналами от афферентных нейронов. Повышение уровня половых гормонов – компенсаторный процесс, создаваемый повышением гипоталамического порога чувствительности в циклическом центре. Возрастное снижение порога чувствительности гипоталамуса к гормональным воздействиям является следствием изменения концентрации рецепторов в структурах гипоталамуса, воспринимающих гормональные сигналы [3].

Избыточная секреция половых гормонов в пременопаузальный период оказывает избыточное стимулирующее действие на органы-мишени, дополнительная стимуляция которых приводит к гиперплазии эндометрия (ГЭ), раку матки и яичников [6]. Возрастные изменения в гипоталамусе, лежащие в основе повышения порога его чувствительности, обусловлены рядом механизмов – в этом процессе большую роль играют нейротрансмиттеры [12].

Нейротрансмиттеры делят на нейромедиаторы – прямые передатчики нервного импульса, дающие пусковые эффекты (изменение активности нейрона, сокращение мышц, секрецию железы), и нейромоду-

ляторы – вещества, модифицирующие эффект нейромедиаторов. Соотношение концентраций и активности нейромедиаторов определяет функциональное состояние большинства постсинаптических клеток. Важный класс нейромодуляторов – моноамины: катехоламины (КА) и индолилалкиламины (серотонин).

Норадреналин играет ключевую роль в передаче импульсов в преоптические ядра гипоталамуса и стимулирует овуляторный выброс гонадотропин-релизинг гормонов (ГнРГ).

В период перименопаузы изменяется равновесие в гипоталамо-гипофизарной и вегетативной нервной системах, что проявляется нарушением выработки норадреналина и серотонина, участвующих в процессе терморегуляции [8].

Во время приливов резкий подъем уровней метаболитов норадреналина и уменьшение уровня серотонина коррелирует с повышением температуры тела и теплоотдачи.

Снижение серотонина происходит параллельно со снижением уровней эстрогенов у женщин в перименопаузе [4].

В настоящее время приливы являются наиболее распространенной причиной приема женщинами менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Но установлено, что у женщин, использующих монотерапию эстрогенами повышается риск развития рака матки, даже в течение 10-15 лет после прекращения лечения [5]. Особенно возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия у женщин, длительно использующих комбинированный режим менопаузальной гормональной терапии. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток нормального, гиперплазированного или злокачественно измененного эндометрия различными способами, включая повышение экспрессии собственных рецепторов [10]. Клеточные изменения, происходящие при гиперпластическом процессе эндометрия, могут привести к его прогрессированию и повысить риск злокачественной трансформации ткани эндометрия [2]. Риск осложнений и серьезные побочные эффекты синтетических эстрогенов делают разработку альтернативных видов терапии приливов насущно необходимой [4]. Цитологическое исследование слизистой оболочки влагалища может дать прямое указание, в каком направлении следует проводить дальнейшее исследование. Подсчет клеточных элементов вагинального мазка и представление морфологического его состава в виде соответствующих индексов позволяет дать достоверную оценку наблюдаемой картины для гормональной цитодиагностики, выбора терапии и контроля проводимого лечения [1].

*Цель работы* – оценка цитологическую картину влагалищных мазков у женщин с разным соотношением уровней норадреналина и серотонина на фоне патологического климакса.

### Материалы и методы

В исследование на основе добровольного согласия были включены 92 женщины в возрасте 45-52 лет (средний возраст –  $48 \pm 3,2$  года), проходившие обследование и лечение в «Центре женского здоровья» Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи г. Владивостока. Первую группу (контрольную) составили 28 здоро-

вых женщин с нормальным ритмом менструаций без климактерического синдрома. Во вторую группу вошли 34 женщины с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома («приливы» до 10-15 раз в сутки), но без нарушения менструального цикла. Третью группу составили 30 женщин с климактерическим синдромом («приливы» до 10-15

раз в сутки), не менструирующие менее 1 года. Основным критерием оценки гормонального статуса женщин явилось определение в сыворотке крови гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и стероидных половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) с использованием наборов реактивов «Сименс Хелкса Диагностикс Инк», США). Венозную кровь брали в утренние часы натощак. Гонадотропины и эстрадиол определяли дважды: на 5-й и на 25-й день менструального цикла. Прогестерон и тестостерон определяли на 25-й день менструального цикла. Женщинам, включенным в третью обследуемую группу, кровь бралась однократно. Количественную оценку содержания гормонов в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминисцентного анализа на аппарате Immulite 2000 (Сименс, США).

Норадреналин и серотонин определяли однократно (на 14-й день менструального цикла у менструирующих женщин) методом иммуноферментного анализа.

Для цитологического исследования влагалищного отделяемого были взяты мазки с передне-бокового свода влагалища на 7-й, 14-й и 23-й дни менструального цикла в течение 3 месяцев. Женщинам третьей группы мазки взяты однократно. Вместо традиционного метода приготовления влагалищных мазков мы использовали технологию жидкостной цитологии. Материал, взятый с помощью специальной щеточки, переносился в транспортную фиксирующую среду. Дальнейший перенос материала из контейнера с транспортной средой на стекло происходил автоматическим способом с помощью процессора Novarper NPS25 (Франция), который сочетает полную автоматизацию пробоподготовки с максимально щадящими технологиями обработки цитологического материала.

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что во всех исследуемых группах женщин отсутствует цикличность выделения гонадотропинов, характерная для двухфазного менструального цикла. Но обращает внимание изменение соотношения ЛГ/ФСГ в этих группах. Соотношения ЛГ/ФСГ оказалось наиболее важным и достоверным показателем сравнения. Так, если в 1-й группе (здоровые женщины) это соотношение составило от 0,5 до 1, то во 2-й группе (менструирующих женщин с КС) 50,7 % женщин имели этот показатель <0,5; 33,8 % женщин – 0,5-2,0 и 15,5 % женщин >2,0. У обследуемых в 3-й группе (женщин с КС, не менструирующих менее 1 года) соотношение ЛГ/ФСГ <0,5.

В первой группе женщин была выявлена относительная гиперэстрогения (108,85±9,22 пг/мл), во 2-й группе – выраженная гиперэстрогения (150,32±15,8 пг/мл) и относительная гипозэстрогения (19,36±1,14 пг/мл) в 3-й группе.

Уровень прогестерона в 1-й группе находился в пределах нормы (28,51±3,57 нмоль/л), во 2-й и 3-й группах наблюдалась относительная гипопрогестеронемия (1,4±0,57 и 0,79±0,06 нмоль/л соответственно).

Уровень тестостерона составлял 1-я группа – 0,97±0,05 нмоль/л, 2-я группа – 1,21±0,06 нмоль/л, 3-я группа – 1,34±0,11 нмоль/л.

У здоровых женщин преобладал промежуточный тип мазка (47,5 %), в то время как у менструирующих

Окрашивание мазков проводили гематоксилином и азур-эозиновыми красителями по Романовскому-Гимзе в течение 15-20 минут [1]. Вместо традиционного метода фиксации и окраски мазков мы использовали автоматическое устройство с запрограммированным режимом ополаскивания, активации, погружения в технологическую жидкость и единообразного удаления технологической жидкости с поверхности стекла за счет режимов извлечения, встряхивания и сушки (Автомат для окраски гистологических препаратов модели RSP-50, японской фирмы «Сакура»). Это позволило стандартизировать условия приготовления мазков и повысить качество препаратов [9]. Окрашенные препараты изучены при увеличении микроскопа 10×8 и 10×40. К мазкам пролиферативного типа относили те, в которых преобладали клетки поверхностного слоя и располагались отдельно. Лейкоцитов было в небольшом количестве или отсутствовали, почти всегда обнаруживаются палочки Дедерлейна, фон мазка был светлый. Мазки промежуточного типа считали те, в которых преобладали промежуточные клетки, располагались группами, пластами и раздельно. Закрученность краев клеток не наблюдалось. Встречались в небольшом количестве поверхностные клетки, преимущественно базофильные. Мазки смешанного типа нами характеризовались различным количеством поверхностных, промежуточных и парабазальных клеток. Число лейкоцитов было непостоянно: их много, или они совсем отсутствовали. Дедерлейна чаще всего не обнаруживались.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики и критерия Манна-Уитни для оценки значимости различий [9].

женщин с КС тип мазка имел четкую зависимость от соотношения ЛГ/ФСГ (табл. 1). Так, в группе женщин с КС и соотношением ЛГ/ФСГ 0,5-2,0 наиболее часто встречался промежуточный тип мазка (61,9 %), а при соотношении ЛГ/ФСГ >2,0 – смешанный (90,9 %). При соотношении ЛГ/ФСГ <0,5 наблюдался почти в одинаковой степени смешанный и промежуточный типы влагалищных мазков. У женщин, не менструирующих 1 год в 52,5 %, тип мазка был пролиферативный.

Уровень секреции норадреналина значительно повышен у женщин с патологическим климаксом, особенно в группе женщин с соотношением ЛГ/ФСГ <0,5 (табл. 2). Наибольшее его значение отмечается у женщин с пролиферативным типом влагалищного мазка (11,38±1,30 нмоль/л). У не менструирующих женщин с КС уровень секреции норадреналина соответствует показателям здоровых женщин или имеет тенденцию к снижению.

Уровень секреции серотонина у менструирующих женщин с КС также имеет большее значение, чем у здоровых женщин (табл. 3). Причем, здесь наиболее высокие цифры серотонина наблюдаются у женщин со смешанным и пролиферативным типом влагалищных мазков при соотношении ЛГ/ФСГ 0,5-2,0 и промежуточном типе мазка при соотношении ЛГ/ФСГ >2,0. У женщин с КС, не менструирующих 1 год, уровень серотонина снижен по сравнению со здоровыми женщинами.

Отношение уровней секреции норадреналина и серотонина было повышено у не менструирующих и менструирующих женщин с КС при всех типах влагалищных мазков при уровне ЛГ/ФСГ <0,5 (табл. 4).

Возможно, повышение отношения уровней секреции норадреналина/серотонина у не менструирующих женщин связано со снижением секреции серотонина в этой группе женщин.

Таблица 1

Тип мазка у здоровых женщин и женщин с КС

Группы сравнения	п	Тип мазка						
		смешанный		промежуточный		пролиферативный		
		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	
Здоровые женщины (ЛГ/ФСГ 0,5-2,0)	40	11	27,5	19	47,5	10	25	
Женщины с КС	ЛГ/ФСГ 0,5-2,0	21	2	9,5	6	28,6	13	61,9
	ЛГ/ФСГ <0,5	28	10	35,8	13	46,4	5	17,8
	ЛГ/ФСГ >2,0	11	10	90,9	1	9,1	0	0
Женщины в менопаузе 1 год (ЛГ/ФСГ <0,5)	40	5	12,5	14	35,0	21	52,5	

Таблица 2

Уровень секреции норадреналина у здоровых женщин и женщин с КС в зависимости от типа влагалищного мазка

Группы сравнения	р	п	Норадреналин, нмоль/л (M±m)					
			смешанный		промежуточный		пролиферативный	
			п	M±m	п	M±m	п	M±m
Здоровые женщины	p1	40	11	4,20±0,19	19	3,94±0,35	10	4,17±0,32
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ 0,5-2,0)	p2,1	21	2	5,63±0,40 p2,1-p 2,2*	6	4,02±0,40 p2,1-p2,2*	13	4,48±0,36 p2,1-p2,2*
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ <0,5)	p2,2	28	10	9,02±1,07 p1-p2,2*	13	8,94±0,73 p1-p2,2*	5	11,38±1,30 p1-p2,2*
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ >2,0)	p 2,3	11	10	5,83±0,92 p2,2-p2,3*	1	6,70±0 p1-p2,3*	0	0
Женщины в менопаузе 1 год	p 3	40	5	3,00±0,30 p1-p3*	14	3,97±0,28	21	3,03±0,18 p1-p3*

Примечание (достоверность различия между сравниваемыми группами). \* – различие незначимо p>0,05; \*\* – различие значимо p<0,01; \*\*\* – различие значимо p<0,001.

## Выводы

У менструирующих женщин с КС тип влагалищного мазка имеет четкую зависимость от соотношения ЛГ/ФСГ. У женщин, не менструирующих 1 год, преобладающим типом влагалищного мазка является пролиферативный.

Выявлено значительное усиление секреции норадреналина у менструирующих женщин с КС при про-

Уровень секреции серотонина у здоровых женщин и женщин с КС в зависимости от типа влагалищного мазка

Группы сравнения	р	п	Серотонин, нмоль/л (M±m)					
			смешанный		промежуточный		пролиферативный	
			п	M±m	п	M±m	п	M±m
Здоровые женщины	p1	40	11	77,58±11,58	19	47,56±3,76	10	80,85±7,23
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ 0,5-2,0)	p2,1	21	2	130,2±57,2 p1-p2,1*** p2,1-p2,2*** p2,1-p2,3**	6	74,88±5,99 p1-p2** p2,1-p2,2** p2,1-p2,3***	13	125,61±21,99 p1-p2** p2,1-p2,2**
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ <0,5)	p2,2	28	10	66,12±8,16 p2,1-p2,2*** p2,2-p2,3**	13	53,38±7,79 p2,1-*2,2** p2,2-p2,3**	5	80,28±9,12 p2,1-p2,2**
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ >2,0)	p2,3	11	10	82,15±8,02 p2,1-p2,3** p2-p3**	1	112,0±0 p1-p2,3*** p2,1-p2,3** p2,2-p2,3***	0	0
Женщины в менопаузе 1 год	p3	40	5	31,16±6,81 p1-p3**	14	35,05±5,18 p1-p3*	21	36,69±2,46 p1-p3**

Примечание (достоверность различия между сравниваемыми группами). \* – различие незначимо p>0,05; \*\* – различие значимо p<0,01; \*\*\* – различие значимо p<0,001.

Таблица 4

Отношение уровней секреции норадреналина/серотонина у здоровых женщин и женщин с КС в зависимости от типа влагалищного мазка

Группы сравнения	р	п	Отношение уровней секреции норадреналина/серотонин в %					
			смешанный		промежуточный		пролиферативный	
			п	M±m	п	M±m	п	M±m
Здоровые женщины	p1	40	11	6,75±1,13 p1-p3**	19	9,27±0,92 p1-p2** p1-p3**	10	5,40±0,47 p1-p2* p1-p3**
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ 0,5-2,0)	p2,1	21	2	5,52±2,74 p2,1-p2,2*** p2,1-p2,3*	6	5,42±0,41 p1-p2** p1-p2,1** p2,1-p2***	13	4,08±0,38 p2,1-p2,2**
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ <0,5)	p2,2	28	10	15,15±0,52 p1-p2,2*** p2,1-p2,2*** p2,2-p2,3**	13	18,49±2,54 p1-p2,2*** p2,1-p2,2*** p2,2-p2,3***	5	14,35±0,94 p1-p2,2*** p2,1-p2,2**
Женщины с патологическим климаксом (ЛГ/ФСГ >2,0)	p2,3	11	10	7,39±1,24 p2,1-p2,3* p2,2-p2,3**	1	5,98±0 p1-p2,3** p2,2-p2,3***	0	0
Женщины в менопаузе 1 год	p3	40	5	11,43±2,71 p1-p3**	14	14,13±1,79 p1-p3**	21	10,23±1,67 p1-p3**

Примечание (достоверность различия между сравниваемыми группами). \* – различие незначимо p>0,05; \*\* – различие значимо p<0,01; \*\*\* – различие значимо p<0,001.

лиферативном типе влагалищного мазка и соотношении ЛГ/ФСГ <0,5.

Повышение уровня секреции серотонина установлено у женщин со смешанным и пролиферативным типом влагалищных мазков и соотношении ЛГ/ФСГ 0,5-2,0.

При уровне ЛГ/ФСГ<0,5 отношение показателей секреции норадреналина и серотонина повышено у не

менструирующих и менструирующих женщин с КС при всех типах влагалищных мазков.

#### Литература

1. Арсеньева М.А. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 365 с.
2. Аскольская С.И., Коган Е.А., Сагиндыкова Р.Р. Частота выявления эндометриоидной аденокарциномы у пациенток перименопаузального периода с предоперационным диагнозом атипической гиперплазии эндометрия (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 59-62.
3. Бабичев В.Н. Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журн. – 2005. – Т. 49, № 1. – С. 94-103.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 2 – С. 29-36.
5. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии // Альм. клин. медицины. – 2015. – № 37. – С. 100-104.
6. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.:

- МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
  8. Соколова Т.М., Яговкина Н.В. Коррекция вегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме // Проблемы репродукции. – 2014. – № 6. – С. 92-94.
  9. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
  10. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16-21.
  11. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 24-29.
  12. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 3-15.
  13. Petersen S.L., Ottem E.N., Carpenter C.D. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 69, № 6. – P. 1771-1778.

#### Literature

1. Arsenyeva M.A. Colposcopy in the diagnostics and therapy of endocrine gynecological diseases. – M.: Medicine, 1977. – 365 p.
2. Askolskaya S.I., Kogan E.A., Sagindykova R.R. The detection rate of endometrioid adenocarcinoma in perimenopausal patients preoperatively diagnosed with atypical endometrial hyperplasia: Clinical, morphological, and immunohistochemical studies // Obstetrics and gynecology. – 2014. – № 9. – P. 59-62.
3. Babichev V.N. Sex hormones and central nervous system // Russian chemical bulletin. – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 94-103.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Nikonov A.A. Pathophysiology of vegetative and vascular paroxysms (hot flashes) in postmenopausal women and mechanisms of β-alanin action. New clinico-pharmacological concept // Gynecology. – 2010. – Vol. 12, № 2 – P. 29-36.
5. Zaidieva Ya.Z. Abnormal uterine bleeding on the background of postmenopausal hormone therapy // Almanac of clinical medicine. – 2015. – № 37. – P. 100-104.
6. Malignant tumors in Russia in 2013 (Morbidity and Mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: MORI – P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of FSBI P.A. Herzen FMRC, Ministry of Health of Russia, 2015. – 250 p.

7. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Gynecologic endocrinology: clinical lectures. – M.: GEOTAR-media, 2013. – 272 p.
8. Sokolova T.M., Yagovkina N.V. Correction of vegetative, psychological and emotional symptoms of climacteric syndrome // Russian Journal of Human Reproduction. – 2014. – № 6. – P. 92-94.
9. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in medical and biological research using a Statistica package. – M.: GEOTAR-media, 2013. – 384 p.
10. Sheshukova N.A., Makarov I.O., Fomina M.N. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment // Obstetrics and gynecology. – 2011. – № 4. – P. 16-21.
11. Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long-term perspective // Gynecology. – 2016. – №1, Vol. 18. – P. 24-29.
12. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited // Climacteric. – 2009. – № 1, Vol. 12. – P. 3-15.
13. Petersen S.L., Ottem E.N., Carpenter C.D. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol // Biol. Reprod. – 2003. – № 6, Vol. 69. – P. 1771-1778.

**Координаты для связи с авторами:** Храмова Ирина Афанасьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ТГМУ, тел.: 8-(423)-227-26-87, +7-914-731-24-33; Кольцов Игорь Петрович – канд. мед. наук, доцент зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ДВГМУ, e-mail: Koltcov-55@mail.ru; Слюсарева Елена Евгеньевна – аспирант кафедры акушерства ТГМУ, тел. 8-(423)-227-26-87, +7-914-794-60-73, e-mail: slu-elena@bk.ru; Матюшкина Людмила Семеновна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ТГМУ, тел.: 8-(423)-245-18-80, 8-(423)-227-26-87, e-mail: doctor-lsm@yandex.ru.