



# Старение женщины в различные периоды жизни

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека;  
Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач; А.А. Бондаренко  
ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

*Описаны возможные факторы риска для женского здоровья, влияющие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, атеросклероза, неврологических болезней, костно-мышечной патологии у женщин в различные периоды жизни.*

*Рассмотрены результаты множества исследований касательно возможности эффективного использования гормональных препаратов в каждом конкретном случае – для профилактики старения женского организма и поддержания нормального состояния сердечно-сосудистой системы.*

*Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, теломеры, менопаузальная гормональная терапия.*

В последнее десятилетие в литературе широко обсуждаются причины и механизмы старения у женщин в различные периоды жизни. Известно, что угасание функции яичников развивается вследствие уменьшения фолликулярного пула, нарушения процесса фолликулогенеза, усиления апоптоза и атрезии фолликулов. В публикациях указывается, что основой старения яичников и репродуктивной системы в целом является возрастное истощение фолликулярного аппарата.

В настоящее время наши представления о структуре и функции репродуктивной системы значительно расширились. Это связано с внедрением современных методов исследования, с помощью которых удалось углубленно изучить процессы, происходящие в организме женщины на клеточном и молекулярном уровне.

Репродуктивная система женщины уникальна тем, что в ее сосудистой сети ежемесячно происходят изменения. Адекватное кровоснабжение яичников крайне необходимо для их нормального функционирования. В целом, репродуктивная система представляет собой совокупность конкретных структурных элементов: центральной нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, гонад, органов-мишеней (маточные трубы, матка, яичники, молочные железы [МЖ] и др.), связанных между собой информационными сигналами, обеспечивающими реализацию репродуктивной функции.

Становление функциональной активности репродуктивной системы достигается к 16–18 годам, когда организм готов к зачатию, вынашиванию беременности и вскармливанию ребенка. Особое внимание в подростковом периоде необходимо акцентировать на развитии МЖ. Это вызвано тем, что гипофункциональное или аномальное развитие МЖ является сигналом преждевременного старения яичников.

Первый видимый признак МЖ у плода можно различить, начиная с 35-го дня гестации. Развитие МЖ в нейтральный и препубертатный периоды синхронизируется с общим ростом организма до достижения половой зрелости, хотя главные изменения начинают происходить в пубертатном периоде. С наступлением менархе каждый нормальный менструальный цикл способствует постепенному увеличению МЖ, главным образом за счет разрастания протоков и стромальной ткани. Эти изменения сопряжены с повышением в крови концентрации овариальных гормонов, которые определяют интенсивность и тип роста МЖ.

В литературе приводятся убедительные данные, что особенностью функционирования репродуктивной системы женщины является постепенное прижизненное угасание с 35 лет ее генеративной функции, а с 45–50 лет – менструальной и гормональной [13].

Связанное с возрастом уменьшение количества фолликулов в яичниках носит



биэкспоненциальный характер и ускоряется более чем в 2 раза, когда их число падает ниже критических 25 000 (в среднем в возрасте 37,5 года). Интервал времени от начала снижения фолликулярного пула до менопаузы, когда количество оставшихся фолликулов не превышает 1000, более или менее стабильный и составляет 13 лет, а между потерей регулярности менструального цикла и менопаузой — около 6 лет независимо от возраста, в котором наступает менопауза [2, 14].

Как известно, продолжительность жизни женщин тесно связана с ее репродуктивным здоровьем. К факторам женского здоровья, возможно оказывающим влияние на продолжительность жизни, относят возраст менархе, количество беременностей, их течение, число родов, искусственных и самопроизвольных абортов.

Патологическое течение этих процессов может приводить к ассоциированным с возрастом заболеваниям: сердечно-сосудистым, сахарному диабету 2-го типа, инсулинорезистентности, урогенитальной атрофии, остеопорозу, заболеваниям ЦНС и т.д.

В условиях экономической нестабильности, падения рождаемости и высокого уровня общей смертности проблемы охраны репродуктивного здоровья женщины приобретают особую социальную значимость. По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.

### Менархе как зеркальный фактор женского здоровья

Физиологический период полового созревания протекает в строго определенной последовательности. Так, в препубертатном периоде у девочек наблюдается «скачок роста», появляются первые признаки феминизации фигуры, округляются бедра за счет увеличения количества и перераспределения жировой ткани, начинается формирование женского таза, увеличивается число слоев эпителия во влагалище.

В первую фазу пубертатного периода (10-13 лет) начинается, как упоминалось ранее, увеличение МЖ — телархе; в клетках эпителия влагалища отмечается пикноз ядер, начинается оволосение лобка (11-12 лет) — пубархе. Завершается этот период наступлением первой менструации — менархе (в возрасте около 13 лет), которая совпадает по времени с окончанием быстрого роста тела в длину.

Менархе (греч. мен — месяц, arche — начало) — первое менструальное кровотечение. Менструация характеризуется непродолжительным маточным циклическим кровотечением, возникающим в результате отторжения функционального слоя эндометрия в конце двухфазного менструального

цикла. Продолжительность менструального цикла составляет время между первыми днями двух последних менструаций и колеблется в норме от 21 до 35 дней, в среднем 28 дней; длительность менструации — 2-7 дней; объем кровопотери — 40-150 мл.

Менархе обычно происходит через 2-2,5 года после того, как отмечаются первые изменения в развитии МЖ (телархе). У большинства девушек менархе наступает в среднем в возрасте 12-13 лет (с разбросом от 9-11 до 15-17 лет). После менархе менструации либо сразу становятся регулярными, либо на протяжении 1-1,5 лет происходят с интервалом 2-3 мес и только по прошествии этого времени становятся регулярными.

Появление менструаций еще не свидетельствует о готовности организма к вынашиванию беременности [1]. Первая овуляция является кульминационным периодом полового созревания, однако половую зрелость она еще не означает. Зрелость наступает к 15 годам, когда не только репродуктивная система, но и весь организм женщины окончательно сформирован и готов к зачатию, вынашиванию беременности, родам и вскармливанию новорожденного. Репродуктивный период начинается с 15 лет и продолжается в среднем до 40-45 лет.

Менархе — это оптимальный дискретный признак, позволяющий анализировать исторические тенденции развития детей [11]. На наступление менархе влияют многочисленные факторы, которые принято разделять на внутренние и внешние. К внутренним факторам относятся наследственные, конституциональные, состояние здоровья и масса тела. Известно, что у девочек с большей массой тела менархе наступает раньше, чем у сверстниц с меньшим весом.

Внешние факторы, влияющие на время наступления менархе, включают климатические особенности (географическое положение, освещенность, высота над уровнем моря) и питание (достаточное содержание в пище белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов).

Не последнюю роль в течении пубертатного периода играет наличие ССЗ, тонзиллита, тяжелой желудочно-кишечной патологии с нарушением всасывания, почечной недостаточности, дисфункции печени. Вышеуказанные заболевания ослабляют организм девочек и задерживают наступление менархе.

Представляют интерес результаты исследования J. Schneider et al. [15], продемонстрировавшие роль лептина — гормона жировой ткани — в процессах полового созревания. Было показано, что лептин ускоряет наступление половой зрелости у инфантильных самок мышей [16].

Необходимо помнить о большом значении психологических факторов, так как тяжелые невротические и психические расстройства, а также длительная изоляция могут препятствовать



нормальному наступлению половой зрелости аналогично развитию гипоталамической аменореи у взрослых.

N. Naker (2012) отмечает [17], что в США средний возраст наступления менархе составляет около 12,4 года. В XIX и XX столетиях в европейских странах, Украине, России возраст менархе снизился с 17 до 12 лет (в среднем на 2-3 мес за каждое десятилетие), соответственно изменились и сроки полового развития детей.

### Ожирение в жизни женщины

Особое внимание проблема ожирения заслуживает в связи с его широкой распространенностью. Согласно последним данным ВОЗ, этой патологией страдает более 30% населения планеты. Повышение частоты ожирения у женщин репродуктивного возраста делает актуальным вопрос о взаимосвязи избыточной массы тела с репродуктивным здоровьем и фертильностью.

T. Douchi et al., E. Volumar et al., R. Depalo et al. [18-20] отмечают, что ожирение у женщин часто сопровождается нарушением овуляции, бесплодием, снижением частоты наступления беременности, потерями эмбриона на ранних сроках гестации, врожденными пороками развития плода. В. Luke et al. [21] сообщают, что у пациенток этой категории имеет место низкое качество ооцитов и снижение эффективности лечения по программе экстракорпорального оплодотворения. Исследования G.W. Bates и N.S. Whitworth [22] показали, что у подростков с ожирением изменяется возраст становления менструальной функции: менархе может быть как ранним, так и поздним. Вышеуказанные авторы считают, что изучение соотношения мышечной массы тела и жировой ткани в популяции в целом позволит определить возрастные границы наступления менархе.

Множество публикаций указывает, что ожирение или дефицит массы тела, а также возраст становления менструальной функции оказывают существенное влияние на последующую функцию репродуктивной системы. Вместе с тем данные литературы касательно особенностей репродуктивной функции при ожирении достаточно разноречивы. По мнению большинства исследователей, нарушение менструального цикла вторично и является следствием ожирения.

Влияние ожирения на репродуктивную функцию связывают с более ранним началом менархе и мутацией гена  $\beta_3$ -адренорецепторов, задействованных в процессах липо- и термогенеза. По мнению A. Clark et al. [23], ранний возраст менархе может являться независимым прогностическим фактором нарастания индекса массы тела, инсулинорезистентности и других последствий ожирения. Но еще более неблагоприятным для репродуктивной системы является позднее менархе, постпонирующие циклы (длительностью более 30-34 дней) и длительный период становления ритма менструаций.

В литературе [24] имеется несколько исследований, в которых указано, что женщины с ранним менархе, поздними первыми родами (в 28-30 лет), поздней менопаузой (после 55 лет) подвергаются повышенному риску развития рака МЖ, а также таких осложнений, как избыточная масса тела, преждевременные роды и невынашивание.

Ряд исследователей [25-28] пришли к выводу, что раннее менархе ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа.

V. Conway et al. и N. Mueller et al. [29, 30] выявили такую же взаимосвязь в двух азиатских исследованиях. В 2012-2013 гг. учеными [31-33] было доказано, что при раннем менархе (у девочек 8 лет) повышается уровень инсулиноподобного фактора роста 1, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, лептина и инсулина натошак, снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, отмечается высокий риск развития метаболического синдрома в будущем.

Результаты вышеприведенных исследований являются великолепной базой данных для детального изучения связи возраста менархе с риском развития сахарного диабета и других кардиометаболических заболеваний. Поэтому имеются все основания для продолжения исследований в этой области с целью изучения вопросов ранней профилактики метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Следовательно, проведенные исследования свидетельствуют, что репродуктивная система в детском и подростковом периоде крайне ранима в процессе функциональной дифференцировки и оказывается высокочувствительной к влиянию повреждающих внешних и внутренних факторов. В результате этого к наступлению периода репродуктивной зрелости она оказывается в разной степени поврежденной у значительного числа молодых женщин [23, 34].

### Патологическое состояние беременности – фактор риска ССЗ у женщин

Здоровье беременной – важнейшая медицинская и социальная задача, одним из путей решения которой является изучение кардиологических вопросов в акушерстве. I. Wang et al. [12] считают, что осложнения беременности – это фактор риска ССЗ у женщин. Опубликованные авторами кропотливые исследования длительностью 10 лет свидетельствовали, что у пациенток с осложнениями в поздние сроки беременности в дальнейшем повышается риск развития ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца. Как отмечает В.И. Медведь, у некоторых женщин возникают нарушения ритма сердца при осложненной беременности [3].

Американские ученые [12] связывают риск развития ССЗ с родами при патологических состояниях во время беременности, включая





преэклампсию, преждевременные роды в анамнезе, артериальную гипертензию и гестационный сахарный диабет [35].

Невынашивание беременности является наиболее распространенным ее осложнением (от 12 до 24% беременностей заканчивается невынашиванием). К удивлению, во многих публикациях, несмотря на высокую частоту репродуктивных потерь, связь данного осложнения беременности с развитием ССЗ до недавнего времени почти не рассматривалась и не обсуждалась. С. Oliver-Williams et al. [36] провели первый метаанализ исследований по изучению причинно-следственной связи между невынашиванием беременности и риском развития сердечно-сосудистой патологии у женщин. Как известно, аборт негативно сказывается на репродуктивном здоровье женщин. Целесообразно отметить, что искусственный неосложненный аборт является одним из важнейших факторов, влияющих на функциональное состояние сердечно-сосудистой (наиболее часто вызывает нарушения ритма), эндокринной, нервной и других систем женского организма, однако этот вопрос продолжают изучать. Также доказано повышение риска возникновения дисгормональной фиброзно-кистозной гиперплазии и рака МЖ у женщин, имеющих в анамнезе три и более искусственных аборта [37].

### Климактерический период — как фактор риска ССЗ

Начало XXI века ознаменовалось тенденцией к увеличению продолжительности жизни человека, что, по данным ВОЗ, привело к увеличению количества пожилых людей. Результаты множества клинических исследований свидетельствуют о сочетании факторов старения населения с неблагоприятной экологической обстановкой; растет риск развития заболеваний, ассоциированных с возрастом. В связи с увеличением продолжительности жизни в ближайшее время в современном цивилизованном обществе ожидается увеличение числа женщин, находящихся в климактерическом периоде.

В современной отечественной и зарубежной литературе климактерический период характеризуется обычно как постепенное физиологическое угасание функции яичников, клинически проявляющееся все более редкими нестабильными менструациями и развитием климактерического синдрома от легкой до тяжелой степени. В период менопаузы у пациенток появляются различные симптомы, оказывающие неблагоприятное влияние на различные сферы их жизни [38, 39]:

- приливы жара, распространенность которых особенно высока на первом году менопаузы; приблизительно 70% пациенток испытывают их в течение последующих 5 лет и 10% — на протяжении более длительного периода;

- неустойчивость настроения и частые психоэмоциональные пароксизмы;
- повышение артериального давления и проявления коронароатеросклероза [40].

В повышении риска ССЗ в менопаузе могут играть роль несколько групп факторов. К первой из них относятся изменения преимущественно обменного характера, в частности обмена липидов и соотношения их фракций; обмена инсулина и углеводов; в системе гемостаза и фибринолиза. Вторая группа факторов представлена необменными нарушениями: дисфункцией эндотелиальных клеток; изменениями проводящей системы сердца и дисфункцией основных водителей ритма; развитием явлений фиброза в миокарде, крупных внутрисердечных сосудах и клапанах сердца.

Данные литературы свидетельствуют, что именно в пери- и ранней постменопаузе одновременно формируются состояния, связанные с эстрогенным дефицитом, и болезни старения: ССЗ, атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипотеинемия, инсулинорезистентность, неврологическая и костно-мышечная патология.

Согласно результатам исследования V. Roger et al. [41], ССЗ остаются главной причиной смерти женщин. Авторы приводят данные о том, что более 1/3 взрослых женщин имеют те или иные патологические заболевания сердца. Повышение риска развития ССЗ диагностируется у 37,2% пациенток в возрасте 40-59 лет, у 71,9% — в 60-79 лет и у 86,7% лиц — в  $\geq 80$  лет [11].

Преимущественным показателем возрастных изменений сердца принято считать, как отмечалось ранее, степень выраженности старения сосудов. В последние годы успехи развития сосудистой биологии позволили проникнуть в клеточные механизмы старения. На данном этапе огромное внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к которым в числе прочих относят концевые участки хромосом — теломеры.

В последних публикациях [4] теломер характеризуется как элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце и необходимый, как полагают, для стабильности хромосомы в ее мейотическом цикле. Укорочение теломера приводит к развитию репликативного старения, и его длина служит индикатором нормального старения клетки. Основным механизмом поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов ДНК ферментом теломеразой.

Такие современные исследователи, как D. LeRoith et al., M. Sampson et al., H. Mulder et al. [5-7] отмечают, что сокращение длины теломер является признаком многих ассоциированных с возрастом заболеваний. В настоящее время доказано, что для сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер. Последнее может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием инсулинорезистентности.



В большом популяционном перекрестном исследовании A. Valdes et al. [42] выявили обратную корреляцию между длиной теломер и инсулинорезистентностью, уровнем сывороточного лептина и индексом массы тела. Исследования S. Demissie et al. [43] показывают, что укорочение теломер у пациенток с артериальной гипертензией в большей степени ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая неразрывно связана с хроническим воспалением и оксидантным стрессом, кроме того влияющим на укорочение длины теломер.

В исследовании O. Al-Attas et al. [44] обнаружена взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности, висцерального ожирения и длиной теломер у здоровых арабов среднего возраста. В другом исследовании J. Daubenmier et al. [45] выявлена роль инсулинорезистентности в изменении активности теломеразы. Авторы отмечают, что активность этого фермента у 47 женщин с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе была существенно ниже, чем у здоровых лиц без нарушения углеводного обмена. Такие результаты позволяют предполагать, что моделью преждевременного старения могут являться наличие инсулинорезистентности и развитие метаболического синдрома.

В данной статье необходимо акцентировать внимание врача на том, что результаты исследований по изучению взаимосвязи длины теломер и репродуктивного старения в организме человека весьма противоречивы. Длина теломер как положительно, так и отрицательно коррелировала с различными показателями репродуктивного старения. Так, при сравнении длины теломер в лейкоцитах периферической крови у пациенток с идиопатической преждевременной недостаточностью яичников и привычным невынашиванием беременности укорочение длины теломер выявлено только при привычном невынашивании (поправка на возраст 36,3-39,3 года). Результаты проведенного исследования указывают на возможную связь различных вариантов репродуктивного старения с другими факторами.

В то же время, к большому сожалению, надежные биомаркеры старения не определены. Ряд ученых [46] считает, что для изучения физиологических механизмов, влияющих на длину теломер, активность теломеразы и процессы репродуктивного старения, необходимы дальнейшие исследования.

#### **Действие заместительной менопаузальной терапии на длину теломер у пациенток в постменопаузе**

Терапия климактерического периода сложна и неоднозначна и до настоящего времени вопрос ее назначения остается дискуссионным, что обусловлено влиянием таковой на длину теломер у пациенток. Следует принимать во внимание

сложность биологических механизмов регуляции эстрогенами активности эндотелиальных и гладкомышечных стенок кровеносных сосудов, а также кардиомиоцитов и то, что сердечно-сосудистая система женщин вплоть до менопаузы находится под их защитой. Эстрогены через  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогенные рецепторы оказывают на сердечно-сосудистую систему воздействие посредством геномных и негеномных эффектов. Эти механизмы объясняют благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему своевременного назначения длительной гормональной терапии [11].

Только в некоторых исследованиях иллюстрируются возможные механизмы влияния эстрогенов на длину теломер. В ретроспективном исследовании Duk-Chul Lee et al. [47] изучали влияние длительной (более 5 лет) менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на длину теломер у пациенток в постменопаузе. Авторы установили, что длина теломер, определяемая методом полимеразной цепной реакции, в группе женщин, получавших МГТ, была достоверно больше, чем таковая у лиц, не получавших данное лечение ( $p < 0,05$ ). По-видимому, применение МГТ может замедлять укорочение длины теломер, связанное с возрастом. Вероятно, длительная гормональная терапия влияет на здоровье человека, воздействуя на биологию теломер.

Ряд исследователей [8, 48, 49] считает, что как скорость удлинения теломер, так и их укорочение связаны с полом. При рождении длина теломер у мужчин и у женщин одинакова, но с возрастом соотношение меняется, и длина теломер у женщин становится больше, чем у мужчин. Нельзя отрицать, что это различие между полами связано с эффектами эстрогенов.

Некоторые ученые [50, 51] предполагают, что эстрогены могут защищать теломеры от воздействия активных форм кислорода, повреждающих ДНК, кроме того, вызывать активацию теломеразы, тем самым прямо или косвенно стимулируя продукцию оксида азота. Результаты этих исследований дают возможность полагать, что МГТ за счет эстрогенов может влиять на длину теломер.

S. Kyo et al., R. Rahimian et al. [9, 10] считают, что в дополнение к своему антиоксидантному действию эстрогены могут стимулировать активность теломеразы *in vitro*. По мнению Duk-Chul Lee et al. [47], активация теломеразы замедляет укорочение длины теломер у пациенток, принимающих МГТ. Дальнейшие исследования в этом направлении, возможно, позволят подтвердить данную гипотезу.

#### **Климактерический период и риск развития болезни Альцгеймера**

Болезнь Альцгеймера (также сенильная деменция альцгеймеровского типа) — наиболее распространенная форма деменции, неизлечимое дегенеративное заболевание, впервые описанное



в 1906 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Как правило, она обнаруживается у людей старше 65 лет, однако существует и ранняя форма болезни, которая встречается весьма редко. Женщины чаще страдают болезнью Альцгеймера, в особенности после 85 лет.

Первые заметные проявления обычно по ошибке связывают с преклонным возрастом или объясняют влиянием стресса. Современные методы терапии лишь несколько смягчают симптомы, но пока не позволяют ни замедлить, ни остановить развитие заболевания.

Интересное исследование, которое ставит больше вопросов, чем дает ответов, было проведено профессором N. Rasgon et al. из Медицинской школы Стэнфордского университета (штат Калифорния, США) [52]. К сожалению, на основании полученных результатов пока нельзя сказать, может ли гормональная терапия снизить риск болезни Альцгеймера или какого-либо другого заболевания у женщин-носительниц гена ApoE4.

Ген, кодирующий аполипопротеин E (ApoE), – это белок, обеспечивающий транспорт липидов и участвующий в процессах регенерации нервной ткани после повреждающих воздействий. Имеет три основных аллеля, наиболее распространенным из которых является E3. Повышенная вероятность развития болезни Альцгеймера коррелирует с наличием аллеля E4 этого гена (генотип ApoE4), встречающегося, по данным Национального института по проблемам старения, у 25-30% населения США.

В вышеупомянутом исследовании N. Rasgon et al. [52] приняли участие 63 здоровые женщины в постменопаузе, достаточно длительно получавшие заместительную гормональную терапию (монотерапию эстрогенами или комбинированное лечение). Из числа всех участниц 24 женщины были носительницами гена ApoE4. Пациентки в произвольном порядке были разделены на две группы: одна группа продолжила терапию, а вторая приостановила ее. Через два года исследователи оценили изменения в теломерах – концевых участках хромосом. В результате было доказано, что теломеры укорачиваются с возрастом, а также вследствие оксидантного стресса и воспаления, возникающих под воздействием неблагоприятных экологических факторов и курения.

N. Rasgon et al. обнаружили, что у носительниц гена ApoE4 существенное укорочение длины теломер было более вероятным. В среднем их укорочение за два года соответствовало обычно наблюдающемуся в течение 10 лет. Быстрое укорочение теломер – признак ускоренного старения клеток. У большинства носительниц гена ApoE4, которые остались на гормональной терапии, не было отмечено ускоренного изменения этого показателя. Однако у тех женщин, которые не были носительницами гена E4, авторы не получили никаких доказательств того, что у гормональной терапии

имеется защитное воздействие в отношении укорочения длины теломер. Полученные данные позволяют предположить, что гормональная терапия может играть защитную роль в отношении укорочения длины теломер у носительниц гена ApoE4.

Возникает вопрос: как объяснить полученный эффект на фоне гормональной терапии? В некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что эстрогены могут напрямую влиять на длину теломер, а также воздействовать косвенно за счет противовоспалительного эффекта. Однако на вопрос, можно ли переносить результаты выполненных на животных исследований на человека, пока нет ответа.

Независимый эксперт, руководитель центра Литвин-Цукер по изучению болезни Альцгеймера при научно-исследовательском институте Файнштейна в Манхассете (Нью-Йорк, США), Peter Davies, не участвовавший в этом исследовании, также призывает к осторожной интерпретации полученных данных. Он подчеркивает, что исследователи приводят средние числа. Все же не у всех носительниц гена ApoE4 наблюдалось снижение скорости укорочения длины теломер в результате «защитного» влияния гормональной терапии. Кроме того, не все участницы с наличием этого гена после отмены гормональной терапии демонстрировали ускоренное укорочение длины теломер. Главное, пока трудно найти практическое применение полученным данным. Во-первых, большинство людей не знает, являются ли они носителями гена ApoE4. Такое тестирование может быть сделано в специализированном центре, как, впрочем, и определение длины теломер.

Доктора N. Rasgon и P. Davies соглашаются, что наличие генотипа ApoE4 свидетельствует только об относительном повышении риска болезни Альцгеймера. Носительство этого гена еще не означает, что его обладатели обречены на данное заболевание. Фактически большая часть пациентов с болезнью Альцгеймера не являются носителями этого генотипа, среди лиц, у которых заболевание развилась после 60 лет, только 40% являются таковыми. Тем не менее полученные результаты, несомненно, представляют большой интерес. Например, женщины с неблагоприятной наследственностью по болезни Альцгеймера с наличием генотипа ApoE4, возможно, извлекли бы дополнительную выгоду при получении гормональной терапии по поводу менопаузальных расстройств. Однако этот вопрос требует дальнейшего углубленного изучения [52].

В заключение следует отметить, что стратегической целью в системе здравоохранения является ее совершенствование в целях профилактики заболеваний, сохранения и укрепления физического и психического здоровья каждого человека, поддержания его долголетней и здоровой активной жизни. В этом плане климактерический





период, безусловно, считается потенциально ключевым в жизни женщины и требует от врача знаний и умения для решения многих проблем, в т.ч. выявления факторов риска развития ССЗ, болезни Альцгеймера при старении женщин в различные периоды жизни.

Таким образом, на основании многочисленных публикаций имеется много данных о потенциальных возможностях использования гормональных препаратов для профилактики старения и изменений сосудистой стенки. Необходимо продолжить дальнейшие исследования, которые позволят определить место МГТ в поддержании нормального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерическом периоде и профилактике болезни Альцгеймера.

### Список использованной литературы

- Likhachev V.K. Practical gynecology with urgent conditions. Moscow, 2013.
- Faddy M.J., Gosden R.G. Modelling the dynamics of ovarian follicle utilization throughout life // *Biology and pathology of the oocyte: its role in fertility and reproductive medicine*. Cambridge: Cambridge University, United Kingdom, 2003. – Pt. 2. – P. 44-52.
- Медведь В. И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. Изд. 2-е, исправленное. – Киев: Авиценна, 2007. – 168 с.
- Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dybinskaya E.N., Tkacheva O.N. Aging of the vessels: basic signs and mechanisms. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2012; 11: 4: 93-100. (In Russ)
- LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
- Sampson M.J., Winterbone M.S., Hughes J.C. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 283-289.
- Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the type 2 diabetes epidemic? *Aging* 2010; 2: 10: 634-636.
- Jeanclous E., Schork N.J., Kyvik K.O., Kimura M., Skumick J.H., Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36: 195-200.
- Kyo S., Takakura M., Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K., Nishio Y. et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res* 1999; 59: 5917-5921.
- Rahimian R., Chan L., Goel A., Poburko D., Van Breemen C. Estrogen modulation of endothelium-derived relaxing factors by human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 373-379.
- Lopatina O.V., Balan V.E., Tkachev O.N. Features of cellular aging in women in different periods of life // *Russian Gazette obstetrician* № 2, 2015. p. 62-67.
- Wang I.K., Chang S.N., Liao C.C., Liang C.C., Chang C.T., Lin H.H., Liu J.H., Liu Y.L., Chuang F.R., Hsu C. Y, Huang C.C., Sung F.C. Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke* 2011; 42: 3: 716-721.
- Smetnik V. P Tumilovich L.G. Non-immediate gynecology. Moscow: MIA 2006. P. 51-71 (In Russ).
- Nikolaou D., Templeton A. Early ovarian ageing// *Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 126-133.
- Schneider J. *Hormones & Behavior*. 2000. Vol. 37. P. 36-326.
- Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D. and Flier J.S. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*. 1997 Feb 1; 99 (3): 391-395.
- Haker N.F., Gambon L.K., Hobel K.G. *Obstetrics and gynecology*. Transl. from English. Moscow: GEOTAR – Media 2012.
- Douchi T., Kuwahata R., Yamamoto S., Oki T., Yamasaki H., Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2002; 81: 147-50.
- Bolumar F., Olsen J., Rebagliato M., Saez-Lloret I., Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am.J. Epidemiol.* 2000; 151: 1072-9.
- Depalo R., Garruti G., Totaro I., Panzarino M., Vacca M.P., Giorgino F., Selvaggi L.E. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27: 880-4.
- Luke B., Brown M.B., Stern J.E., Missmer S.A., Fujimoto V.Y., Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 245-52.
- Bates G.W., Whitworth N.S. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Sten* 2009; 38: 406.
- Clark A.M., Ledger W., Galletly C., Tomlinson L., Blancy P., Wang X., Norman R.J. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 2007; 10: 2705-12.
- Mammologiya: National'noe rukovodstvo. *Mammology. National guide*, Ed. by V.P. Kharchenko, N.I. Rozhkovoi. Moscow: GEO-TAR-Media 2009; 328. (In Russ).
- Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernandez-Rhodes L., Franceschini N., Demerath E.W. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2012; 3: 9: 2371-2380.
- Stockl D., Doring A., Peters A., Thorand B., Heier M., Huth C., Stockl H., Rathmann W, Kowall B., Meisinger C. Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32-81 years) from the general population: the KORA F4 study. *Diabetologia* 2012; 13: 3: 681-688.
- Pierce M.B., Kuh D., Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med* 2012; 29: 5: 600-603.
- Elks C.E., Ong K.K., Scott R.A., van der Schouw Y.T., Brand J.S., Wark P.A., Amiano P, Balkau B., Barricarte A., Boeing H., Fonseca-Nunes A., Franks P.W., Grioni S., Halkjaer J., Kaaks R., Key T.J., Khaw K.T., Mattiello A., Nilsson P.M., Overvad K., Palli D., Quiros J.R., Rinaldi S., Rolandsson O., Romieu I., Sacerdote C., Sanchez M.J., Spijkerman A.M., Tjonneland A., Tormo M.J., Tumino R., van der A D. L., Frouhi N.G., Sharp S.J., Langenberg C.,
- Riboli E., Wareham N.J.; InterAct Consortium. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013; 13: 11: 3526-3534.



30. Conway B.N., Shu X.O., Zhang X., Xiang Y.B., Cai H., Li H., Yang G., Gao Y.T., Zheng W. Age at menarche, the leg length to sitting height ratio, and risk of diabetes in middle-aged and elderly Chinese men and women. *PLoS One* 2012; 13: 3: e30625.
31. Mueller N.T., Odegaard A.O., Gross M.D., Koh W.P., Yuan J.M., Pereira M.A. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese health study. *Ann Epidemiol* 2012; 13: 10: 717-722.
32. Thankamony A., Ong K.K., Ahmed M.L., Ness A.R., Holly J.M., Dunger D.B. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 13: 5: 786-790.
33. Akter S., Jesmin S., Islam M., Sultana S.N., Okazaki O., Hiroe M., Moroi M., Mizutani T. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metabol* 2012; 13: 1: 99.
34. Glueck C.J., Morrison J.A., Wang R., Woo J.G. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. *Metabolism* 2013; 62: 11: 1597-1606.
35. Correa H., Jacoby J. Nutrition and fertility: some iconoclastic results. *Am J Clin Nutr* 2008; 31: 1431-1436.
36. Shah B.R., Retnakaran R., Booth G.L. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 8: 1668-1669.
37. Oliver-Williams C.T., Heydon E.E., Smith G.C., Wood A.M. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *Heart* 2013; 99: 22: 1636-1644.
38. Starostina T.A., Razmahina N.I., Torganova I.G. Family Planning. Moscow: Meditsina, 1996; 78. (In Russ).
39. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – Часть 1. – К., 2003.
40. Serrano D., Mariani L., Mora S. et al. Quality of life assessment in a chemoprevention trial: Fenretinide and oral or transdermal HRT. *Maturitas* 2006; 55: 69-75.
41. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal therapies in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013; 7 (3): 26-9.
42. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2-220.
43. Valdes A.M., Andrew T., Gardner J.P. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-664.
44. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men v from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-330.
45. Al-Attas O., Al-Daghri N., Bamakhramah A. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr* 2010; 99: 896-899.
46. Daubenmier J., Linb J., Blackburn E., Hechta E. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 7: 917-928.
47. Courtney W., Hanna C.W., Bretherick K.L., Gair J.L., Fluker M.R., Stephenson M.D., Robinson W.P. Telomere length and reproductive aging. *Hum Reprod* 2009; 24: 5: 1206-1211.
48. Duk-Chul Lee, Jee-Aee Im, Jeong-Ho Kim, Hye-Ree Lee, Jae-Yong Shim. Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women. *Yonsei Med J* 2005; 46: 4: 471-479.
49. Cherif H., Tarry J.L., Ozanne S.E., Hales C.N. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucl Acids Res* 2003; 31: 1576-1583.
50. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F, Skumick J. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-385.
51. Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging. *J Mol Med* 2002; 80: 689-95.
52. Vasa M., Breitschopf K., Zeiher A.M., Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. *Circulat Res* 2000; 87: 540-542.
53. Rasgon N., Davies P. Women With Alzheimer's-Linked Gene Show Faster Cell Aging, Feb. 13, 2013, *PLoS One*, online.

#### Старіння жінки в різні періоди життя

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко**

Описано можливі фактори ризику для жіночого здоров'я, що впливають на розвиток серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, атеросклерозу, неврологічних хвороб, кістково-м'язової патології у жінок у різні періоди життя.

Розглянуто результати численних досліджень стосовно можливості ефективного використання гормональних препаратів у кожному конкретному випадку – для профілактики старіння жіночого організму та підтримки нормального стану серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, теломери, менопаузальна гормональна терапія.

#### Aging of women in different periods of life

**P. N. Veropotvelyan, N. P. Veropotvelyan, A. A. Bondarenko**

The possible risk factors for women's health, which impact on the development of cardiovascular disease, type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome, atherosclerosis, neurological pathology, musculoskeletal disease among women in different periods of life were observed.

There were considered the results of numerous publications concerning the possibility of efficient use of hormone therapy in each case – for the prevention of aging of the female organism and maintenance of a normal state of the cardiovascular system.

**Keywords:** cardiovascular diseases, insulin resistance, telomeres, menopausal hormone therapy.