

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РЕПРОДУКТИВНОМ СТАРЕНИИ ЖЕНЩИНЫ

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и становление зрелого типа функционирования репродуктивной системы организма женщины – многоэтапный и многокомпонентный биологический процесс, который, помимо наследственных и филогенетических особенностей развития индивидуума, подвержен влиянию множества средовых и социальных факторов. Поэтому в последние годы стали активно изучаться биомаркеры, специальные модели и стадийные системы, помогающие лучше охарактеризовать отдельные фазы этого процесса.

В 2001 г. рабочая группа экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW) разработала терминологию и систему критериев, которая широко применялась как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Спустя 10 лет S. Harlow и соавторы пересмотрели эти критерии с учетом современных данных, ставших результатом изучения возрастных изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [13]. Эта система получила название «STRAW+10».

Нейроэндокринные изменения у женщин в течение репродуктивного старения общеизвестны. Менструацию и менопаузу рассматривают как две полярные точки, между ко-

торыми по четко очерченной предсказуемой схеме происходит процесс постепенного старения репродуктивной системы. Тем не менее, несмотря на универсальность и сходные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, продолжительность отдельных стадий этого процесса, сопровождающие и функциональные изменения, специфические симптомы и признаки, а также факторы риска будущих хронических сердечно-сосудистых заболеваний у разных женщин могут отличаться.

С учетом высоких темпов развития современной медицины, а также с увеличением продолжительности жизни в XXI столетии и одновременным снижением рождаемости, в экономически развитых странах отмечается демографическое старение населения. На фоне этого среди болезней старения и причин смертности у женщин доминирует сердечно-сосудистая патология и ее осложнения. Исследователи рассматривают биомеханические свойства сосудов, в частности, показатель упруго-вязкого состояния артерий и скорость распространения пульсовой волны как один из критериев биологического возраста, поскольку они, иллюстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения женщины.

П.Н. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., зав. отделением патологии репродуктивной функции человека Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0002-4367-3630

И.С. ЦЕХМИСТРЕНКО

врач акушер-гинеколог Перинатального центра г. Киева

ORCID: 0000-0003-0777-2225

Н.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., глав. врач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0003-3962-987X

Н.Ю. ТРОЯН

заведующая клинической лабораторией городской клинической больницы № 2, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0001-6445-2215

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

В ходе крупного проспективного мультиэтнического исследования под названием Study of Women Across the Nation (SWAN), в котором приняли участие 3297 человек в возрасте 42–52 года, M. Sowers и соавторы, а также J. Randolph и другие изучили динамику изменений общеизвестных биомаркеров репродуктивного старения и их возможную корреляцию с клиническими симптомами [12, 14]. Разработки систем критериев STRAW+10 учли эти уникальные данные (рисунок).

Наиболее драматические эндокринные изменения отмечаются в первые два года постменопаузы. Согласно критериям STRAW+10, этот период соответствует стадии +1a и +1b, когда уровень фолликулостимулирующего гормона продолжает повышаться, а содержание эстрадиола – снижаться. По истечении этого промежутка времени концентрация указанных гормонов стабилизируется, и наступает стадия +1c, длящаяся от 3 до 6 лет. Следовательно, согласно новым критериям, общая продолжительность ранней постменопаузы может составлять от 5 до 8 лет [13].

В настоящее время есть множество классификаций теорий старения: теории программированного старения, стохастические (вероятные), молекулярно-генетические,

упоминавшиеся ранее нейроэндокринные и многие другие. Их разделение весьма условно, поскольку теории должны охватывать все достаточно сложные и разнообразные механизмы, задействованные в процессе старения. Существует несколько альтернативных теорий, которые являются противоречивыми или, наоборот, дополняют друг друга. В научном мире растет интерес к проблемам старения, особенно в позднем репродуктивном периоде. Накапливается огромный объем публикуемых результатов и, возможно, очень скоро ученые придут к разгадке процесса старения.

Знаменитый британский натуралист, соратник Дарвина Альфред Рассел Уоллес (Alfred Russel Wallace) выдвинул **эволюционную теорию** о том, что долголетие, превышающее возраст потомства, невыгодно для видов. Дети и родители конкурируют за ресурсы, что может свидетельствовать в пользу идеи о генетически программируемом старении. В качестве дополнительного аргумента можно привести пример программируемого кортикостероидопосредованного саморазрушения лосося после нереста. Но в то же время в исследовательской среде существует мнение, что если бы не было старения, то отсутствовала бы необходимость в размножении.

Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМENOПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранняя			Поздняя
Продолжительность	Различная				Различная		1-3 года	2 года (1+1)	3-6 лет	Остальной период жизни
					Перименопауза					
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные										
Фолликулостимулирующий гормон				Низкий	Различный*	↑Различный*	↑ > 25 МЕ/л**	Различный*	Стабильный*	
Антимюллеров гормон				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	
Ингибин В									Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы (вероятно)	Вазомоторные симптомы (вероятно)			Усугубление симптомов атрофии мочевого тракта

РИСУНОК. КРИТЕРИИ STRAW+10 [34]

* Кровь исследуют на 2–5-й день менструального цикла.

** Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

Z. Li, G. Fan и другие эволюционные биологи проводят эксперименты для определения роли эволюции в детерминации продолжительности жизни [15, 16]. Нагрузка при увеличенной продолжительности жизни определяет повышение уровня ксантиндегидрогеназы и белков теплового шока, которые увеличивают сопротивляемость стрессу. В частности, ими установлено, что экспрессия Hsp22 (одного из генов белков теплового шока) у долгоживущих особей в 2–10 раз выше.

В 1956 г. американский исследователь Денхам Харман (Denham Harman) выдвинул **свободнорадикальную теорию**, суть которой состоит в том, что накопление повреждений в результате оксидантного стресса приводит к возрастзависимому повреждению тканей, канцерогенезу и, наконец, к старению [17].

В настоящее время в научном мире продолжается широкая дискуссия по поводу свободных радикалов. Теория имеет огромное число пылких сторонников и столько же ярких противников. Объем информации настолько велик, что осуществить ее обзор не представляется возможным.

Митохондриальная теория. Митохондрия имеет свой аппарат репарации повреждений ДНК экзогенными и эндогенными агентами, в роли которых чаще всего выступают свободные радикалы, лекарственные вещества (E. Daniels и соавторы, 1968). При повреждении ДНК большое значение имеют близость к электрон-транспортной цепи и недостаток гистонов, защищающих ДНК. M. Foksinski и соавторы указывают, что наибольший вред наносит 8-оксогуанин (маркер повреждения), который накапливается в ДНК с возрастом [18]. В процессе изучения уровня 8-оксогуанина в клетках миомы матки было обнаружено, что этот уровень коррелирует с размером опухоли.

Большинство исследователей, в том числе N. Druzhyna и другие, иллюстрируют возрастзависимый характер накопления повреждений ДНК в скелетных мышцах, сердечной мышце, мозге и печени [19].

Накопление повреждений ДНК в процессе оксидантного стресса является основой свободнорадикальной теории старения Хармана. По мнению N. Druzhyna, один из главных источников активных форм кислорода в клетке – окислительное фосфорилирование в митохондриях. Подробно характеризуя этот сложный процесс, авторы отмечают, что повреждение ДНК приводит к усилению синтеза активных форм кислорода, что в свою очередь ведет к еще большему повреждению ДНК. Таким образом, круг замыкается, и в конце концов клетка умирает [19].

Впоследствии исследователи обобщили материалы последних лет о связи митохондрий и старения.

В работе авторов J. Schmielau и O. Finn показано, что возрастающий уровень модифицированных оснований вызывает нестабильность генома и увеличивает потенциал метастазирования в сформировавшейся опухоли, что было проиллюстрировано исследованиями некоторых видов аденокарциномы [20].

О **теории гликозилирования белков** сообщают T. Allen и соавторы – белки могут повреждаться свободными радикалами в т. ч. через неэнзиматическое гликозилирование [21]. Это реакция, в которой восстановленные сахара присоединяются к белку без участия ферментов (к аминокетогруппам лизина и аргинина, которые вовлечены в построение пептидной связи).

Американский ученый Лео Силард (Leo Szilard) относит повреждение ДНК и репарацию к нескольким теориям: **соматических мутаций, накопления повреждений ДНК и генных мутаций** [22]. Все они сводятся к тому, что старение развивается при нарушении генетических механизмов. Повреждение ДНК влияет на экспрессию генов, предотвращая транскрипцию ДНК в РНК или способствуя появлению аномального белка, который не может нормально функционировать.

Теория теломер. В 1961 г. американский рентнолог Леонард Хейфлик (Leonard Hayflick) установил, что человеческие фибробласты – клетки человека, делящиеся в клеточной культуре – умирают приблизительно после 50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе [23]. Границу количества делений соматических клеток назвали в честь ее первооткрывателя «лимитом Хейфлика». Тем не менее, ученый не объяснил данное явление.

Используя эти данные о принципах синтеза ДНК в клетках, российский биофизик А. Оловников в 1971 г. выдвинул гипотезу, объясняющую «лимит Хейфлика» укорачиванием хромосом при каждом клеточном делении [9].

В своих разработках Y. Song и J. Shay продемонстрировали, что у хромосом имеются особые концевые участки – теломеры, которые после каждого удвоения хромосом становятся немного короче, и в какой-то момент укорачиваются настолько, что клетка уже не может делиться [24]. Тогда она постепенно теряет жизнеспособность – именно в этом, согласно теломерной теории, и состоит старение клеток.

Элевационная теория. В начале 50-х годов прошлого столетия российский ученый Владимир Дильман выдвинул и обосновал идею



Развитие приливов коррелирует с субклиническими симптомами сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется в нарушении функции эндотелия, кальцификации аорты, увеличении толщины интимы-медии сонной артерии, повышении уровня прокоагулянтных факторов, развитии дислипотеинемии

Контакты:
Веропотвелян Петр Николаевич
ОКУ «Межобластной центр
медицинской генетики
и пренатальной диагностики»,
отделение патологии
репродуктивной функции человека
50000, Кривой Рог,
пл. Освобождения, 3а
тел.: + 380 (564) 92 36 09
e-mail: genetika@ukrpost.ua

о существовании единого регуляторного механизма, согласно которому гипоталамо-гипофизарная система (головной мозг) управляет биохимическими процессами организма, в том числе гормональными ритмами [25].

По гипотезе В. Дильмана, основным звеном механизмов как развития, так и последующего старения организма является гипоталамус, отмечают Е. Los и соавторы [26]. Основная причина старения – это возрастное снижение чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции. В 60–80-х годах XX века началось бурное развитие экспериментальных исследований и клинических наблюдений, которые установили, что именно этот процесс приводит к возрастным изменениям функций репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, обеспечивающих необходимый уровень вырабатываемых корой надпочечников глюкокортикоидов – «гормонов стресса», суточным колебаниям их концентрации, повышению секреции при стрессе, и, в конечном итоге, к развитию состояния т. н. гипердаптоза.

Иммунологическая теория. Имеются многочисленные данные, подтверждающие, что с возрастом учащаются случаи тех или иных инфекционных заболеваний, аутоиммунных процессов и опухолей. R. Gorczyński и E. Terzioglu не исключают, что частично это сопряжено с возрастными дефектами иммунной системы [27]. Связь столь широкого круга обусловленных возрастом патологических процессов с дефектами иммунной системы привела к появлению предположения, что ее старение может ограничивать продолжительность жизни.

Тем не менее, несмотря на множество экспериментальных и клинических исследований, иллюстрирующих возрастное истощение иммунной системы, имеющихся результатов все же недостаточно для объяснения всех проявлений старения.

Апоптоз и старение. Российский биохимик Владимир Скулачев выдвинул предположение о существовании некой наследственной программы самоуничтожения, которая постепенно разрушает организм [28]. Оригинальная идея ученого состоит в том, что в противовес мнению многих геронтологов о старении как о многофакторном процессе накапливающихся повреждений он предлагает проверить гипотезу существования единой причины. Согласно его теории, клетка, совершив свой жизненный цикл, подвергшись действию неблагоприятных факторов (ионизирующее излучение, заражение вирусами и т. д.), трансформации в раковую клетку, должна сама себя уничтожить.

Краткий обзор различных теорий старения охватывает только часть из них, единой же теории до сих пор не существует. В то же время все теории старения взаимосвязаны. Повреждение ДНК связано с оксидантным стрессом, который в свою очередь усиливается при повреждении ДНК и снижении экспрессии генов антиоксидантных ферментов. Нет сомнений насчет взаимосвязанности нейроэндокринной и иммунной систем. Согласно множеству исследований, повреждение белков вызывает клеточную дисфункцию, которая на заключительном этапе приводит

к активации процесса апоптоза. Наконец, совершенно очевидно, что существует множество причин старения. Поэтому исследователям предстоит определить, какая из них первична.

Сосудистый фактор старения. S. Laurent и соавторы формируют, что в процессе старения в крупных артериальных стволах наблюдается уплотнение эндотелия, атрофия мышечного слоя, уменьшение количества эластических волокон и увеличение коллагеновых, что и обуславливает снижение эластичности сосудистой стенки и развитие ее ригидности [29]. На основании этого возрастает скорость распространения пульсовой волны, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает артериальную гипертензию (АГ). Последнее десятилетие ознаменовалось накоплением множества данных, демонстрирующих важность определения жесткости артериальной стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование.

Для диагностики и лечения АГ в резолюции Европейского общества кардиологов в 2008 г. параметры жесткости сосудистой стенки включены в число тестируемых при поиске субклинического поражения органов-мишеней при АГ и факторов, существенно влияющих на прогноз у пациентов с данным заболеванием [9]. В целях выявления повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений принят пороговый уровень, превышающий 12 м/с для скорости пульсовой волны на участке от сонной до бедренной артерии, сообщают P. Segers и соавторы [1].

Как указывают M. Safar и J. Blacher, ригидность артериальной стенки напрямую связана со скоростью распространения пульсовой волны, определение которой является стандартом измерения ригидности стенки артерий и независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [30]. В свою очередь, T. Alwan и множество соавторов считают, что скорость распространения пульсовой волны можно рассматривать в качестве независимого фактора риска развития осложнений у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

По данным исследований S. Capewell, из 100 тыс. человек ежегодно умирают от инфаркта миокарда 30 мужчин и 154 женщины, от инсультов – 204 мужчины и 151 женщина [3].

Ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), частота которой составляет 51–53%, а также инсульт головного мозга с частотой 27–29%, которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий.

R. Thurston и другие отмечают, что ИБС и, в частности, инфаркт миокарда в настоящее время является наиболее важным фактором риска развития хронической сердечной недостаточности и встречается у 40–60% пациентов с декомпенсацией кровообращения [4].

Как свидетельствуют исследования T. Clarkson и соавторов, развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки является сложным миостадийным процессом. Ученые отмечают, что одной из общепринятых теорий патогенеза атеросклероза, согласующейся с экспериментальными данными, является гипотеза «реакции на повреждение» [5].

В соответствии с этой теорией выделяют 4 основных этапа формирования атеросклероза [9]:

- ❶ дисфункция/поражение эндотелия;
- ❷ адгезия и диапедез моноцитов;
- ❸ формирование пенистых клеток;
- ❹ пролиферация гладких мышечных клеток.

Важную роль в патогенезе атеросклероза играют повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий. Жесткость сосудистой стенки, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны, является независимым предвестником общей смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальных и нефатальных коронарных осложнений, фатальных инсультов у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2-го типа, хронической почечной недостаточностью, у лиц позднего репродуктивного возраста (предклимактерического периода), а также в общей популяции [5].

Климактерический период – фаза старения женщины, означающая переход от репродуктивного периода к старости. Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия служит климактерический менопаузальный синдром [9], множество более поздних нарушений, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Как отмечают российские исследователи Ю. Кахтурия, М. Калашникова и другие, наступление менопаузы сопровождается атерогенными изменениями липидного состава крови, а именно повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также увеличением распространенности ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, преимущественно 2-го типа [6].

Следовательно, пациентки с АГ в постменопаузе часто имеют различные метаболические нарушения, что наряду с повышением уровня артериального давления потенциально увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Около 50% женщин с АГ составляют пациентки позднего репродуктивного возраста. Наличие проявлений предклимактерического синдрома, длительность которого у 35% женщин превышает 5 лет, ухудшает течение предшествующей АГ, а у пациенток с АГ чаще наблюдается его патологическое течение.

Как отмечают С. Rajkumar и соавторы, развитие приливов коррелирует с субклиническими симптомами сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется в нарушении функции эндотелия (поток-опосредованное расширение плечевой артерии), кальцификации аорты, увеличении толщины интимы-ме-

дии сонной артерии, повышении уровня прокоагулянтных факторов (фактора VII и тканевого активатора плазминогена), развитии дислипопроteinемии [7].

Недавние исследования L. Schierbeck и других, в основу которых были положены рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по использованию менопаузальной гормональной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, дали оптимистичные результаты [8]. В частности, данные одного из исследований свидетельствуют, что после 10 лет рандомизированного лечения женщины, получающие менопаузальную гормональную терапию в ранние сроки после менопаузы, имели значительно меньший риск смерти, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда без всякого видимого увеличения риска развития рака, венозной тромбоземболии и инсульта.

В свою очередь, D. Grady приходит к выводу, что отсутствие достоверных различий по конечным точкам в исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) расценивается как показатель безопасности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для пациенток с ИБС [10].

A. Bechlioulis и соавторы выявили, что пациентки, получающие МГТ, имеют более высокие показатели податливости и меньшую скорость пульсовой волны, что отражает уменьшение жесткой сосудистой стенки [31]. Кроме того, существуют исследования, касающиеся положительного влияния эстрогенов на соотношение эластин/коллаген в стенке сосуда [10].

Вместе с тем многочисленные публикации, посвященные рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям влияния МГТ на развитие атеросклероза сонных артерий, иллюстрируют противоположные результаты, доказывая важность выбора гормональных препаратов и длительность терапии. Подтверждением этого является исследование H. Hodis и соавторов, включившее 199 пациенток в климактерическом периоде с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности, в котором было обнаружено достоверное уменьшение толщины интимы-медии общей сонной артерии на фоне лечения 17β-эстрадиолом в течение 2 лет [32]. В другом исследовании, PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Agonist Atherosclerosis), проведенном T. de Villiers и соавторами среди пациенток с атеросклерозом сонных артерий, комбинированная терапия 17β-эстрадиолом и гестагеном на протяжении 1 года не сопровождалась достоверными изменениями



Наступление менопаузы сопровождается повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также увеличением распространенности ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета

толщины интимы-медии общей сонной артерии по сравнению с плацебо [11]. В то же время M. Foksinski и соавторы показали, что МГТ оказывала положительное действие на показатели жидкости/эластичности сосудистой стенки, которые играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Большой группой исследователей в работе ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) оценивалось влияние заместительной гормональной терапии (монотерапии конъюгированными эстрогенами и комбинированного гормонального лечения) на прогрессирование коронарного атеросклероза с использованием качественной ангиографии у пациенток в постменопаузе (средний возраст от 52 до 66 лет). В итоге значимого улучшения в группах вмешательства по сравнению с группой плацебо выявлено не было [32]. Продолжая работу, эти же ученые получили аналогичные данные в исследовании WELL-HART (Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Study), не выявив значительного эффекта МГТ в отношении стеноза коронарных артерий [32]. Однако полученные данные могут объясняться тем, что в исследование вошли женщины с уже установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями; кроме того, на момент включения в исследование их лечение длилось в среднем на 5 лет дольше по сравнению с участницами ERA.

Согласно данным исследования PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention Trial), лечение только эстрогенами или эстрогенами в сочетании с прогестинами снижало концентрацию липопротеинов высокой плотности, повышало уровень триглицеридов и не оказывало влияния на массу тела, артериальное давление и толерантность к глюкозе у пациенток.

Проанализировав доказательства рандомизированных клинических и наблюдательных исследований и данные мета-анализа Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, P. Collins и соавторы выявили снижение риска развития ИБС и общей смерти при применении эстрогенной МГТ в стандартных дозах у пациенток моложе 60 лет и в течение 10 лет с момента наступления постменопаузы [33]. Результаты, полученные в этой популяции пациенток при применении эстроген-прогестагенной терапии, демонстрируют сходную тенденцию в отношении смертности, но большинство рандомизированных клинических исследований не выявило значимого повышения или снижения риска развития ИБС.

ВЫВОД

Неуклонный прогресс в здравоохранении свидетельствует в пользу необходимости повышения не только продолжительности, но и качества жизни пациенток в здоровом состоянии. В этом плане поздний репродуктивный период, безусловно, считается потенциально ключевым в жизни женщины, требуя от врача многих знаний и умений, в том числе касающихся выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при репродуктивном старении. Данные многочисленных исследований демонстрируют потенциальные возможности использования гормональных препаратов для профилактики процессов старения и изменений в сосудистой стенке. Вместе с тем целесообразно проведение дальнейших исследований, которые позволят определить место МГТ в поддержании нормального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин при репродуктивном старении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Segers, P., Kips, J.G., Vermeersch, S.I., Boutouyrie, P., Laurent, S., van Bortel, L.M. "A model expression for the ambulatory arterial stiffness index." *J Hypertens* 31(1) (2013):211–212.
- Alwan, T., Armstrong, D., Bettcher, T., Boerma, E., Branca, J., et al. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva. World Health Organization (2011).
- Capewell, S., Ford, E.S., Croft, J.B., Critchley, J.A., Greenlund, K.J., Labarthe, D.R. "Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America." *Bulletin of the World Health Organization*, 88(2010):120–130.
- Thurston, R.C., Sulton-Tyrell, K., Everson-Rose, S.A., Hess, R., Matthews, K.A. "Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study." *Circulation*, 118(2008):1234–1240.
- Clarkson, T.B., Melendez, G.C., Appt, S.E. "Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future." *Menopause*, 20(3) (2013):342–353.
- Kakhturia, Y.B., Kalashnikova, M.F., Mel'nichenko, G.A. "Peculiarities of replacement hormonal therapy in females with endocrine pathology." *Ginekologiya*, 1(1) (2002):34–41. (In Russ).
- Rajkumar, C., Kingwel, B.A., Cameron, J.D., Waddell, T., et al. "Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women." *J Am Coll Cardiol*, 30(1997):350–356.
- Schierbeck, L.L., Rejnmark, L., Tofteng, C.L., Stilgren, L., Eiken, P., et al. "Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial." *BMJ*, 345(2012):e6409.
- Zhuravel, A.S., Balan, V.E., Tkacheva, O.N., Sharashkina, N.V., et al. "Vascular aging women in menopause and the risk of cardiovascular disease." *Russian obstetrician-gynecologist*, 2(Vol. 15) (2015):56–61.
- Grady, D.I., Applegate, W., Bush, T., Furberg, C., Riggs, B., Hulley, S.B. "Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics." *Control Clin Trials*, 4(1998):314–335.
- De Villiers, T.J., Gass, M.L.S., Haines, C.J., Hall, J.E., Lobo, R.A., et al. "Global consensus statement on menopausal hormone therapy." *Climacteric*, 16(2013): 203–204.
- Sowers, M.R., Zheng, H., McConnell, D., Nan, B., Harlow, S., et al. "Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages." *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10) (2008):3958–3964.
- Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R.W., et al. "STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." *Menopause*, 19(4) (2012):387–95.
- Randolph, J.F. Jr, Zheng, H., Sowers, M.R., Crandall, C., Crawford, S., et al. "Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period." *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3) (2011):746–754.
- Li, Z., Srivastava, P. Heat-shock proteins. *Current Protocols in Immunology*. Ed. by John E. Coligan et al. Appendix 1:Appendix 1T (2004): PMID 18432918.
- Fan, G.C., Ren, X., Qian, J., Yuan, Q., Nicolaou, P., et al. "Novel cardioprotective role of a small heat-shock protein, Hsp20, against ischemia/reperfusion injury." *Circulation*, 111(14) (2005):1792–1799.
- Olinski, B., Sijmek, A., Rozalski, R., Gackowski, D., Foksinski, M., et al. "Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases." *Acta Biochim Pol*, 54(1) (2007):11–26.
- Foksinski, M.L., Kotzbach, R., Szymanski, W., Olinski, R. "The level of typical biomarker of oxidative stress 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is higher in uterine myomas than in control tissues and correlates with the size of the tumor." *Free Radic Biol Med*, 1(29)(7) (2000): 597–601.
- Druzhyina, N.M., Wilson, G.L., LeDoux, S.P. "Mitochondrial DNA repair in aging and disease." *Mech Ageing Dev*, 129(7–8) (2008): 383–393.
- Schmielau, J., Finn, O.J. "Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression off-cell function in advanced cancer patients." *Cancer Res*, 61(12) (2001):4756–4760.

21. Allen, T.J., Waldron, M.J., Casley, D., Jerums, G., Cooper, M.E. "Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes." *Diabetologia*, 280(13) (2005):12310–12315.
22. Szilard, L. "On the nature of the aging process." *Proc Natl Acad Sci USA*, 45(1) (1959):30–45.
23. Hayflick, L., Moorhead, P.S. "The serial cultivation of human diploid cell strains." *Exp Cell Res*, 253(1961):585–621.
24. Cong, Y.I., Shay, J.W. "Actions of human telomerase beyond telomeres." *Cell Res*, 18(7) (2008):725–732.
25. Dilman, V.M. Big biologic clocks: Introduction to the integral medicine. Moscow. Znanie (1982):208 p. (In Russ).
26. Los, E.L., Deen, P.M.T., Robben, J.H. "Potential of nonpeptide (ant) > 3 agonists to rescue vasopressin V2 receptor mutants for the treatment of X-linked nephrogenic diabetes insipidus." *Neuroendocrinol*, 22(2010):393–399.
27. Gorczynski, R.M., Terzioglu, E. "Aging and the immune system." *Int Urol Nephrol*, 40(4) (2008):1117–1125.
28. Skulachev, V.P. "Aging as an atavistic programme, which could be declined." *Vestnik RAN*, 75(2005):831–843. (In Russ).
29. Laurent, S.I., Cockcroft, J., van Bortle, I.L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., et al. "European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications." *Eur Heart J*, 27(21) (2006):2588–2605.
30. Safar, M.E., Blacker, J. "Cardiovascular prevention: relationships between arterial aging and chronic drug treatment." *J Hum Hypertension*, 25(9) (2011):524–531.
31. Bechlioulis, A., Naka, K., Papanikolaou, O., Kontostolis, E., et al. "Menopause and hormone therapy: from vascular endothelial function to cardiovascular disease." *J Cardiol*, 50(2009):303–315.
32. Hodis, H.N., Mack, W.J., Lobo, R.A., Shoupe, D., Sevanian, A., et al. "Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Ann Intern Med*, 135(11) (2001):939–953.
33. Collins, P., Rosano, G.M., Casey, C., Daly, C.A., Gambacciani, M., et al. "Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists." *Eur Heart J*, 28(2007):2028–2040.
34. Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., Lobo, R., Maki, P., et al. "Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10." *Menopause*, 19(4) (2012):387–389.

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РЕПРОДУКТИВНОМ СТАРЕНИИ ЖЕНЩИНЫ

П.Н. Веропотвелян, к. мед. н., зав. отделением патологии репродуктивной функции человека Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог
И.С. Цехмистренко, врач акушер-гинеколог Перинатального центра г. Киева
Н.П. Веропотвелян, к. мед. н., глав. врач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог
Н.Ю. Троян, заведующая клинической лабораторией городской клинической больницы № 2, г. Кривой Рог

Данная статья характеризует процесс репродуктивного старения, а также описывает взаимосвязь эндокринных и клинических изменений в организме женщины от позднего репродуктивного периода до ранней постменопаузы. Рассматриваются теории старения: эволюционная теория о генетически запрограммированном старении, свободнорадикальная, митохондриальная, элевационная, иммунологическая теории, гипотеза о существовании генетической программы самоуничтожения.

В статье сделан акцент на ригидность стенки артерий, напрямую связанную со скоростью распространения пульсовой волны, определение которой является стандартом измерения этой ригидности и может быть использовано как фактор прогноза смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные исследователи рассматривают биомеханические свойства сосудов, в частности, показатель упруго-вязкого состояния артерий, скорость распространения пульсовой волны в качестве одного из критериев биологического возраста, поскольку они, иллюстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения женщины.

Наступление менопаузы сопровождается атерогенными изменениями липидного состава крови, а именно повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, и кроме того, увеличением распространенности ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, преимущественно 2-го типа. Следовательно, пациентки с артериальной гипертензией в постменопаузе часто имеют различные метаболические нарушения, что наряду с повышением уровня артериального давления потенциально увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие проявлений предклиматического синдрома, длительность которого у 35% женщин превышает 5 лет, осложняет течение существующей артериальной гипертензии, а у пациенток с последней чаще наблюдается его патологическое течение.

Развитие приливов коррелирует с субклиническими симптомами сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется нарушением функции эндотелия, кальцификацией аорты, увеличением толщины интимы-медии сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов, развитием дислипотеинемии.

Во многих публикациях имеются многочисленные данные, свидетельствующие о потенциальных возможностях использования гормональных препаратов для профилактики процессов старения в сосудистой стенке с целью поддержания нормального состояния сердечно-сосудистой системы женщин.

Ключевые слова: репродуктивное старение, теория старения, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, менопаузальная гормональная терапия.

РИЗИК РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРУВАНЬ ПРИ РЕПРОДУКТИВНОМУ СТАРІННІ ЖІНКИ

П.М. Веропотвелян, к. мед. н., завідувач відділенням патології репродуктивної функції людини Міжобласного центру медичної генетики та пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
І.С. Цехмистренко, лікар акушер-гінеколог Перинатального центру м. Києва
Н.П. Веропотвелян, к. мед. н., голов. лікар Міжобласного центру медичної генетики та пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг
Н.Ю. Троян, завідувачка клінічною лабораторією міської клінічної лікарні № 2, м. Кривий Ріг

Дана стаття характеризує процес репродуктивного старіння, а також описує взаємозв'язок ендокринних і клінічних змін в організмі жінки від пізнього репродуктивного періоду до ранньої постменопаузи.

Розглядаються теорії старіння: еволюційна теорія про генетично запрограмоване старіння, вільнорадикальна, мітохондріальна, елевацийна, імунологічна теорії, гіпотеза про існування генетичної програми самоунищення.

У статті зроблено акцент на ригідність стінки артерій, безпосередньо пов'язану зі швидкістю поширення пульсової хвилі, визначення якої є стандартом виміру цієї ригідності і може бути використано як фактор прогнозу смерті від серцево-судинних захворювань.

Сучасні дослідники розглядають біомеханічні властивості судин, зокрема, показник пружно-в'язкого стану артерій, швидкість поширення пульсової хвилі як один із критеріїв біологічного віку, оскільки вони, ілюструючи тісну залежність з хронологічним віком у сукупності з іншими критеріями, описують уповільнений або прискорений тип старіння жінки.

Настання менопаузи супроводжується атерогенними змінами липідного складу крові, а саме підвищенням рівня холестерину липопротеїдів низької щільності та зниженням рівня холестерину липопротеїдів високої щільності, і крім того, збільшенням поширеності ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету, переважно 2-го типу. Отже, пацієнтки з артеріальною гіпертензією в постменопаузі часто мають різні метаболічні порушення, що разом із підвищенням рівня артеріального тиску потенційно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Наявність проявів предкліматеричного синдрому, тривалість якого у 35% жінок перевищує 5 років, ускладнює перебіг існуючої артеріальної гіпертензії, а в пацієнток з останньою найчастіше спостерігається його патологічний перебіг.

Розвиток приливів корелює із субклінічними симптомами серцево-судинних захворювань, що проявляється порушенням функції ендотелію, кальцифікацією аорти, збільшенням товщини інтими-медії сонної артерії, підвищенням рівня прокоагулянтних факторів, розвитком дисліпопротеїнемії.

У багатьох публікаціях наведено численні дані, які свідчать про потенційні можливості використання гормональних препаратів для профілактики процесів старіння в судинній стінці з метою підтримки нормального стану серцево-судинної системи жінок.

Ключові слова: репродуктивне старіння, теорія старіння, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, менопаузальна гормональна терапія.

RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN REPRODUCTIVE AGING OF WOMEN

P.N. Veropotvelian, PhD, head of the Pathology of Human Reproductive Function Department, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih
I.S. Tsekhmistrenko, obstetrician-gynecologist at the Perinatal Center of Kyiv
N.P. Veropotvelian, PhD, chief physician, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih
N.Y. Troian, head of the clinical laboratory of City Clinical Hospital № 2, Kryvyi Rih

Characteristics of reproductive age and association of clinical and endocrine changes in women of reproductive age from late to early menopause are presents in this article.

We consider the theory of aging: the theory of evolution on genetically programmed aging, free-radical, mitochondrial, elevating, immunological theory, the hypothesis of the existence of the genetic program of self-destruction. The article focuses on the rigidity of the arterial wall that is directly related to the speed of the pulse wave, the definition of which is the standard measure of rigidity and can be used as a prognostic factor of death from cardiovascular diseases.

Modern researchers consider the biomechanical properties of the vessels (the rate of viscoelastic state artery, pulse wave velocity) as one of the criteria of biological age, because, illustrating the close relationship with chronological age in conjunction with other criteria, they characterize a slow or rapid type of aging women.

Menopause is accompanied by atherogenic changes in the lipid composition of the blood, namely, increased levels of LDL cholesterol and decreased levels of HDL cholesterol, and also an increase in the obesity prevalence, insulin resistance and diabetes, mostly type-2. Therefore, patients with hypertension in postmenopausal period often have a variety of the metabolic disorders that along with the increase in blood pressure potentially increases the risk of cardiovascular complications. Manifestation of the pre-climacteric syndrome, the duration of which in 35% of women more than 5 years, is worsens hypertension, and in patients with hypertension is more common it pathological course.

Hot flushes development correlated with subclinical symptoms of cardiovascular diseases, which manifests endothelial dysfunction, calcification of the aorta, the increase in intima-media thickness of the carotid artery, increased levels of procoagulant factors dislipoproteinemia development.

Numerous publications have a lot of results on the potential use of hormonal drugs for the prevention of aging processes in the vessel wall in order to maintain the normal state of the cardiovascular system of women.

Keywords: reproductive aging, aging theory, risk of cardiovascular diseases, menopausal hormone therapy.