7. Чернеховская, Н. Е. Хронические обструктивные болезни легких / Н. Е. Чернеховская, И. В. Ярема. – М.: РМАПО, 1998. – 148 с.

References

1. Bobkov E. V., Abrosimov V. N. Osnovnye simptomy respiratornykh zabolevaniy i ikh lecheniye. Pulmonologiya: nats. rukovodstvo pod redaktsiyey A. G. Chuchalina. – М.: «GEOTAR-Media»; 2013. P. 119-142.
2. Danilyak I. G. Bronkhoobturatsionny sindrom. – М.: «Nyudiamed». 1996. 34 p.
3. Kijachkina I. L., Dmitriev Ju. K. *Klinicheskaya medicina. – Clinical medicine*. 2012;3:79-82.
4. Mihno V. T., Gubanov D. S., Monogarova N. E., Zakomoldin V. V. *Ukrainskij zhurnal maloinvazivnoj jendoskopicheskoy hirurgii. – Ukrainian journal of minimally invasive endoscopic surgery*. 2000;4(2):60-64.
5. Ovchinnikov A. A. Jendoskopicheskaja diagnostika i terapija hronicheskogo obstruktivnogo bronhita. Hronicheskie obstruktivnye bolezni legkih: pod red. A. G. Chuchalina. – BINOM; 1998. P. 423-435.
6. Hofer M. Kompyuternaya tomografiya. Bazovoye rukovodstvo. 2-e izd. – М.: «Med. lit.»; 2008. 232 p.
7. Chernekhovskaya N. E., Yarema I. V. Khronicheskiye obstruktivnye bolezni legkih. М.: «РМАПО»; 1998. 148 p.
8. Chernekhovskaya N. E., Fedchenko G. G., Andreyev V. G. Rentgeno-endoskopicheskaya diagnostika zabolevaniy organov dykhaniya. 2-e izd. М.: «MEDpress»; 2011. 242 p.

РОЛЬ БРОНХОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА Т. Б. КУЧМАЕВА, В. В. ЩЕГЛОВ

Представлен клинический случай бронхообструктивного синдрома и длительного кашля у больного с инородным телом бронха. На примере клинического случая показана необходимость выполнения бронхоскопического исследования во всех случаях бронхообструктивного синдрома и длительного кашля, не купирующихся медикаментозной терапией.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, инородное тело бронха

THE ROLE OF BRONCHOSCOPY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME KUCHMAYEVA T. B., SHCHEGLOV V. V.

The clinical case of syndrome of bronchial obstruction and protracted cough in a patient with a foreign body in the bronchial tube is presented.

On the example of clinical case the authors show the necessity of implementation of bronchoscopic research for all cases of syndrome of bronchial obstruction and protracted cough, which are not stopped by medicament therapy.

Key words: bronchoobstructive syndrome, bronchial foreign body

© Э. Б. Арушанян, 2014
УДК 612.397:611-018.74:577.17
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09111>
ISSN – 2073-8137

ЭСТРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Сообщение 1. Эстрогены и метаболический синдром

Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет

Недостаточная выработка эстрогенных гормонов яичниками сопровождается у женщин целым комплексом соматических расстройств. К ним относятся различные проявления эндотелиальной дисфункции, в число которых входит метаболический синдром (МС). Ожирение в виде его основного внешнего проявления, превращающееся в развитых странах мира в некую эпидемию XXI века, в свою очередь провоцирует распространение тяжёлой эндокринной патологии типа сахарного диабета и увеличивает

риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Происхождение МС у женщин, безусловно, определяется множеством факторов, среди которых возраст, расовая и национальная принадлежность, стиль жизни, пищевой рацион, но именно дефициту эстрогенов в генезе данной патологии зачастую отводят ведущую роль. На этом основании представляется чрезвычайно актуальным, опираясь на современные данные, обсудить вклад овариальных эстрогенов в генез и ограничение МС.

Нарушения метаболизма жиров при МС. Для МС при эстрогенной недостаточности наиболее типична масштабная дезорганизация липидного и сопряженного с ним углеводного обмена веществ. Коль скоро нарушениям жиров

Арушанян Эдуард Бениаминович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)353429; e-mail: eduard.arush@mail.ru

вого обмена порой принадлежит особая, триггерная роль, это побуждает начать обсуждение проблемы с данного вопроса.

В целом у народов разных стран женское ожирение в качестве важного клинического компонента МС встречается в большем проценте случаев, чем мужское, и характеризуется несколько иным распределением жировой массы. У женщин она чаще сосредоточена в нижней части тела, тогда как у мужчин – в виде висцерального жира. В то же время по сравнению с мужчинами у пременопаузальных женщин ниже риск развития ожирения и связанной с ним патологии. Однако после наступления менопаузы ситуация меняется в обратном направлении и даже перераспределение жира в организме постменопаузальных женщин происходит по мужскому типу с усилением висцерального ожирения [22, 26, 44].

Прямая зависимость липидных нарушений в женском организме от дефицита эстрогенных гормонов подтверждается значительным числом экспериментальных и клинических наблюдений. Так, у самок крыс, несколько недель содержавшихся на обогащённой жирами пище или постоянно получавших с питьём сахарозу, как и у овариэктомированных животных, одновременно с увеличением массы тела и подкожной жировой ткани регулярно отмечается дислипидемия. Для неё характерно возрастание плазменного содержания холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня лептина в крови. По морфологическим данным, в подкожной клетчатке нарастает число адипоцитов с повышенной активностью. Эти нарушения коррелируют с повышением резистентности к инсулину, развитием артериальной гипертензии, слабостью сердечной деятельности, нефропатией и другими типичными проявлениями эндотелиальной дисфункции. Сходные биохимические сдвиги отмечаются у линии нокаутных мышей с генетической недостаточностью фермента ароматазы, контролирующей образований эстрогенов из тестостерона.

На фоне нарушений обмена дисовариально-го происхождения введение эстрогенных препаратов способствует ограничению описанных расстройств. В частности, у крыс с удалёнными яичниками и выраженным ожирением имплантация под кожу капсул с медленно рассасывающимся (на протяжении 60 дней) 17бета-эстрадиолом обуславливала отчётливую тенденцию к ослаблению или полной ликвидации почти всех метаболических и кардиоваскулярных нарушений. В том числе заместительное использование эстрогенных препаратов сопровождалось падением массы тела, снижением уровня в плазме крови холестерина, липопротеидов низкой плотности и наоборот, повышением концентрации липопротеидов высокой плотности и лептина, ослаблением активности адипоцитов.

Это совпадало с нормализацией обмена глюкозы и величины системного артериального давления. Интересно, что устойчивая физическая нагрузка у овариэктомированных крыс давала близкие результаты [2, 4, 36, 56].

Сведения, полученные в многочисленных исследованиях на женщинах с МС, находящихся в менопаузе, в значительной мере совпадают с экспериментальными данными. Установлена, например, прямая корреляция между индексом массы тела, временем начала менопаузы, возрастом пациенток и степенью выраженности нарушений липидного обмена. Как и в эксперименте, эстрогенной недостаточности сопутствуют повышенные значения в крови свободного холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, гипергликемия, а также различные кардиоваскулярные расстройства. С другой стороны, в целом ряде рандомизированных плацебо контролируемых исследований доказана эффективность при подобных расстройствах заместительной гормональной терапии. В большинстве случаев установлен хороший результат при длительном, многомесячном назначении низких доз эстрогена, 17бета-эстрадиола либо комплексных эстроген-гестагенных контрацептивных средств. Подобная фармакотерапия заметно ограничивала выраженность ожирения с обратным направленными сдвигами в метаболизме липидов [10, 12, 16].

Как показано при сравнительном изучении антилипидемических свойств комбинированных эстрогенных препаратов и одного из статинов (правастатина) у группы постменопаузальных женщин, вещества различаются по профилю своей фармакологической активности. Если правастатин отчётливее снижал уровень общего холестерина, то гормональное средство заметнее меняло соотношение разных фракций липопротеидов [13].

Поскольку стремление восполнить дефицит эстрогенов в женском организме посредством экзогенных гормональных средств сопряжено с целым рядом рисков, среди которых особенно серьёзным признаётся развитие рака женских репродуктивных органов, уже давно продолжают поиски негормональных способов борьбы с МС. В качестве удачной альтернативы гормонотерапии надо признать использование в последние годы различных, так называемых, фитоестрогенов.

Среди них, пожалуй, лучше других изучен препарат генистеин в виде комплекса изофлавонов сои. Как свидетельствуют результаты исследований на различных группах постменопаузальных женщин с МС, длительное (в течение года!) назначение генистеина, наряду с ограничением массы тела, отчётливо сказывалось у них на выраженности дислипидемии. Снижение уровня в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности совпадало со значимым ростом плазменной концентрации липо-

протеидов высокой плотности и адипонектина, ограничением гипергликемии и повышением чувствительности к инсулину. Такие метаболические сдвиги совпадали с уменьшением выраженности сопряжённых кардиоваскулярных расстройств [23, 25, 47].

Участие эстрогенов в регуляции липидного обмена в первую очередь зависит от их влияния на функцию адипоцитов жировой ткани. Последняя, по современным сведениям, представляет собой своеобразный эндокринный аппарат, продуцирующий гормоноподобные вещества и другие биологически активные соединения. Они эффективно вмешиваются в метаболизм жиров и углеводов, в силу чего разнонаправленные изменения их выработки оборачиваются формированием ожирения и сопряжённого с ним сахарного диабета. Среди продуктов секреции адипоцитов по своей значимости выделяются адипонектин и лептин, нарушение сигнальной роли которых при эстрогенной недостаточности особенно легко приводит к указанным видам патологии.

Адипонектин, продуцируемый жировыми клетками, циркулируя в крови, контролирует целый ряд важных процессов в липидном обмене и предупреждает формирование ожирения в клинической картине МС. В частности, он стимулирует окисление жирных кислот, приводит к снижению в плазме уровня триглицеридов и одновременно улучшает усвоение тканями глюкозы за счёт повышения чувствительности к инсулину. У больных МС, а также лиц с различной сердечно-сосудистой патологией, как и у экспериментальных животных с ожирением, плазменное содержание этого адипокина оказывается достоверно сниженным [7, 33].

С другой стороны, в опытах *in vitro* и *in vivo* на овариэктомированных животных убедительно показана способность эстрогенных гормонов изолированно либо комплексно в составе контрацептивных средств усиливать выработку адипонектина адипоцитами, повышая его концентрацию в крови. У людей, страдающих МС, это совпадает с ограничением массы тела и нормализацией профиля липидограммы [18, 27, 45]. Интересно, что аналогичное действие оказывают некоторые фитоэстрогены, подобные генистеину и дайдзеину [54].

Ещё один продукт секреции адипоцитов – лептин также активно вовлекается в липидный обмен путём местных, региональных эффектов и за счёт влияния на мозговые структуры. Через посредство специфических лептиновых рецепторов он, подобно адипонектину, ограничивает накопление жира. Возбуждение же лептиновых рецепторов на нейронах гипоталамических ядер обуславливает подавление аппетита и снижение потребления пищи. В условиях ожирения физиологические свойства лептина не проявляются, что связывают с развитием лептинрезистентности, сопряжённой с устойчивостью к

инсулину [24]. Естественные и фитоэстрогены воздействуют на выработку лептина, вероятно, через модуляцию экспрессии генов, регулирующих адипогенез. Это облегчает развитие анорексии, дополнительно повышая чувствительность тканей к инсулину [11, 39, 48].

Как следует из приведённых фактов, эстрогенные гормоны обеспечивают защиту женского организма от чрезмерного ожирения и предупреждают МС за счёт прямого воздействия на функцию клеточных элементов, непосредственно ответственных за липидный обмен. Однако помимо того, они способны и опосредованными путями вмешиваться в организацию жирового обмена и энергетический гомеостаз. Это происходит благодаря взаимодействию яичников с другими железами внутренней секреции и центральной нервной системой (см. ниже).

Нарушения углеводного обмена при МС.

Тесная сопряжённость липидного и углеводного метаболизма делает очевидным, что дезорганизация первого неизбежно влечёт за собой нарушения и второго в форме столь характерного для МС сахарного диабета. В то же время хорошо известна зависимость между эндокринным статусом женщин, содержанием у них эстрогенов и состоянием гомеостаза глюкозы, которые в физиологических условиях меняются на протяжении овариально-менструального цикла, на разных этапах беременности и приобретают устойчивый патологический вид в постменопаузе. По некоторым эпидемиологическим данным, в этот период почти у 20 % женщин констатируют развитие диабетического статуса с гипергликемией и резистентностью к инсулину.

Результаты современных экспериментальных исследований, подтверждая прямую зависимость нарушений углеводного обмена от недостаточности эстрогенов, позволяют уточнить возможные механизмы такой связи. Как установлено в опытах на овариэктомированных крысах, лишение яичников сопровождается резким снижением экспрессии инсулиновых сигнальных молекул и оксидации глюкозы, с падением выработки гена транспортера глюкозы 4 (GLUT4). Регулярное введение животным эстрадиола предупреждало такие нарушения и формирование начального этапа устойчивости к инсулину [38]. Судя по данным опытов на культуре адипоцитов, добавление к среде эстрогенов может стимулировать углеводный метаболизм через усиление экспрессии генов протеинкиназы B (Akt) и аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы (AMPK) [28]. У нокаутных линий мышей с генетической недостаточностью фермента ароматазы и дефицитом эстрогенов, сопутствующие этому гипергликемия, усиление стеатоза печени и экспрессии генов гликогеногенеза ограничивались введением 17бета-эстрадиола, а у овариэктомированных крыс сопровождалось усилением влияния инсулина на метаболизм глюкозы [50, 55]. Интересно, что у

мышей с аллоксановым диабетом (модель диабета 1-го типа) эстриол и прогестерон при длительном введении в условиях, когда резко нарушалась выработка инсулина поджелудочной железой, оказались способны усиливать этот процесс в клетках печени [8].

Учитывая существование прямых доказательств способности эстрогенных гормонов вмешиваться в нарушения углеводного обмена, возникающие при их недостаточности, было бы логично воспользоваться этими гормональными препаратами для лечения некоторых форм сахарного диабета. И такие усилия уже неоднократно предпринимались в прошлом. Как свидетельствовал проведённый недавно Merlotti и соавторами [35] масштабный мета-анализ результатов значительного числа публикаций, посвящённых использованию различных терапевтических стратегий для предупреждения и терапии сахарного диабета у женщин, использование эстрогенов входит в их число. Правда, необходимо тщательно учитывать исходную выраженность гормонального дефицита, сроки, прошедшие с момента менопаузы, тяжесть сопутствующей патологии. В этой связи резонно ставится под сомнение эффективность антидиабетического действия гормональных контрацептивных средств.

Оценивая результаты клинических исследований, необходимо обратить внимание на ещё один любопытный факт. У постменопаузальных женщин с сахарным диабетом 2-го типа, по сравнению с контрольными испытуемыми, выраженная гипергликемическая реакция нередко совпадала с повышенными плазменными значениями эстрадиола (Ding et al., 06). Не исключено, что за этим скрывается своеобразная защитная реакция, направленная на ограничение метаболических нарушений за счёт включения веновариальных источников синтеза гормона.

Касаясь клинических перспектив использования эстрогенов при сахарном диабете, необходимо указать на возможность применения с этой целью препаратов фитоэстрогенов. Так, генистеин при длительном назначении не только улучшал углеводный гомеостаз у менопаузальных женщин с диабетом, но и оптимизировал у них функцию почек [6, 29].

Механизмы защитного действия эстрогенов при МС. Протективные возможности эстрогенных гормонов на фоне различных клинических симптомов МС, как при метаболических, так и при других проявлениях эндотелиальной дисфункции, обеспечиваются посредством различных механизмов. На клеточном уровне во всех случаях их эффект в первую очередь зависит от мобилизации специфических эстрогенных рецепторов, экспрессируемых многими периферическими тканями и некоторыми мозговыми структурами. Реализация гормональных влияний на функцию клеток происходит как генетическим путём через классические ядерные рецепторы двух типов – альфа и бета, так и вне-

клеточно с помощью рецепторов, локализуемых на клеточных мембранах.

Классические эстрогенные рецепторы широко представлены в обоих видах (белой и коричневой) жировой ткани, в печени, поджелудочной железе и других периферических органах, а также в центральной нервной системе. Они самым непосредственным образом, хотя и по-разному, участвуют в регуляции жирового и углеводного обмена. Если с помощью ядерных альфа-рецепторов обеспечиваются присущие эстрогенам антилипогенез, улучшение чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе со снижением массы подкожного и абдоминального жира, то бета-рецепторы участвуют в регуляции углеводного и липидного гомеостаза в целом. В отличие от бета-рецепторов, которые идентифицированы только в зрелых адипоцитах, альфа-рецепторы обнаружены и в преадипоцитах, мезенхимальных и эндотелиальных клетках коричневой жировой ткани.

Рецепторам альфа-типа, по-видимому, в целом принадлежит более важная роль в регуляции метаболических процессов, поскольку только у линии нокаутных мышей, лишённых таких рецепторов, удаётся воспроизвести все симптомы МС. С другой стороны, в биоптатах жировой ткани, полученных у постменопаузальных женщин, выше оказывается общий уровень мРНК бета-, но не альфа-рецепторов. Вероятно, в некоторых ситуациях толчком к МС может служить нарушение функционального равновесия между рецепторами того и другого вида [5, 14, 19, 32, 51].

Мембранные, сопряжённые с G-белком, эстрогенные рецепторы, хоть и в меньшей степени, очевидно, также заинтересованы в регуляции энергетического гомеостаза и в патогенезе ожирения. По крайней мере, их отсутствие у нокаутных мышей вызывает умеренное накопление жира с некоторым увеличением размеров адипоцитов [46].

Наряду с описанными процессами на клеточном уровне, эстрогены способны вмешиваться в липидный и углеводный обмен за счёт некоторых системных механизмов. К ним относятся их функциональное взаимодействие с рядом эндокринных желёз, а также с центральной нервной системой.

Из числа эндокринных аппаратов особое значение имеют отношения эстрогенных гормонов с корой надпочечников. Как известно, глюкокортикостероиды по своим метаболическим эффектам являются своеобразными антиподами эстрогенов. Под их влиянием усиливается липогенез, повышается уровень глюкозы в крови, становясь при гиперкортицизме источником стероидного сахарного диабета. И роль скоро гиперкортицизм является обязательным спутником МС, ему подчас придают ведущее значение в патогенезе заболевания [1].

Антагонистические отношения между эстрогенами и глюкокортикоидами могут складываться на разных уровнях клеточной и системной

организации функций, в том числе в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, женских репродуктивных органов, иммунной системы, мозговых структур [37, 40, 52]. Однако для обсуждаемой проблемы наибольший интерес представляет возможность взаимодействия тех и других гормонов на уровне эффекторных элементов жировой ткани – адипоцитов. Последние, наряду с надпочечниками, участвуют в образовании более активного в гормональном отношении кортизола из кортизона посредством фермента 11β-гидроксистероид дегидрогеназы 1 типа. Его активность, повышенная в адипоцитах из висцерального жира и печени постменопаузальных женщин, заметно снижается под влиянием вводимых извне эстрогенов. Это позволяет предполагать их негативный вклад в синтез глюкокортикоидов [34, 53].

В отличие от гормонов коры надпочечников с гормонами щитовидной железы эстрогены при МС уже *apriori* должны связывать синергичные отношения, коль скоро их деятельность, среди прочего, направлена на стимуляцию расщепления жиров и снижение массы тела. В самом деле, регулярное введение эстрадиола овариэктомизированным крысам увеличивает размеры тиреоидных фолликулов, а добавление к первичной культуре фолликулярных клеток человека усиливает их рост и дифференцировку. Под влиянием эстрогенных препаратов показано также возрастание плазменной концентрации тироксин-связывающего глобулина, а у женщин, подвергавшихся контролируемой овариальной гиперстимуляции, заметно повышалось содержание в крови основных тиреоидных гормонов [15, 21, 42, 49].

Интересной, но пока мало разработанной проблемой является вопрос о взаимоотношениях эстрогенов с ещё одной эндокринной железой – эпифизом. Его основной гормон мелатонин ограничивает проявления МС у животных с алиментарным ожирением, снижает потребление пищи и прямо вмешивается в функцию адипоцитов, демонстрируя нормализующее влияние на метаболические процессы, синергичное действию эстрогенов [3, 30, 41]. С другой стороны, сами половые гормоны модулируют эпифизар-

ные секреторные процессы, которые меняются после овариэктомии и введения эстрадиола [31]. Потому было бы резонно рассматривать мелатонин в качестве ещё одного гормонального механизма, ответственного за эстрогенную защиту от МС, однако убедительные доказательства в пользу этого пока отсутствуют.

Зависимость МС от недостаточности эстрогенов может определяться не только нарушением функционального баланса в отношениях яичников с другими эндокринными железами, но также изменением деятельности центральных аппаратов управления пищевым поведением человека и животных. В частности, оно может зависеть от повышения уровня эстрогенов в головном мозге, как за счёт гуморальных гормонов овариального происхождения, так и в результате их местного синтеза нервными клетками и астроцитами.

Подобного рода гуморальные и региональные гормоны, очевидно, способны прямо или опосредованно ограничивать возбудимость нейронов гипоталамического центра голода. При этом особую роль играет стимулирующее влияние эстрогенов на выработку важного анорексигенного фактора лептина, а также непосредственное возбуждение ими лептиновых рецепторов в гипоталамусе. Тем самым происходит имитация чувства насыщения, что, естественно, проявляется в снижении количества потребляемой пищи. Дефицитом этой функции, как полагают, во многом обусловлено стремление овариэктомизированных животных и менопаузальных женщин к частому и обильному питанию с неизбежным повышением массы тела [9, 43].

Заключение. Как свидетельствует анализ современных экспериментальных и клинических данных, недостаточная выработка эстрогенных гормонов яичников служит одним из важнейших факторов развития у женщин эндотелиальной дисфункции, проявляющейся среди прочего в метаболическом синдроме. Исходя из понимания биологической роли эстрогенов, представляется возможным объяснить происхождение сопутствующих ему нарушений липидного и углеводного обмена и лечебных возможностей гормональных и негормональных средств.

Литература

1. Alemany, M. Do the interactions between glucocorticoids and sex hormones regulate the development of the metabolic syndrome? / M. Alemany // *Front. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 27–35.
2. Bader, M. I. Comparative assessment of estrogenic responses with relevance to the metabolic syndrome and to menopausal symptoms in wild-type and aromatase-knockout mice / M. I. Bader, J. Wober, G. Krezschmar [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 428–434.
3. Banerjee, A. Regulation of leptin synthesis in white adipose tissue of the female fruit bat: role of melatonin with or without insulin / A. Banerjee, S. Usdin, A. Krishna // *Exp. Physiol.* – 2011. – Vol. 96. – P. 216–225.
4. Banos, G. Sex steroid hormones, cardiovascular diseases and the metabolic syndrome / G. Banos, V. Guarner, I. Perez-Torres // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 137–146.
5. Barros, R. P. Estrogen receptors and the metabolic network / R. P. Barros, J. Gustafsson // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 14. – P. 289–299.
6. Beltowski, J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue / J. Beltowski // *Med. Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9. – P. RA55–RA61.
7. Behloul, N. Genestein: a promising therapeutic agent for obesity and diabetes / N. Behloul, G. Wu // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 698. – P. 31–38.
8. Bhattacharya, S. The control of hypoglycemia by estradiol and progesterone in alloxan-induced type 1 diabetes mellitus mice model through hepatic insulin / S. Bhattacharya, S. Bank, S. Maiti // *Int. J. Biomed. Sci.* – 2014. – Vol. 10. – P. 8–15.
9. Butera, P. C. Estradiol and the control of food intake / P. C. Butera // *Physiol. Behav.* – 2010. – Vol. 99. – P. 175–180.

10. Cassanova, G. Effect of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause / G. Cassanova, S. Radavelli, F. Lhuter // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 605–612.
11. Cicero, A. F. Metabolic syndrome, adipokines and hormonal factors in pharmacologically untreated adult elderly subjects from the Brisighella Heart Study historical cohort / A. F. Cicero, P. Magni, M. More [et al.] // *Obes. Facts* – 2012. – Vol. 5. – P. 319–326.
12. Cuadros, J. L. Body mass index and its correlation to metabolic and hormone parameters in postmenopausal Spanish women / J. L. Cuadros, A. M. Fernandez-Alonso, A. M. Cuadros [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 678–684.
13. Davis, S. R. Differing effects of low-dose estrogen-progestin therapy and parvastatin in postmenopausal hypercholesterolemic women / S. R. Davis, R. Golstadt, A. Newman [et al.] // *Climacteric.* – 2002. – Vol. 5. – P. 341–350.
14. Davis, K. E. The sexually dimorphic role of adipose and adipocyte estrogen receptors in modulating adipose tissue expansion, inflammation, and fibrosis / K. E. Davis, M. Neinast, K. Sun [et al.] // *Mol. Metab.* – 2013. – Vol. 2. – P. 227–242.
15. De Araujo, L. F. Effect of conjugated equine estrogens and tamoxifen administration on thyroid gland histomorphology of the rats / L. F. De Araujo, J. M. Soares, R. S. Simoes [et al.] // *Clinics (San Paolo).* – 2006. – Vol. 61. – P. 321–326.
16. De Franciscis, P. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome / P. De Franciscis, G. Minini, D. Labriola [et al.] // – 2013. – Vol. 40. – P. 233–235.
17. Ding, E. L. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / E. L. Ding, Y. Song, V. S. Malik // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1288–1299.
18. Fallah, S. Adiponectin, leptin and lipid profiles evaluation in oral contraceptive pill consumers / S. Fallah, M. Sanjary Pour, A. Rabbani Chadevani // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285. – P. 1747–1752.
19. Foryst-Ludwig, A. Metabolic impact of estrogen signaling through ERalpha and ERbeta / A. Foryst-Ludwig, U. Kinscher // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122. – P. 74–81.
20. Fuente-Martin, E. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism / E. Fuente-Martin, C. Garcia-Cacera, E. Morselli [et al.] // *Rev. Endocrin. Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 14. – P. 331–338.
21. Gracia, C. R. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization / C. R. Gracia, C. B. Morse, G. Chan [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 585–591.
22. Guarner-Lans, V. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease / V. Guarner-Lans, M. E. Rubio-Ruiz, J. Perez-Torres // *Exp. Gerontol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 517–523.
23. Irace, C. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome / C. Irace, H. Marini, A. Bitto [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1025–1031.
24. Jequier, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance / E. Jequier // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 967. – P. 379–388.
25. Jungbauer, A. Phytoestrogens and the metabolic syndrome / A. Jungbauer, S. Medjakovic // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 139. – P. 277–289.
26. Kaaja, R. J. Metabolic syndrome and the menopause / R. J. Kaaja // *Menopause Int.* – 2008. – Vol. 14. – P. 21–25.
27. Kafkas, S. Effect of estrogen therapy on adipocytokines in ovariectomized-aged rats / S. Kafkas, T. Dost, H. Ozkayran [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* – 2012. – Vol. 38. – P. 231–238.
28. Kim, J. Y. 17beta-estradiol induces an interaction between adenosine monophosphate-activated protein kinase and the insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes / J. Y. Kim, K. J. Jo, B. J. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 30. – P. 979–985.
29. Kim, M. J. Protective effect of short-term genistein supplementation on the early stage in diabetes-induced renal damage / M. J. Kim, Y. Lam // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 20. – P. 51–62.
30. Kitagawa, A. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats / A. Kitagawa, Y. Ohta, K. Ohashi // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 52. – P. 403–413.
31. Kus, I. Effects of estradiol benzoate on the ultrastructure of the pinealocyte in the ovariectomized rat / I. Kus, H. Oner, C. Ozogul [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23. – P. 405–410.
32. McInnes, K. J. Association of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity with estrogen receptor beta in adipose tissue from postmenopausal women / K. J. McInnes, T. C. Andersson, K. Simonyte [et al.] // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1347–1352.
33. Matsuzawa, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines / Y. Matsuzawa // *FEBS Lett.* – 2006. – Vol. 580. – P. 2917–2921.
34. Mattsson, C. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism / C. Mattsson, T. Olsson // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2918–2924.
35. Merlotti, C. Prevention of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies / C. Merlotti, A. Morabito, A. E. Pontiroli // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 111–118.
36. Murase, T. Effects of estrogen on cardiovascular injury in ovariectomized female DahlS.Z.-Lepr (fa)/Lepr(fa) rats as a new animal model of metabolic syndrome / T. Murase, T. Hattori, M. Ohtake [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 694–704.
37. Nadkarni, S. Oestrogen and immunomodulation: new mechanisms that impact on peripheral and central immunity / S. Nadkarni, S. McArthur // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 576–581.
38. Narasimhan, A. Estradiol favors glucose oxidation in gastrocnemius muscle through modulation of insulin signaling molecules in adult female rats / A. Narasimhan, S. Sampath, S. Javaraman // *Endocrinol. Res.* – 2013. – Vol. 38. – P. 251–263.
39. Niwa, T. Effect of the genistein metabolite on leptin secretion in murine adipocytes in vitro / T. Niwa, S. Yokoyama, T. Osawa // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 138. – P. 122–125.
40. Ortiz, J. B. Cholesterol and perhaps estradiol protect against corticosterone-induced hippocampal CA3 dendritic retraction in gonadectomized female and male rats / J. B. Ortiz, K. J. McLaughlin, G. F. Hamilton [et al.] // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 246. – P. 409–421.
41. Sanchez-Mateos, S. Melatonin and estradiol effects on food intake, body weight, and leptin in ovariectomized rats / S. Sanchez-Mateos, C. Alonso-Gonzalez, A. Gonzalez [et al.] // *Maturitas.* – 2007. – Vol. 58. – P. 91–101.
42. Santin, A. P. Validation of reference genes for normalizing gene expression in real time quantitative reverse transcription PCR in human thyroid cells in primary culture treated with progesterone and estradiol / A. P. Santin, A. F. Souza, L. D. Brum // *Mol. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 278–282.
43. Santollo, J. Midde-aged female rats retain sensitivity to the anorexigenic effect of exogenous estradiol / J. Santollo, D. Yao, G. Neal-Perry // *Behav. Brain Res.* – 2012. – Vol. 232. – P. 159–164.
44. Schneider, J. G. The metabolic syndrome in women / J. G. Schneider, C. Tompkins, R. S. Blumenthal // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P. 286–291.
45. Shaw, K. A. Effect of a combined estrogen and progesterone oral contraceptive on circulating adipocytokines adiponectin, resistin and DLK-1 in normal and obese female rhesus monkeys / K. A. Shaw, J. D. Henneboild,

- A. B. Edelman // *Contraception*. – 2013. – Vol. 88. – P. 177–182.
46. Shi, H. G protein-coupled estrogen receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis / H. Shi, S. P. Kumar, X. Liu // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2013. – Vol. 114. – P. 193–250.
 47. Squadrito, E. Genstein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial / E. Squadrito, H. Me-rini, A. Bitto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3366–3374.
 48. Stubbins, R. E. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance / R. E. Stubbins, V. B. Holcomb, J. Hong // *Eur. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 51. – P. 861–870.
 49. Tahboub, R. Sex steroids and the thyroid / R. Tahboub, B. M. Arafah // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23. – P. 769–780.
 50. Van Sinderen, M. L. Hepatic glucose intolerance precedes hepatic steatosis in the male aromatase knockout (ArKO) mouse / M. L. Van Sinderen, G. R. Steinberg, S. B. Jorgensen [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e87230.
 51. Velickovic, K. Expression and subcellular localization of estrogen receptor receptors alpha and beta in human fetal brown adipose tissue / K. Velickovic, A. Cvor, B. Srdic [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 151–159.
 52. Whirlledge, S. Estradiol antagonism of glucocorticoid-induced GILZ expression in human uterine epithelial and murine uterus / S. Whirlledge, J. A. Cidlowski // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – P. 499–510.
 53. Yamatani, H. Association of estrogen with glucocorticoid levels in visceral fat in postmenopausal women / H. Yamatani, K. Takahashi, T. Yoshida [et al.] // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20. – P. 437–442.
 54. Yanagisawa, M. Genistein and daidzen, typical soy isoflavones, inhibit TNF-alpha-mediated downregulation of adiponectin expression via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes / M. Yanagisawa, M. Sugiya, H. Lijima [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1783–1793.
 55. Zhu, L. Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance / L. Zhu, W. C. Brown, Q. Cai [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – P. 424–434.
 56. Zoth, N. Metabolic effects of estrogen substitution in combination with targeted exercise training on the therapy of obesity in ovariectomized Wistar rats / N. Zoth, C. Weigt, S. Zengin [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 64–72.
 30. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. *J. Pineal Res.* 2012;52:403-413.
 31. Kus I., Oner H., Ozogul C. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002;23:405-410.
 32. McInnes K. J., Andersson T. C., Simonyte K. *Menopause*. 2012;19:1347-1352.
 33. Matsuzawa Y. *FEBS Lett.* 2006;580:2917-2921.
 34. Mattsson C., Olsson T. *Curr. Med. Chem.* 2007;14:2918-2924.
 35. Merlotti C., Morabito A., Pontiroli A. E. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;29:111-118.
 36. Murase T., Hattori T., Ohtake M. *Hypertension*. 2012;59:694-704.
 37. Nadkarni S., McArthur S. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013;13:576-581.
 38. Narasimhan A., Sampath S., Javaraman S. *Endocrinol. Res.* 2013;38:251-263.
 39. Niwa T., Yokoyama S., Osawa T. *Food Chem.* 2013;138:122-125.
 40. Ortiz J. B., McLaughlin K. J., Hamilton G. F. *Neuroscience*. 2013;246:409-421.
 41. Sanchez-Mateos S., Alonso-Gonzalez C., Gonzalez A. *Maturitas*. 2007;58:91-101.
 42. Santin A. P., Souza A. F., Brum L. D. *Mol. Biotechnol.* 2013;54:278-282.
 43. Santollo J., Yao D., Neal-Perry G. *Behav. Brain Res.* 2012;232:159-164.
 44. Schneider J. G., Tompkins C., Blumenthal R. S. *Cardiol. Rev.* 2006;14:286-291.
 45. Shaw K. A., Hennebold J. D., Edelman A. B. *Contraception*. 2013;88:177-182.
 46. Shi H., Kumar S. P., Liu X. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013;114:193-250.
 47. Squadrito E., Merini H., Bitto A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:3366-3374.
 48. Stubbins R. E., Holcomb V. B., Hong J. *Eur. J. Nutr.* 2012;51:861-870.
 49. Tahboub R., Arafah B. M. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;23:769-780.
 50. Van Sinderen M. L., Steinberg G. R., Jorgensen S. B. *PLoS One*. 2014;9:e87230.
 51. Velickovic K., Cvor A., Srdic B. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:151-159.
 52. Whirlledge S., Cidlowski J. A. *Endocrinology*. 2013;154:499-510.
 53. Yamatani H., Takahashi K., Yoshida T. *Menopause*. 2013;20:437-442.
 54. Yanagisawa M., Sugiya M., Lijima H. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012;56:1783-1793.
 55. Zhu L., Brown W. C., Cai Q. *Diabetes*. 2013;62:424-434.
 56. Zoth N., Weigt C., Zengin S. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2012;130:64-72.

References

1. Alemany M. *Front. Endocrinol.* 2012;3:27-35.
2. Bader M. I., Wober J., Krezschmar G. J. *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2011;127:428-434.
3. Banerjee A., Usdin S., Krishna A. *Exp. Physiol.* 2011;96:216-225.
4. Banos G., Guarner V., Perez-Torres I. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2011;9:137-146.
5. Barros R. P., Gustafsson J. *Cell. Metab.* 2011;14:289-299.
6. Beltowski J. *Med. Sci. Monit.* 2003;9:RA55-RA61.
7. Behloul N., Wu G. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;698:31-38.
8. Bhattacharya S., Bank S., Maiti S. *Int. J. Biomed. Sci.* 2014;10:8-15.
9. Butera P. C. *Physiol. Behav.* 2010;99:175-180.
10. Cassanova G., Radavelli S., Lhuter F. *Fertil. Steril.* 2009;92:605-612.
11. Cicero A. F., Magni P., More M. *Obes. Facts* 2012;5:319-326.
12. Cuadros J. L., Fernandez-Alonso A. M., Cuadros A. M. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27:678-684.
13. Davis S. R., Golstadt R., Newman A. *Climacteric*. 2002;5:341-350.
14. Davis K. E., Neinast M., Sun K. *Mol. Metab.* 2013;2:227-242.
15. De Araujo L. F., Soares J. M., Simoes R. S. *Clinics (San Paolo)*. 2006;61:321-326.
16. De Franciscis P., Minini G., Labriola D. 2013;40:233-235.
17. Ding E. L., Song Y., Malik V. S. *JAMA*. 2006;295:1288-1299.
18. Fallah S., Sanjary Pour M., Rabbani Chadegani A. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285:1747-1752.
19. Foryst-Ludwig A., Kinscher U. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010;122:74-81.
20. Fuente-Martin E., Garcia-Cacera C., Morselli E. *Rev. Endocrin. Metab. Disord.* 2013;14:331-338.
21. Gracia C. R., Morse C. B., Chan G. *Fertil. Steril.* 2012;97:585-591.
22. Guarner-Lans V., Rubio-Ruiz M. E., Perez-Torres J. *Exp. Gerontol.* 2011;46:517-523.
23. Irace C., Marini H., Bitto A. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013;43:1025-1031.
24. Jequier E. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002;967:379-388.
25. Jungbauer A., Medjakovic S. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014;139:277-289.
26. Kaaja R. J. *Menopause Int.* 2008;14:21-25.
27. Kafkas S., Dost T., Ozkayran H. J. *Obstet. Gynecol. Res.* 2012;38:231-238.
28. Kim J. Y., Jo K. J., Kim B. J. *Int. J. Mol. Med.* 2012;30:979-985.
29. Kim M. J., Lam Y. *Mediators Inflamm.* 2013;20:51-62.