



Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей

А.О. Буеверов^{1*}, Н.И. Тапильская^{2,3}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить обобщенные данные по связи менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с состоянием печени.

Основные положения. Снижение продукции эстрогенов в период менопаузального перехода и дефицит эстрогенов и прогестерона во время постменопаузы существенно влияют на липидный и углеводный обмен и могут приводить к нарушениям функционирования печени. С возрастом риск развития неалкогольной, а точнее метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) у женщин значительно возрастает, что вызвано сочетанием гормональных изменений, более высокой частотой развития инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы и липидов, увеличения массы тела. В свою очередь, МАЗБП ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и прогрессирования метаболического синдрома. В отсутствие своевременной гормональной поддержки женщины в постменопаузе подвержены большому риску развития серьезных осложнений, в связи с чем крайне важно подобрать МГТ с благоприятным профилем эффективности и безопасности. Подход к назначению МГТ должен учитывать анамнез, индивидуальные характеристики пациентки, а также форму приема препарата с учетом минимально эффективной дозы.

Заключение. Пероральная комбинированная МГТ за счет эффекта первичного прохождения через печень обеспечивает положительные метаболические эффекты и при этом не ассоциирована с дополнительными рисками для здоровья.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь, липидный профиль, менопаузальная гормональная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буеверов А.О., Тапильская Н.И. Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние печени и желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health

Alexey O. Bueverov^{1*}, Natalia I. Tapilskaya^{2,3}

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (MONIKI), Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to provide summarized data on the relationship between menopausal hormone therapy (MHT) and liver health.

Key points. A decrease in estrogen production during the menopausal transition and a deficiency of estrogen and progesterone during postmenopause significantly affect lipid and carbohydrate metabolism and can lead to impaired liver function. With age, the risk of developing metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in women increases significantly, due to a combination of hormonal changes, a higher incidence of metabolic disorders, and age-related factors. In turn, MAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus and metabolic disorders. In the absence of well-timed hormonal support, postmenopausal women are at high risk of developing serious complications, therefore, it is extremely important to select MHT with a favorable efficacy and safety profile. The approach to prescribing MHT should take into account the patient's medical history, individual characteristics, as well as the mode of drug administration, considering the minimum effective dose.

Conclusion. Oral combination MHT provides positive metabolic effects through the first-pass metabolism but is not associated with additional health risks.

Keywords: estrogen deficiency, metabolic-associated fatty liver disease, cholelithiasis, lipid profile, menopausal hormone therapy

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

For citation: Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. The Impact of Menopausal Hormone Therapy on Liver and Biliary Tract Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):104–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-104-113>

Введение

Хронические заболевания печени и желчевыводящих путей представляют собой серьезную проблему для мирового здравоохранения. Заболевания печени в мире ежегодно становятся причиной двух миллионов смертей и ответственны за один из каждых 25 случаев смерти; примерно две трети из всех случаев смерти, связанных с заболеваниями печени, ассоциированы с мужским полом. При этом риск смерти от печеночной патологии увеличивается с возрастом [1, 2]. Систематический обзор и метаанализ 115 исследований с участием 32 610 568 человек показал, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) развивается у 6,1 % населения в мире (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 5,6–6,5). Частота ЖКБ выше у женщин (7,6 %), по сравнению с мужчинами (5,4 %), и увеличивается с возрастом [3]. Эпидемиологические данные в Российской Федерации также свидетельствуют о высокой частоте и социальной значимости заболеваний печени и желчного пузыря [4, 5]. С увеличением возраста бремя заболеваний печени и желчевыводящих путей нарастает независимо от гендерной принадлежности.

Проблемы, связанные с заболеваниями печени и ЖКБ, у женщин имеют определенные особенности: не только возраст, но и гормональные факторы, такие как дефицит эстрогенов, влияют на индукцию и прогрессирование патологического процесса. Отмечено, что это взаимодействие факторов особенно значимо проявляется в постменопаузальном периоде.

Подсчитано, что к 2025 г. около 1,1 млрд женщин во всем мире будут находиться в постменопаузе [6]. Средний возраст наступления естественной менопаузы в РФ составляет 48–51 год [7], при этом около 1 000 000 женщин в России вступают в этот период ежегодно. Безусловно, важно, чтобы течение и ведение хронических заболеваний печени у женщины понимались в уникальном контексте их опосредованности наступлением менопаузы и формирующегося в этот период эстрогенодефицита.

Влияние эстрогенов на функции печени

В норме эстрогены оказывают положительное влияние на состояние печени и препятствуют развитию нарушений в работе органа [8, 9]. Эстрогены участвуют в регуляции липидного и углеводного обмена. Влияние эстрогенов приводит к подавлению глюконеогенеза, повышению чувствительности тканей к инсулину, ограничению ассимиляции

свободных жирных кислот (СЖК) и ингибированию печеночного липогенеза. Усиление активности митохондрий в гепатоцитах под действием эстрогенов способствует окислению и экспорту СЖК, предотвращая накопление липидов и развитие липотоксичности и провоспалительных свободных радикалов [8–10]. Эстрогены оказывают противовоспалительный эффект путем регуляции активности клеток Купфера и усиления фагоцитоза. Предполагается, что они также ингибируют активацию звездчатых клеток и их трансформацию в миофибробласты, тем самым предотвращая прогрессирование фиброза [8, 9].

Экспериментальные исследования подтверждают гепатопротективное действие эстрогенов. Продemonстрировано, что 17 β -эстрадиол усиливает пролиферацию гепатоцитов [11, 12], стимулирует митохондриальный биогенез и усиливает функцию митохондрий, способствуя снижению интенсивности окислительного стресса и подавлению накопления липидов в печени [13]. Предполагается, что меньшая частота развития гепатоцеллюлярного рака у женщин может быть, по крайней мере частично, ассоциирована с гепатопротективным действием эстрогенов. Продemonстрировано, что 17 β -эстрадиол ингибирует сигнальный путь JAK1-STAT6, тем самым подавляя рост опухоли путем супрессии альтернативной активации макрофагов [14]. Имеются данные, что введение 17 β -эстрадиола приводит к снижению синтеза интерлейкина-6 (ИЛ-6) — одного из основных провоспалительных цитокинов, ассоциированных с ростом опухолей [15]. Установлено, что более низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в метаболически активных тканях у самцов мышей по сравнению с самками способствовала развитию ожирения, ухудшению толерантности к глюкозе, стеатозу печени, воспалению в жировой ткани и печени [16].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у женщин старше 45 лет

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — весьма распространенная хроническая патология, связанная с аномальным накоплением липидов, преимущественно в виде триглицеридов (ТГ), в гепатоцитах. Степень тяжести НАЖБП варьирует от простого стеатоза с отсутствием воспалительного процесса до прогрессирующего стеатогепатита, для которого характерно воспаление, баллонная дегенерация и апоптоз

гепатоцитов наряду с ускоренным фиброгенезом [17]. НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [17–19].

Распространенность НАЖБП увеличивается во всем мире: по последним оценкам заболевание встречается в глобальной популяции примерно в 30 % случаев [20]. Ожидается, что с НАЖБП в ближайшие десятилетия может столкнуться больше половины взрослого населения параллельно с ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ожирением [21].

Установлено, что НАЖБП двунаправленно взаимосвязана с наличием метаболических нарушений, которые ассоциируются с повышенным накоплением липидов в печени [22, 23]. Частота НАЖБП у пациентов с лишним весом или ожирением составляет около 70 % [24], у пациентов с СД2 — около 50 % [25]. В связи с неоспоримым вкладом метаболических нарушений в патогенез заболевания в 2020 г. международной группой экспертов было предложено новое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [26, 27]. Российские эксперты рекомендуют использовать устоявшийся термин НАЖБП согласно общепринятой международной классификации болезней, но учитывать обновленные диагностические критерии [17].

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов — так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли первого удара выступает первичное накопление СЖК и ТГ в гепатоцитах. Печень становится местом избыточного накопления ТГ, которые синтезируются из пищевых жирных кислот или углеводов — глюкозы и фруктозы [28]. При инсулинорезистентности (ИР) и СД2 основным источником СЖК становится липолиз ТГ жировой клетчатки, тогда как при отсутствии ожирения и пищевой перегрузки образующийся нейтральный жир накапливается в подкожной бурой жировой клетчатке как источник резервной энергии [29]. Дальнейшее отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде, скелетных мышцах) происходит вследствие перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови ТГ. В итоге печень становится местом накопления ТГ, а бурая жировая ткань — резервуаром энергетических субстратов [30]. Подобное накопление ТГ (как в жировой ткани, так и эктопическое) сопровождается повреждением части гипертрофированных адипоцитов и гепатоцитов; в очаг повреждения мигрируют активированные макрофаги, которые выделяют цитокины и инициируют иммунные реакции замедленного типа — развивается хроническое системное воспаление [31].

Измененная жировая ткань выделяет липокины, из которых для патогенеза НАЖБП наиболее важное значение имеют адипонектин и лептин [32]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию

инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани — синтезирует провоспалительные и прогипергликемические липокины, что усугубляет ИР [32, 33].

Вторым этапом прогрессирования НАЖБП является развитие хронического воспалительного процесса. На фоне ИР нарушается нормальная регуляция липолиза в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня СЖК в крови. Данный процесс также связан с нарушением функции митохондрий и снижением их способности к окислению СЖК. Высокие концентрации СЖК запускают реакции перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса. Это сопровождается гиперактивацией иммунных клеток и клеток Купфера с усилением продукции провоспалительных цитокинов, что способствует дальнейшему повреждению клеточных структур печени. На фоне хронического воспаления индуцируется фиброгенез, приводя впоследствии к прогрессирующему угнетению функционирования печени [32–34].

Как указывалось выше, для НАЖБП характерны гендерные различия, связанные с гепатопротекторным действием эстрогенов. Среди взрослого населения репродуктивного возраста распространенность НАЖБП у мужчин выше, чем у женщин [35]. Однако, в отличие от мужчин, частота НАЖБП нарастает у женщин старше 45 лет в связи с наступлением менопаузы, достигая максимума в возрасте 60–69 лет, а затем снижаясь в пожилом возрасте (≥ 70 лет) [36, 37]. Высокая распространенность НАЖБП у женщин старше 45 лет ассоциируется с изменениями гормонального фона, а также повышением предрасположенности к метаболическим нарушениям. После наступления менопаузы секреция эстрогенов яичниками прекращается, в связи с чем уровень гормонов в крови снижается. Поскольку эстрогены играют важную роль в регуляции липидного и углеводного обмена в печени и жировой ткани, снижение их уровня во время менопаузы повышает вероятность развития как самой НАЖБП, так и СД2, центрального ожирения и дислипидемии — факторов риска прогрессирования НАЖБП [38, 39].

Помимо сниженной секреции эстрогенов, в период постменопаузы у женщин наблюдается повышенный риск метаболических нарушений — ИР, нарушений обмена глюкозы и липидов, увеличения массы тела. Ожирение можно рассматривать как одно из наиболее значимых нарушений, связанных с менопаузой, и оно тесно связано с НАЖБП. У пациенток с ожирением наблюдается повышенная секреция СЖК адипоцитами на фоне более активного липолиза. Ожирение также ассоциируется с развитием ИР, на фоне которого снижается синтез гликогена в миоцитах. В то же время происходит повышение уровня углеводов, ускоряющее печеночный липогенез,

что закономерно ведет к избыточному накоплению липидов в печени. Избыточное количество липидов и углеводов провоцирует оксидативный стресс, нарушение функционирования митохондрий и активацию воспалительных сигнальных путей. Все эти патофизиологические механизмы взаимосвязаны и создают порочный круг, способствующий прогрессированию НАЖБП у пациенток с ожирением [38–40].

Заболевания печени могут приводить к метаболическим нарушениям, таким как ИР и дислипидемия, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Популяционные исследования демонстрируют, что в первую очередь НАЖБП ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности [17, 41–44]. НАЖБП требует своевременного выявления и адекватной медикаментозной коррекции для снижения риска жизнеугрожающих осложнений, при этом в зоне особого внимания находятся женщины старше 45 лет в период пери- и постменопаузы.

Желчнокаменная болезнь

Факторами риска ЖКБ служат женский пол, возраст и генетические особенности. Образованию камней в желчном пузыре также способствует наличие ожирения, метаболического синдрома, заболеваний печени и малоактивный образ жизни [45]. Распространенность ЖКБ остается стабильно высокой на протяжении последних десятилетий, при этом наличие камней в желчном пузыре чаще отмечено у женщин (7,6 %) [6].

Гендерные различия в заболеваемости ЖКБ начинаются с периода полового созревания и сохраняются в течение всего репродуктивного периода. Беременность и роды, а также гормональная терапия в качестве контрацепции или в период менопаузы ассоциируются с повышенным риском ЖКБ [46]. Предполагается, что эстрогены стимулируют секрецию холестерина в печени, что приводит к перенасыщению им желчи и накоплению его в желчном пузыре. Также высокий эстрогенный фон значительно повышает активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, что способствует синтезу холестерина *de novo* и его дальнейшему избыточному поступлению в желчь [47].

В клинических исследованиях продемонстрировано, что вероятность развития ЖКБ была выше у женщин, которые получали более высокие дозы эстрогенов в качестве гормональной терапии, по сравнению с женщинами, которые получали стабильные низкие дозы гормонов [46, 47].

Менопауза и печень. Как выбрать препарат для менопаузальной гормональной терапии?

На фоне снижения уровня эстрогенов и прогестерона при наступлении менопаузы женщины могут испытывать ряд неприятных симптомов,

которые корректируются с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Помимо снижения выраженности симптомов менопаузы и улучшения качества жизни пациенток, МГТ также необходима для профилактики долгосрочных осложнений, связанных с дефицитом гормонов, таких как остеопороз и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Крайне важен ранний старт оптимальной МГТ, поскольку он сопряжен как со снижением риска атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, СД2, так и с улучшением качества жизни пациенток старше 45 лет. Выбор препарата для МГТ требует индивидуального подхода. Персонализированная МГТ должна учитывать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы и постменопаузального остеопороза, наличие коморбидных состояний, стадию репродуктивного старения по классификации STRAW+10, а также индивидуальные пожелания пациентки. При подборе оптимальной МГТ определяется минимально эффективная доза, а также наиболее подходящая лекарственная форма. В настоящее время доступны препараты гестагенов и эстрогенов для монотерапии или комбинированной терапии, которые могут применяться перорально, трансдермально или вагинально [7].

Многочисленные клинические исследования демонстрируют преимущества МГТ в нормализации углеводного и липидного обмена, однако эффективность лечения значительно варьируется в зависимости от формы препарата. Все действующие вещества препаратов для МГТ метаболизируются в печени независимо от лекарственной формы. Однако, в отличие от трансдермальной МГТ, при пероральном применении эстрадиол подвергается эффекту первого печеночного пассажа перед попаданием в системный кровоток, что способствует более выраженным метаболическим эффектам терапии.

По результатам систематического обзора 12 исследований, в которых сравнивалось влияние пероральной и трансдермальной форм на липидный обмен, МГТ снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) независимо от способа введения. Продemonстрировано, что пероральная МГТ повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ТГ. Как известно, высокая концентрация ЛПВП ассоциируется со снижением риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, трансдермальная МГТ не оказывает значимого влияния на уровень ЛПВП. Кроме того, в части исследований не обнаружено статистически значимого влияния трансдермальной терапии на снижение уровня ЛПНП — наиболее атерогенного типа липопротеинов. В большинстве работ показано, что при назначении трансдермальной МГТ отмечалось снижение уровней ТГ [48].

Таким образом, применение перорального эстрогена положительно влияет на липидный профиль у женщин после прекращения функционирования яичников в связи с менопаузой. Действие перорального эстрогена приводит к снижению уровней холестерина-ЛПНП и липопротеина (а) (Лп(а)) и к одновременному повышению уровней холестерина ЛПВП и ТГ. Трансдермальная МГТ 17 β -эстрадиолом ассоциируется с более нейтральным действием на уровень ТГ, однако не обладает преимуществами в отношении уровней холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и Лп(а) [48]. Различия могут быть опосредованы механизмом действия препаратов. При пероральном приеме перед попаданием в системный кровоток эстрогены метаболизируются в печени, что обеспечивает эффект первого пассажа, усиливающий действие препарата. При трансдермальной МГТ эстрогены поступают в системный кровоток непосредственно через кожу, не оказывая влияния на метаболизм липидов в печени. Также имеются данные о положительном влиянии комбинации эстрогена и прогестерона на липидный профиль, особенно в отношении ТГ. Однако монотерапия медроксипрогестерона ацетатом, левоноргестрелом, дезогестрелом и норгестрелом, по-видимому, ассоциируется с менее благоприятным влиянием на липидный профиль и особенно на уровень холестерина ЛПВП [49].

Обсуждается значение МГТ в коррекции метаболически ассоциированных нарушений функции печени. Как отмечалось ранее, постменопаузальный период у женщин характеризуется выраженными изменениями метаболизма, включая развитие дислипидемии и ИР. Эти состояния сопровождаются избыточным поступлением СЖК в печень, что, в свою очередь, ведет к стеатозу и прогрессированию НАЖБП. Кроме того, непосредственно дефицит эстрогенов в постменопаузальный период приводит к изменениям липидного обмена: происходит смещение от окисления жирных кислот в сторону их биосинтеза, что способствует накоплению ТГ и ухудшению состояния печени. Компенсация дефицита эстрогенов у женщин в период пери- и постменопаузы подавляет липогенез и глюконеогенез, стимулирует синтеза гликогена и β -окисление жирных кислот в печени [10].

Результаты исследований свидетельствуют в пользу гепатопротекторного действия эстрогенов в контексте развития НАЖБП. В ретроспективном исследовании с участием 368 женщин в постменопаузе, которые получали МГТ в течение 12 месяцев (75 — трансдермальная МГТ, 293 — пероральная МГТ), изучалась частота развития НАЖБП после начала заместительной терапии. После 12 месяцев распространенность НАЖБП в группе трансдермальной МГТ снизилась с 24,0 до 17,3 %, а в группе пероральной МГТ — увеличилась с 25,3 до 29,4 %. Однако, в отличие от группы трансдермальной МГТ, в группе пероральной МГТ наблюдалось значимое снижение уровня общего холестерина

и холестерина ЛПНП, а также повышение уровня холестерина ЛПВП. Пероральный эстроген оказывал более выраженный положительный эффект на липидный профиль. Режим дозирования перорального эстрогена не влиял на прогрессирование НАЖБП и других хронических заболеваний печени. При анализе отдельных подгрупп в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестерона не было выявлено значимых различий в частоте прогрессирования НАЖБП между низкой и стандартной дозой эстрогена (7,1 % vs. 13,0 %; $p = 0,146$) и между натуральным и синтетическим прогестероном (14,5 % vs. 9,9 %; $p = 0,295$) [50].

Несмотря на то что стандартные дозы МГТ, по-видимому, не приводят к прогрессированию НАЖБП, для пероральной МГТ рекомендуется выбор наиболее низкой эффективной дозы эстрогена, особенно у женщин с уже существующими заболеваниями печени или с факторами высокого риска [50].

Показано положительное влияние МГТ на углеводный обмен. Результаты систематического обзора и метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1412 пациенток с СД1 и СД2 демонстрируют, что МГТ положительно влияет на метаболизм глюкозы в период постменопаузы. Предполагается, что эстрогены снижают инсулин-опосредованное подавление выработки глюкозы печенью, что приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Однако эффективность терапии зависела от пути введения эстрогенов. Трансдермальная МГТ не оказывала значимого влияния ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (средняя разница — $-0,34$ %; 95% ДИ: $-0,75$ – $-0,08$; $-3,66$ ммоль/моль; 95% ДИ: $-8,1$ – $-0,85$), ни на изменение уровня глюкозы натощак (средняя разница — $-0,06$ ммоль/л; 95% ДИ: $-1,09$ – $-0,97$). В то же время в группе пероральной МГТ продемонстрировано снижение уровня гликированного гемоглобина ($-0,61$ %, 95% ДИ: $-0,89$ – $-0,32$; $-6,63$ ммоль/моль, 95% ДИ: $-9,74$ – $-3,52$) и снижение уровня глюкозы натощак (средняя разница — $-1,34$ ммоль/л, 95% ДИ: $-2,03$ – $-0,65$). Поскольку при трансдермальном способе введения действующее вещество попадает напрямую в системный кровоток, не возникает эффекта первого пассажа. Супрессивное влияние на глюконеогенез более выражено при пероральной МГТ за счет первичного метаболизма в печени [51].

По результатам систематического обзора 7 исследований МГТ снижает инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе независимо от лекарственной формы. В одном исследовании, в котором проводилось прямое сравнение эффективности пероральной и трансдермальной МГТ, продемонстрировано, что пероральная МГТ эффективнее снижает риск развития СД2 по сравнению с трансдермальной терапией. В сравнении с отсутствием МГТ обе формы терапии

ассоциировались со снижением уровня гликированного гемоглобина [49].

Первичный печеночный пассаж обеспечивает положительные метаболические эффекты и улучшение липидного и углеводного обмена на фоне пероральной МГТ. Важно отметить, что при приеме пероральной МГТ у женщин в возрасте 50–59 лет общая смертность снижалась на 31 % по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) — 0,69, 95% ДИ: 0,51–0,94) в течение 5–7 лет терапии и 18 лет наблюдения после прекращения курса МГТ [52].

МГТ и риск развития ЖКБ

Данные о повышенном риске развития ЖКБ на фоне МГТ противоречивы. По результатам рандомизированного исследования с участием 22 579 женщин в возрасте от 50 до 79 лет терапия конъюгированными конскими эстрогенами или эстрогенами в комбинации с гестагенами ассоциировалась с повышенным риском заболеваний билиарного тракта и ЖКБ [47]. Однако пероральная МГТ — это множество препаратов разного состава и дозировок, в связи с чем некорректно говорить о повышенном риске ЖКБ как о классовом нежелательном явлении.

Сравнительные данные о рисках ЖКБ в зависимости от формы препарата для МГТ ограничены. В рандомизированном исследовании Women's Health Initiative и проспективном когортном исследовании Million Women Study сравнивали применение трансдермального эстрадиола и пероральных конских эстрогенов, но не перорального эстрадиола. Обе формы МГТ ассоциировались

с некоторым повышением риска ЖКБ во время лечения [53, 54].

Согласно последним данным, пероральная МГТ характеризуется благоприятным профилем безопасности в отношении риска образования камней в желчном пузыре. Риск ЖКБ оценили в масштабном ретроспективном когортном исследовании с участием 1,3 млн женщин с использованием популяционных данных за период с 2002 по 2019 г. МГТ получали 381 711 участниц, не получали — 1 004 034 участницы. По результатам исследования все виды МГТ ассоциированы с повышенным риском образования камней в желчном пузыре. Риск ЖКБ был скорректирован с учетом возрастной группы, индекса массы тела, социально-экономического статуса, региона, индекса коморбидности Чарлсона, паритета (числа беременностей), возраста менархе, возраста менопаузы, курения, употребления алкоголя, физических упражнений, периода от наступления менопаузы до включения в исследование. Трансдермальная МГТ ассоциирована с наиболее высоким риском развития ЖКБ по сравнению с другими гормональными препаратами (4,4 %; ОР — 1,602; 95% ДИ: 1,295–1,983). Средняя длительность применения в группе трансдермального эстрадиола при этом была в 2 раза меньше, чем в группе пероральной комбинированной МГТ в фиксированной дозировке (рис.). Кроме того, не продемонстрировано статистически значимого влияния какой-либо МГТ на повышение риска развития рака желчного пузыря [55].

В исследовании проведен комплексный анализ разных типов терапии, в том числе наиболее

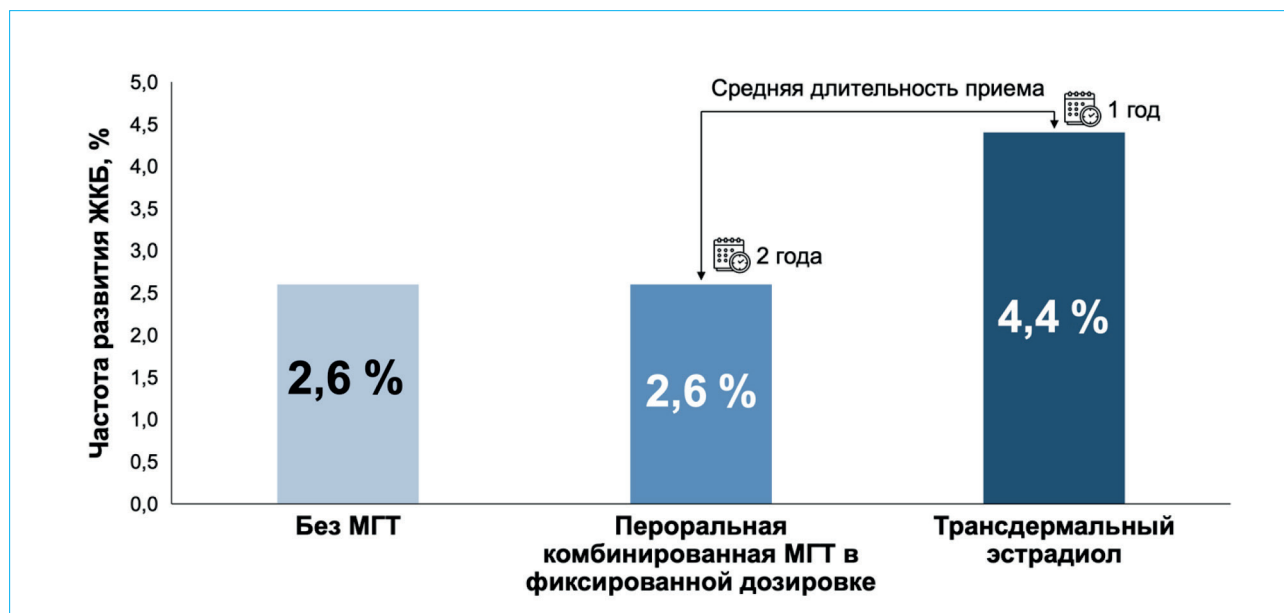


Рисунок. Риск развития желчнокаменной болезни в зависимости от типа менопаузальной гормональной терапии (адаптировано по J.S. Yuk et al. [55])

Figure. Risk of developing cholelithiasis depending on the type of menopausal hormone therapy (adapted from J.S. Yuk et al. [55])

распространенной в России современной МГТ — низкодозированных фиксированных комбинаций эстрадиола и дидрогестерона (таких как препарат «Фемостон®»), которые не ассоциированы с повышением риска ЖКБ согласно высококачественным РКИ [56]. Комбинация низких доз эстрадиола и дидрогестерона не была связана с повышенным риском развития заболеваний печени и желчного пузыря в сравнении с плацебо по результатам объединенного анализа трех клинических исследований (1027 женщин в постменопаузе в возрасте от 45 до 65 лет). Средняя продолжительность терапии составила 288,9 дня в группе эстрадиола и дидрогестерона и 86,6 дня — в группе плацебо. Во всех трех исследованиях комбинированная МГТ хорошо переносилась пациентками в постменопаузе, при этом не наблюдалось увеличения частоты нежелательных явлений, в том числе образования камней в желчном пузыре, по сравнению с плацебо [56–58].

Заключение

Печень — один из ключевых органов, который обеспечивает поддержание нормального метаболизма. Эстрогены оказывают значимое влияние на функцию печени, регулируя углеводный, липидный и белковый обмены. С возрастом при наступлении менопаузы уровень эстрогенов у женщин снижается. На фоне эстрогенодефицита повышается риск развития нарушений функционирования печени, что в дальнейшем может приводить к развитию НАЖБП, которая характеризуется повышенным риском метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высокой смертности.

При выборе препарата для МГТ важно подобрать средство с выраженными положительными метаболическими эффектами, применение которого при этом не связано с повышением рисков для здоровья. Следует руководствоваться принципом минимально эффективной дозы. Оптимальным вариантом являются пероральные формы МГТ, которые обеспечивают поступление фиксированной дозы

гормона и не требуют регулярной коррективки у большинства пациенток в отличие от трансдермальных форм.

Пероральная комбинированная МГТ обеспечивает более выраженные метаболические эффекты и положительно влияет на липидный и углеводный обмен у женщин в период пери- и постменопаузы. Преимущества пероральной МГТ связаны с эффектом первого печеночного пассажа перед попаданием действующего вещества в системный кровоток, который невозможен при использовании трансдермальных форм. Пероральный эстрадиол, проходя через печень, способствует секреции противоатерогенных липопротеинов, таких как ЛПВП, одновременно снижая уровни атерогенных ЛПНП и ЛП(а). Нормализация липидного профиля в свою очередь снижает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, пероральный путь введения эстрадиола способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Нормализация углеводного обмена и поддержание адекватных уровней глюкозы в крови снижают риски развития метаболического синдрома и СД2, которые взаимосвязаны с НАЖБП. На фоне пероральной МГТ снижается риск развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, что непосредственно ведет к увеличению продолжительности жизни. Кроме того, по последним данным, пероральная комбинированная МГТ ассоциирована с наименьшими рисками развития ЖКБ по сравнению с другими препаратами.

Опасения назначения МГТ женщинам с измененными показателями печеночных функциональных тестов не имеют под собой основания. Во-первых, у многих пациенток исходно имеется НАЖБП (МАЗБП), а современные препараты для МГТ, как было аргументировано выше, способны позитивно влиять на углеводный и липидный обмен, затормаживая патологические процессы, ведущие к прогрессированию поражения печени. Во-вторых, в литературе практически отсутствуют систематизированные данные о гепатотоксичности эстрогенов и прогестагенов.

Литература / References

1. *Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S.* Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
2. *Georgieva M., Xenodochidis C., Krasteva N.* Old age as a risk factor for liver diseases: Modern therapeutic approaches. *Exp Gerontol.* 2023;184:112334. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112334
3. *Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al.* Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
4. *Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V.* Prevalence of liver disease in Russia's largest city: A population-based study. *Am J Clin Med Res.* 2014;2(5):99–102. DOI: 10.12691/ajcmr-2-5-2
5. Желчнокаменная болезнь. *Клинические рекомендации.* 2024. [Gallstone Disease. *Clinical Guidelines.* 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1
6. *Panay N., Ang S.B., Cheshire R., Goldstein S.R., Maki P., Nappi R.E.; International Menopause Society Board.* Menopause and MHT in 2024: Addressing the key controversies — an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2024;27(5):441–57. DOI: 10.1080/13697137.2024.2394950
7. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Клинические рекомендации.* 2021. [Menopause and female climacteric states. *Clinical Guidelines.* 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2
8. *Della Torre S.* Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: Relevance of estrogen

- signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572490. DOI: 10.3389/fendo.2020.572490
9. Xu L., Yuan Y., Che Z., Tan X., Wu B., Wang C., et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. *Front Immunol*. 2022;13:939631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939631
 10. Robeva R., Mladenović D., Veskić M., Hrnčić D., Bjekić-Macut J., Stanojlović O., et al. The interplay between metabolic dysregulations and non-alcoholic fatty liver disease in women after menopause. *Maturitas*. 2021;151:22–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.012
 11. Batmunkh B., Choijookhuu N., Srisowanna N., Byambatsogt U., Synn Oo P., Noor Ali M., et al. Estrogen accelerates cell proliferation through estrogen receptor α during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Acta Histochem Cytochem*. 2017;50(1):39–48. DOI: 10.1267/ahc.17003
 12. Chaturantabut S., Shwartz A., Evason K.J., Cox A.G., Labella K., Schepers A.G., et al. Estrogen activation of G-protein-coupled estrogen receptor 1 regulates phosphoinositide 3-kinase and mTOR signaling to promote liver growth in zebrafish and proliferation of human hepatocytes. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1788–804.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.010
 13. Galmès-Pascual B.M., Nadal-Casellas A., Bauza-Thorbrügge M., Sbert-Roig M., Garcia-Palmer F.J., Proenza A.M., et al. 17 β -estradiol improves hepatic mitochondrial biogenesis and function through PGC1B. *J Endocrinol*. 2017;232(2):297–308. DOI: 10.1530/JOE-16-0350
 14. Yang W., Lu Y., Xu Y., Xu L., Zheng W., Wu Y., et al. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs). *J Biol Chem*. 2012;287(48):40140–9. DOI: 10.1074/jbc.M112.348763
 15. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*. 2007;317(5834):121–4. DOI: 10.1126/science.1140485
 16. Winn N.C., Jurrissen T.J., Grunewald Z.I., Cunningham R.P., Woodford M.L., Kanaley J.A., et al. Estrogen receptor- α signaling maintains immunometabolic function in males and is obligatory for exercise-induced amelioration of nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E156–67. DOI: 10.1152/ajpendo.00259.2018
 17. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Окочитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неллфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактики кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(1):94–152. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(1):94–152. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
 18. Daher D., Dahan K.S.E., Singal A.G. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023;23(1):127–42. DOI: 10.17998/jlc.2022.12.30
 19. Li B., Zhang C., Zhan Y.T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: A review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2784537. DOI: 10.1155/2018/2784537
 20. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
 21. Le M.H., Yeo Y.H., Zou B., Barnet S., Henry L., Cheung R., et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):841–50. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239
 22. Powell E.E., Wong V.W.S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3
 23. Han S.K., Baik S.K., Kim M.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S5–16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424
 24. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y., Tan C., Tan B., Lim W.H., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
 25. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
 26. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
 27. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
 28. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. DOI: 10.3390/ijms17091575
 29. Green C.J., Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014;6(11):5018–33. DOI: 10.3390/nu6115018
 30. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1746–55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
 31. Wang W., Zhu J., Lyu F., Panigrahy D., Ferrara K.W., Hammock B., et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014;113–115:13–20. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002
 32. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):412–9. DOI: 10.1017/S0029665113001249
 33. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–53. [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(2):216–53. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
 34. Bessone F., Razeri M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development

- and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(1):99–128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0
35. *Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., Fairweather D., Win S., Than T.A., et al.* Sex differences in non-alcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457–69. DOI: 10.1002/hep.30626
 36. *Eng P.C., Forlano R., Tan T., Manousou P., Dhillo W.S., Izzi-Engbeaya C.* Non-alcoholic fatty liver disease in women — current knowledge and emerging concepts. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100835. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100835
 37. *DiStefano J.K.* NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2020;161(10):bqaa134. DOI: 10.1210/endo/bqaa134
 38. *Kozakowski J., Gietka-Czernel M., Leszczyńska D., Majos A.* Obesity in menopause — our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):61–5. DOI: 10.5114/pm.2017.68594
 39. *Opoku A.A., Abushama M., Konje J.C.* Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;88:102348. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348
 40. *Fabbrini E., Sullivan S., Klein S.* Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51(2):679–89. DOI: 10.1002/hep.23280
 41. *Lee H.H., Lee H.A., Kim E.J., Kim H.Y., Kim H.C., Ahn S.H., et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut.* 2024;73(3):533–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331003
 42. *Moon J.H., Jeong S., Jang H., Koo B.K., Kim W.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: A nationwide cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102292. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102292
 43. *Zheng H., Sechi L.A., Navarese E.P., Casu G., Vidili G.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):346. DOI: 10.1186/s12933-024-02434-5
 44. *Shang Y., Nasr P., Widman L., Hagström H.* Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology.* 2022;76(5):1495–505. DOI: 10.1002/hep.32519
 45. *Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A.* Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):157–69. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.003
 46. *Cirillo D.J.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293(3):330–9. DOI: 10.1001/jama.293.3.330
 47. *Wang H.H., Liu M., Clegg D.J., Portincasa P., Wang D.Q.* New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(11):1037–47. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.06.006
 48. *Goldstajn M.Š., Mikuš M., Ferrari F.A., Bosco M., Uccella S., Noventa M., et al.* Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(6):1727–45. DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5
 49. *Polyzos S.A., Lambrinoudaki I., Goulis D.G.* Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens).* 2022;21(3):375–81. DOI: 10.1007/s42000-022-00369-8
 50. *Kim S.E., Min J.S., Lee S., Lee D.Y., Choi D.* Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration. *Sci Rep.* 2023;13(1):15461. DOI: 10.1038/s41598-023-42788-6
 51. *Speksnijder E.M., Ten Noever de Brauw G.V., Malekzadeh A., Bisschop P.H., Stenvers D.J., Siegelar S.E.* Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation in women with type 1 or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2023;46(10):1866–75. DOI: 10.2337/dc23-0451
 52. *Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., et al.; WHI Investigators.* Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2017;318(10):927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
 53. *Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice R.L., et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
 54. *Liu B., Beral V., Balkwill A., Green J., Sweetland S., Reeves G.; Million Women Study Collaborators.* Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a386. DOI: 10.1136/bmj.a386
 55. *Yuk J.S., Park J.Y.* Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PLoS One.* 2023;18(12):e0294356. DOI: 10.1371/journal.pone.0294356
 56. *Ren M., Yu Q., Custodio M.G., Simoncini T., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Low-dose and ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone in postmenopause: An analysis by body mass index. *Climacteric.* 2025;28(1):21–7. DOI: 10.1080/13697137.2024.2418497
 57. *Tatarchuk T., Stevenson J.C., Yu Q., Kahler E., Graziano Custodio M., Ren M., et al.* Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2375577. DOI: 10.1080/0951359.2024.2375577
 58. *Stevenson J.C., Ren M., Kahler E., Custodio M.G., Nappi R.E., Tatarchuk T., et al.* Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multi-ethnic population. *Maturitas.* 2024;190:108117. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108117

Сведения об авторах

Буеверов Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ).
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Information about the authors

Alexey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (MONIKI).
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тапильская Наталья Игоревна — доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом репродуктологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tapnatalia@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Natalia I. Tapilskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Reproductive Technologies, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: tapnatalia@yandex.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Вклад авторов

Бугеров А.О., Тапильская Н.И. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

Bueverov A.O., Tapilskaya N.I. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 14.04.2025 Принята: 01.06.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 14.04.2025 Accepted: 01.06.2025 Published: 30.06.2025