

Получена: 17 Октябрь 2022 / Принята: 14 Ноябрь 2022 / Опубликовано online: 30 декабря 2022 г.
 УДК: 674.031.951.62
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.55.68.006

Т.М. УКЫБАСОВА¹, Б.Ж. ИМАНКУЛОВА¹, И.М. ХАЙРУШЕВА², Л.К. ДИГАЙ³, Г.С. АЛДАБЕРГЕН⁴, Е.В. БОГОСЛОВСКАЯ⁵

¹Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан

²Медицинский центр «Tulip Medicine», г. Астана, Республика Казахстан

³Медицинский центр «iClinic», г. Астана, Республика Казахстан

⁴Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, ⁵Медицинский центр «Никос», г. Астана, Республика Казахстан

«КСИЛАТО-ТИВОРТИНОВЫЙ КУРС» И СТРАТЕГИЯ LIFE EXTENSION: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННОГО МЕНЕДЖМЕНТА МЕНОПАУЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: В мире ежегодно растет число женщин 45 лет и старше. Эти женщины, находясь на пике активности и социально-экономической востребованности, более трети своей жизни проводят в менопаузе. Не являясь заболеванием, менопауза вызывает метаболические нарушения, связанные с угасанием репродуктивной функции и старением организма, которые отрицательно влияют на качество жизни женщин. Современный менеджмент менопаузы предлагает комплексный подход к терапии климактерических расстройств. В этой парадигме новая стратегия «Life extension», включающая комбинированное использование L-аргинина и ксилитола, позволяет не только повлиять на течение возраст-ассоциированных состояний, но и значительно улучшить качество жизни женщины, продлевая период ее активного долголетия в будущем.

Ключевые слова: менопауза, L-аргинин, эндотелиальная дисфункция, ксилитол, инсулинорезистентность, антиэйджинговая программа

Т.М. Укыбасова¹, Б.Ж. Иманкулова¹, И.М. Хайрушева², Л.К. Дигай³, Г.С. Алдаберген⁴, Е.В. Богословская⁵

¹«University Medical Center» корпоративтік қоры Астана қ., Қазақстан Республикасы

²«Tulip Medicine» медицина орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

³«iClinic» медицина орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

⁴Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы

⁵«Никос» медицина орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

«КСИЛАТО-ТИВОРТИН КУРСЫ» ЖӘНЕ LIFE EXTENSION СТРАТЕГИЯСЫ: ЗАМАНАУИ МЕНОПАУЗАНЫ БАСҚАРУДЫҢ ЖАҢА ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: Әлемде 45 және одан жоғары жастағы әйелдердің саны жыл сайын артып келеді. Бұл әйелдер белсенділік пен әлеуметтік-экономикалық сұраныстың шыңында бола отырып, өмірлерінің үштен бірінен астамын менопаузада өткізеді. Менопауза ауру емес, бірақ, репродуктивті функцияның жойылуымен және ағзаның қартаюымен байланысты метаболикалық бұзылуларды тудырады, бұл әйелдердің өмір сүру сапасына теріс

T.M. Ukybasova¹, B.Zh. Imankulova¹, I.M. Khairusheva², L.K. Digay³, G.S. Aldabergen⁴, E.V. Bogoslovskaya⁵

¹Corporate Fund «University Medical Center», Astana, Republic of Kazakhstan

²Medical Center «Tulip Medicine», Astana, Republic of Kazakhstan

³Medical Center «iClinic», Astana, Republic of Kazakhstan

⁴Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan,

Astana, Republic of Kazakhstan

⁵Medical Center «Nikos», Astana, Republic of Kazakhstan

«XYLATO-TIVORTIN COURSE» AND LIFE EXTENSION STRATEGY: NEW PERSPECTIVES OF MODERN MENOPAUSE MANAGEMENT (LITERATURE REVIEW)

Resume: The number of women aged 45 and over is growing every year in the world. These women, being at the peak of activity and socio-economic demand, spend more than a third of their lives in menopause. Not being a disease, menopause causes metabolic disorders associated with the decline in reproductive function and aging of the body, which negatively affect the quality of life of women. Modern menopause management offers a comprehensive approach to the treatment of menopausal disorders. In this paradigm, the new «Life extension» strategy, which includes the combined use of L-arginine and xylitol, can not only influence the course of age-re-

әсер етеді. Қазіргі заманда менопауза бұзылыстарын емдеудің кешенді тәсілін ұсынады. Бұл парадигмада L-аргинин мен ксилитті біріктіріп қолдануды қамтитын жаңа «Life extension» стратегиясы жасқа байланысты жағдайлардың барысына әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар әйелдің өмір сүру сапасын айтарлықтай жақсартады, оның мерзімін ұзартады, болашақта белсенді ұзақ өмір сүру етеді.

Түйінді сөздер: менопауза, L-аргинин, эндотелий дисфункциясы, ксилит, инсулинге төзімділік, қартаюға қарсы бағдарлама

Введение. Достижения в области диагностики заболеваний, разработка и совершенствование фармакотерапевтических подходов, а также улучшение социальных условий и других факторов, влияющих на качество жизни человека, закономерно привели к повышению средней продолжительности жизни населения. Как правило, женщины живут дольше мужчин. Средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах к 2025 году достигнет 82 лет [1], что в свою очередь безусловно влияет на рост удельного веса возрастной категории старше 45 лет - этапа подъема профессиональной реализации, зрелости, наличия интеллектуального, жизненного багажа и максимальной активности.

Учитывая начало физиологических изменений репродуктивной системы в этом возрасте, именно женщины в периоде менопаузального перехода требуют особого внимания со стороны клиницистов различных специализаций. На это существуют объективные причины. Многолетний опыт практической медицины, а также результаты научных-исследовательских работ выявили серьезные последствия менопаузы, с которыми сталкивается женщина. Среди них особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), тревожно-депрессивные расстройства, остеопороз – заболевания, значительно влияющие на социальную и трудовую активность, психоэмоциональную адаптацию и в целом на прогноз.

Известно, что от ССЗ умирает каждая третья женщина, при этом согласно регулярно проводимым каждые 3 года опросам Американской кардиологической ассоциацией (The American Heart Association, AHA) информированность среди женщин о признаках начала развития ССЗ и представление о ССЗ как о ведущей причине смерти составила всего 56%. В исследовании Nurses' Health Study наблюдалось повышение риска ССЗ на 32% у женщин с ранним наступлением менопаузы в возрасте <40 лет [2]. В мета-анализе 32 исследований от 2016 года авторы аналогично пришли к выводу, что женщин, у которых наступила менопауза до 45 лет, имели повышенный риск инсульта по сравнению с женщинами 45 лет и старше в начале менопаузы (ОШ 1,23 [95% ДИ 0,98–1,53]) [3]. Хотя предполагается, что время наступления менопаузы способствует риску ССЗ, однако эта зависимость может быть двунаправленной. Результаты Framingham Heart Study показали, что более высокий уровень общего холестерина, систолического (САД) и диа-

латед conditions, but also significantly improve the quality of a woman's life, prolonging her period of active longevity in the future.

Keywords: menopause, L-arginine, endothelial dysfunction, xylitol, insulin resistance, anti-aging program

столического артериального давления (ДАД), а также другие сердечно-сосудистые факторы риска до менопаузы были связаны с более ранней менопаузой, независимо от курения. В объединенном анализе 9 исследований с участием 177 131 женщин первое сердечно-сосудистое событие в возрасте до 35 лет ассоциировалось с удвоенным риском ранней менопаузы. При анализе статистических данных было установлено увеличение числа смертельных случаев от ССЗ среди женщин в абсолютном выражении по сравнению с мужчинами, учитывая различия средней продолжительности жизни в 6-12 лет [4].

Если принять во внимание поэтапное с 2018 года повышение пенсионного возраста в РК, снижение ожидаемой продолжительности жизни в связи с пандемией COVID-19 [5], последние социально-экономические потрясения, то все вышеописанное усугубляется данными фактами и наводит на поиски ответа на вопрос - возможно ли наряду с менопаузальной гормональной терапией (МГТ) дополнительно защитить сердечно-сосудистую систему и эффективно повлиять на метаболические процессы, улучшить качество жизни женщин трудоспособного возраста во времена неопределенности и повышенного уровня стресса? Представленный обзор объединяет последние данные об эндотелиопротективной роли L-аргинина при ведении женщин с менопаузальным метаболическим синдромом.

Некоторые факторы кардиоваскулярного риска являются общими для женщин и мужчин: наследственность, ожирение, курение, гипертензия, сахарный диабет (СД). Однако у женщин менопауза выступает как особый фактор риска. Естественный процесс репродуктивного старения и возрастные изменения (эйджинг) обращиваются для женщины развитием метаболических нарушений, часто проявляющихся целым комплексом симптомов различной степени тяжести. Дефицит эстрогенов и относительная гиперандрогения приводят к развитию центрального ожирения с распределением жировой ткани из глутеофemorальной локализации в абдоминальную. В свою очередь, абдоминальное ожирение является важным фактором патогенеза инсулинорезистентности, дислипидемии, атеросклероза. Висцеральная жировая ткань является гормонально активной и секретирует более 50 адипокинов (провоспалительных цитокинов в том числе), участвующих в регуляции липидного и энергетического обмена, в иммунных реакциях, отвечаю-

щих за развитие системного хронического воспаления [6]. Во время менопаузального перехода дефицит эстрогенов приводит к быстрой потере вазодилаторной функции эндотелия. Наряду с гипоэстрогенией, повышение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина способствуют развитию эндотелиальной дисфункции. Назначение МГТ ограничено «окном возможностей» (возрастная группа 50-59 лет), а также индивидуальной клинической ситуацией женщины. Применение МГТ не нормализует возрастные нарушения метаболизма [7, 8].

В патогенезе менопаузального метаболического синдрома ключевую роль играет ранняя эндотелиальная дисфункция, которая начинается еще в перименопаузе и прогрессирует по мере угасания функции яичников. С наступлением менопаузы ухудшается течение существовавшей соматической патологии, которая к моменту наступления менопаузы уже имеется у многих женщин. Такая ситуация способствует более быстрому развитию атеросклероза и кардиоваскулярной патологии у женщин в менопаузе по сравнению с постепенной потерей функции эндотелия при хронологическом старении у мужчин. При этом для женщин среднего возраста более характерны не обструктивные вазомоторные поражения, которые часто имеют нетипичные для ИБС клинические проявления: спазм коронарных артерий и/или коронарная микроваскулярная дисфункция. Понимание особенностей и механизмов развития этих состояний определяют мультидисциплинарный подход, направленный на снижение кардиометаболического риска [9, 10].

Эндотелиальная дисфункция и снижение энергетического обеспечения клеток в патогенезе менопаузальных нарушений. В современном представлении эндотелий является наибольшим диффузно расположенным эндокринным, паракринным и аутокринным органом [11]. Поддержание сосудистого гомеостаза эндотелием происходит благодаря хорошо известному механизму вазодилатации – синтезу оксида азота (NO) из незаменимой аминокислоты L-аргинина посредством активации NO-синтазы (eNOS). NO – эндотелиальный фактор, который имеет ключевое влияние на тонус сосудов, независимо от их расположения и диаметра. Через NO опосредуется действие большинства факторов сосудистого гомеостаза и обеспечивается не адгезивность форменных элементов крови к сосудистой стенке. Основным механизмом формирования эндотелиальной дисфункции является снижение синтеза NO с нарушением регуляции eNOS, а также уменьшение биодоступности L-аргинина для его синтеза. В период менопаузального перехода и ранней постменопаузы инактивация и снижение доступности NO происходит в результате увеличения синтеза провоспалительных цитокинов, повреждением эндотелия и развития системного хронического воспаления в условиях оксидативного стресса. Еще одним механизмом, лежащим в основе ухудшения эндотелиальной функции в менопаузе, является дефицит L-аргинина и связанная с ним нестабильность eNOS [12].

Снижение интенсивности окислительных процессов и оксидативный стресс также сопровождаются уменьшением производства энергии, необходимой для синтеза белков. На

клеточном уровне это проявляется дисфункцией митохондрий, увеличением образования активных форм кислорода (АФК) и снижением производства АТФ. Нарушение синтеза белков приводит к повреждению ДНК, укорочению теломер, активацией образования провоспалительных цитокинов нарушениям процессов деления и жизнедеятельности клеток. Митохондрии играют важную роль в производстве клеточной энергии, необходимой для ангиогенеза, заживления ран, процессах роста волос, пигментации, противоинфекционной защите. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс приводят к ускоренной гибели клеток, ретинопатии, а также быстрому старению организма вследствие утраты им способности к адаптации и восстановлению [13, 14].

При нарушении основных звеньев метаболизма появляется несоответствие между процессами поступления и потребления энергии, необходимой организму. Расстройства углеводного обмена приводят к усилению глюконеогенеза, повышению уровня гликолиза и снижению чувствительности клеток к инсулину. Инсулинорезистентность приводит к уменьшению поступления глюкозы, которая служит основным источником синтеза АТФ в митохондриях и перестройке клеточного метаболизма на окисление жирных кислот. Так как процесс окисления является энергоемким, в условиях дефицита АТФ происходит неполное окисление жиров с образованием кетоновых тел, истощение буферного резерва и развитие метаболического ацидоза [15].

Критическими периодами формирования ключевых метаболических нарушений являются перименопауза и ранняя постменопауза. Сегодня эти периоды рассматриваются как оптимальные для начала антиэйджинг-терапии.

Стратегия «Life extension» в современном менеджменте менопаузы. Однозначно, что при репродуктивном старении наблюдается развитие структурных и функциональных изменений со стороны органов и систем, сопровождающихся снижением их резервного потенциала. В связи с этим в менеджменте менопаузы давно используются уже существующие превентивные стратегии: снижение риска развития ССЗ, СД 2 типа, онкологических заболеваний; профилактика тромботических осложнений, остеопороза, когнитивных и урогенитальных расстройств. Соответственно, внедрение антиэйджинговых программ в качестве действенного метода продления активного долголетия и замедления старения выглядит абсолютно логичным. В этой парадигме стратегия «Life extension», разработанная профессором Лахно И.В., направлена на профилактику развития метаболических нарушений на ранних этапах старения и поддержание собственных компенсаторных возможностей организма [16]. Ключевым направлением антиэйджинг-терапии является нормализация функции эндотелия и повышение уровня NO. Ранее было установлено, что в основе развития эндотелиальной дисфункции на всех стадиях менопаузального перехода лежит дефицит L-аргинина. Поступление достаточного количества L-аргинина, способствует восстановлению эндотелий-зависимой вазодилатации, увеличению числа клеток-предшественников эндотелиоцитов и улучшению микроциркуляции. Вместе с тем, L-аргинин участвует в синтезе ами-

нокислот, ферментов, креатина и коллагена, а также в пролиферации Т-клеток и торможении воспалительных реакций [12, 17]. Плейотропные эффекты L-аргинина позволяют эффективно использовать его не только в разных областях медицины, но и в антиэйджинговых программах.

Нормальная жизнедеятельность организма невозможна без источника энергии. В условиях нарушения обмена глюкозы становятся крайне востребованными специальные субстраты, которые нормализуют клеточный метаболизм и процессы образования энергии. Ксилитол является инсулиннезависимым источником энергии с мощными антикетогенными свойствами, опосредуя целый ряд благоприятных метаболических эффектов: активирует липолиз; повышает интенсивность гликолиза и препятствует переключению клеточного обмена с цикла Кребса на другие биохимические пути; способствует повышению содержания АТФ и уровня гликогена в печени; стимулирует выделение секрцию эндогенного инсулина, липазы, трипсина и выделение желчи; повышает этерификацию жирных кислот.

Использование ксилитола уменьшает чувство голода, обеспечивая антикатаболический энергетический баланс организма, что является крайне важным для женщин, находящихся на редуцированной диете [16, 18]. Учитывая совокупный эффект позитивных влияний на метаболические процессы, стратегия «Life extension» предлагает комбинированное использование L-аргинина (Тивортин и Тивортина аспарат) и ксилитола (Ксилат). Это позволяет поддерживать нормальный метаболизм, предупреждать развитие гемодинамических нарушений, стимулировать процессы репарации [16].

Ксилат – сбалансированный полифункциональный инфузионный раствор на основе ксилитола. При внутривенном введении Ксилат быстро включается в общий метаболизм, не влияет на уровень глюкозы крови, а также способствует секреции инсулина, обладая при этом наиболее выраженным антикетогенным действием среди всех углеводов и сахароспиртов. Тивортин (раствор для инфузий) и Тивортин аспарат (пероральный раствор) содержат активные формы L-аргинина, который является донатором NO. Данные препараты, помимо восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации, улучшения микроциркуляции и уменьшения адгезии форменных элементов крови, обладают выраженным антиоксидантным эффектом.

Ранее было показано, что однократное введение L-аргинина в комбинации с аэробными упражнениями улучшает биодоступность NO и метаболические параметры у женщин

в постменопаузе [19]. Изучение состояния автономной нервной регуляции, углеводного и липидного обмена у женщин перименопаузального возраста в рамках стратегии «Life extension» продемонстрировало эффективность и целесообразность комбинированного применения препаратов L-аргинина и ксилитола в комплексном лечении менопаузальных расстройств. Участницы исследования «Life extension» получали по 200 мл. препаратов Ксилат и Тивортин в виде внутривенных инфузий 1 раз в сутки в течение пяти дней. Затем переходили на пероральный прием раствора Тивортин аспарат по 1 мерной ложке 4 раза в сутки в течение еще трех недель в комплексе с редуцированной диетой и утренней гимнастикой на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты исследования показали, что эффективность стратегии «Life extension» с применением Ксилато-Тивортинового курса обусловлена нормализацией биохимических, метаболических и гемодинамических параметров, значительным улучшением качества жизни [16, 20].

Выводы. Таким образом, понимание путей, участвующих в формировании эндотелиальной дисфункции – ключевого триггера развития атеросклероза, важно для сохранения структурно-функциональной целостности сосудистой стенки. В связи с чем представляет интерес изучение терапевтических методов воздействия на функцию эндотелия и метаболические процессы, нарушение которых особенно проявляются в перименопаузальный и постменопаузальный период в независимости от возраста, факторов риска ССЗ и физической активности женщин [21]. Донаторы оксида азота, проходя этапы метаболизма, высвобождают NO и восполняют его резервы в сосудистой стенке. Принимая во внимание ключевую роль L-аргинина в качестве субстрата образования NO, можно предположить, что при дополнительном приеме L-аргинина есть вероятность устранить или уменьшить дефицит NO в организме. Поэтому в современных подходах медикаментозного лечения стратегии метаболической терапии находят все более широкое применение. Необходимо большее количество исследований и наработка собственного опыта применения L-аргинина и многокомпонентного раствора с ксилитолом для разработки антиэйджинговой терапии и помощи пациенткам с менопаузой. В связи с вышеизложенным нами запланировано проведение наблюдательной программы с применением Ксилато-Тивортинового комплекса у женщин в перименопаузе и менопаузе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Seong-Hee Ko, Hyun-Sook Kim. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020 Jan 13;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202.
- 2 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- 3 Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
- 4 Khoudary SR El., Aggarwal B., Beckie TM., Hodis HN., Johnson AE. et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e506–e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
- 5 World Health Organization. – 2020. – URL: <https://who.int/>
- 6 Jaroslaw Kozakowski et al. Obesity in menopause - our negligence or an unfortunate inevitability? *Menopause Rev* 16 (2) Jun 2017. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2017.68594>.
- 7 Yasina B. Somani et al. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol* 317 Jun 2019. DOI:10.1152/ajpheart.00430.2018.0363-6135/19.
- 8 Andrea R. Genazzani et al. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, 27 (6), November-December 2021. DOI:10.1093/humupd/dmab026.
- 9 Nair AR et al. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev* 17 (4) 2021. DOI:10.2174/1573403X16666201106141811.
- 10 AHEM Maas et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*, 42(10), March 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>.
- 11 Jan K. Hennigs et al. Vascular Endothelial Cells: Heterogeneity and Targeting Approaches. *Cells* 2021, 10 (10). <https://doi.org/10.3390/cells10102712>.
- 12 Jessica Gambardella et al. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines* 2020, 8 (8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>.
- 13 Janis T. Eells. Mitochondrial Dysfunction in the Aging Retina. *Biology* 2019, 8(2). <https://doi.org/10.3390/biology8020031>.
- 14 Stout R., Birch-Machin M. Mitochondria's Role in Skin Ageing. *Biology* 2019,8(2). <https://doi.org/10.3390/biology8020029>.
- 15 Montgomery MK. Mitochondrial Dysfunction and Diabetes: Is Mitochondrial Transfer a Friend or Foe? *Biology* 2019, 8(2). <https://doi.org/10.3390/biology8020033>.
- 16 Lakhno I.V. Possibilities of xylitol and L-arginine use in menopause management. *Reproductive health of woman* 2 (2021): 64–8. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554.
- 17 Klawitter J et al. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition *Physiol Rep* 2017 Sep. <https://doi.org/10.14814/phy2.13409>.
- 18 Benahmed AG et al. Health benefits of xylitol. *Appl Microbiol Biotechnol* 104 (2020). DOI: 10.1007/s00253-020-10708-7.
- 19 Puga GM et al. Combined effects of aerobic exercise and L-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study *Randomized Controlled Trial*. *Life Sci* 151 (2016); DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.091.
- 20 Lakhno I.V. State of metabolic processes and ways to improve them in premenopausal women due to the life extension strategy. *Rep. Endocrinology*, No 61(2021). DOI:<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.51-54>.
- 21 Moreau KL., Hildreth KL., Meditz AL. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4692-700. doi: 10.1210/jc.2012-2244.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Укыбасова Талшын Мухадесовна – док. мед. наук, профессор, профессор Корпоративного фонда “UMC” (Астана, Казахстан), индекс Хирша – 5, Scopus Author ID: 57204529432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5098-0727>, e-mail: talshynu@yandex.ru

Иманкулова Балкенже Жаркеновна - кандидат мед. наук, МВА, Корпоративный фонд “UMC” (Астана, Казахстан), индекс Хирша – 2, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-5517>, e-mail: imanbalken@mail.ru

Хайрушева Индира Муратовна - заведующая гинекологическим отделением, медицинский центр «Tulip Medicine» (Астана, Казахстан), e-mail: l.m.0000@mail.ru

Дигаи Людмила Константиновна - директор департамента женского здоровья, гинеколог, онколог, медицинский центр «iClinic» (Астана, Казахстан), e-mail: dmila67@mail.ru

Алдаберген Гульмира Сериковна - врач акушер-гинеколог, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК» (Астана, Казахстан), e-mail: gulmira.aldabergen@mail.ru

Богословская Елена Витальевна - врач гинеколог, медицинский центр «Нокос» (Астана, Казахстан), e-mail: helen_v@list.ru