

Отягощенный онкологический анамнез и климактерические расстройства: помочь нельзя мириться

О.В. Якушевская✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

В.Г. Аверкова, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

С.В. Юренева, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Приблизительно у каждого пятого человека в течение жизни развивается какое-либо злокачественное новообразование (ЗНО). Примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирают от рака. На две трети всех новых случаев онкологических заболеваний приходится 10 основных типов рака. В настоящее время мы можем свидетельствовать смену обезличенного характера оценки эффективности лечения на персонализированный подход, включающий анализ качества жизни онкологического больного, его возраста, коморбидности, стадии и иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса. Несмотря на революционные прорывы в понимании молекулярной биологии опухолей, новаторские технологии в разработке циторедуктивного и противоопухолевого лечения, рак остается одной из самых серьезных угроз для здоровья и основной причиной смерти во всем мире. Трудности диагностики рака на ранних стадиях, отсутствие четких маркеров «готовности» тканей к опухолевому росту, несовершенство принципа персонифицированности противоопухолевой терапии и ряд других вопросов не позволяют выйти из порочного круга. Эпидемиология онкологических заболеваний характеризуется гендерными различиями. У женщин чаще всего регистрируется рак молочной железы, легких и колоректальный рак. Современные достижения в онкологии привели к увеличению показателя выживаемости онкологических пациенток. Однако противоопухолевая терапия (ПОТ) характеризуется целым спектром токсического влияния на органы и системы. У женщин ПОТ часто осложняется преждевременной недостаточностью функции яичников (ПНЯ). Поэтому значительная часть женщин после благополучного завершения лечения онкологического заболевания нуждается в использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В настоящей статье будут представлены результаты поиска информации о приемлемости назначения МГТ пациенткам после лечения негинекологических онкологических заболеваний, а также варианты альтернативной коррекции климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия (МГТ), онкология, негинекологический рак, бета-аланин, климактерический синдром, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Якушевская ОВ, Аверкова ВГ, Юренева СВ. Отягощенный онкологический анамнез и климактерические расстройства: помочь нельзя мириться. *Медицинский совет*. 2025;19(4):151–159. <https://doi.org/10.21518/ms2025-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

History of cancer and induced menopause: Help – cannot be reconciled

Oksana V. Yakushevskaya✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Victoria G. Averkova, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

Svetlana V. Yureneva, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Approximately one in five men or women develops some form of malignant neoplasm (MN) in their lifetimes. Around one in nine men and one in 12 women die from cancer. Ten major types of cancer comprise two-thirds of all new cases of cancer. Now, we can witness a change from impersonal treatment efficacy assessment to a personalized approach, including an analysis of cancer patient's QoL, his/her age, comorbidity, stage, and immunohistochemical and molecular genetic characteristics of the tumour process. Despite revolutionary advancements in understanding of the molecular biology of tumours, innovative techniques in the development of cytoreductive and anti-tumour treatments, cancer remains one of the most serious health challenges and a leading cause of death worldwide. Challenges in early diagnosis of cancer, the absence of clear markers for tissue "readiness" for tumour growth, the inadequacy of the principle of anti-tumour therapy personalization and a number of other issues do not allow to get out of the vicious circle. The epidemiology of oncological conditions is characterized by gender differences. Breast, lung, and colorectal cancers are the most commonly reported cancer in women. Modern advances in oncology have led to an increase in survival rates in cancer female patients. However, anti-tumour therapy (AT) is characterized by a diverse array of toxic effects on organs and systems. In women, AT is often complicated by premature ovarian failure (POF). Therefore, a significant percentage of women need to use menopausal

hormone therapy (MHT) after successful completion of cancer treatment. This article presents the results of the search for information about the acceptability of MHT for female patients after treatment of non-gynecological cancers, as well as alternative therapy options for menopausal disorders.

Keywords: hormone replacement therapy (HRT), oncology, non-gynecological cancer, beta-alanine, climacteric syndrome, antitumor treatment

For citation: Yakushevskaya OV, Averkova VG, Yureneva SV. History of cancer and induced menopause: Help – cannot be reconciled. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(4):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-169>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Международное агентство по изучению рака (МАИР) в 2024 г. опубликовало «финальные оценки глобального бремени рака». В 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев рака, из них 9,7 млн у женщин. Прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн. Приблизительно у каждого пятого человека в течение жизни развивается какое-либо злокачественное новообразование (ЗНО). Примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирают от рака. На две трети всех новых случаев онкологических заболеваний приходится 10 основных типов рака. Оценки были рассчитаны на базе данных по 185 странам и 36 видам неоплазий. Самым распространенным ЗНО у женщин в мире является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится 11,6% от общего числа новых случаев рака (2,3 млн). РМЖ был самым распространенным ЗНО в подавляющем большинстве стран (157 из 185). У женщин рак легких и колоректальный рак занимают 2-е и 3-е места как по числу новых случаев заболевания, так и по числу случаев смерти [1].

В репродуктивном возрасте ЗНО диагностируются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Во всем мире примерно у 10% пациенток верификация онкологического заболевания приходится на возраст до 40 лет [2]. С одной стороны, прослеживается четкое улучшение показателя выживаемости онкологических пациентов. С другой, нарастает пул долгосрочных последствий противоопухолевой терапии ПОТ. Овариэктомиа, гонадотоксическая химиотерапия (ХТ) / лучевая терапия (ЛТ), применяемая на область малого таза, некоторые разновидности гормональной терапии способствуют развитию преждевременной недостаточности функции яичников (ПНЯ) и могут вызвать необратимую менопаузу. К самым частым онкологическим нозологиям, терапия которых сопровождается повреждением яичников, можно отнести РМЖ, гинекологические и гематологические онкологические заболевания [3].

Клетки яичника активно делятся в митотическом цикле и являются наиболее чувствительными к цитотоксическому влиянию ХТ (особенно алкилирующие препараты и соединения на основе платины). Ооциты характеризуются низким потенциалом регенерации, а их количество четко запрограммировано генетически. Под влиянием ХТ фолликулы, вступившие в фазу роста, подвергаются атрезии. Поэтому повреждающее действие ХТ в гонадах, как правило, носит необратимый характер. Влияние новых таргетных методов лечения и иммунотерапии на функцию яичников четко не установлено [4]. Хирургический метод лечения пациентов,

имеющих ЗНО, является наиболее радикальным. При условии высокой степени дифференцировки опухоли, низкой степени злокачественности на ранних стадиях заболевания данный метод может привести к полному выздоровлению. ЛТ обладает прямым дозозависимым повреждающим действием на репродуктивные органы женщины [5].

Симптомы и последствия, связанные с менопаузой, часто остаются без должного внимания, поскольку основная забота о пациенте сосредоточена на возможности рецидива заболевания. Диагностика симптомов дефицита эстрогенов на фоне или после завершения лечения представляет собой определенные сложности, поскольку симптомы менопаузы могут имитировать распространенные нежелательные эффекты самой ПОТ. Не существует установленных критериев диагностики менопаузы на фоне ремиссии ЗНО. Такие общепринятые диагностические критерии, как аменорея >12 мес., высокий уровень фолликулостимулирующего, низкие значения антимюллера гормона не являются надежными, поскольку функция яичников может восстановиться даже через несколько лет после окончания ПОТ [6]. Минимизация последствий ПОТ и использование соответствующих ресурсов может существенно улучшить качество жизни женщин [7].

Управление симптомами индуцированной менопаузы после ЗНО является более сложной задачей. Ятрогенное повреждение яичников сопровождается быстрым развитием дефицита эстрогенов. Климактерические расстройства носят более тяжелый и устойчивый характер, чем при естественной менопаузе, когда дефицит эстрогенов формируется постепенно (за несколько лет до наступления менопаузы) и организм успевает адаптироваться к изменившимся условиям. Соответственно, увеличиваются риски всех долгосрочных последствий дефицита эстрогенов в виде возраст-ассоциированной патологии (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, метаболические и когнитивные нарушения). Европейское общество медицинской онкологии разработало руководящие принципы и стратегии сохранения функции яичников у онкологических пациентов. Однако эта тема в данной статье обсуждаться не будет [8].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Большинство пациенток после завершения ПОТ не информированы о возможных ее последствиях и лишены полноценной помощи. В настоящее время сохраняется острая необходимость в разработке клинически

эффективных и ориентированных на пациента алгоритмов коррекции последствий дефицита эстрогенов для растущей популяции онкологических пациенток с преждевременной менопаузой. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана патогенетически обоснованной в лечении женщин с климактерическим синдромом. Результаты имеющихся исследований подтверждают преимущество преимуществ МГТ над рисками у здоровых женщин в постменопаузе с симптомами дефицита эстрогенов, при условии ее своевременного старта (в течение 10 лет после наступления менопаузы или в возрасте моложе 60 лет) [9].

Ошибочная интерпретация результатов исследования WHI (Women's Health Initiative) привела к нерациональному опасению замещения женских половых гормонов как среди населения в целом, так и среди клиницистов. Тем не менее, еще до появления результатов WHI было известно, что преждевременная менопауза и длительный гипогонадизм снижают продолжительность жизни женщин по причине сердечно-сосудистых, метаболических, скелетных осложнений. Поэтому отказ от МГТ также должен быть оправдан и аргументирован доказательствами. Онкологические риски МГТ оцениваются в двух направлениях: потенциальный риск развития ЗНО у пациенток без онкологического анамнеза и риск рецидива и прогрессирования неоплазий у выживших после ПОТ [10].

Значительная часть женщин после благополучного завершения лечения ЗНО нуждается в назначении МГТ. С целью решения вопроса о приемлемости МГТ у женщин, имеющих личную историю онкологического заболевания, необходимо учитывать множество факторов: возраст пациентки (до 45 лет), тип рака (рецепторный статус или гормонозависимость опухоли), время с момента постановки диагноза (конкурирующие риски меняются со временем), качество жизни (симптомы менопаузы),

сопутствующие заболевания, факторы риска хронических заболеваний (например, остеопороза и ишемической болезни сердца), а также взгляды и предпочтения самой пациентки [11].

В 2024 г. опубликован обзор, авторы которого обращают внимание на результаты последних рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и рекомендации международных сообществ. Согласно их заключениям, для онкологических пациентов, угрожаемых по развитию ПНЯ или ранней менопаузы, в соответствии с их рисками необходимо рассмотреть возможность назначения МГТ. Оптимальная продолжительность использования МГТ определяется до среднего возраста менопаузы (≥ 45 лет) в зависимости от симптомов и других соматических показателей (например, состояния минеральной плотности костей). Решение вопроса о приемлемости МГТ должно приниматься исходя из учета всех особенностей клинической ситуации совместно с пациентом [12]. В *табл. 1* обобщены имеющиеся данные относительно безопасности МГТ после завершения лечения негинекологических онкологических заболеваний [3].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ГЕМОБЛАСТОЗЫ)

Гематологические злокачественные заболевания представлены 3 основными типами: лейкомии, лимфомы и миеломы. Гематологические опухоли составляют около 4% всех видов ЗНО у женщин моложе 50 лет [24]. Лечение гемобластозов (ХТ или трансплантация стволовых клеток) в 80% случаев сопровождается развитием ПНЯ [25, 26]. В исследованиях было продемонстрировано многогранное благотворное влияние эстрогенов на пролиферацию и дифференцировку клеток крови. Работы, которые непосредственно рассматривают вопрос приемлемости МГТ

● **Таблица 1.** Использование системной менопаузальной гормональной терапии при различных типах негинекологических онкологических заболеваний (адаптировано из [3])

● **Table 1.** Use of systemic MHT by cancer type

	Эффекты МГТ на исходы онкологических заболеваний	Уровень доказательности	Использование МГТ
Гематологические злокачественные заболевания	Одно небольшое исследование (n = 130) не продемонстрировало никакого влияния [13]	Очень низкий	МГТ возможна
Меланома злокачественная (ранняя стадия)	Одно небольшое исследование (n = 206) не продемонстрировало никакого влияния [14]	Очень низкий	МГТ возможна
Колоректальный рак	Проспективное исследование (n = 834) и когортное исследование подтвердили благоприятное влияние МГТ на соответствующие риски [15, 16]	Низкий	МГТ возможна
Гепатоцеллюлярный рак	В исследовании случай-контроль (n = 244) сообщалось о благоприятном влиянии на соответствующие риски [17]	Очень низкий	МГТ возможна
Плоскоклеточный рак анального канала	При отсутствии экспрессии рецепторов эстрогенов МГТ считается безопасной [18]	Очень низкий	МГТ возможна
Рак почек	Метаанализ продемонстрировал благоприятное влияние МГТ [19]	Низкий	МГТ возможна
Рак легких	Неоднородные данные: проспективное когортное исследование (n = 727) и данные SEER (n = 485) продемонстрировали благоприятное влияние МГТ [20, 21]; ретроспективное исследование (n = 498) и РКИ показали увеличение смертности [22, 23]	Средний	МГТ возможна

после ПОТ гемобластозов, не обнаружили увеличения риска рецидива заболевания или повышения показателя смертности. В некоторых случаях эстрогены оказывали благоприятное влияние на течение этих заболеваний [27].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА

Злокачественная меланома является одной из самых агрессивных опухолей. При изучении влияния половых гормонов на клетки меланомы получены противоречивые результаты. В проспективном исследовании E. Botteri (n = 684 696 норвежских женщин в возрасте 45–79 лет) монотерапия эстрогенами сопровождалась увеличением риска злокачественной меланомы, а добавление прогестина способствовало снижению данного риска [28]. Высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов- β (ER β) в опухоли была ассоциирована с благоприятным прогнозом для пациента, тогда как снижение последней сочеталось с худшим прогнозом и ранним развитием метастазов [29]. В обсервационном исследовании R.M. MacKie с участием 206 пациенток с меланомой 1-й или 2-й стадии проводилась оценка влияния МГТ на исходы заболевания в течение 5 лет наблюдения после хирургического лечения. Одна из 83 пациенток (1,2%), использующих МГТ, погибла от рецидива заболевания. Тогда как в группе сравнения 22 из 123 пациенток (17,9%), не получавших МГТ, умерли от рецидива меланомы к концу 5-летнего периода наблюдения. Безопасность МГТ при запущенной метастатической меланоме остается неизвестной [14].

РАК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рак пищевода (РП)

Проанализированы результаты 8 исследований и 3 метаанализов, в которых не был подтвержден риск развития РП на фоне приема МГТ. Единичные работы свидетельствуют о протективном влиянии эстрогенов. В проспективном исследовании S. Menop (51 851 пользователь МГТ и контроль) длительный прием МГТ в течение 5–10 лет был ассоциирован со снижением риска РП. Использование МГТ было связано с развитием рефлюкс-эзофагита без влияния на риск эзофагеальной неоплазии [30].

Рак желудка (РЖ)

Согласно гистологической классификации Lauren 1965 г. выделяют кишечный, диффузный и смешанный типы. Международная классификация представлена большим количеством гистологических вариантов РЖ. Проведена оценка результатов 9 исследований и 2 метаанализов. Факт превалирования РЖ в структуре ЗНО среди мужчин, более поздний пик заболеваемости РЖ у женщин (в постменопаузе), установленное ингибирующее влияние эстрогенов на ряд онкогенов, экспрессирующихся в опухолевых клетках слизистой желудка, подчеркивают возможность протективного влияния эстрогенов на манифестацию процесса. Результаты большинства исследований не продемонстрировали значимого увеличения риска развития РЖ на фоне приема МГТ. Однако при

проведении иммуногистохимического метода исследования ткани опухоли РЖ была установлена молекулярная аналогия опухоли желудка, молочной железы и эндометрия, что формирует мнение об эквивалентной гормональной зависимости. Экспрессия рецепторов половых стероидов (ER α , AR и PR) была ассоциирована с низкой эффективностью лечения РЖ и плохими прогнозами [31]. Таким образом, при гормонозависимом варианте РЖ возможно неблагоприятное действие МГТ [32].

Колоректальный рак (КРР)

В 2020 г. в структуре ЗНО у женщин около 10% приходилось на КРР¹. У молодых женщин отмечается постоянный рост уровня заболеваемости КРР, особенно раком прямой кишки и анального канала. Лучевая терапия на область таза осложняется высоким процентом развития преждевременной менопаузы [24]. Среди ЗНО ободочной и прямой кишки выделяют также несколько гистологических вариантов опухолей. У женщин неоплазия чаще диагностируется в нисходящем отделе толстого кишечника. Широкая экспрессия ER в кишечном эпителии, низкая частота КРР в предклимактерическом периоде также подчеркивает возможность протективного влияния эстрогенов [33].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2019 г., представлены исходы овариальной транспозиции перед ЛТ (n = 765). Было показано, что функцию яичников можно сохранить в 20–100% случаев, причем эффективность транспозиции в первую очередь зависела от возраста женщин. В группе 22 пациенток с установленным раком прямой кишки (n = 20) или анального канала (n = 2) транспозиция яичников сопровождалась сохранением функции яичников у 90% участниц моложе 40 лет и только у 38% участниц более старшего возраста [34].

В 2017 г. представлены результаты Кохрановского обзора с включением 22 РКИ (43 637 женщин). Основные клинические эффекты применения МГТ у женщин в перименопаузе не касались негативного влияния МГТ на заболеваемость КРР. Использование МГТ сопровождается достоверным снижением риска КРР на 30% и давно является мировым стандартом [35].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

В метаанализе, опубликованном в 2016 г., проводилась оценка ассоциаций репродуктивных показателей, а также факта использования МГТ с риском развития ГЦР. Включено пятнадцать исследований (наблюдательные и случай-контроль), в которых было выявлено 1795 случаев ГЦР среди 2 256 686 наблюдаемых женщин. При сравнении с пациентками, никогда не применявшими МГТ, объединенный относительный риск (ОР) ГЦР для постоянных ее пользователей составил 0,60 (95% ДИ 0,37, 0,96), для пользователей монотерапии эстрогенами 0,73 (95% ДИ 0,46, 1,17) и 0,67 (95% ДИ 0,45, 1,02) для пользователей, применяющих эстроген-прогестинотерапию. Овариэктомия была значительно связана с повышенным риском ГЦР (ОР 2,23, 95% ДИ 1,46–3,41) [36].

¹ World Health Organization (WHO). Колоректальный рак. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.

Рак почек (РП)

Почечно-клеточный рак представляет собой ведущую гистологическую разновидность у молодых женщин. В немногочисленных исследованиях не было установлено взаимосвязи между МГТ и РП [27]. В 2020 г. опубликован метаанализ с участием 4194 женщин, которым был диагностирован РП (среди 648 107 участников). Результаты подтвердили, что использование МГТ обратно пропорционально ассоциировано с риском развития РП, и эта взаимосвязь носит дозозависимый характер. При приеме МГТ в течение 12–18 лет отмечалось снижение риска РП на 15–28% ($p = 0,0021$) [19].

Рак мочевого пузыря (РМП)

У женщин РМП диагностируется реже (1,18 vs 4,6%), но характеризуется более агрессивным течением. В имеющихся работах достоверных клинических подтверждений негативного влияния МГТ на риск РМП не получено. В связи с тем, что в 12–18% случаев опухоль может экспрессировать ER, МГТ не следует назначать женщинам [37].

Рак легких (РЛ)

Злокачественные новообразования легкого происходят из эпителиальной ткани бронхов различного калибра. Морфологически классифицируется на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак. РЛ превалирует в структуре ЗНО мужчин (17,6 vs 3,8%). Ткань легкого в ряде случаев также способна экспрессировать ER. Причем ER β при немелкоклеточном раке являются промоторами пролиферативной активности опухоли [38]. В настоящее время имеющиеся результаты клинических испытаний продемонстрировали противоречивые выводы. Клинический опыт использования МГТ касается нейтральных, положительных и отрицательных ассоциаций с частотой развития РЛ и смертностью от него. В связи с возможной экспрессией ER МГТ не следует назначать данной когорте пациенток [39].

Рак щитовидной железы (РЩЖ)

Наиболее частыми гистологическими формами РЩЖ являются папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, составляющие соответственно 50–60% и 10–20% среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Дифференцированные карциномы щитовидной железы превалируют в структуре ЗНО у женщин и отличаются хорошим прогнозом. Беременность не оказывает влияния на вероятность РЩЖ. Женщины с индуцированной менопаузой имеют высокий риск развития РЩЖ (ОШ 2,52;

95% ДИ 0,96–6,621). Изучение влияния МГТ с учетом экспрессии ER в ткани опухоли щитовидной железы на исходы рака не нашли своего подтверждения в большинстве эпидемиологических исследований [27].

Следует отметить, что после ПОТ пациентки получают заместительную гормональную терапию тироксинами. Состояние субклинического гипертиреоза с одной стороны предотвращает стимуляцию тиреотропным гормоном и обеспечивает низкий риск рецидива РЩЖ, с другой – имеет негативное влияние на сердечно-сосудистую и костную систему. Радиойодтерапия в анамнезе увеличивает риск РМЖ, но не является противопоказанием для назначения МГТ. Поэтому динамическое наблюдение и своевременное вмешательство позволят избежать серьезных осложнений [40].

В настоящее время нет руководств, которые предоставили бы клиницистам конкретные рекомендации по назначению МГТ женщинам с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Отсутствие надежной информации и опасения нанести вред пациенту не дают возможности врачам назначать МГТ в ситуации ее необходимости. Консорциум научных обществ, координируемый Испанским обществом по менопаузе, разработал инструмент по использованию МГТ женщинами с различными медицинскими состояниями на основе имеющихся доказательств. «Критерии медицинской приемлемости назначения МГТ» классифицируют только несколько типов негинекологических ЗНО (колоректальный рак, рак легких и меланома) на 4 категории, предоставляя рекомендации по безопасному использованию МГТ (табл. 2) [41]. Для унификации рекомендаций были определены следующие критерии приемлемости в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ:

- Категория 1: Нет ограничений на использование МГТ.
- Категория 2: Преимущества перевешивают риски.
- Категория 3: Риски в целом перевешивают преимущества.
- Категория 4: МГТ не следует использовать.

Кроме того, использованы 4 степени уровня доказательств каждого интересующего состояния:

- (A) – высокое,
- (B) – среднее,
- (C) – низкое,
- (D) – очень низкое.

При абсолютных противопоказаниях для назначения МГТ или отказе пациенток от гормональной терапии

● **Таблица 2.** Рак и критерии приемлемости назначения МГТ (адаптировано из [41])

● **Table 2.** Cancer and MHT eligibility criteria

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ	Примечание
	ПО	ТД	ПО	ТД			
Колоректальный рак	1C*	1C*	1C*	1C*	НД	1D	* Не проводилась оценка различных форм МГТ ** Вероятно, лучшие результаты дает монотерапия эстрогенами
Рак легких	2C*	2C*	2C*	2C*	НД	1D	* Не проводилась оценка различных форм МГТ
Меланома	2C*	2C*	2C*	2C*	НД	1D	Только одно когортное исследование

Примечание. ПО – пероральная терапия; ТД – трансдермальная; НД – нет доказательств.

доступны альтернативные средства коррекции климактерических расстройств. В отличие от МГТ, последние не имеют влияния на долгосрочные последствия дефицита эстрогенов и урогенитальные симптомы. Незначительное количество сравнительных испытаний негормональных методов коррекции вазомоторных симптомов (ВМС) (приливы, потливость, приступы озноба) не позволяет выделить наиболее эффективный метод. Поэтому выбор терапии должен основываться на учете всех его возможных влияний. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и антидепрессанты других химических групп способны уменьшать частоту и тяжесть ВМС на 40–60%. Например, эсциталопрам (10–20 мг) и венлафаксин (37,5–75 мг) эффективны при ВМС и могут рассматриваться для пациенток, которые находятся в состоянии депрессии. Прием антидепрессантов следует прекращать постепенно. Противосудорожные препараты прегабалин и габапентин обладают схожей эффективностью. Габапентин (300–900 мг) уменьшает ВМС, но может вызывать сонливость, поэтому больше подходит для женщин, страдающих ночной потливостью и бессонницей. Оксидбутирин (третичный амин), использующийся при недержании мочи (2,5–5 мг), и антигипертензивный препарат на основе клонидина помимо своих основных эффектов могут также использоваться с целью уменьшения приливов [11, 42]. В табл. 3 представлены возможные немедикаментозные и негормональные средства коррекции климактерических нарушений.

Фитоэстрогены весьма популярны среди других средств альтернативной коррекции климактерических расстройств. Основными источниками фитоэстрогенов (изофлавонов) являются красный клевер, бобы сои и Цимицифуга кистевидная. Красный клевер содержит сразу 4 изофлавона (генистеин, формонетин, биоканин, дайзеин) с наибольшей концентрацией. При сравнительной оценке эстрогенной активности изофлавонов наибольшую продемонстрировали препараты на основе красного клевера. Экстракт Цимицифуги кистевидной не проявляет активирующего влияния на ER, поэтому может использоваться у пациенток с гормонозависимыми формами ЗНО. Изофлавоны оказывают благоприятное влияние на нейровегетативные менопаузальные симптомы. В исследовании прием изофлавонов сои сопровождался значимым снижением частоты ВМС на 20,6% (95% ДИ от -28,38 до -12,86; $p < 0,00001$) и тяжести приливов на 26,2% (95% ДИ от -42,23 до -10,15, $p = 0,001$) по сравнению с плацебо [44]. В опубликованном в 2019 г. обзоре было подтверждено многогранное влияние изофлавонов на частоту и степень тяжести приливов. Кроме того, фитоэстрогены в разной степени могут оказывать благотворное влияние на минеральную плотность костей, систолическое артериальное давление и гликемический профиль [45].

Негормональный антагонист рецепторов нейрокинина-3 (фезолинетант) также эффективен при лечении женщин с ВМС, связанными с менопаузой. В исследованиях наблюдалось статистически значимое снижение частоты и тяжести приливов (с первых дней приема), а серьезные

● **Таблица 3.** Немедикаментозные методы и негормональные методы коррекции климактерических нарушений (адаптировано из [3] и дополнено автором [43])

● **Table 3.** Non-drug methods and non-hormonal methods of correction of climacteric disorders

Метод	ВМС	Сексуальная функция	Сухость влагалища
СИОЗС и СИОЗСН	+	-	-
Противосудорожные препараты	+	-	-
Фитоэстрогены	+	-	-
Бета-аланин	+	-	-
Фезолинетант	+	-	-
Оксидбутирин	+	-	-
Клонидин	+	-	-
Вагинальные лубриканты и увлажнители	-	+	+
Вагинальный лазер на углекислом газе	-	-	-
Блокада звездчатого ганглия	+	-	-
Когнитивно-поведенческая терапия	+	+	-
Физические упражнения	-	-	-
Акупунктура	+	-	-
Гипноз	+	-	-
Релаксация	+	-	-

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ВМС – вазомоторные симптомы.

побочные эффекты наблюдались редко. В настоящее время нет опубликованных данных по использованию фезолинетанта у онкологических пациентов. Хотя РМЖ не является противопоказанием к применению препарата. Результаты метаанализа, который был опубликован в 2024 г. (5 РКИ, $n = 2168$), подтвердили снижение частоты ВМС на 22,5% с отмеченным улучшением качества жизни. При отмене приема препарата отмечалось возобновление приливов [46].

Бета-аланин также занял уверенные позиции в списке негормональных препаратов, корректирующих ВМС. По химической структуре бета-аланин является заменимой аминокислотой. Точный механизм действия бета-аланина требует дальнейшего изучения. Считается, что его влияние на периферическом уровне опосредовано блокированием высвобождения гистамина, с последующим модулированием вазодилатации и болевых ощущений. На центральном уровне бета-аланин стабилизирует работу центра терморегуляции, находящегося в гипоталамусе [47, 48].

В плацебо-контролируемом исследовании 70 женщин (47 с естественной и 23 с хирургической менопаузой) получали бета-аланин 400 мг/день. Бета-аланин продемонстрировал эффективность, превосходящую плацебо независимо от этиологии менопаузы. В 70% случаев женщины

оценили эффект как «хороший» или «очень хороший». Не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений. Аналогичные результаты были получены также в плацебо-контролируемом испытании с участием 100 женщин (средний возраст 49 ± 3 года), 50 из которых получали бета-аланин. При проведении оценки тяжести ВМС у 3 симптомы носили тяжелый характер, у 19 умеренный и у 28 были отнесены к легкой степени. Суммарно после 2 мес. приема бета-аланина только у 8 женщин сохранились ВМС умеренной степени тяжести. Нежелательных явлений также не было зарегистрировано [49, 50].

Интересная работа была проведена с участием женщин ($n = 108$), находящихся на гормон-депривационной терапии трипторелином (3,75 мг/мес) по поводу эндометриоза III–IV степени (аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом). Лечение бета-аланином проводилось в течение 3 мес. (800 мг/день). Для оценки тяжести ВМС использовался опросник Модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Исходно средний балл ММИ составил $45,8 \pm 1,0$, что соответствует средней степени тяжести симптомов. К концу наблюдения он снизился до $24,2 \pm 0,6$, что свидетельствует о легкой степени тяжести. Авторы считают бета-аланин препаратом выбора для коррекции нейровегетативных менопаузальных расстройств у пациенток с потребностью исключения дополнительной гормональной стимуляции [50].

Курсовое использование бета-аланина сопровождается улучшением концентрации внимания и сна. Бета-аланин способствует повышению уровня карнозина в скелетных мышцах человека, который улучшает их производительность при высокоинтенсивных нагрузках вне зависимости от степени тренированности. Таким образом, отмечается повышение толерантности к физическим нагрузкам. Бета-аланин не влияет на гормональный профиль, метаболически нейтрален, а благоприятный профиль безопасности позволяет его использовать

в практике ведения в том числе онкологических пациентов. В Российской Федерации бета-аланин зарегистрирован под названием Клималанин (РУСФИК ООО, группа компаний Recordati). Препарат выпускается в таблетках по 400 мг, которые назначают 1–3 раза в день [50]. Рекомендованный курс приема 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение здоровья не должно носить ограниченный характер и быть основанным только лишь на референсных значениях множественных обследований. Всемирная организация здравоохранения дает более полное определение термина здоровья и расширяет его границы до физического, интеллектуального и социального благополучия. Прекращение работы репродуктивной системы у женщин является предпосылкой формирования пула пациенток со специфическими проблемами здоровья. В настоящее время созданы научные сообщества по изучению проблем менопаузы, разработаны практические рекомендации по ведению женщин с дефицитом эстрогенов, многопрофильные подходы позволяют сводить к минимуму его последствия.

Онкологический анамнез пациента сокращает имеющиеся терапевтические ресурсы и возможности. Плохая информированность пациента о последствиях ПОТ, ограниченный опыт клиницистов ведения онкологических пациентов в период ремиссии ЗНО отражается на всех концепциях здоровья. В настоящей статье проведена попытка сконцентрировать имеющуюся информацию и международный опыт пациентоориентированной медицины климактерия для обучения специалистов и внедрения новой стратегии ведения «сложного» пациента, основанной на поддержке его качества жизни и долголетия.



Поступила / Received 21.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2025

Принята в печать / Accepted 19.03.2025

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>.
2. Massarotti C, Scaruffi P, Lambentini M, Remorgida V, Del Mastro L, Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2017;57:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.009>.
3. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K et al. Managing menopause after cancer. *Lancet*. 2024;403(10430):984–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02802-7).
4. Доброхотова ЮЗ, Лысенко МА, Грабовский ВМ, Шевченко НА, Гращенко ИМ. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):362–367. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/2023/6\(4\):362-367](https://www.rmj.ru/articles/2023/6(4):362-367). [https://www.rmj.ru/articles/2023/6\(4\):362-367](https://www.rmj.ru/articles/2023/6(4):362-367). (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/2023/6\(4\):362-367](https://www.rmj.ru/articles/2023/6(4):362-367).
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2018.pdf.
6. Anderson RA, Cameron D, Clatof F, Demeestere I, Lambentini M, Nelson SM, Peccatori F. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2022;28(3):417–434. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac004>.
7. Leone T. Women's mid-life health in Low and Middle Income Countries: A comparative analysis of the timing and speed of health deterioration in six countries. *SSM Popul Health*. 2018;7:100341. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2018.100341>.
8. Lambentini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in postpartum cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664–1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
9. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
10. Якушевская ОВ, Юрнева СВ, Протасова АЗ, Хабас ГН, Ашрафян ЛА. Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II). *Гинекология*. 2019;21(1):86–90. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30140>. Yakushevskaya OV, Iurenova SV, Protasova AE, Khabas GN, Ashrafian LA. Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II). *Gynecology*. 2019;21(1):86–90. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30140>.
11. Francoi MA, Agostinetto E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer.

- Lancet Oncol.* 2021;22(7):e303–e313. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30666-5).
12. Taylor A, Clement K, Hillard T, Sassarini J, Ratnavelu N, Baker-Rand H et al. British Gynaecological Cancer Society and British Menopause Society guidelines: Management of menopausal symptoms following treatment of gynaecological cancer. *Post Reprod Health.* 2024;30(4):256–279. <https://doi.org/10.1177/20533691241286666>.
13. Yang X, Wang C, He X, Wei J, Wang Y, Li X, Xu LP. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric.* 2017;20(3):268–273. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1309382>.
14. MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004;90(4):770–772. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601595>.
15. Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5680–5686. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0580>.
16. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Use of hormone replacement therapy improves the prognosis in patients with colorectal cancer: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2003–2010. <https://doi.org/10.1002/ijc.31228>.
17. Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, Wolff RA, Li D, Tweardy D et al. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1791–1799. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.036>.
18. Brennan A, Rees M. Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101575. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101575>.
19. Zhang X, Du Y, Tan X, Wang H, Li Y, Zhang Z, Wang A. The Relationship Between Hormone Replacement Therapy and Risk of Kidney Cancer in Women: A Meta-Analysis. *Cancer Control.* 2020;27(2):1073274820930194. <https://doi.org/10.1177/1073274820930194>.
20. Clague J, Reynolds P, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Ma H, Lacey JV Jr et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California Teachers Study. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e103735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103735>.
21. Katcuff H, Wenzlaff AS, Schwartz AG. Survival in women with NSCLC: the role of reproductive history and hormone use. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):355–361. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000077>.
22. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):59–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9827>.
23. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1243–1251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61526-9).
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
25. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
26. Lee YJ, Kim JS, Jo JC, Kim Y, Im HS, Kim H et al. Risk factors of menopause after allogeneic hematopoietic cell transplantation in premenopausal adult women. *Eur J Haematol.* 2023;111(3):449–457. <https://doi.org/10.1111/ejh.14027>.
27. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
28. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer.* 2017;141(9):1763–1770. <https://doi.org/10.1002/ijc.30878>.
29. Marzagalli M, Casati L, Moretti RM, Montagnani Marelli M, Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134396>.
30. Якушевская ОВ, Юреньева СВ, Протасова АЭ, Хабас ГН, Ашрафян ЛА. Менопаузальная гормональная терапия и гинекологический рак (новообразования органов пищеварения). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):52–60. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11007>.
31. Kim SM, Min BH, Lee J, An JY, Lee JH, Sohn TS et al. Protective Effects of Female Reproductive Factors on Lauren Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Yonsei Med J.* 2018;59(1):28–34. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.1.28>.
32. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):20–38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>.
33. Hogan AM, Collins D, Baird AW, Winter DC. Estrogen and gastrointestinal malignancy. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307(1-2):19–24. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.016>.
34. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(8):1328–1340. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.017>.
35. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5>.
36. Guo-Chao Zhong, Yan Liu, Nan Chen. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2016;23(1):126–138. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw037>.
37. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):127–137. <https://doi.org/10.3233/BLC-160052>.
38. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1713. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>.
39. Li W, Lin X, Wang R, Wang F, Xie S, Tse LA. Hormone therapy and lung cancer mortality in women: Systematic review and meta-analysis. *Steroids.* 2017;118:47–54. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.12.005>.
40. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmato U et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003731>.
41. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas.* 2022;166:65–85. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>.
42. Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ.* 2017;359:j5101. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5101>.
43. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BIOG.* 2017;124(10):1514–1523. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14619>.
44. Аверкова ВГ, Якушевская ОВ. Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет.* 2022;16(16):124–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.
45. Аверкова ВГ, Якушевская ОВ. Alternative and complementary correction of menopausal disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.
46. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>.
47. Bonga KN, Mishra A, Maiti R, Padhy BM, Meher BR, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Fezolinetant for the Treatment of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2024;143(3):393–402. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005508>.
48. Hipkiss AR, Baye E, de Courten B. Carnosine and the processes of ageing. *Maturitas.* 2016;93:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.002>.
49. Berti Zanella P, Donner Alves F, Guerini de Souza C. Effects of beta-alanine supplementation on performance and muscle fatigue in athletes and non-athletes of different sports: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017;57(9):1132–1141. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06582-8>.
50. Andreeva E, Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flashes: the role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(9):5148–5154. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202005.21209>.
51. Татарова НА, Маржевская АМ, Гаврилова НП, Савина ЛВ. Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с эндометриозом на фоне терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Гинекология.* 2013;15(6):28–31. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28261>.
52. Татарова НА, Маржевская АМ, Гаврилова НП, Савина ЛВ. Correction of estrogen deficiency states in women with endometriosis on the background of therapy gonadotropin-releasing hormone. *Gynecology.* 2013;15(6):28–31. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28261>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Аверкова Виктория Геннадьевна, научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; buch1202@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Департамента последиplomного образования, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; syureneva@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Victoria G. Averkova, Research Associate, Institute of Oncogynecology and Mammology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; buch1202@mail.ru

Svetlana V. Yureneva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology Department of Vocational Education, Deputy Director for Science of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; syureneva@gmail.com