

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ИГНАТЬЕВА

Раиса Евгеньевна

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ
у ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор

Густоварова Татьяна Алексеевна

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор

Милягин Виктор Артемьевич

Смоленск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	
1.1. Преждевременная недостаточность яичников – загадочное заболевание репродуктивной системы женщины.....	12
1.2. Роль преждевременной недостаточности яичников в развитии сердечно-сосудистой патологии.....	16
1.3. Эндотелий – структурно-функциональная основа системы кровообращения. Методы исследования эндотелиальной функции.....	19
1.4. Нарушение функции эндотелия сосудов у больных преждевременной недостаточностью яичников.....	24
1.5. Роль генетических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Клиническая характеристика женщин исследуемых групп.....	33
2.2. Методы исследования.....	39
2.2.1. Определение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.....	40
2.2.2. Определение функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов.....	41
2.2.3. Изучение генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции	53
2.3. Статистический анализ.....	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	
3.1. Определение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.....	55
3.2. Определение функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов	59

3.3. Корреляционный анализ.....	77
3.4. Определение генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции.....	80
3.5. Определение гормонального статуса, функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов у обследуемых больных через 6 месяцев лечения.....	85
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В XVII веке знаменитый английский врач Томас Синдегам написал: «Человек стар настолько, насколько стары его артерии» [2]. В настоящее время слова Томаса Синдегама особенно актуальны для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ).

ПНЯ, или преждевременная менопауза, – это патологическое состояние, характеризующееся прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет и проявляющееся аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита [5, 69, 79, 117, 132, 141, 151, 162]. Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин [69, 71, 79, 117, 132]. Точная природа заболевания остается неизвестной. В качестве этиологических факторов рассматриваются генетические нарушения, ферментопатии, аутоиммунные, инфекционно-токсические и ятрогенные факторы [14, 73, 79, 80, 83, 132, 151, 154, 159, 162]. Однако в значительном проценте случаев наблюдается идиопатическая форма заболевания, на долю которой, по данным разных авторов, приходится от 50 до 90% случаев [69, 124, 141, 151, 154, 162].

Ведение пациенток с ПНЯ требует мультидисциплинарного подхода. Одной из сложных задач врача является преодоление почти абсолютного бесплодия (наступление спонтанной беременности возможно лишь у 5-10% больных) [73, 83, 117, 124, 151]. Вазомоторные и психоэмоциональные расстройства, обусловленные гипоэстрогенией, снижают качество жизни таких пациенток [15, 132, 151, 156]. Но наибольшую опасность для их здоровья представляют сопряженные с дефицитом половых стероидов метаболические нарушения [61, 93, 107], проявляющиеся в заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) [37, 117, 132, 140].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациенток с ПНЯ риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения (БСК) выше, чем у женщин с

физиологической менопаузой [100, 112, 115, 117, 126, 164, 166]. Более того, у таких пациенток отмечается повышенный риск преждевременной смерти, обусловленный в основном кардиоваскулярной патологией [101, 110].

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Так обозначают непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от исходных факторов риска до формирования хронической сердечной недостаточности и смерти пациента [49, 127]. В этом континууме эндотелиальная дисфункция (ЭД) является начальным, но потенциально обратимым этапом сосудистого ремоделирования [2, 127]. Становится очевидным, что в борьбе с заболеваниями ССС и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг функциональной активности эндотелия. Выявление признаков ЭД у пациенток с ПНЯ до появления у них клинических симптомов ССЗ имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

С целью оценки функции эндотелия часто используется ультразвуковая визуализация плечевой артерии до и после проведения пробы с реактивной гиперемией [10, 27, 34, 48, 68, 84, 121]. Так, согласно данным литературы, у женщин на различных этапах старения репродуктивной системы, в том числе у пациенток с ПНЯ, эндотелиальную функцию оценивали путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии ультразвуковым методом [35, 91, 101, 105, 122, 152, 168]. Однако, при неоспоримых преимуществах ультразвукового исследования (неинвазивность, относительная простота и безопасность), этот метод имеет значительные недостатки, среди которых выделяют необходимость наличия дорогостоящей ультразвуковой аппаратуры, определенный субъективизм оценки полученных данных, зависящий от опыта исследователя, а также техническую сложность в проведении исследования, что ограничивает использование этого метода в практическом здравоохранении [17, 27, 34, 45, 68]. В повседневной клинической практике особенно привлекательным представляется использование простых в эксплуатации и достоверных методов регистрации функциональных маркеров ЭД.

Новый диагностический подход в обследовании пациенток с ПНЯ позволит выявлять женщин на самой ранней доклинической стадии формирования артериальной гипертензии и атеросклероза, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития заболеваний ССС.

Проведение настоящей научно-исследовательской работы (НИР) актуально и потому, что подробное изучение эндотелиальной функции у пациенток с ПНЯ позволит спрогнозировать кардиоваскулярное здоровье данной когорты больных.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения женщин с преждевременной недостаточностью яичников путем оценки эндотелиальной функции для осуществления профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи исследования

1. Определить функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников.
2. Изучить эндотелиальную функцию и эластические свойства сосудов у больных с преждевременной недостаточностью яичников методом фотоплетизмографии.
3. Оценить у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников корреляционную связь между показателями, характеризующими функциональное состояние сосудистой стенки, и концентрациями эстрадиола в крови.
4. Исследовать влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.
5. Внедрить в практику ведения больных с преждевременной недостаточностью яичников исследование эндотелиальной функции фотоплетизмографическим методом.

Научная новизна исследования

У пациенток с ПНЯ методом фотоплетизмографии изучена функция эндотелия в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа. Выявлено, что у данного контингента больных нарушено функциональное состояние сосудистого эндотелия. У женщин с ПНЯ фотоплетизмографическим методом исследованы показатели эластичности – жесткость и тонус сосудистой стенки. Установлено, что у больных ПНЯ повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

В соответствии с полученными результатами разработана тактика ведения пациенток с ПНЯ, которая включает использование метода фотоплетизмографии как инструмента скрининга, что позволяет выявлять женщин на доклинической стадии формирования артериальной гипертензии и атеросклероза и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Практическая значимость

Внедрение в клиническую практику врача акушера-гинеколога метода фотоплетизмографии дает возможность у больных ПНЯ выявлять на ранней стадии изменения со стороны сосудистой стенки и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Динамическое наблюдение за структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациенток с ПНЯ методом фотоплетизмографии позволит оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и спрогнозировать кардиоваскулярное здоровье данной когорты больных.

Выявление и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациенток с ПНЯ является эффективной профилактической стратегией в отношении развития кардиоваскулярных заболеваний.

Методология и методы исследования

Для решения цели на I этапе было обследовано 117 женщин в возрасте от 22 до 40 лет. Основную группу исследования составили 67 пациенток с ПНЯ,

контрольная группа была сформирована из 50 практически здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. На II этапе было обследовано 38 больных ПНЯ через 6 мес проведения циклической заместительной терапии препаратами половых гормонов.

У всех участниц проводили общеклиническое обследование, оценивали функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также определяли функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов.

Оценка гормонального статуса включала измерение концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютенизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) в плазме крови. Трансвагинальная эхография органов малого таза выполнялась на аппарате экспертного класса.

Функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов определяли методом фотоплетизмографии с использованием диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». В основе этого метода исследования лежит регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического (фотоплетизмографического) датчика, установленного на дистальной фаланге пальца руки.

Первоначально мы определяли функциональное состояние эндотелия. С этой целью выполнялась проба с реактивной гиперемией – 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт. ст. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал два показателя – индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами. Далее, методом контурного анализа пульсовой волны объема мы определяли показатели эластичности – жесткость и тонус сосудистой стенки. Нами были изучены следующие параметры: индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса, равной 75 ударов в минуту (Alp75, augmentation index); индекс жесткости (SI, stiffness index); центральное систолическое давление (Spa, Systolic pressure aortic); индекс отражения (RI, reflection index).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с ПНЯ, еще до появления клинических симптомов кардиоваскулярной патологии, выявлены изменения со стороны сосудистой стенки – нарушена функциональная активность эндотелия, повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

2. Своевременная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и модификация образа жизни пациенток с ПНЯ способствуют восстановлению нарушенной функции эндотелия и нормализации сосудистого тонуса, что эффективно в отношении профилактики развития заболеваний ССС.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГАУЗ «Брянская городская больница № 1» (главный врач – к.м.н. Воронцов К.Е.), отделения кардиологии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (главный врач – д.м.н., профессор Каманин Е.И.).

Материалы диссертации используются в образовательной деятельности и при обучении ординаторов, аспирантов и курсантов ФДПО на кафедре акушерства и гинекологии, кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на: Второй международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2016); XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2017); XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017); IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной

подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018); III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2018).

Диссертационная работа обсуждена на государственной итоговой аттестации выпускников ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, обучающихся по программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 31.06.01 – «Клиническая медицина», 13 июня 2018 года. Апробация диссертации была проведена на заседании аprobационной комиссии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России 26 сентября 2018 года, протокол № 2.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией; оформлено 1 рационализаторское предложение.

Личное участие автора

Автор участвовал в выборе направления исследования, лично организовывал и выполнял набор женщин в группы исследования, проводил общеклиническое обследование, участвовал в проведении ультразвукового исследования. Исследование функциональной активности эндотелия и эластических свойств сосудов методом фотоплетизмографии, научное обобщение и анализ результатов, полученных в ходе выполнения данной работы, также выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице печатного текста и состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, описанию методов исследования, результатам собственных наблюдений, полученных в ходе выполнения работы, обсуждению полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 40 рисунками. Библиографический указатель содержит 169 источников, из них – 57 на русском и 112 – на иностранных языках.

Глава 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Преждевременная недостаточность яичников – загадочное заболевание репродуктивной системы женщины

ПНЯ является одним из наиболее загадочных заболеваний репродуктивной системы женщины [44, 79]. Данная патология характеризуется прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет и проявляется аменореей, симптомами выраженной гипоэстрогении и бесплодием на фоне повышенного уровня гонадотропинов – ФСГ, ЛГ [5, 141].

В 1920 г. R.A. Kinch опубликовал одно из первых медицинских описаний яичниковой аменореи у молодой девушки [44]. В 1942 г. Fuller Albright, которого многие считают отцом современной эндокринологии, описал заболевание у молодых женщин, характеризующееся аменореей, низким уровнем эстрогенов в крови и менопаузальными значениями ФСГ. Данное состояние Fuller Albright назвал «преждевременной недостаточностью яичников» и придал особое значение уровню поражения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [71, 117, 140]. В 1969 г. G. Jones и M. de Morales-Ruehsen описали 3 пациенток с вторичной гипергонадотропной аменореей, бесплодием и сохраненным фолликулярным аппаратом, у которых крайне редко возникали самостоятельные менструации. Подобное состояние было охарактеризовано как «синдром резистентных яичников», или «Савадж-синдром» – по имени одной из этих пациенток [29]. В 80-х годах XX века предлагалось разделять «синдром резистентных яичников», при котором происходит спонтанное восстановление овуляции, и «синдром истощенных яичников», когда наблюдается необратимое прекращение овариальной функции [47]. В 2009 г. L.M. Nelson предложил вернуться к понятию «преждевременная недостаточность яичников», что более точно характеризует состояние гонад и объясняет возможность спонтанного возобновления их функции [44].

ПНЯ встречается в среднем у 1% женщин в возрасте до 40 лет [69, 71, 117], однако ученые не считают данную патологию редкой [79, 132]. Распространенность заболевания зависит от возраста и этнической принадлежности пациенток. До 20 лет ПНЯ выявляется примерно у 0,01% девушек, в возрасте от 20 до 30 лет ее частота увеличивается до 0,1%, достигая 1% среди женщин после 30 лет [69, 73, 83, 85, 124, 154, 162]. В популяциях испанок и афро-американок ПНЯ встречается чаще (до 1,4%), наименее распространена среди японок (0,1%) и китаянок (0,5%) [44]. В структуре первичной аменореи на долю ПНЯ приходится 10-28% случаев, в структуре вторичной аменореи – 4-18% [79, 132, 141, 154].

Точная природа заболевания остается неизвестной. В качестве этиологических факторов рассматриваются генетические нарушения (синдром Тернера, премутация гена FMR1, галактоземия, мутация гена ингибина А), ферментопатии (дефицит 17- α гидроксилазы), аутоиммунные (аутоиммунный полигlandулярный синдром, болезнь Аддисона, лимфоцитарный оофорит), инфекционно-токсические (эпидемический паротит, курение) и ятрогенные (химио- и лучевая терапия, гистерэктомия) факторы [14, 73, 79, 80, 83, 132, 151, 154, 159, 162]. Однако в значительном проценте случаев наблюдается идиопатическая форма ПНЯ, на долю которой, по данным разных авторов, приходится от 50 до 90% случаев заболевания [69, 124, 141, 151, 154, 162].

Патогенетической основой старения яичников является возрастное истощение фолликулярного пула [50]. При рождении в яичниках девочки находится примерно 1 млн примордиальных фолликулов (ооциты, окруженные одним слоем гранулезных клеток). К моменту становления менструальной функции их количество составляет 250-500 тыс [13, 59, 95, 98, 119, 137, 161]. С каждым менструальным циклом число примордиальных фолликулов прогрессивно уменьшается, причем расход идет не только на овуляцию, но и на атрезию значительного числа фолликулов [9, 137]. Скорость исчезновения последних удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 тыс. фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37-38 лет [9, 95, 98]. Когда

количество фолликулов в яичнике падает ниже некоего критического предела, наступает менопауза [9].

Менопауза, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представляет собой стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников [95]. О наступившей менопаузе можно судить лишь ретроспективно спустя 12 мес аменореи [46, 95]. У большинства женщин менструальная функция прекращается в среднем в 51 год, тогда как физиологический период наступления менопаузы находится в пределах 45-55 лет [9, 46, 73]. Прекращение менструаций в 40-45 лет расценивается как ранняя менопауза [25]. Примечательно, что в течение предшествующих тысячелетий – и даже еще 100 лет назад – менопауза в возрасте 40-45 лет рассматривалась как физиологическое состояние [39]. Прекращение менструальной функции у женщин до 40 лет в литературе может обозначаться как преждевременная менопауза [25, 117, 132].

Согласно современным представлениям, в основе развития ПНЯ лежит врожденное или приобретенное снижение фолликулярного пула в результате нарушения процесса фолликулогенеза, либо ускорения апоптоза и атрезии фолликулов [5, 73, 151, 159].

Инициация яичниковой недостаточности начинается со снижения фертильности на фоне еще регулярных менструаций и физиологических концентраций гонадотропинов. Эта стадия обозначается как «скрытая». Далее развивается «биохимическая» стадия, при которой, помимо снижения фертильности, отмечается персистирующее увеличение базальных уровней гонадотропинов в крови, однако ритм менструаций остается еще регулярным. На финальной, или «явной», стадии (классический вариант ПНЯ) фертильность снижена, уровни гонадотропинов значительно повышены, менструальный цикл либо нарушен, либо наступает вторичная аменорея [44, 50, 51].

До 2016 г. диагноз ПНЯ устанавливался на основании наличия аменореи 4 мес и более у женщин моложе 40 лет и уровня ФСГ ≥ 40 МЕ/л в двух исследованиях, выполненных с интервалом в один месяц [9, 80, 85].

Вышеперечисленные диагностические критерии соответствуют классическому варианту ПНЯ. В декабре 2015 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) было опубликовано руководство по ведению женщин с ПНЯ, согласно которому, диагноз заболевания устанавливается на основании наличия олиго/аменореи по меньшей мере 4 мес у женщин до 40 лет и уровня ФСГ более 25 МЕ/л в двух исследованиях, выполненных с интервалом в 4 недели [117]. В Национальном руководстве по гинекологии (2017) говорится, что клиническими признаками ПНЯ следует считать возраст младше 40 лет, вторичную олигоменорею или аменорею, продолжительность которой не менее 3-6 мес, уровень ФСГ более 25 МЕ/л при двух определениях с интервалом в 4 недели [11]. Таким образом, новые диагностические критерии ПНЯ позволяют выявлять заболевание на его «биохимической» стадии развития.

Важным является исключить у пациенток с ПНЯ другие возможные причины аменореи: беременность, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемию, нарушение функционального состояния щитовидной железы [73, 83, 95, 151]. В качестве диагностического критерия ПНЯ выделяют также уровень эстрadiола в крови ниже 50 пг/мл, что свидетельствует о гипоэстрогении [85, 95]. Помощь в диагностике заболевания оказывают и тесты, определяющие овариальный резерв [73, 85, 95].

Следует отметить, что большинство женщин с ПНЯ не отмечают каких-либо явных симптомов, предшествующих прекращению менструаций. У многих из них нет указаний в анамнезе на нарушение менструальной либо репродуктивной функции. Среди таких пациенток распространено, когда после прекращения лактации или приема оральных контрацептивов не возобновляется менструальная функция [53, 151]. В связи с чем, для молодых женщин диагноз ПНЯ является неожиданным и может оказывать на них негативное психологическое воздействие [73, 128, 151].

После манифестации клинической картины заболевания ведущей жалобой этих больных является бесплодие [36]. Восстановление овариальной функции отмечается примерно у половины женщин с ПНЯ, а наступление спонтанной

беременности возможно лишь у 5-10% больных [73, 151], что, по мнению L.M. Nelson, отличает ПНЯ от физиологической менопаузы [128]. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения бесплодия у пациенток с ПНЯ остаются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с донорскими ооцитами, так как получить беременность генетически родственным ребенком у данного контингента больных крайне сложно [36, 117, 140].

Молодые женщины с ПНЯ также могут предъявлять жалобы на приливы и другие вазомоторные проявления, обусловленные гипоэстрогенией [53, 117, 132, 151, 162]. Приливы рассматриваются в качестве «классических» признаков угасания функции яичников и представляют собой эпизоды чувства жара, сопровождающиеся потоотделением и гиперемией [57, 156]. Вазомоторные симптомы, сопряженные с психоэмоциональными расстройствами, оказывают негативное влияние на качество жизни молодых пациенток [15, 132, 156]. Но наибольшую опасность для здоровья женщин с ПНЯ представляют ассоциированные с дефицитом половых стероидов метаболические нарушения [61, 93, 107], проявляющиеся в заболеваниях ССС [37, 117, 132, 140].

1.2. Роль преждевременной недостаточности яичников в развитии сердечно-сосудистой патологии

Заболевания ССС остаются главной причиной смертности женщин [86, 138, 145, 164]. Как известно, после наступления физиологической менопаузы повышается частота кардиоваскулярной патологии [102, 120]. The Framingham Study было одним из первых исследований, в котором показали, что у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе [103]. Прекращение функциональной активности яичников в возрасте до 40 лет ассоциировано с еще большим риском развития сердечно-сосудистой патологии, что подтверждено многочисленными исследованиями [37].

B.K. Jacobsen и соавт. (1999) изучали взаимосвязь между возрастом наступления естественной менопаузы, общей смертностью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте 6182 женщин. Исследование длилось в период с 1976 по 1988 г., в ходе которого авторы подтвердили гипотезу о том, что менопауза в возрасте 35-40 лет повышает риск развития ИБС, а также увеличивает общую смертность, в том числе обусловленную ИБС [100].

В проспективном исследовании The Framingham Heart Study, которое началось в 1948 г., изучали взаимосвязь между возрастом наступления естественной менопаузы и риском развития ишемического инсульта. В исследовании приняли участие 1430 женщин, наблюдение за которыми продолжалось в среднем в течение 22 лет. Согласно полученным данным, в случае наступления менопаузы в возрасте до 42 лет риск развития ишемического инсульта возрастает в 2 раза по сравнению с женщинами того же возраста в отсутствие менопаузы [112].

Среди работ последних лет наиболее значимым является The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). В данном когортном исследовании определяли риск развития ИБС и инсульта в группе женщин с ранней и преждевременной менопаузой (менопауза в возрасте до 46 лет). Взаимосвязь между возрастом наступления менопаузы и развитием в будущем ИБС или инсульта была изучена у 2509 женщин различного этнического происхождения в возрасте от 45 до 84 лет. Все участницы на момент включения в исследование сообщили, что не страдают ССЗ, и четко ответили на вопрос о возрасте наступления менопаузы. Среди участниц исследования менопауза в возрасте до 46 лет была выявлена у 693 женщин, причем две трети из них имели естественную менопаузу. За период наблюдения, средняя продолжительность которого составила около 5 лет, было зарегистрировано 50 случаев ИБС (из них 23 случая при ранней менопаузе, 27 – при своевременной) и 37 случаев инсульта (из них 18 случаев при ранней менопаузе, 19 – при своевременной). После введения поправок на возраст и расовую и этническую принадлежность относительный риск развития ИБС в

группе женщин с ранней менопаузой составил 2,11 (95% ДИ: 1,19-3,75), а риск развития инсульта в той же группе был равен 2,10 (95% ДИ: 1,08-4,07). Ранняя менопауза оставалась независимым предиктором ИБС и инсульта после введения поправок на наличие традиционных факторов риска ССЗ, при этом относительный риск развития ИБС и инсульта составил 2,08 (95% ДИ: 1,17-3,70) и 2,19 (95% ДИ: 1,11-4,32) соответственно. Далее, после введения поправки на наличие немодифицируемого фактора риска ССЗ – отягощенного семейного анамнеза – относительный риск развития ИБС и инсульта снизился и составил 1,80 (95% ДИ: 0,99-3,29) и 1,98 (95% ДИ: 0,98-4,00) соответственно. Дальнейшее введение поправки на ранее проводимую гормональную терапию не изменило значительным образом относительный риск развития ИБС и инсульта, который был равен 1,85 (95% ДИ: 1,01-3,37) и 2,03 (95% ДИ: 1,00-4,10) соответственно. Таким образом, согласно полученным данным, ранняя менопауза, в том числе и ПНЯ, являются значимым предиктором ИБС и инсульта, независимым от традиционных факторов риска ССЗ [164].

Результаты клинических исследований, оценивающих влияние возраста наступления менопаузы на риск развития ССЗ, заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии, обобщены и представлены в систематическом обзоре Т. Мука и соавт. (2016). В данном обзоре использовались литературные источники, опубликованные в базе данных Medline, EMBASE и Web of Science до марта 2015 г. Анализ проведенных исследований показал, что у женщин с преждевременной и ранней менопаузой риск развития ИБС, смертности от ССЗ и общей смертности выше, чем у женщин с менопаузой в возрасте 45 лет и старше [126].

Таким образом, представленные данные подтверждают значимую роль ПНЯ в развитии сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, ССЗ у пациенток с ПНЯ являются основной причиной сокращения их средней продолжительности жизни [140].

Как известно, ССЗ, ассоциированные с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, начинают развиваться задолго до появления первых

клинических симптомов [2, 31, 127]. Установлено, что большое влияние на процессы формирования атеросклероза оказывает функциональное состояние эндотелия сосудов [88, 155]. В 1998 г. за цикл работ, посвященных изучению роли эндотелия в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, профессорам F. Murad, R. Furchtgott, L. Ignarro была присвоена Нобелевская премия в области медицины [52]. Оценка функции эндотелия позволяет выявлять лиц на самой ранней доклинической стадии атеросклероза, когда еще отсутствуют какие-либо структурные изменения артериальной стенки, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [34].

1.3. Эндотелий – структурно-функциональная основа системы кровообращения. Методы исследования эндотелиальной функции

Артериальная стенка состоит из трех основных слоев: интимы, медии (гладкая мускулатура) и адвентиции (наружный слой, содержащий кровеносные сосуды и нервные окончания) [48]. Основным компонентом интимы является эндотелий – монослой клеток, обладающих высокой метаболической активностью [20, 48]. Главная функция эндотелия сосудов в организме человека – поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [7, 8, 20, 49].

Эти функции осуществляются эндотелиальными клетками путем синтеза огромного количества вазоактивных веществ, обладающих антагонистическими

свойствами. Все эндотелиальные факторы делятся на вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки (констрикторы и дилататоры). К основным вазодилататорам относят: оксид азота (NO), простациклин, эндотелиновый фактор деполяризации. Группа вазоконстрикторов представлена следующими веществами: эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂. Участие в реакциях гемостаза осуществляется за счет выделения эндотелиоцитами протромбогенных (тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда) и антитромбогенных (тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин) факторов. Сосудистый эндотелий также вырабатывает биологически активные вещества, влияющие на развитие и течение воспаления. Они делятся на провоспалительные (фактор некроза опухоли α, С-реактивный белок) и противовоспалительные (NO) факторы. Вазоактивные соединения, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток, делятся на стимуляторы (эндотелин-1, эндотелиальный фактор роста, супероксидные радикалы) и ингибиторы (NO, простациклин) [7, 8, 20, 49, 153].

Среди биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, наибольшее значение имеет NO, который опосредует широкий диапазон физиологических и патофизиологических процессов: регулирует тонус мелких и средних кровеносных сосудов, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки, обладает противовоспалительными свойствами, а также ингибирует активацию тромбоцитов [20, 30, 49, 153]. NO имеет широкий спектр биологического действия: участвует в регуляции ССС, в функционировании желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, в деятельности секреторных тканей и органов дыхания, в работе центральной и вегетативной нервной системы [24]. Следует отметить, что NO является важным регулятором физиологических процессов женской репродуктивной системы. Содержание NO в крови увеличивается во время созревания фолликула, а после овуляции его концентрация сразу снижается. У приматов NO участвует в инициации и поддержании менструального кровотечения, обеспечивая релаксацию сосудов и

подавление агрегации тромбоцитов. NO, продуцируемый эндотелием сосудов эндометрия, играет важную роль в расслаблении миометрия во время менструации [129].

ЭД представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [4, 49, 52]. С точки зрения современной эндотелиологии, ведущее место в патогенезе ЭД отводится недостаточной продукции NO эндотелиоцитами, поскольку NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия [4, 30, 38, 49, 153]. В качестве основных причин, приводящих к нарушению функциональной активности эндотелия, рассматривают артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты [10, 38, 82, 125, 134, 153, 167]. В настоящее время существуют различные точки зрения по поводу первичности ЭД при артериальной гипертензии. Одни ученые считают, что дисфункция сосудистого эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной. По мнению других исследователей, ЭД при артериальной гипертензии первична [48, 63, 64, 78]. Клиническим последствием ЭД является атеросклероз [88, 96, 125, 144, 155].

Как уже упоминалось, недостаточная продукция NO эндотелиоцитами приводит к формированию ЭД [4, 30, 38, 49]. Поэтому, казалось бы, нет ничего более простого, чем определение NO в крови в качестве маркера ЭД. Однако NO представляет собой быстро метаболизирующуюся и короткоживущее соединение, в связи с чем, его прямой количественный анализ в крови человека не представляется возможным. Для измерения концентрации NO в условиях *in vivo* используют определение в сыворотке крови стабильных конечных метаболитов NO – нитратов и нитритов [4, 30, 48, 134]. Но и этот метод оценки функции эндотелия не может рутинно применяться в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию [49]. Другие же лабораторные методы исследования функции эндотелия (определение в плазме

уровня десквамированных эндотелиоцитов, эндотелина, фактора Виллебранда, провоспалительных цитокинов и др.) также не имеют высокой степени специфичности и диагностической ценности, поскольку большая часть определяемых веществ синтезируется не только эндотелиальными, но и другими клетками [4, 45, 153].

Инструментальные методы исследования функции эндотелия периферических и коронарных артерий основываются на оценке его способности продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.) или физические (изменение скорости кровотока) стимулы [27, 28, 118]. Инструментальные методы оценки функции эндотелия, в свою очередь, делятся на инвазивные и неинвазивные [28, 48, 49, 99, 118, 165]. К инвазивным методам относится количественная коронарная ангиография в сочетании с внутриартериальным введением ацетилхолина. Так, впервые в 1986 г. при проведении коронарной ангиографии была продемонстрирована ЭД *in vivo*: при инфузии ацетилхолина в артерии, пораженные атеросклерозом, отмечалась вазоконстрикция, свидетельствующая о нарушении функции эндотелия [48, 49, 96, 118]. Позже появилось описание метода, с помощью которого могут быть исследованы скорость и объем кровотока в коронарных артериях допплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Его использование способствует выявлению начальных признаков атеросклероза: утолщение интимы еще до появления ангиографически значимых сужений [28, 48, 49]. Инвазивные методы являются высокоточными, однако дороговизна и высокий риск осложнений делают невозможным их использование у целого ряда пациентов [49].

Из неинвазивных тестов широко распространенным является ультразвуковой метод оценки функции эндотелия периферических артерий, описанный в 1992 г. D. Celermajer и соавт. С помощью ультразвука высокого разрешения оценивается диаметр плечевой артерии исходно. Далее выполняется проба с реактивной гиперемией: на область плеча, проксимальнее места сканирования сосуда, накладывается манжета сфигмоманометра и в ней создается

давление, превышающее артериальное систолическое на 50 мм рт. ст. Через 5 мин проводится декомпрессия, в ходе которой развивается реактивная гиперемия: резко повышается скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большей скоростью кровь увеличивает напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождается активацией синтеза NO. На фоне действия NO происходит снижение гладкомышечного тонуса артериальной стенки и развивается вазодилатация. Далее с помощью ультразвука определяют изменение диаметра плечевой артерии (показатель ЭЗВД). Получаемые данные сопоставляют с эндотелий-независимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина, который, действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, во всех случаях вызывает расширение артерий. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая, когда ЭЗВД составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция [10, 72, 96]. Достоверность метода была подтверждена A. Uehata и соавт. в 1993 г., выявившими тесную связь между реакцией коронарных артерий на введение ацетилхолина и ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией [121, 158]. Однако данный метод исследования имеет существенные недостатки, главными среди которых являются возникающие в некоторых случаях сложности визуализации плечевой артерии, определенный субъективизм оценки полученных данных, зависящий от опыта исследователя; необходимость в дорогостоящей ультразвуковой аппаратуре экспертного класса, в высококвалифицированных специалистах [17, 27, 34, 45, 68]. В настоящий момент ультразвуковая визуализация плечевой артерии выполняется только в условиях исследовательских центров, что делает невозможным использование этого метода как инструмента скрининга [2, 45, 68].

Для оценки состояния эндотелия неинвазивным способом также могут быть использованы методы: фотоплетизмография («АнгиоСкан-01») [17, 19, 34, 42], периферическая артериальная тонометрия [49, 66, 96], позитронно-эмиссионная томография и др. [48, 99]. И все же, ведущие эксперты в области изучения функции эндотелия подчеркивают, что до настоящего времени отсутствует

оптимальная методология изучения различных аспектов ЭД, включая диагностические критерии, не разработана стандартизация проведения исследований [27, 96].

1.4. Нарушение функции эндотелия сосудов у больных преждевременной недостаточностью яичников

Хорошо известно, что физиологическая менопауза сопровождается развитием ЭД [62]. Влияние менопаузы на функциональное состояние эндотелия продемонстрировано в исследовании K.E. Sorensen и соавт. (1998), в котором приняли участие 100 здоровых женщин в ранней постменопаузе (средний возраст – $53,3 \pm 2,9$ года), 46 из которых получали менопаузальную гормональную терапию (МГТ) на протяжении от 2,1 до 4,3 года. Группу контроля составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст – $30,3 \pm 4,2$ года). Состояние эндотелия оценивали путем определения ЭЗВД плечевой артерии ультразвуковым методом. Показатели ЭЗВД у женщин в ранней постменопаузе, не принимающих МГТ, были значительно снижены по сравнению с участницами контрольной группы и составляли $2,2 \pm 2,2$ и $6,2 \pm 3,2\%$ соответственно ($p < 0,0001$). У женщин в раннем постменопаузальном периоде, получающих МГТ и без нее, показатели ЭЗВД были приблизительно одинаковые и составляли $2,5 \pm 2,9$ и $2,2 \pm 2,2\%$ соответственно ($p = 0,54$). Сниженные показатели ЭЗВД свидетельствуют о нарушении функции эндотелия сосудов у женщин в раннем постменопаузальном периоде [152].

K.L. Moreau и соавт. (2012) впервые, как они утверждают, изучали эндотелиальную функцию у здоровых женщин на протяжении периода менопаузального перехода [122]. Согласно критериям старения женской репродуктивной системы STRAW +10, разработанным группой экспертов в 2011 г., ранняя стадия менопаузального перехода клинически манифестирует появлением вариабельных по продолжительности менструальных циклов; в ранней фолликулиновой фазе отмечается тенденция к увеличению уровня ФСГ на

фоне низких показателей АМГ и числа антравальных фолликулов. Поздняя стадия менопаузального перехода наступает с присоединением периодов аменореи длительностью ≥ 60 дней [57, 94]. В исследовании K.L. Moreau и соавт. функция эндотелиальных клеток оценивалась путем определения ЭЗВД плечевой артерии ультразвуковым методом. Согласно полученным данным, период менопаузального перехода связан с нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия. Причем ЭД ярче выражена в позднюю стадию переходного периода, по сравнению с ранней. На основе полученных результатов авторы исследования предположили, что уровень эстрогенов на ранней стадии менопаузального перехода является достаточным для поддержания эндотелиальной защиты, а на поздней стадии концентрация эстрогенов уменьшается, что приводит к резкому ухудшению эндотелиальной функции [122]. K.L. Hildreth и соавт. (2014) изучали изменение жесткости артериальной стенки, в процессе которого ведущая роль отводится эндотелию, на протяжении периода менопаузального перехода. В ходе исследования было обнаружено, что у здоровых женщин ранняя и поздняя стадии переходного периода сопровождаются постепенным увеличением жесткости артериальной стенки, начиная с ранней стадии [97].

Представленные данные свидетельствуют, что естественная менопауза сопровождается развитием ЭД, которую ученые связывают не только с дефицитом половых стероидов вследствие угасания яичниковых функций, но и ассоциируют с возрастными изменениями сосудистой стенки [62]. Хорошо известно, что дисфункция эндотелия, как и повышение жесткости сосудистой стенки, представляют собой изменения, происходящие с возрастом. В норме повреждение эндотелиальных клеток в результате хронического воспаления и окислительного стресса сопровождается reparативными процессами. Этую функцию выполняют эндотелиальные прогениторные клетки, которые обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов. При старении количество таких клеток уменьшается, вследствие чего нарушаются неоангиогенез и репарация эндотелия [43, 150]. Н.Г. Вардугина и соавт. (2010)

считают, что при изучении влияния менопаузы на кардиоваскулярное здоровье женщин представляется сложным отдифференцировать эффекты старения организма от проявлений дефицита эстрогенов. Молодые женщины с ПНЯ, у которых влияние возраста еще малозначимо, могут рассматриваться в качестве природной модели для изучения причинно-следственных связей менопаузы и патологических состояний, сопряженных с дефицитом эстрогенов [6].

Впервые функциональное состояние эндотелия у больных ПНЯ изучили S.N. Kalantaridou и соавт. (2004). В когортном исследовании приняли участие 18 пациенток с ПНЯ, группу контроля составили 20 сопоставимых по возрасту здоровых женщин. Эндотелиальная функция оценивалась путем измерения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (показатель ЭЗВД) ультразвуковым методом. У пациенток с ПНЯ было обнаружено значительное снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой ($3,06 \pm 4,33$ и $8,84 \pm 2,15\%$ соответственно, $p < 0,0005$). Затем у больных ПНЯ оценили показатель ЭЗВД спустя 6 месяцев гормонотерапии. С целью лечения пациентки принимали конъюгированный эквивалентный эстроген 0,625 мг (ежедневно) в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом 5 мг (циклически). Было обнаружено, что после гормонального лечения в течение 6 месяцев у больных ПНЯ функция эндотелия улучшилась, показатель ЭЗВД увеличился более чем в 2 раза ($3,06 \pm 4,33$ и $7,41 \pm 3,86\%$ – до и после лечения соответственно, $p < 0,005$) и достиг нормальных величин ($p = \text{not significant}$ в сравнении с участниками группы контроля). Как утверждают S.N. Kalantaridou и соавт., в их исследовании было впервые показано, что ПНЯ ассоциирована со значительной ЭД, восстановление которой происходит через 6 месяцев гормональной терапии. По мнению исследователей, раннее начало развития ЭД, связанное с дефицитом половых стероидов, может обуславливать повышение риска ССЗ и смертности у молодых женщин [101].

Функциональное состояние эндотелия у больных ПНЯ также изучали Н. Yorgun и соавт. (2013). В исследовании приняли участие 23 женщины с ПНЯ (средний возраст – $37,8 \pm 10,8$ года), группу контроля составили 20 сопоставимых по возрасту здоровых женщин с сохраненной функцией яичников.

Эндотелиальную функцию изучали путем определения ЭЗВД плечевой артерии ультразвуковым методом. В группе женщин с ПНЯ показатели ЭЗВД были значительно ниже, чем в группе контроля, и составили $6,3 \pm 1,9$ и $10,4 \pm 3,7\%$ соответственно ($p < 0,05$). Результаты данного исследования подтвердили, что у молодых женщин с ПНЯ заболевание ассоциировано с дисфункцией сосудистого эндотелия [168].

Среди отечественных авторов функцию эндотелия у пациенток с ПНЯ определяли А.А. Позднякова и соавт. (2016), по мнению которых, нарушение сосудистого гомеостаза у данного контингента больных, вызванное стойким дефицитом эстрогенов, рассматривается в качестве универсальной модели преждевременного старения организма в целом. В данном исследовании приняли участие 20 пациенток с ПНЯ (средний возраст – $33,8 \pm 3,3$ года) и 12 женщин с сохраненной овариальной функцией (средний возраст – $33,3 \pm 2,9$ года). Функциональную активность эндотелия оценивали путем определения ЭЗВД плечевой артерии ультразвуковым методом. Было выявлено достоверное снижение ЭЗВД у больных ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($11,8 \pm 5,5$ и $17,0 \pm 5,7\%$ соответственно, $p = 0,03$), что свидетельствует о наличии ЭД у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников [35].

Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов у молодых женщин с ПНЯ ученые связывают со снижением протективного действия эстрогенов на ССС [101]. Так в чем же состоит патофизиологический механизм действия этих половых стероидов?

Эстрогены в организме женщины существуют в трех различных формах: эстрадиол, эстрон и эстриол [32, 116]. Эстрадиол является самым активным из эстрогенов и отвечает более чем за 400 функций в организме женщины [53]. Эстрогенные гормоны реализуют свои метаболические эффекты через рецепторы эстрогенов: рецепторы типа ER (гормон-рецепторы) и рецепторы типа GPR30, активирующие G-белки – внутриклеточные передатчики сигналов [54, 76, 130]. Рецепторы типа ER существуют в двух различных формах – ER- α и

ER- β [54, 76, 116, 136]. Рецепторы ER- α локализуются преимущественно в гипоталамусе, молочных железах, матке, яичниках (тека-клетки), костной ткани, печени, жировой ткани. ER- β рецепторы находятся в желчном пузыре, яичниках (клетки гранулезы), толстом кишечнике, жировой ткани, иммунной системе [136]. В сердечно-сосудистой и центральной нервной системах присутствуют ER- α и ER- β рецепторы [22, 54, 76, 116, 136]. Биологическое действие эстрогенов реализуется с помощью двух основных механизмов. Медленный, или геномный, путь подразумевает взаимодействие гормонов с внутриклеточными ER- α и ER- β рецепторами, что приводит к образованию комплекса, который оказывает влияние на экспрессию генов. Быстрый, или негеномный, путь опосредован активацией мембранных ER- α и ER- β рецепторов и соответствующих внутриклеточных каскадов. В ССС эстрогенные гормоны оказывают свои эффекты с помощью геномного и негеномного механизмов действия [54, 76].

Атеропротективное действие эстрогенов в основном связано с увеличением образования липопroteинов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшением продукции липопroteинов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, половые стeroиды снижают активность печеночной липазы, стимулируют образование рецепторов ЛПНП, а также обладают антиоксидантной активностью [32, 108, 114, 130, 160].

Эстрогенные гормоны влияют на механизмы регуляции сосудистого тонуса и артериального давления. Установлено, что эстрогены уменьшают выброс норадреналина из периферических нервных окончаний, снижают уровень норадреналина и адреналина в крови [32]. Кроме того, имеются данные, подтверждающие связь эстрогенов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: половые стeroиды снижают экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и рецептора 1 ангиотензина II [16, 32, 60]. Вазоактивные эффекты эстрогенов также обусловлены увеличением продукции эндотелиоцитами вазодилататоров NO и простациклина и уменьшением образования вазоконстриктора эндотелина-1 [22, 32, 108, 130].

Известно и о положительном влиянии половых стероидов на компоненты сосудистой стенки, на ее податливость и резистентность. Эстрогенные гормоны препятствуют фиброзированию сосудистой стенки за счет снижения синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках. Кроме этого, эстрогены уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают экспрессию адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и хемокинов, которые участвуют в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой [32, 108, 116, 130].

Нельзя не сказать о положительном влиянии половых стероидов на углеводный обмен: эстрогены улучшают чувствительность тканей к инсулину и способствуют снижению продукции самого инсулина [32, 60]. И наконец, эстрогены положительно воздействуют на свертывающую систему крови, а именно: снижают агрегационную активность тромбоцитов, уменьшают уровни ингибитора активатора плазминогена-1, фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III и фибриногена [22, 32].

Таким образом, эстрогены проявляют вазодилатационный, антиатерогенный, антиагрегационный и противосвертывающий эффекты, что направлено на предотвращение патологического изменения сосудистой стенки.

Протективную роль эстрогенных гормонов трудно переоценить. Однако нарушение функциональной активности эндотелия может быть обусловлено, наряду с гипоэстрогенией, другими факторами, в том числе генетическими дефектами. В настоящее время, по мнению А.А. Поздняковой и соавт. (2015), пересматривается роль эстрогенов как основных кардиопротекторов, а все больше внимания уделяется генетическим факторам развития ЭД [37].

1.5. Роль генетических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции

Как уже упоминалось, недостаточная продукция NO эндотелиоцитами является главным в развитии ЭД [4, 30, 38, 49]. NO образуется из аминокислоты

L-аргинина под действием трех изоформ фермента синтазы оксида азота (NOS): двух конститутивных – эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) и одной – индуцибелльной (iNOS). Изоформы eNOS и nNOS постоянно экспрессируются в эндотелиальных и нейрональных клетках соответственно. Индуцибелльная NOS не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях [24, 30, 38, 77, 111]. Считается, что в регуляции ССС главной является изоформа eNOS, снижение активности которой приводит к эндогенной недостаточности NO [30, 133].

Существенным фактором, влияющим на уровень экспрессии eNOS, является полиморфизм гена [24, 77, 81, 146]. На сегодняшний день известно 11 полиморфных участков гена eNOS, 8 из которых сопряжены с риском развития сердечно-сосудистой патологии [12]. Наиболее изученными являются варианты полиморфизма гена eNOS T-786C и G894T (Glu298Asp) [77, 106, 169].

Ген, кодирующий фермент eNOS, находится в хромосоме 7q35-36 и содержит 26 экзонов [24, 77, 143, 167]. A. Hingorani и соавт. первыми описали точечную мутацию в экзоне 7, для которой характерна замена гуанина (G) тимином (T) в 894-й позиции гена eNOS, что в конечном итоге приводит к замене глутамина (Glu) аспарагином (Asp) в 298-й позиции самого фермента [143]. Данный генетический полиморфизм в литературе обозначается как G894T, или Glu298Asp [143, 149, 169]. Установлено, что у носителей аллеля Т отмечаются сниженные плазменные концентрации NO, гомозиготы TT характеризуются более низкой активностью фермента eNOS по сравнению с генотипом GG [12, 24, 149, 163].

V. Godfrey и соавт. (2007) в исследовании, в котором приняли участие здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 44 лет, продемонстрировали, что носительство аллеля Т ассоциировано со сниженными показателями ЭЗВД. По мнению авторов, полученные результаты исследования подтверждают роль генетических факторов в развитии ЭД [90]. Согласно данным метанализа, выполненного G.-X. Tian и соавт. (2013), полиморфизм G894T гена eNOS сопряжен с риском развития ИБС [157]. В другом метанализе, выполненном M.

Wang и соавт. (2013), продемонстрирована взаимосвязь полиморфного варианта G894T с риском развития ишемического инсульта [163].

Как уже упоминалось, одним из симптомов ПНЯ является бесплодие. Учитывая роль NO в процессах имплантации, нельзя не сказать о результатах исследования A. Karatas и соавт. (2014), согласно которым, полиморфизм G894T ассоциирован с бесплодием неясной этиологии. Изменение структуры белка eNOS, как утверждают авторы исследования, обусловленное полиморфизмом G894T, может привести к нарушению имплантации, что в свою очередь может быть причиной бесплодия неясной этиологии [104].

Полиморфизм T-786C характеризуется замещением тимина (T) цитозином (C) нуклеотида -786 в 5'-нетранслируемой области гена eNOS [143]. У носителей аллеля С отмечается низкий уровень мРНК гена eNOS и сывороточных концентраций нитратов/нитритов [12, 24, 109, 167]. У гомозигот СС максимально снижен ток крови в предплечье в ответ на ацетилхолин, что, как уже упоминалось, является фармакологическим методом оценки продукции NO *in vivo* [109]. Согласно результатам метанализа, который был выполнен D. Liu и соавт. (2014), существует значительная взаимосвязь между полиморфным вариантом T-786C и риском развития ИБС [113].

Изучена роль полиморфизма T-786C в развитии гипертензивных расстройств при беременности, которые, как известно, ассоциированы с ЭД [40]. Согласно результатам исследования M. Perlik и соавт. (2012), гомозиготный генотип СС связан с повышением артериального давления (АД) у беременных женщин, страдающих преэклампсией [139]. По данным метанализа B. Dai и соавт. (2013), полиморфизм T-786C ассоциирован с риском развития преэклампсии [75].

В поисковой системе www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ найден один источник, посвященный изучению взаимосвязи между полиморфизмами G894T и T-786C и риском развития ПНЯ у корейских женщин. В исследовании H. Rah и соавт. (2013) приняли участие 136 пациенток с ПНЯ и 236 женщин группы контроля. Согласно результатам исследования, полиморфизм T-786C не сопряжен с риском

развития ПНЯ. Также было выявлено, что гаплотип -786T/894T ассоциирован со сниженным риском развития заболевания [142].

Итак, несмотря на накопленную к настоящему времени информацию о патологии эндотелия у пациенток с ПНЯ, остаются нерешенными вопросы, касающиеся этиологии и диагностики ЭД у данного контингента больных.

На сегодняшний день существует достаточно большое количество инструментальных методов, позволяющих оценить функцию эндотелия у пациенток с ПНЯ, но какой из них является предпочтительным, до конца не ясно. Согласно данным литературы, для оценки функции эндотелия у больных ПНЯ применялось ультразвуковое исследование плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией. Однако этот метод исследования, как уже упоминалось, имеет значительные недостатки, которые ограничивают его широкое использование в практическом здравоохранении. В повседневной клинической практике особенно привлекательным представляется использование простых в эксплуатации и достоверных методов регистрации функциональных маркеров ЭД.

Большинством авторов признается, что в основе развития ЭД при ПНЯ лежит дефицит эстрогенных гормонов. Как выяснилось, дисфункция сосудистого эндотелия у молодых женщин с ПНЯ, наряду с гипоэстрогенией, может быть обусловлена другими факторами, в том числе полиморфизмом гена eNOS. В настоящее время изучение генетического полиморфизма, а именно его связи с развитием патологии, является перспективным и многообещающим направлением в медицине.

Учитывая все вышеперечисленное, становится очевидной необходимость подробного изучения функциональной активности эндотелия сосудов у женщин, страдающих ПНЯ – загадочным и относительно редким заболеванием репродуктивной системы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика женщин исследуемых групп

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Густоварова Т.А.), кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Милягин В.А.) ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследовании принимали участие пациентки с ПНЯ, которые обращались за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения города Смоленска: женская консультация № 1 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», женская консультация № 2 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», женская консультация ОГБУЗ «Перинатальный центр», ОГАУЗ «Смоленский областной врачебно-физкультурный диспансер», многопрофильная клиника ООО «Уромед», «Губернский центр охраны зрения и здоровья», медицинский центр «Клиника Эксперт». Исследование было проспективным, сравнительным. Работа выполнена в период с 2015 по 2018 г.

На I этапе было обследовано 117 женщин в возрасте от 22 до 40 лет. Основную группу исследования составили 67 пациенток с классическим вариантом ПНЯ, контрольная группа была сформирована из 50 практически здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. Критериями исключения для участия в исследовании явились:

- первичная гипергонадотропная аменорея;
- синдром Шерешевского-Тернера;
- ятrogenные этиологические факторы ПНЯ (химио- и лучевая терапия в анамнезе, гистерэктомия, операции на яичниках);
- опухоли репродуктивной системы, за исключением миомы матки малых размеров;
- синдром поликистозных яичников;

- соматическая патология, ассоциированная с дисфункцией сосудистого эндотелия;
- онкологические заболевания в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- ожирение;
- прием в течение последних 6 мес ЗГТ (за исключением гормонов щитовидной железы и препаратов режима монотерапии прогестагенами), комбинированных оральных контрацептивов, витаминов, антиоксидантов, сердечно-сосудистых лекарственных средств.

На II этапе, с целью изучения влияния ЗГТ на функциональную активность эндотелия, было обследовано 38 женщин из основной группы спустя 6 мес лечения. Объект исследования представлен на рисунке 1.

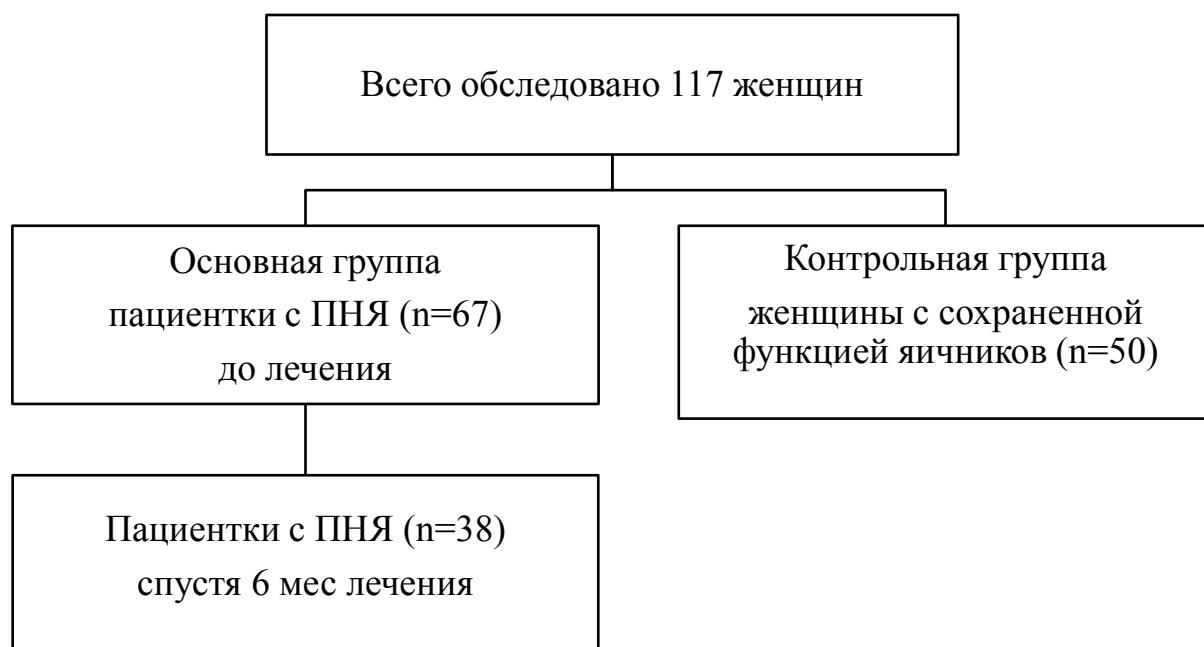


Рис. 1. Объект исследования

НИР была одобрена Комитетом по этике биомедицинских исследований при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Перед включением в исследование все женщины давали информированное согласие на участие в нем.

Основную группу исследования составили 67 женщин в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст – $34,96 \pm 0,58$ года) с диагнозом ПНЯ, который был подтвержден на основании следующих критериев: отсутствие самостоятельных менструаций в течение 4 мес и более, возраст больных до 40 лет, уровень ФСГ ≥ 40 МЕ/л.

Основной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 49 (73,1%) пациенток. «Приливы» жара отмечали 43 (64,2%) женщины с ПНЯ. На дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, указывали 11 (16,4%) пациенток. Головную боль, связанную с вегетативной дисфункцией, испытывали 12 (17,9%) женщин с ПНЯ. Нарушение сна отмечали 15 (22,4%) обследуемых больных. Жалобы на сухость во влагалище предъявили 14 (20,9%) пациенток. На рисунке 2 представлены вышеперечисленные жалобы женщин с ПНЯ в порядке убывания.

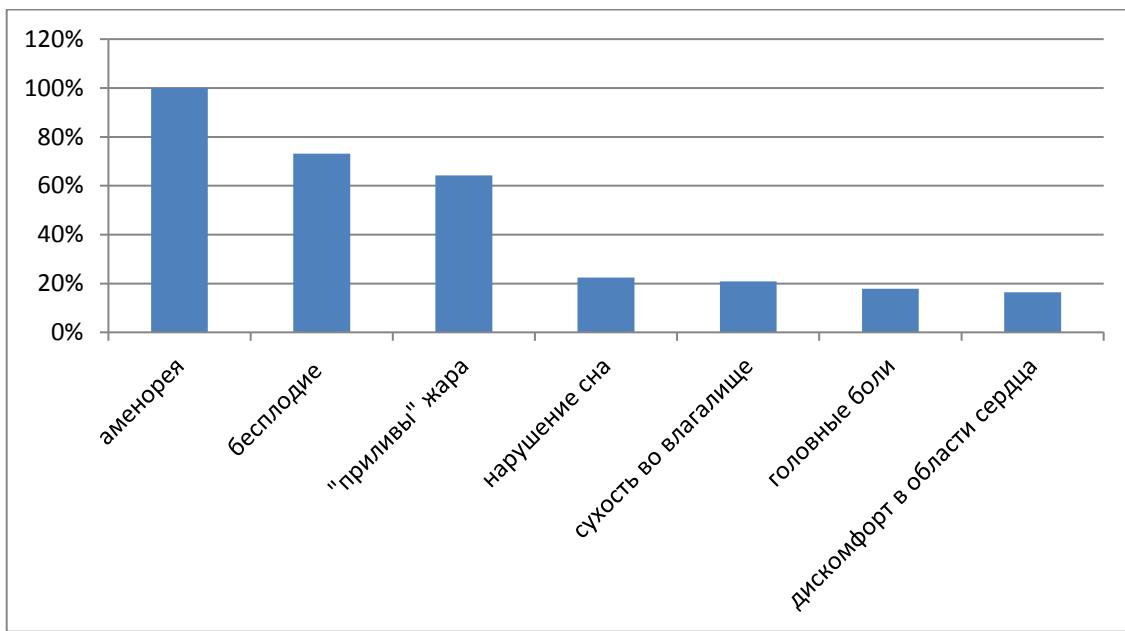


Рис. 2. Распространенность основных жалоб среди пациенток с ПНЯ

Согласно представленным данным, дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, являлся наименее

распространенной жалобой обследуемых больных. Других жалоб, сопряженных с кардиоваскулярной патологией, женщины с ПНЯ не предъявляли.

Семейная форма заболевания выявлена у 12 (17,9%) пациенток. Сопутствующей аутоиммунной патологией, которая была представлена аутоиммунным тиреоидитом, страдали 20 (29,9%) женщин с ПНЯ. По поводу гипотиреоза обследуемые больные принимали препараты гормонов щитовидной железы. Как известно, гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции синтеза NO эндотелиоцитами. При тиреоидной недостаточности продукция NO снижается и формируется ЭД [26, 70]. В нашем исследовании больные ПНЯ с гипотиреозом принимали препараты гормонов щитовидной железы. В связи с чем, мы исключаем влияние сопутствующей аутоиммунной патологии на формирование ЭД у обследуемого контингента больных.

Возраст менархе в среднем по группе составил $13,1 \pm 0,1$ года. Все пациентки с ПНЯ (100%) до развития заболевания имели нормальный менструальный цикл. Нарушения менструального цикла у обследуемых больных в среднем отмечены в возрасте $31,5 \pm 0,8$ года, тогда как средний возраст наступления аменореи составил $33,6 \pm 0,6$ года.

На момент обращения за медицинской помощью длительность заболевания колебалась от 5 мес до 4 лет и в среднем составила $1,47 \pm 0,09$ года. Относительно небольшая продолжительность ПНЯ у обследуемых больных представляет особый интерес в отношении исследования эндотелиальной функции. Клинически начало ПНЯ у 52 (77,6%) пациенток проявлялось олигоменореей, у 10 (14,9%) – маточными кровотечениями, и только у 5 (7,5%) больных отмечалось внезапное прекращение менструаций по типу стойкой аменореи.

До развития заболевания беременности имели место у 30 (44,8%) пациенток с ПНЯ. Общее число беременностей у обследуемых больных составило 71, исходы которых представлены в таблице 1.

Таблица 1**Исходы беременностей у пациенток с ПНЯ**

Исходы беременностей	Общее число беременностей (n=71) у пациенток с ПНЯ	
	абс. число	%
Своевременные роды	31	43,7
Преждевременные роды	2	2,8
Неразвивающаяся беременность	6	8,5
Самопроизвольный выкидыш	3	4,2
Медицинский аборт	29	40,8

Согласно представленным данным, у 37 (55,2%) женщин с ПНЯ до развития заболевания беременностей не было. Формирование сопутствующей кардиоваскулярной патологии у таких пациенток в более молодом возрасте будет иметь нежелательные эффекты в отношении реализации репродуктивной функции.

При сборе анамнестических данных у пациенток с ПНЯ выясняли наличие традиционных факторов риска ССЗ. 9 (13,4%) обследуемых больных сообщили об отягощенной наследственности по ССЗ. На момент включения в исследование никотиновой зависимостью страдали 15 (22,4%) женщин с ПНЯ. Низкая физическая активность была отмечена у 21 (31,3%) пациентки, психоэмоциональные расстройства – у 24 (35,8%).

При общем осмотре у всех пациенток выявлены женский тип телосложения, правильное развитие вторичных половых признаков. Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м^2). У пациенток с ПНЯ средний показатель ИМТ составил $22,7 \pm 0,4$ кг/ м^2 и соответствовал нормальным значениям [131].

Окружность талии (ОТ) испытуемых измерялась посередине между нижним краем нижнего ребра и вершиной подвздошного гребня. В группе больных ПНЯ средний показатель ОТ не превышал 80 см [3] и был равен $74,6 \pm 0,9$ см.

Контрольная группа формировалась с учетом критериев исключения. Было обследовано 50 практически здоровых фертильных женщин в возрасте от 24 до 40 лет (средний возраст – $34,52\pm0,60$ года) с регулярным ритмом менструаций (24–38 дней) и уровнем ФСГ менее 12 МЕ/л. Возраст менархе в среднем по группе составил $12,8\pm0,1$ года. Об отягощенной наследственности по ССЗ сообщили 8 (16%) женщин. Низкая физическая активность была отмечена у 17 (34%) участниц группы контроля. 14 (28%) женщин страдали никотиновой зависимостью. Наличие психоэмоциональных расстройств было выявлено у 10 (20%) участниц группы контроля. Показатели ИМТ и ОТ женщин с регулярным ритмом менструаций находились в пределах нормы и составили $23,4\pm0,5$ кг/м² и $75,1\pm0,8$ см соответственно.

В таблице 2 представлены распространенность и сравнительная характеристика факторов кардиометаболического риска у пациенток с ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников.

Таблица 2
Факторы кардиометаболического риска в исследуемых группах

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, %*	$13,4\pm4,2$	$16,0\pm5,2$
Курение, %*	$22,4\pm5,1$	$28,0\pm6,3$
Психоэмоциональные расстройства, %*	$35,8\pm5,9\dagger$	$20,0\pm5,7$
Низкая физическая активность, %*	$31,3\pm5,7$	$34,0\pm6,7$
ИМТ, кг/м ² **	$22,7\pm0,4$	$23,4\pm0,5$
ОТ, см**	$74,6\pm0,9$	$75,1\pm0,8$

Примечание: * – Z тест; ** – t-критерий Стьюдента; † – достоверное различие по отношению к контрольной группе ($p<0,05$)

Сравнительный анализ показал, что у больных ПНЯ психоэмоциональные расстройства встречались достоверно чаще в сравнении с женщинами группы контроля ($35,8 \pm 5,9$ и $20,0 \pm 5,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). В настоящее время обнаружена взаимосвязь между психоэмоциональными факторами и нарушением функционального состояния эндотелия, что связывают с дисбалансом вегетативной регуляции – повышением активности ее симпатического отдела, однако по данной проблеме проведено недостаточно исследований [33]. Таким образом, нельзя полностью исключить возможную роль психоэмоциональных расстройств в формировании ЭД у пациенток с ПНЯ.

Такой немодифицируемый фактор риска ССЗ, как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, статистически значимо не различался между группой пациенток с ПНЯ и группой контроля ($p > 0,05$). Средние значения ИМТ и ОТ обследуемых больных находились в пределах нормы и достоверно не отличались от показателей женщин с сохраненной функцией яичников ($p > 0,05$). Распространенность модифицируемых факторов риска (курение и низкая физическая активность) в группе пациенток с ПНЯ и в группе контроля статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Факторы кардиометаболического риска не поддаются точному учету, а оценить их влияние на организм конкретного человека достаточно трудно. И все же врачу-гинекологу чрезвычайно важно выявлять у пациенток с ПНЯ корригируемые факторы сердечно-сосудистого риска (курение, низкая физическая активность, психоэмоциональные расстройства и др.), своевременное устранение которых является эффективной профилактической стратегией в отношении развития заболеваний ССС.

2.2. Методы исследования

Кроме общеклинического, нами были использованы дополнительные методы исследования – лабораторные и инструментальные, с помощью которых определяли функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системы, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов. Лабораторная диагностика высокого качества осуществлялась Лабораторной службой Хеликс.

2.2.1. Определение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

Гормональное обследование

Оценку гормонального статуса проводили путем определения концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола, АМГ в плазме крови. Данные гормоны определяли у пациенток с ПНЯ либо на фоне аменореи, либо на 2–4-й день индуцированного гестагенами менструального цикла. Гормональное обследование участниц контрольной группы проводили в раннюю фолликулиновую фазу цикла (на 2–4-й день менструального цикла). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак. Сывороточные концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, а уровень АМГ в крови – методом иммуноферментного анализа.

За нормативные показатели гормонального статуса принимали референсные значения Лабораторной службы Хеликс (табл. 3).

Таблица 3

Концентрации гормонов в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста в раннюю фолликулиновую фазу цикла

Показатель	Нормативы, единицы измерения
ФСГ	3,5 - 12,5 мМЕ/мл
ЛГ	2,4 - 12,6 мМЕ/мл
Эстрадиол	12,5 - 166 пг/мл
АМГ	1,0 - 12,6 нг/мл

Ультразвуковое исследование

Трансвагинальная эхография органов малого таза проводилось на аппарате Mindray DC-7 (Китай) с использованием мультичастотного внутриполостного датчика с частотой 6-10 МГц в режиме сканирования двумерной серой шкалы. При ультразвуковом исследовании оценивали основные эхографические параметры, особое внимание уделяли определению объемов яичников и подсчету числа антравальных фолликулов.

Трансвагинальная эхография органов малого таза проводилась на 3–5-й день менструального цикла для женщин с регулярным ритмом менструаций; для пациенток с ПНЯ исследование было выполнено либо на фоне аменореи, либо на 3–5-й день индуцированного гестагенами менструального цикла.

На основании результатов гормонального и ультразвукового исследований нами проводилась оценка состояния овариального резерва яичников обследуемых больных. Для этой цели мы учитывали концентрации АМГ и ФСГ в сыворотке крови, объемы яичников и число антравальных фолликулов по данным трансвагинальной эхографии. О сниженном овариальном резерве свидетельствуют: концентрации АМГ в сыворотке крови менее 1,2 нг/мл; уровни ФСГ более 10 мМЕ/мл; объем яичника менее 3 см³, число антравальных фолликулов менее 5 в каждом из яичников на 2–5-й день менструального цикла [9, 89, 92, 135].

2.2.2. Определение функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов

Функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов определяли методом фотоплетизмографии с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» (рис. 3), производитель ООО «АнгиоСкан-Электроникс». Диагностический комплекс включает в себя аппаратную часть – прибор «АнгиоСкан-01» и программное обеспечение для персонального компьютера. «АнгиоСкан-01» соответствует требованиям

технических условий ТУ 9442-001-30577-000009020-2008, ГОСТ Р 50444 и разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 г. Диагностический комплекс является инновационной технологией, позволяющей проводить обследование сердца и сосудов неинвазивно. К его другим значимым преимуществам относят:

- простоту проведения теста;
- автоматический анализ изучаемых параметров;
- возможность оценить эндотелиальную функцию как в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), так и в средних артериях мышечного типа;
- возможность определить эластические свойства артериальной стенки и величину центрального артериального давления.



Рис. 3. «АнгиоСкан-01»

В основе работы «АнгиоСкан-01» лежит регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического датчика, установленного на дистальной фаланге пальца руки (рис. 4).



Рис. 4. Оптический датчик

На рисунке 5 схематически представлен оптический датчик, состоящий из светодиода (излучатель света) и детектора (фотоприемника). Светодиод работает в ближней инфракрасной области спектра, что позволяет фотонам проходить через всю толщу дистальной фаланги пальца, которая имеет большое число мелких артерий и артериол. При каждом сокращении левого желудочка кровь достигает дистальной фаланги, где установлен датчик, при этом оптическая плотность просвечиваемого участка пальца возрастает. Прирост оптической плотности определяется пульсовыми изменениями количества гемоглобина в лоцируемой области. Динамика изменений оптической плотности и формирует исходный сигнал пульсовой волны объема. С помощью детектора осуществляется регистрация пульсовых волн объема [34].

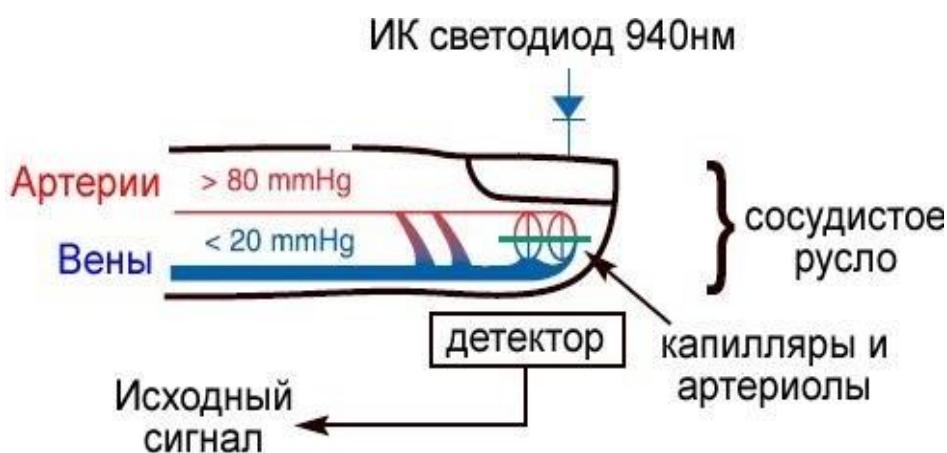


Рис. 5. Схема работы оптического датчика

На рисунке 6 представлен пример кривой пульсовой волны объема. Первая часть пульсовой волны – прямая волна – формируется ударным объемом крови во время систолы и направляется от сердца к периферическим артериям. Вторая часть волны – отраженная волна – формируется в местах разветвлений артерий, в участках повышенного сосудистого сопротивления, и распространяется от периферических артерий к сердцу. В норме (при сохраненной эластичности артерий) отраженные пульсовые волны достигают сердца в фазу диастолы, что способствует улучшению коронарной перфузии миокарда. При повышении жесткости артерий скорость распространения пульсовой волны увеличивается, и отражённая волна возвращается в начальную часть аорты раньше, не в диастолу, а в систолу. Данный феномен носит название «аугментация пульсовых волн». При этом происходит увеличение постнагрузки на миокард левого желудочка и нарушается его диастолическое расслабление [31, 34].

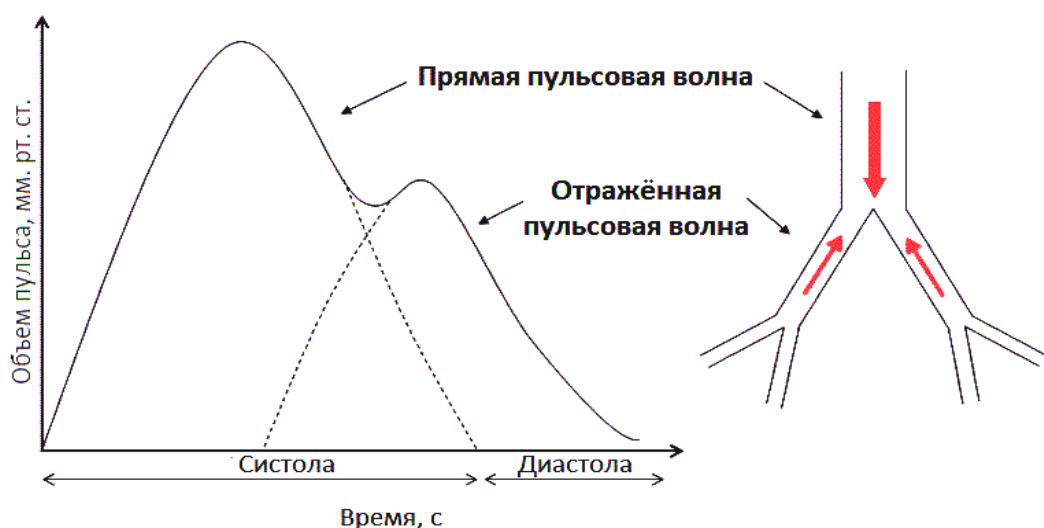


Рис. 6. Кривая пульсовой волны объема

Исследование проводилось в утренние часы, натощак. Курение табака, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, умеренная и тяжелая физическая нагрузка прекращались за сутки до теста. Непосредственно перед исследованием испытуемая отдыхала 15 минут в положении лежа на спине в

теплой (температура комфорта 20-22°C), затемненной, тихой комнате. Далее ей проводилось измерение АД, не меняя положения тела.

АД измеряли согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (1999) калиброванным сфигмоманометром. Калибровка его осуществлялась представителями объединения «Медтехника» не реже одного раза в 3 месяца. Манжета сфигмоманометра соответствующего размера устанавливалась на плечо правой руки. Мышцы руки расслаблены, локтевая ямка – на уровне IV межреберья. Манжета быстро накачивалась до величины давления, на 30 мм рт. ст. превышающего уровень исчезновения пульса, а затем медленно, со скоростью 2 мм рт. ст. в секунду, выпускался воздух. В течение этого времени с помощью стетофонендоскопа, расположенного в локтевой ямке над плечевой артерией, выслушивались тоны Короткова. С появлением тонов Короткова регистрировалось систолическое АД, а с их исчезновением (V фаза тонов) – диастолическое.

После измерения АД, испытуемая при этом оставалась в положении лежа на спине, на дистальные фаланги указательных пальцев рук устанавливались оптические датчики. С датчика, установленного на указательный палец правой руки, регистрировался основной сигнал. Датчик, установленный на указательный палец левой руки, являлся референсным (контрольным). Во время исследования кисти рук с датчиками были неподвижны. При проведении теста не разрешалось разговаривать.

Проба с реактивной гиперемией

Первоначально, с целью оценки функции эндотелия, выполнялась проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба), которая является безопасной для испытуемого и не имеет медицинских противопоказаний.

Манжета сфигмоманометра, которая устанавливается на плече правой руки, должна свободно пропускать палец в зазор между манжетой и кожей плеча. Затем в манжете создается давление, превышающее артериальное систолическое на 50 мм рт. ст. Этого давления достаточно, чтобы полностью перекрыть кровоток в плечевой артерии. Компрессия плеча манжетой сфигмоманометра длится 5 минут.

После 5-минутной компрессии давление в манжете быстро стравливается, что приводит к развитию реактивной гиперемии – резкому повышению скорости потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большей скоростью кровь увеличивает напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиальных клеток, что сопровождается активацией синтеза NO. На фоне действия NO происходит снижение гладкомышечного тонуса артериальной стенки и развивается вазодилатация. Этот феномен называется «индуцируемая потоком дилатация». Во время проведения пробы с реактивной гиперемией регистрируется фотоплазмографический сигнал (рис. 7).

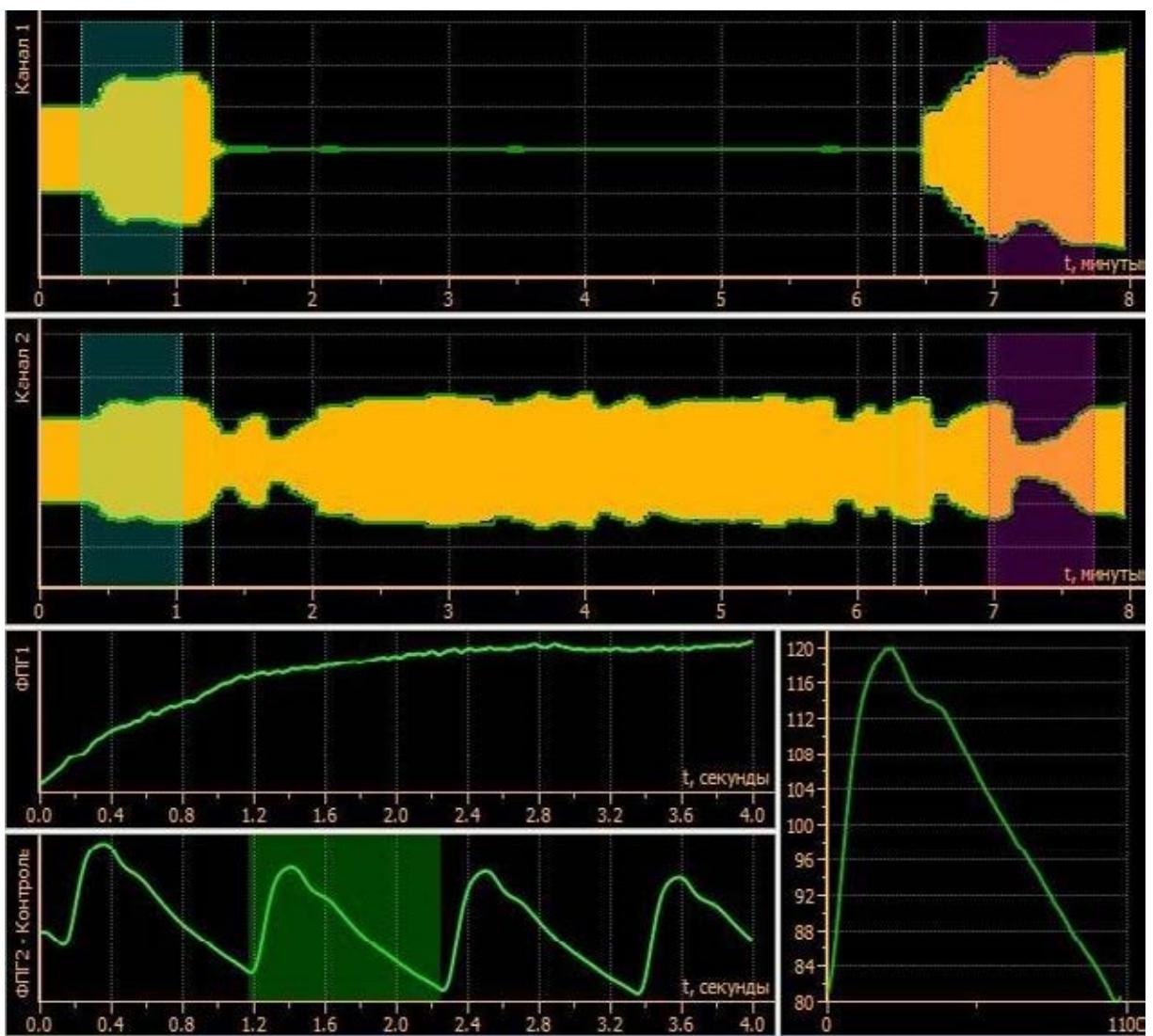


Рис. 7. Запись фотоплазмографического сигнала

В верхней части рисунка 7 можно видеть динамику фотоплетизмографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. Запись в канале 2 (референсный канал) показывает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия.

Снижение тонуса сосудов и развитие вазодилатации сопровождается увеличением амплитуды фотоплетизмографического сигнала. Таким образом, оценка состояния эндотелия определяется по приросту амплитуды сигнала в ответ на окклюзию. В ситуации, когда эндотелиальные клетки в состоянии продуцировать NO, наблюдается выраженный прирост амплитуды сигнала (в 2 раза и более). При нарушении функции эндотелия амплитуда сигнала увеличивается незначительно или остаётся без изменений.

По завершении пробы прибор автоматически рассчитывает показатель – индекс окклюзии по амплитуде, значение которого отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции). У лиц с сохраненной функцией эндотелия индекс окклюзии по амплитуде составляет ≥ 2 . Программа прибора при расчете учитывает величину сигнала с левой руки, где не выполнялась окклюзия, и определяет окончательный результат теста с поправкой на эту величину.

Для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа используется другой показатель – сдвиг фаз между каналами (индекс окклюзии с запаздыванием по фазе). Этот показатель можно охарактеризовать следующим образом: до окклюзии плечевой артерии манжетой сфигмоманометра время прихода пульсовых волн к оптическим датчикам, установленным на обеих руках, имеет минимальное различие. Исходное различие, как правило, определяется особенностями ангиоархитектоники артерий, кровоснабжающих верхние конечности. После выполнения окклюзионной пробы индуцируемый потоком крови синтез NO происходит на всем участке артерий, расположенных дистальнее места установки манжеты. В случае сохраненной функции эндотелия,

гладкомышечный тонус артерий снижается, а это приводит к выраженному замедлению скорости распространения пульсовой волны по руке и увеличению времени ее прихода к оптическому датчику. При ЭД недостаточное снижение тонуса гладких мышц обусловливает увеличение скорости распространения пульсовой волны по руке, в результате чего время ее прихода к датчику сокращается. Этот показатель также рассчитывается прибором автоматически по завершении пробы с реактивной гиперемией. О сохраненной функции эндотелия в средних артериях мышечного типа свидетельствует сдвиг между каналами более 10 мс [34].

Следует учитывать, что содержание NO в крови меняется в зависимости от фазы менструального цикла: во время созревания фолликулов концентрация NO в крови растет, после овуляции – сразу снижается [129]. Это необходимо помнить при выполнении окклюзионной пробы. В связи с чем, для больных ПНЯ и здоровых женщин исследование проводилось на следующий день после гормонального обследования.

Контурный анализ пульсовой волны объема

Далее, с целью определения эластических свойств артериальной стенки, проводили автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема, оценивали: тип пульсовой волны объема; индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса, равной 75 ударов в минуту (Alp75, augmentation index); индекс жесткости (SI, stiffness index); центральное sistолическое давление (Spa, Systolic pressure aortic); индекс отражения (RI, reflection index).

Различают три типа пульсовых кривых – А, В и С. Пульсовые волны типа «С», характерные для молодых лиц без сердечно-сосудистой патологии, формируются при сохраненной эластичности сосудов, когда отраженные пульсовые волны достигают сердца в фазу диастолы или поздней sistолы. При этом максимум давления прямой волны существенно превосходит максимум давления отраженной волны (рис. 8).

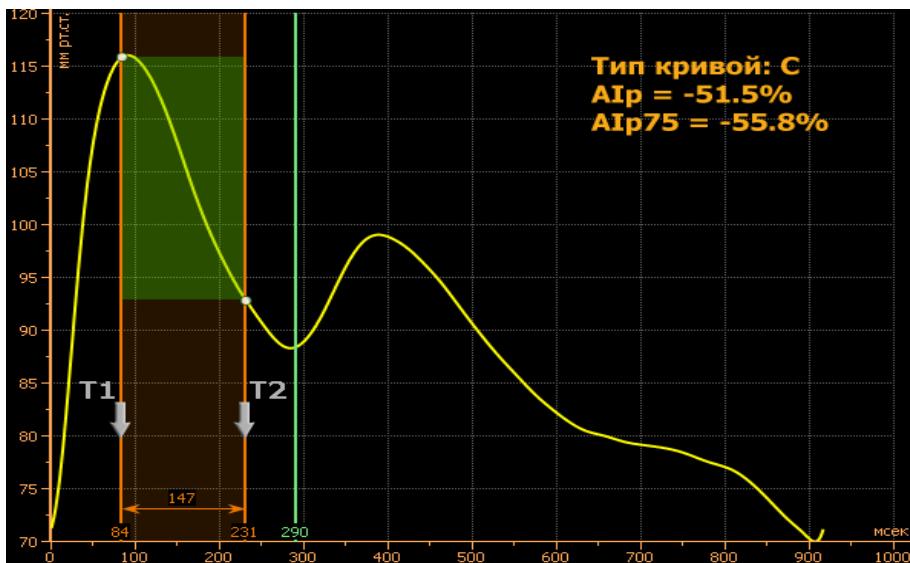


Рис. 8. Пульсовая волна объема, тип «С»

Примечание: T1 – максимум давления прямой волны, T2 – максимум давления отраженной волны.

При повышении жесткости артериальной стенки формируются пульсовые волны типа «В»: отраженная волна смещена в область середины систолы, максимумы давления прямой и отраженной волны становятся почти равными, что графически отражено наличием специфического плато на вершине (рис. 9).

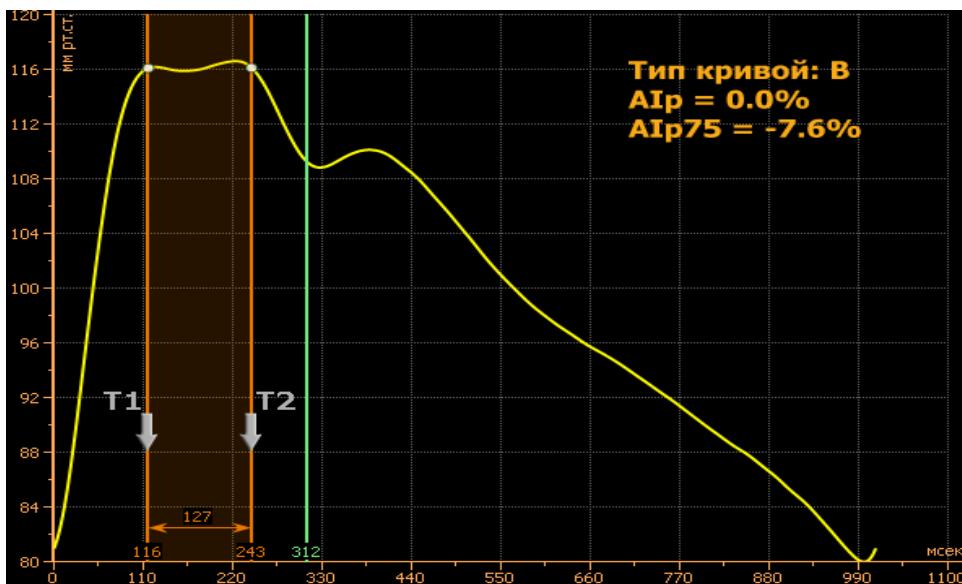


Рис. 9. Пульсовая волна объема, тип «В»

Примечание: T1 – максимум давления прямой волны, T2 – максимум давления отраженной волны.

При дальнейшем повышении жесткости артериальной стенки, когда скорость распространения отраженных волн существенно возрастает, максимум давления отраженной волны будет превышать максимум давления прямой волны. При этом происходит формирование пульсовой волны типа «А» с заостренной вершиной (рис. 10).

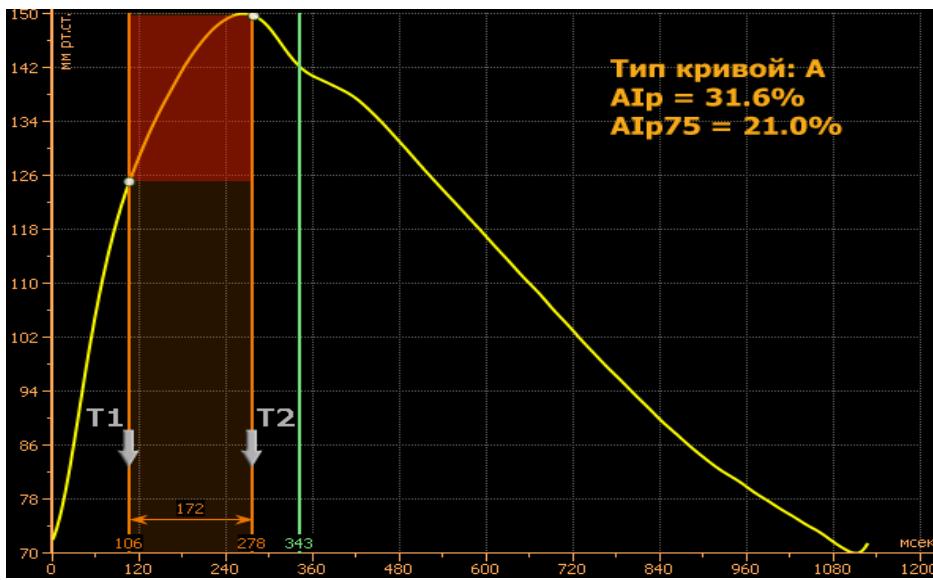


Рис. 10. Пульсовая волна объема, тип «А»

Примечание: Т1 – максимум давления прямой волны, Т2 – максимум давления отраженной волны.

Индекс аугментации (Alp) характеризует вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны. Индекс Alp рассчитывается как разница между вторым (T2) и первым (T1) систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженная в процентах от пульсового давления

$$Alp = 100\% * (D[T2] - D[T1]) / D[Tmax],$$

где D [Tn] – значение данных в момент n.

Чем выше жесткость артериальной стенки, тем больше значение Alp. При интерпретации параметра Alp учитываются не только количественная, но и качественная характеристики (знак показателя). В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, поэтому индекс Alp – отрицательный, а при его

положительном или нулевом значении можно говорить о повышенной жесткости сосудов. Некоторое повышение сосудистой жесткости может в норме наблюдаться у людей с возрастом, что отражает естественные процессы старения сосудистой системы. Нормативные показатели индекса аугментации в соответствии с возрастом представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Нормативные показатели индекса аугментации
в соответствии с возрастом**

Возраст, лет	Средняя величина Alp, %	Нижний интервал Alp, %	Верхний интервал Alp, %
20	-4,67	-23,27	16,87
30	3,03	-15,57	24,57
40	10,73	-7,87	32,27
50	18,43	-0,17	39,97
60	26,13	7,53	47,67
70	33,83	15,23	55,37
80	41,53	22,93	63,07

Индекс Alp существенно зависит от частоты пульса. Частота пульса в норме соответствует частоте сердечных сокращений. Нормальной считается частота пульса от 60 до 90 ударов в минуту. Для получения сравнимых результатов используют Alp75 – индекс аугментации, приведенный к частоте пульса 75 ударов в минуту.

Показатель SI характеризует жесткость (риgidность) крупных проводящих артерий, таких как аорта и ее ветви, и зависит от их структурных особенностей (соотношения эластин/коллаген, атероматозных включений). SI представляет собой отношение длины аорты обследуемого ко времени отражения пульсовой волны

$$SI = L(m) / T(сек),$$

где L – длина аорты (рассчитывается автоматически в зависимости от роста испытуемого);

T – время отражения пульсовой волны.

Индекс SI коррелирует со скоростью пульсовой волны (PWV, pulse wave velocity), определение которой в настоящее время является «золотым стандартом» оценки эластичности сосудистой стенки. Величина индекса SI определяется в первую очередь ригидностью аорты, которая зависит от возраста испытуемого и его АД. В норме, при сохраненной эластичности аорты и ее ветвей, SI колеблется в пределах от 5 до 8 м/с.

Показатель RI характеризует состояние сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа. Этот показатель определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, выраженное в процентах

$$RI = (B / A) * 100\%,$$

где B – максимальная амплитуда отраженной волны;

A – максимальная амплитуда прямой волны.

Нормальный тонус мелких мышечных артерий регистрируется при RI менее 30%. Повышение значения индекса отражения от 50% и более свидетельствует о высоком тонусе мелких мышечных артерий.

Показатель Spa соответствует уровню АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. В норме у молодых людей без заболеваний ССС показатели АД в периферических артериях (например, в плечевой артерии) несколько выше, чем в аорте и брахиоцефальных артериях. С возрастом, а также на фоне увеличения жесткости артериальной стенки при сердечно-сосудистой патологии показатели Spa выше показателей АД в периферических артериях [31, 34].

2.2.3. Изучение генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции

Молекулярно-генетическое обследование было выполнено 10 пациенткам с ПНЯ и 10 женщинам с сохраненной функцией яичников. Анализ полиморфизма гена eNOS в генотипе женщин проводился Лабораторной службой Хеликс. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для проведения генотипирования выделяли из образцов периферической крови. Определение замен однонуклеотидных последовательностей проводили с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Женщинам было выполнено генотипирование по указанным локусам:

- eNOS G894T [rs1799983];
- eNOS T-786C [rs2070744].

2.3. Статистический анализ

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, параметрические критерии проверки статистических гипотез, параметрический корреляционный анализ Пирсона. Распределение представленных в исследовании данных не имело статистически значимого различия с нормальным законом. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней. Для данных, представленных в долях и процентах, считалась средняя квадратическая ошибка доли генеральной совокупности, для оценки различий проведен Z-тест. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности более 95% ($p<0,05$). Критерий Стьюдента использовался и для множественных сравнений, в связи с чем была введена поправка Бонферрони ($p<0,025$)

$$p < \frac{0,05}{m},$$

где m – число проводимых независимых статистических тестов.

Сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов T-786C и G894T в исследуемых группах проводили с использованием критерия Фишера ($p<0,05$).

Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных» и в среде статистического пакета R (<https://www.r-project.org/>).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На I-м этапе клинического исследования мы изучили функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у 67 пациенток с ПНЯ (основная группа) и у 50 практически здоровых женщин с регулярным ритмом менструаций (контрольная группа). Участницы исследуемых групп – основной и контрольной – были сопоставимы по таким показателям, как возраст ($34,96 \pm 0,58$ и $34,52 \pm 0,60$ года соответственно, $p > 0,05$) и ИМТ ($22,7 \pm 0,4$ и $23,4 \pm 0,5$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$).

3.1. Определение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определяли по результатам гормонального обследования и трансвагинальной эхографии органов малого таза.

У больных ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ были значительно выше нормативных показателей женщин репродуктивного возраста и составили $80,1 \pm 2,7$ и $49,7 \pm 2,1$ мМЕ/мл соответственно. При этом уровни ФСГ в крови обследуемых больных колебались в пределах от 40,2 до 128,3 мМЕ/мл, уровни ЛГ – от 18,9 до 80,9 мМЕ/мл. Сравнительный анализ показал (табл. 5), что средние значения концентраций ФСГ и ЛГ пациенток с ПНЯ достоверно выше средних показателей ФСГ и ЛГ женщин из группы контроля ($p < 0,05$). Оценка гормонального статуса также выявила у пациенток с ПНЯ сниженные сывороточные концентрации эстрадиола: средний показатель гормона в крови обследуемых больных составил $28,3 \pm 2,9$ пг/мл. При этом уровни эстрадиола у женщин из основной группы колебались в пределах от 5,0 до 120,5 пг/мл. Мы выяснили, что концентрация эстрадиола, равная 120,5 пг/мл, отмечалась у одной пациентки с ПНЯ,

продолжительность заболевания которой не превышала 5 мес. В целом, более высокие показатели эстрадиола регистрировались у тех, кто участвовал в настоящем исследовании на момент дебюта заболевания. Уровни эстрадиола ниже 50 пг/мл отмечались у 55 (82,1%) пациенток с ПНЯ. При сравнительном анализе исследуемого параметра было определено (табл. 5), что в группе больных ПНЯ среднее значение эстрадиола достоверно ниже, чем в группе женщин с регулярным ритмом менструаций ($p<0,05$).

Таблица 5**Содержание гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп**

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)	p
ФСГ, мМЕ/мл	80,1±2,7	5,4±0,3	<0,05
ЛГ, мМЕ/мл	49,7±2,1	3,6±0,2	<0,05
Эстрадиол, пг/мл	28,3±2,9	41,7±3,9	<0,05
АМГ, нг/мл	0,37±0,06*	2,9±0,2	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами, * – показатель уровня АМГ для выборки n=32

Согласно результатам гормонального обследования, у пациенток из основной группы отмечалась первичная яичниковая недостаточность, что подтверждало наличие заболевания и указывало на уровень поражения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Несомненную помощь в ранней диагностике ПНЯ оказывали тесты, определяющие овариальный резерв. Уровень АМГ в крови являлся наиболее точным и наиболее ранним маркером снижения овариального резерва. Этот гормон, как и эстрадиол, синтезируется клетками гранулезы растущего фолликула. У 35 (52,2%) больных уровень АМГ оказался ниже чувствительности метода, тогда как у 32 (47,8%) пациенток с ПНЯ среднее значение концентрации гормона в крови было достоверно ниже по сравнению с фертильными женщинами группы контроля (табл. 5) и не превышало 1,2 нг/мл.

Наиболее оптимальным неинвазивным методом оценки функционального состояния яичников являлось ультразвуковое исследование, которое позволяло определить основные эхографические параметры овариального резерва: объем яичников, число антральных фолликулов. Нами были изучены размеры и внутренняя структура яичников, полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Эхографическая характеристика яичников у пациенток с ПНЯ

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)
Визуализация яичников с обеих сторон	62 (92,5%)	50 (100%)
Визуализация яичников только справа	3 (4,5%)	–
Визуализация яичников только слева	2 (2,98%)	–
Яичники не визуализируются с обеих сторон	–	–
Объем правого яичника, см ³	2,64±0,15*	6,2±0,3
Объем левого яичника, см ³	2,60±0,11*	6,5±0,4
Фолликулярный тип ПНЯ	46 (68,7%)	–
Число антральных фолликулов правого яичника	2,17±0,13*	7,3±0,3
Число антральных фолликулов левого яичника	1,92±0,12*	7,7±0,3
Афолликулярный тип ПНЯ	21 (31,3%)	–

Примечание: * – достоверное различие по отношению к контрольной группе ($p<0,05$)

По данным ультразвукового исследования, в группе больных ПНЯ оба яичника, или хотя бы один из них, визуализировались в 100% случаев. Средние объемы яичников не превышали 3 см³ и составили: правый яичник – 2,64±0,15 см³, левый – 2,60±0,11 см³. Фолликулярный тип ПНЯ обнаружен у 46 (68,7%) больных. При этом только в одном яичнике фолликулы выявлялись у 16 (23,9%) женщин с ПНЯ, в двух яичниках – у 30 (44,8%), афолликулярный тип заболевания выявлен у 21 (31,3%) пациентки. Среднее число антральных фолликулов в

яичнике не превышало 5 и составило для правого яичника $2,17 \pm 0,13$, для левого – $1,92 \pm 0,12$. Сравнительный анализ ультразвуковых маркеров овариального резерва яичников исследуемых групп – основной и контрольной – выявил достоверные различия ($p < 0,05$) между такими показателями, как число антравальных фолликулов и объем яичника (табл. 6).

Таким образом, оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с ПНЯ выявила гормональные и эхографические показатели сниженного овариального резерва (табл. 7).

Таблица 7

Показатели овариального резерва яичников у пациенток с ПНЯ

Показатель	Снижение овариального резерва	Пациентки с ПНЯ
Гормональные маркеры		
АМГ, нг/мл	< 1,2	$0,37 \pm 0,06$
ФСГ, мМЕ/мл	> 10	$80,1 \pm 2,7$
Эхографические маркеры		
Объем яичника, см ³	< 3	$2,6 \pm 0,1^*$
Число антравальных фолликулов	< 5	$2,1 \pm 0,1^*$

Примечание: * – среднее значение для левого и правого яичника

Заключение

Яичник женщины репродуктивного возраста представляет собой функционально активный орган, основными, генетически детерминированными функциями которого являются – синтез половых гормонов (гормональная функция) и созревание яйцеклетки (генеративная функция).

Оценка гормонального статуса выявила у пациенток с ПНЯ достоверно более низкие сывороточные концентрации эстрадиола в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$), что подтверждало наличие эстрогендефицита у данной когорты больных. Кроме того, у пациенток с ПНЯ были определены крайне

низкие уровни АМГ. Согласно полученным результатам, у обследуемых больных снижена ключевая функция яичников – продукция половых гормонов. Показатели овариального резерва (гормональные и эхографические) в сочетании с жалобами на бесплодие свидетельствовали, что у женщин с ПНЯ снижена генеративная функция яичников.

Уменьшение функциональной активности половых желез пациенток с ПНЯ, сопровождающееся снижением синтеза эстрогенов, негативно влияет на все без исключения органы и системы организма, и в первую очередь на ССС. Следовательно, изучение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудов у больных ПНЯ до появления у них первых клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

3.2. Определение функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов

Функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов определяли методом фотоплетизмографии с помощью неинвазивного диагностического комплекса «АнгиоСкан-01». Вначале всем женщинам измеряли АД, испытуемые при этом находились в положении лежа на спине. Средние показатели систолического и диастолического АД женщин исследуемых групп представлены в таблице 8.

Таблица 8

Уровни систолического и диастолического АД в исследуемых группах

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	119,3±0,9	117,0±1,1	>0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,4±0,8	75,3±1,0	>0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами

Как видно из таблицы 8, показатели АД у пациенток с ПНЯ находились в пределах нормы и составили: систолическое АД – $119,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., диастолическое – $76,4 \pm 0,8$ мм рт. ст. При сравнительном анализе (табл. 8) средних значений систолического и диастолического АД у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Согласно полученным результатам, пациентки с ПНЯ, с относительно небольшой продолжительностью заболевания ($1,47 \pm 0,09$ года), имели нормальное АД. В определенной степени это обусловлено и тем, что мы не включали в исследование женщин с повышенным уровнем АД. Как известно, артериальная гипертензия ассоциирована с ЭД. Нам было важно изучить взаимосвязь между эндотелиальной функцией и эстрогендефицитом больных ПНЯ. В связи с этим, у обследуемых женщин мы исключали факторы, которые могли бы вызвать у них дисфункцию сосудистого эндотелия.

После измерения АД, испытуемая при этом оставалась в положении лежа на спине, на дистальные фаланги указательных пальцев рук устанавливались оптические датчики. С датчика, установленного на указательный палец правой руки, регистрировался основной сигнал. Датчик, установленный на указательный палец левой руки, являлся референсным (контрольным). Все необходимые условия проведения исследования были строго соблюдены.

Проба с реактивной гиперемией

Первоначально мы оценивали функциональное состояние эндотелия. Методом фотоплетизмографии были определены показатели, характеризующие эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа.

С целью оценки функции эндотелия выполнялась проба с реактивной гиперемией, по завершении которой прибор автоматически рассчитывал два показателя – индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами. Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной

функцией эндотелия этот показатель равен ≥ 2 . Сдвиг фаз между каналами используется для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует сдвиг фаз между каналами более 10 мс. В таблице 9 представлены средние показатели функциональной активности эндотелия у больных ПНЯ и у женщин с регулярным ритмом менструаций.

Таблица 9

Показатели пробы с реактивной гиперемией в исследуемых группах

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	$1,64 \pm 0,05$	$2,34 \pm 0,07$	$<0,05$
Сдвиг фаз между каналами, мс	$7,7 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,4$	$<0,05$

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами

Средний показатель индекса окклюзии по амплитуде в группе женщин с ПНЯ был ниже нормы и составил $1,64 \pm 0,05$, в группе контроля он находился в пределах нормы — $2,34 \pm 0,07$. При этом у больных ПНЯ значения исследуемого параметра колебались в пределах от 1 до 2,2, у женщин с регулярным ритмом менструаций — от 1,6 до 3,2. При сравнительном анализе было выявлено статистически значимое снижение индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с эстрогендефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Средний показатель сдвига фаз между каналами в группе пациенток с ПНЯ был ниже нормы и составил $7,7 \pm 0,3$ мс, в группе женщин с сохраненной функцией яичников он находился в пределах нормы — $11,5 \pm 0,4$ мс. У больных ПНЯ значения исследуемого параметра колебались в пределах от 2,8 до 14,5 мс, в то время как у женщин с регулярным ритмом менструаций — от 5,6 до 17 мс. При сравнительном анализе было выявлено статистически значимое снижение

показателя сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p<0,05$), что свидетельствовало о нарушении функции эндотелия в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогендефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

В ходе исследования было также выявлено, что у 11 (16,4%) пациенток с ПНЯ показатели функциональной активности эндотелия (индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами) находились в пределах нормы, в то время как у 13 (26%) женщин группы контроля регистрировалась ЭД (рис. 11). В этой связи мы проанализировали результаты окклюзионной пробы и данные клинико-лабораторного обследования. Нами было обнаружено, что нормальные показатели эндотелиальной функции отмечались преимущественно у тех больных ПНЯ, уровни эстрадиола которых превышали 50 пг/мл. В контрольной группе ЭД была выявлена у женщин с факторами кардиометаболического риска (отягощенная наследственность по ССЗ, курение, психоэмоциональные расстройства, низкая физическая активность).

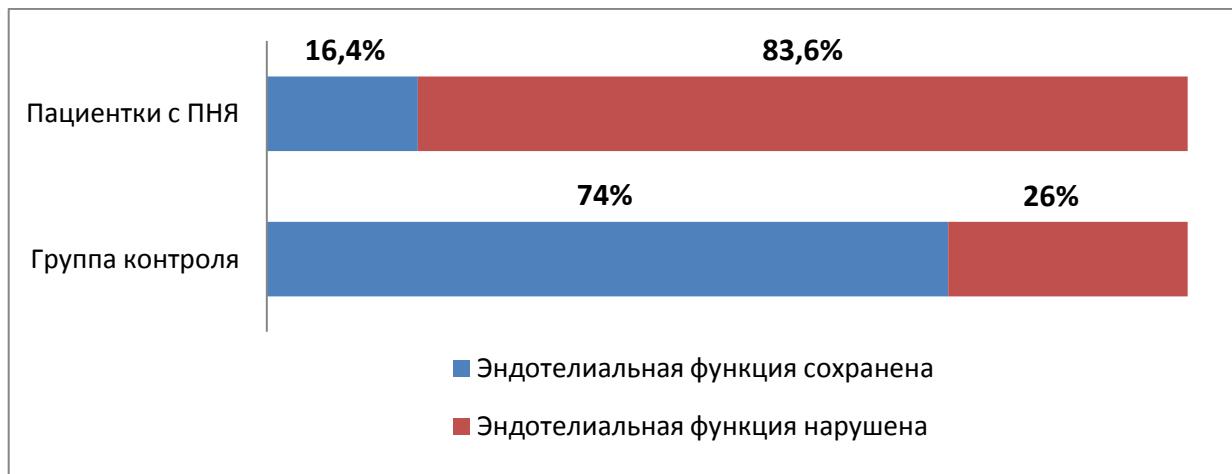


Рис. 11. Распределение женщин исследуемых групп в зависимости от функционального состояния эндотелия

На рисунках 12-17 представлены фотоплетизмограммы пациенток с ПНЯ и женщин контрольной группы.

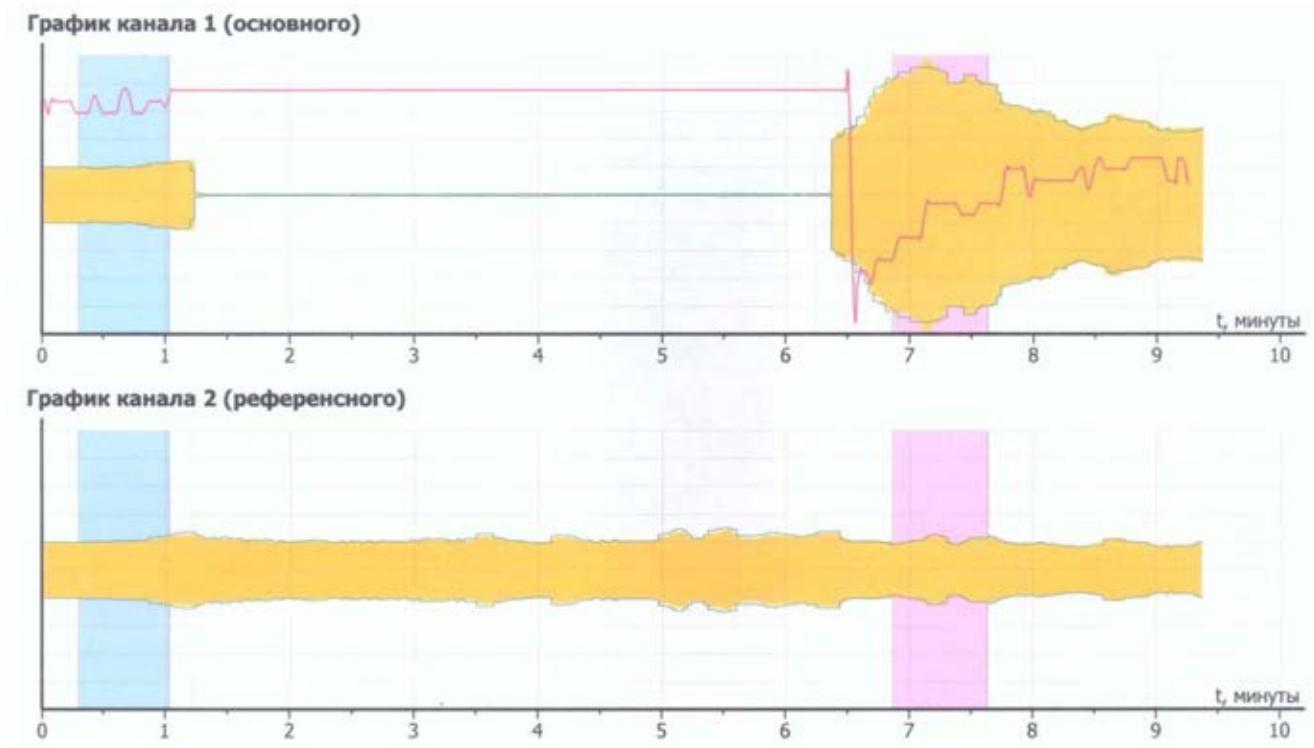


Рис. 12. Фотоплазмограмма женщины группы контроля с сохраненной функцией эндотелия

На рисунке 12 представлена фотоплазмограмма некурящей женщины группы контроля 26 лет. В верхней части рисунка изображена динамика фотоплазмографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. Мы наблюдаем выраженный прирост амплитуды сигнала в ответ на окклюзию, что обусловлено снижением тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде у данной испытуемой составил 3,2, показатель сдвига фаз между каналами – 14,7 мс. Полученные результаты свидетельствовали о нормальной функции эндотелия.

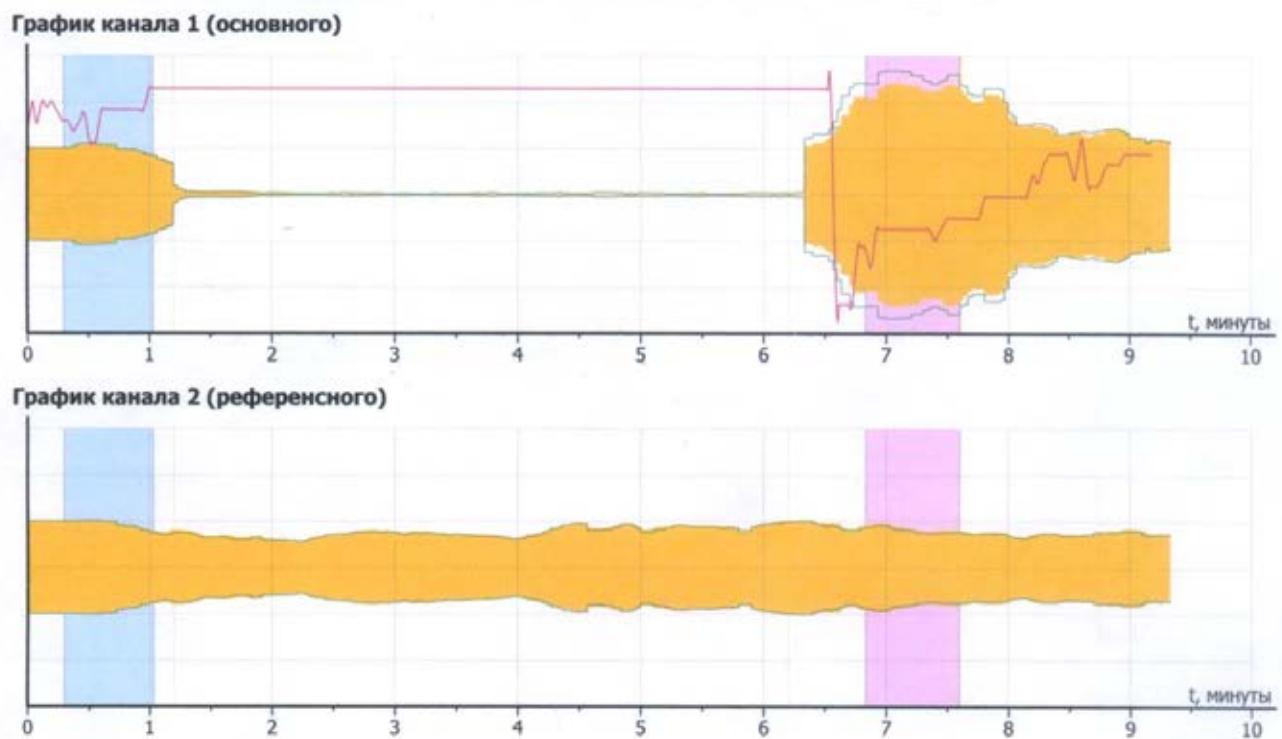


Рис. 13. Фотоплетизмограмма больной ПНЯ с сохраненной функцией эндотелия

На рисунке 13 представлена фотоплетизмограмма некурящей молодой пациентки с ПНЯ 24 лет на момент дебюта заболевания. Уровень эстрадиола в крови обследуемой больной был равен 51,66 пг/мл. В верхней части рисунка можно видеть динамику фотоплетизмографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. Мы наблюдаем существенный прирост амплитуды сигнала в ответ на окклюзию, что обусловлено снижением тонуса гладких мышц артериальной стенки. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде у данной испытуемой составил 2,2, показатель сдвига фаз между каналами – 14,5 мс. Полученные результаты свидетельствовали о нормальной функции эндотелия.

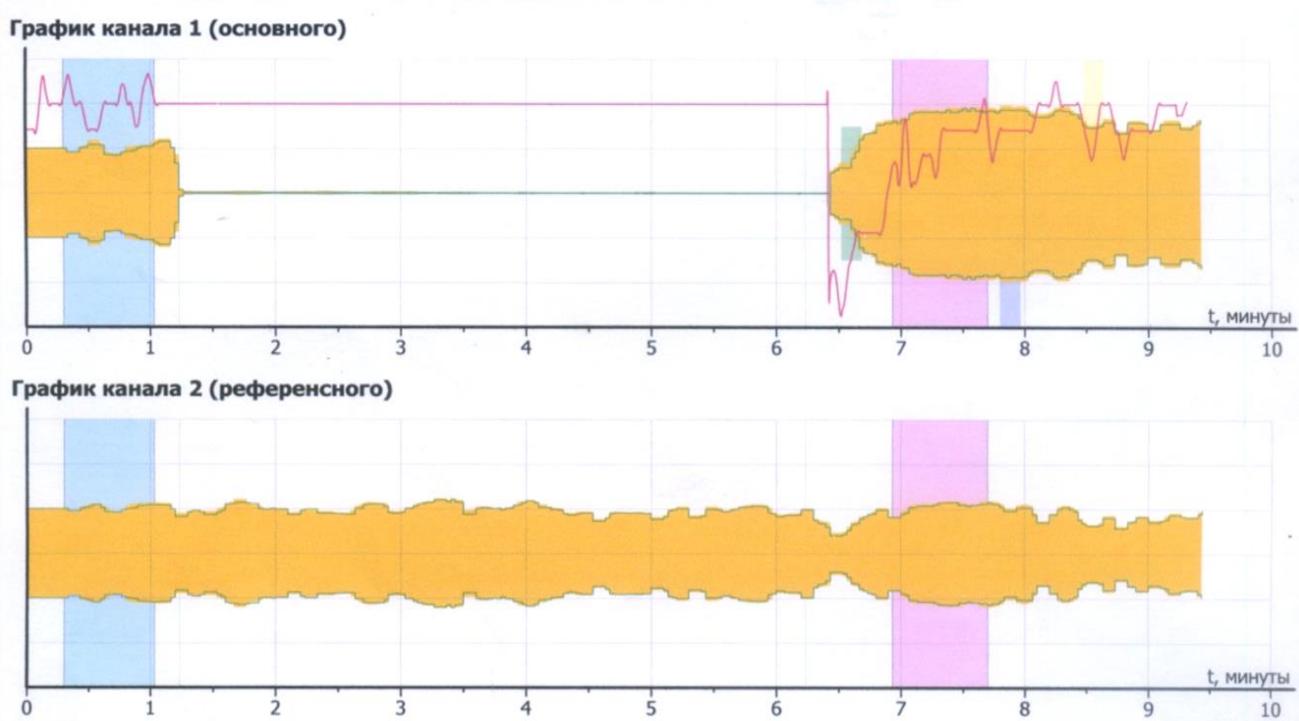


Рис. 14. Фотоплетизмограмма женщины группы контроля с эндотелиальной дисфункцией

На рисунке 14 представлена фотоплетизмограмма курящей женщины группы контроля 38 лет. В верхней части рисунка изображена динамика фотоплетизографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. В этом случае, после проведения окклюзионной пробы, амплитуда сигнала увеличилась, но незначительно, что указывает на пониженную вазодилатацию. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде при этом составил 1,7, показатель сдвига фаз между каналами – 5,6 мс. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении функционального состояния эндотелия у данной испытуемой.

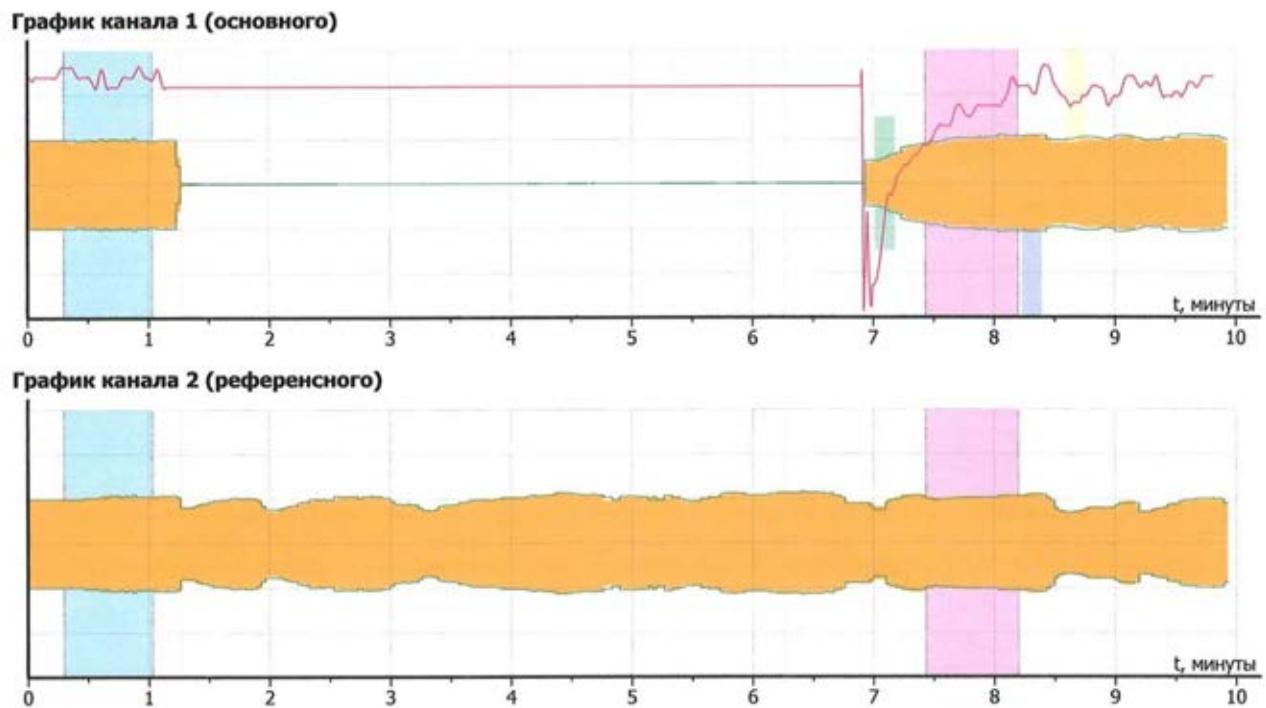


Рис. 15. Фотоплетизмограмма больной ПНЯ с эндотелиальной дисфункцией

На рисунке 15 представлена фотоплетизмограмма курящей пациентки с ПНЯ 35 лет. Уровень эстрадиола в крови испытуемой составил 9,8 пг/мл. В верхней части рисунка изображена динамика фотоплетизмографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. Как видно из фотоплетизмограммы, после проведения окклюзионной пробы, амплитуда сигнала не увеличилась, что обусловлено сниженной вазодилатацией. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде при этом составил 1,0, показатель сдвига фаз между каналами – 3,5 мс. Полученные результаты свидетельствовали о дисфункции сосудистого эндотелия у обследуемой больной.

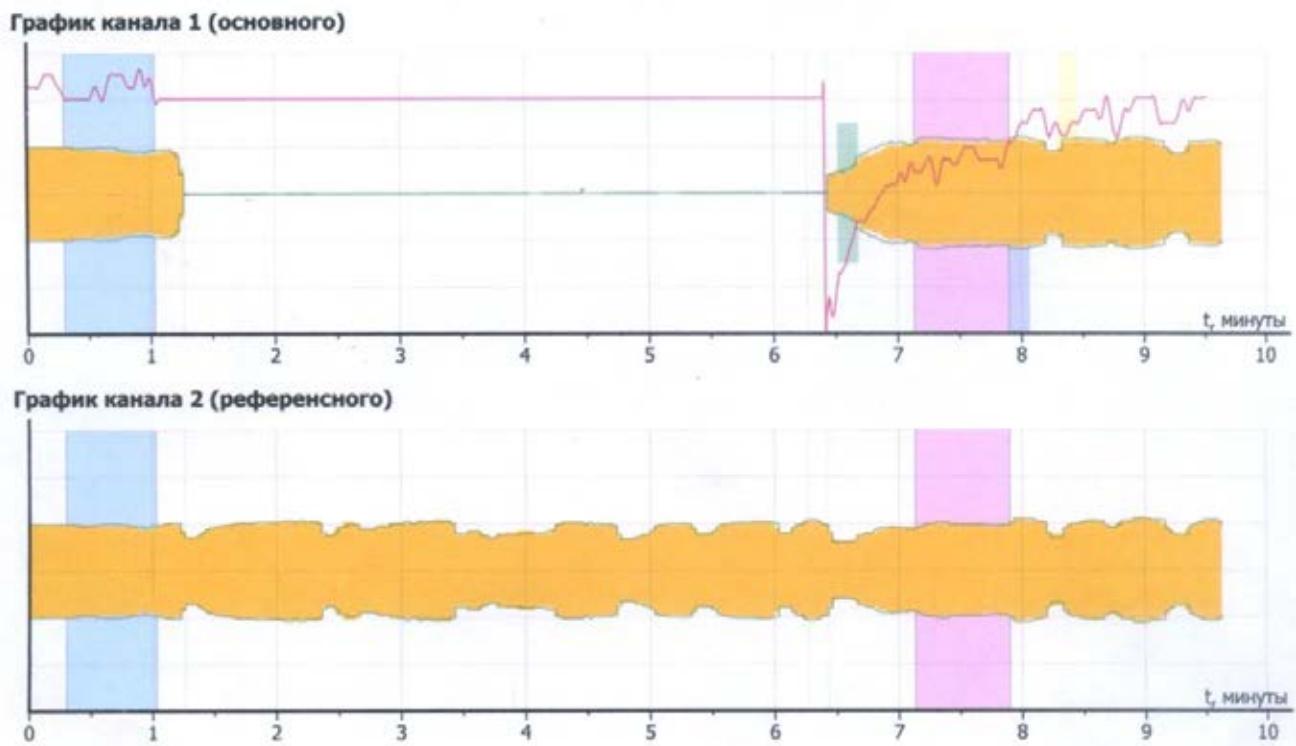


Рис. 16. Фотоплетизмограмма больной ПНЯ с эндотелиальной дисфункцией

На рисунке 16 представлена фотоплетизмограмма некурящей пациентки с ПНЯ 37 лет. Уровень эстрадиола в крови обследуемой больной был равен 7,1 пг/мл. В верхней части рисунка изображена динамика фотоплетизографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. В этом случае, после проведения окклюзионной пробы, амплитуда сигнала практически не изменилась, что обусловлено сниженной вазодилатацией. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде при этом составил 1,2, показатель сдвига фаз между каналами – 6,8 мс. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении функционального состояния эндотелия у обследуемой больной.

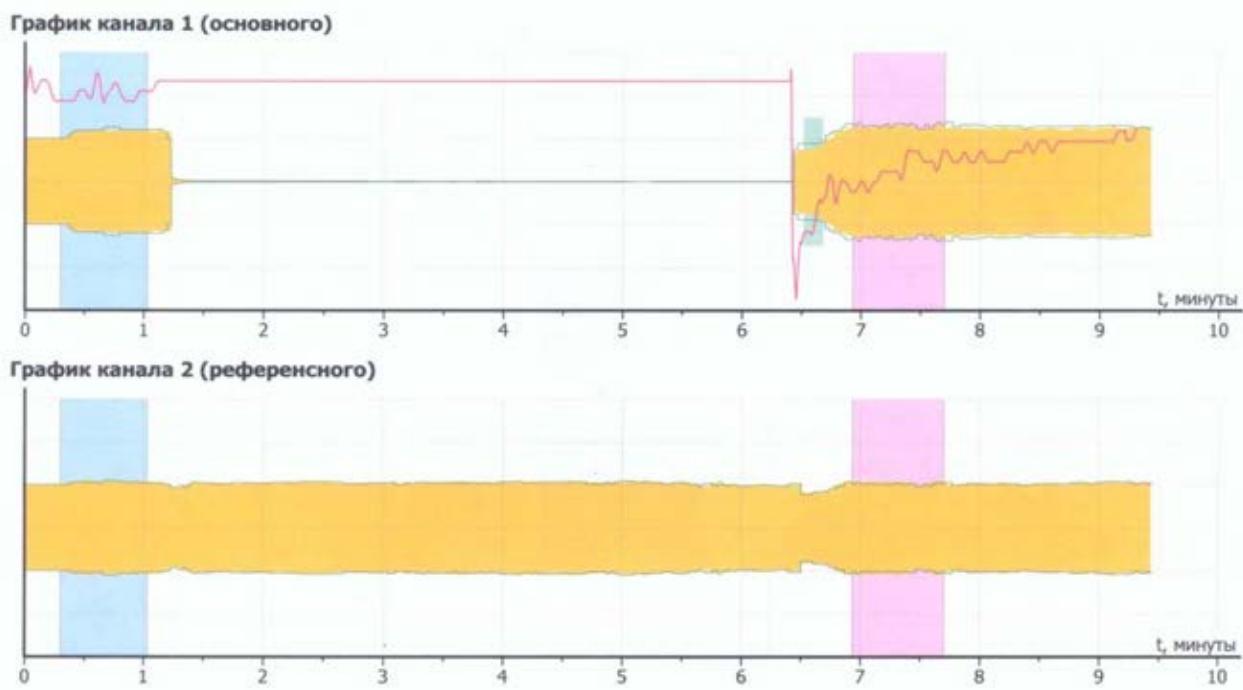


Рис. 17. Фотоплетизмограмма больной ПНЯ с эндотелиальной дисфункцией

На рисунке 17 представлена фотоплетизмограмма некурящей пациентки с ПНЯ 39 лет. Уровень эстрадиола в крови обследуемой больной был равен 6,4 пг/мл. В верхней части рисунка изображена динамика фотоплетизмографического сигнала, зарегистрированного с указательного пальца правой руки (канал 1): исходный сигнал до окклюзии, отсутствие сигнала во время окклюзии, сигнал после окклюзии. В этом случае, после проведения окклюзионной пробы, амплитуда сигнала не увеличилась, что говорит о пониженной вазодилатации. Запись в канале 2 (контроль) отражает поведение сигнала, зарегистрированного с указательного пальца левой руки, где не выполнялась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде при этом составил 1,1, показатель сдвига фаз между каналами – 6,0 мс. Полученные результаты свидетельствовали о дисфункции сосудистого эндотелия у данной испытуемой.

Заключение

Нами были изучены показатели, которые характеризуют эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа. Мы определили, что в исследуемых участках сосудистого русла у женщин с ПНЯ

нарушена функциональная активность эндотелия. Как известно, нарушение функционального состояния эндотелия происходит генерализованно во всех артериях, и нет необходимости, например, у больных ИБС, проводить исследование в коронарных артериях, а у больных периферическим атеросклерозом – в артериях нижних конечностей, так как любой участок артериального русла репрезентативен в плане оценки эндотелия [34]. Из вышесказанного следует, что у молодых пациенток с ПНЯ развивается системная ЭД, определяемая методом фотоплетизмографии.

В организме человека эндотелий выполняет ряд функций, направленных на поддержание сосудистого гомеостаза. В настоящем исследовании была изучена вазомоторная функция эндотелиоцитов. Учитывая универсальность повреждения при ЭД [84], мы экстраполировали выявленные нарушения вазомоторной функции на состояние эндотелия в целом.

Результаты настоящей работы продемонстрировали, что ПНЯ ассоциирована с дисфункцией сосудистого эндотелия. У 56 (83,6%) больных была зарегистрирована ЭД, которая обусловлена снижением синтеза половых стероидов – уменьшением протективного действия эстрогенов на ССС.

Контурный анализ пульсовой волны объема

После того как было исследовано функциональное состояние эндотелия, проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема. Методом контурного анализа пульсовой волны объема определяют показатели эластичности – жесткость и тонус сосудистой стенки.

Различают три типа пульсовых кривых – А, В и С. Тип «С» кривой пульсовой волны объема, который свидетельствует о сохраненной эластичности сосудистой стенки, регистрировался у 44 (65,7%) пациенток с ПНЯ и у 36 (72%) женщин группы контроля. На рисунке 18 изображены графики пульсовых волн типа «С».

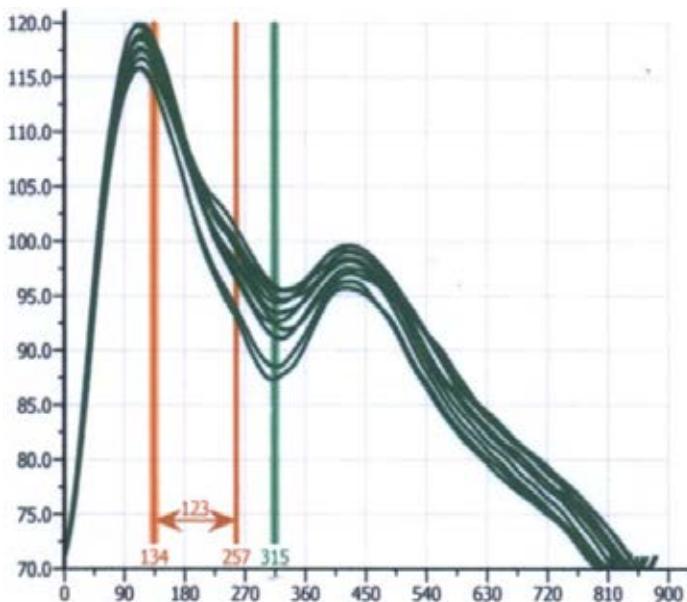


Рис. 18. Графики пульсовых волн, тип «С»

Тип «В» кривой пульсовой волны объема, который свидетельствует о повышении жесткости артериальной стенки, отмечался у 18 (26,9%) пациенток с ПНЯ и у 11 (22%) женщин с регулярным ритмом менструаций. На рисунке 19 изображены графики пульсовых волн типа «В».

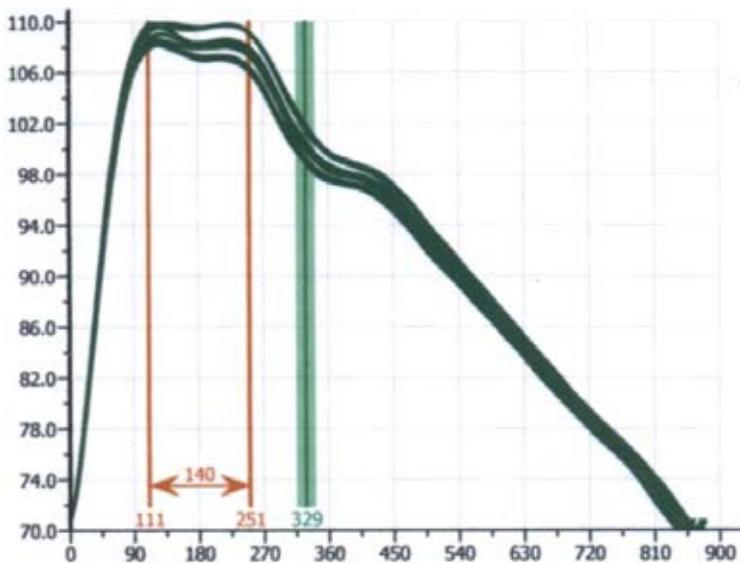


Рис. 19. Графики пульсовых волн, тип «В»

Патологические пульсовые волны типа «А», свидетельствующие о высокой жесткости артериальной стенки, были зарегистрированы у 5 (7,5%) больных ПНЯ

и у 3 (6%) женщин с сохраненной функцией яичников. На рисунке 20 изображены графики пульсовых волн типа «А».

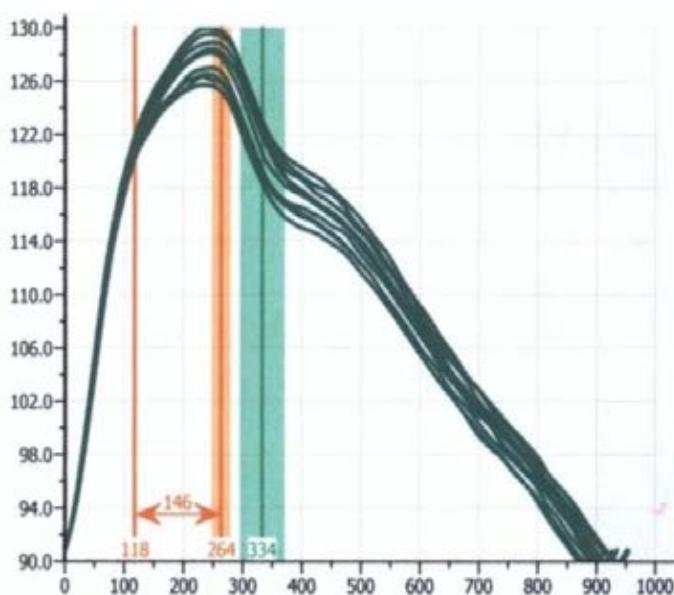


Рис. 20. Графики пульсовых волн, тип «А»

У женщин исследуемых групп – основной и контрольной – статистически значимых различий в распределении кривых пульсовых волн отмечено не было ($p>0,05$). Учитывая, что у большинства пациенток с ПНЯ (65,7%) регистрировались пульсовые волны типа «С», эластичность артериальной стенки обследуемого контингента больных сохранена.

Встречаемость патологических пульсовых волн типа «В» и «А» у пациенток с ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников (рис. 21, 22) свидетельствовала, что повышение жесткости сосудистой стенки может отмечаться и среди лиц молодого возраста без сопутствующей кардиоваскулярной патологии. В этой связи мы проанализировали результаты контурного анализа пульсовой волны объема и данные общеклинического обследования. Нами было обнаружено, что у женщин, имеющих патологические пульсовые волны типа «В», отмечались факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность по ССЗ, психоэмоциональные расстройства, курение, низкая физическая активность). Патологические пульсовые волны типа «А», как

выяснилось, регистрировались у женщин старшего возраста, при этом у каждой из них встречались факторы кардиометаболического риска.

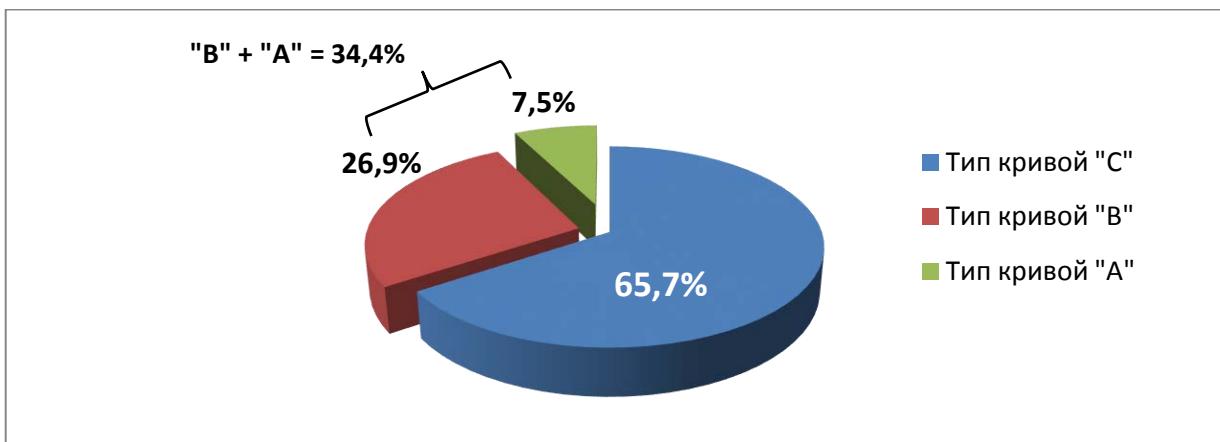


Рис. 21. Распределение кривых пульсовых волн у больных ПНЯ в зависимости от типа

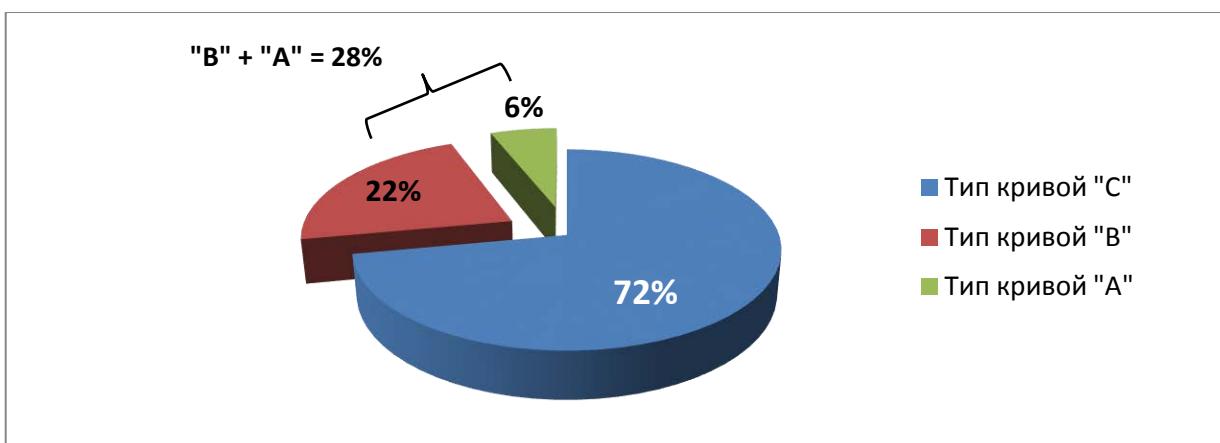


Рис. 22. Распределение кривых пульсовых волн у женщин группы контроля в зависимости от типа

Индекс аугментации (Alp) отражает жесткость артериальной стенки и является основным показателем, количественно характеризующим тип кривой пульсовой волны. Нормальным считается отрицательное значение индекса Alp, а при его положительном или нулевом значении можно говорить о повышенной жесткости сосудов. Индекс Alp существенно зависит от частоты пульса. Для получения сравнимых результатов используют Alp₇₅ – индекс аугментации,

приведенный к частоте пульса 75 ударов в минуту. В группе пациенток с ПНЯ средний показатель индекса Alp75 находился в пределах нормы и составил минус $11,4 \pm 2,2\%$. Отрицательное значение Alp75 свидетельствовало, что феномен аугментации не приводил к повышению центрального систолического давления. При сравнительном анализе показателей Alp75 в группе больных ПНЯ и в группе женщин с сохраненной функцией яичников достоверно значимых различий выявлено не было (табл. 10).

Таблица 10
**Показатели контурного анализа пульсовой волны объема
в исследуемых группах**

Показатель	Пациентки с ПНЯ (n=67)	Группа контроля (n=50)	p
Alp75, %	$-11,4 \pm 2,2$	$-12,6 \pm 2,5$	$>0,05$
SI, м/с	$7,2 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,1$	$>0,05$
Spa, мм рт. ст.	$117,6 \pm 1,0$	$114,8 \pm 1,0$	$>0,05$
RI, %	$33,6 \pm 1,0$	$25,7 \pm 0,8$	$<0,05$

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами

Показатель SI отражает жесткость крупных артерий, таких как аорта и ее ветви, и зависит от их структурных особенностей (соотношения эластина/коллагена, атероматозных включений). В норме, при сохраненной эластичности аорты и ее ветвей, SI колеблется в пределах от 5 до 8 м/с. В группе женщин с ПНЯ среднее значение индекса SI находилось в пределах нормы и составило $7,2 \pm 0,1$ м/с. При сравнительном анализе показателей SI в группе больных ПНЯ и в группе женщин с сохраненной функцией яичников достоверно значимых различий выявлено не было (табл. 10).

Показатель центрального систолического давления (Spa) отражает уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. В группе больных ПНЯ и в группе здоровых женщин средние значения Spa соответствовали нормативным показателям и были равны $117,6 \pm 1,0$ и $114,8 \pm 1,0$

мм рт. ст. соответственно. Сравнительный анализ изучаемого параметра Spa (табл. 10) у пациенток с ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников достоверно значимых различий не выявил ($p>0,05$).

В норме у молодых людей без кардиоваскулярной патологии АД в плечевой артерии несколько выше, чем в аорте и брахиоцефальных сосудах. С возрастом, а также на фоне увеличения жесткости сосудистой стенки, напротив, центральное АД становится выше периферического. В группе больных ПНЯ, как и в группе здоровых женщин, среднее значение Spa было ниже среднего показателя sistолического АД в плечевой артерии (табл. 11), что соответствовало норме и свидетельствовало о сохраненной эластичности артериальной стенки.

Таблица 11
Показатели sistолического АД в плечевой артерии и Spa
у женщин исследуемых групп

Исследуемые группы	Систолическое АД в плечевой артерии, мм рт. ст.	Spa, мм рт. ст.	p
Пациентки с ПНЯ (n=67)	119,3±0,9	117,6±1,0	>0,05
Группа контроля (n=50)	117,0±1,1	114,8±1,0	>0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами

Согласно результатам контурного анализа пульсовой волны объема, у пациенток с ПНЯ эластичность артериальной стенки сохранена. Об этом свидетельствовали тип «C» кривой пульсовой волны объема, нормативные показатели индекса аугментации (Alp75), индекса жесткости (SI) и центрального sistолического давления (Spa).

Индекс отражения (RI) характеризует состояние сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа. Нормальный тонус мелких мышечных артерий регистрируется при RI менее 30%. Повышение значения индекса RI от 50% и более свидетельствует о высоком тонусе мелких мышечных артерий. Автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема выявил, что у

женщин с ПНЯ средний показатель индекса RI превысил нормативную величину и составил $33,6 \pm 1,0\%$. При этом значения индекса RI в группе обследуемых больных колебались в пределах от 19,8 до 54,6%. У женщин с сохраненной функцией яичников средний показатель индекса RI находился в пределах нормы и составил $25,7 \pm 0,8\%$, а значения исследуемого параметра колебались в пределах от 18,0 до 41,3%. При сравнительном анализе (табл. 10) было определено, что средний показатель RI в группе больных ПНЯ достоверно выше показателя RI в группе женщин с сохраненной функцией яичников ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о повышении сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа у пациенток с ПНЯ.

В ходе исследования также было выявлено, что у 28 (41,8%) пациенток с ПНЯ показатели индекса RI находились в пределах нормы, в то время как у 10 (20%) женщин группы контроля регистрировалось повышение тонуса мелких артерий мышечного типа (рис. 23). Нами был проведен анализ полученных результатов и данных клинико-лабораторного обследования. Нормальные показатели индекса RI отмечались в основном у тех больных ПНЯ, уровни эстрадиола которых превышали 30 пг/мл. В контрольной группе повышение тонуса мелких артерий мышечного типа было зарегистрировано у женщин с факторами сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям, курение, психоэмоциональные расстройства, низкая физическая активность).

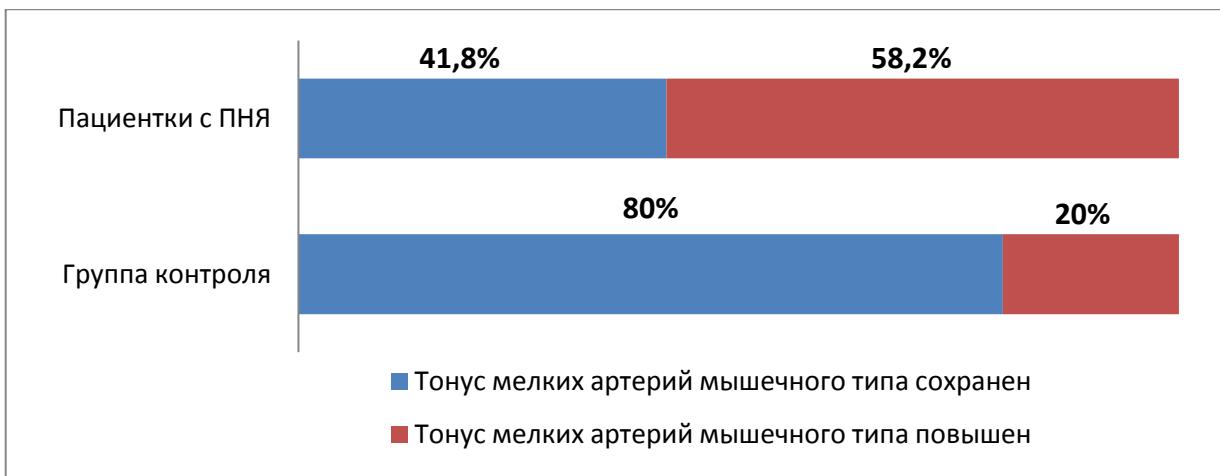


Рис. 23. Распределение женщин исследуемых групп в зависимости от состояния тонуса мелких артерий мышечного типа

Заключение

Таким образом, контурный анализ пульсовой волны выявил, что у женщин с ПНЯ без сопутствующей кардиоваскулярной патологии эластичность сосудистой стенки сохранена, что обусловлено относительно небольшой продолжительностью заболевания обследуемых больных ($1,47 \pm 0,09$ года), а именно – непродолжительным действием эстрогендефицита на ССС. Методом контурного анализа пульсовой волны объема также было выявлено у 39 (58,2%) пациенток с ПНЯ повышение тонуса мелких артерий мышечного типа.

Мелкие резистивные артерии мышечного типа обеспечивают формирование волн отражения, основной физиологический смысл которых заключается в том, что они создают градиент диастолического АД между центром и периферией, то есть обеспечивают пропульсивную (насосную) способность ССС. На ранних этапах формирования артериальной гипертензии происходит ремоделирование преимущественно резистивных сосудов [31]. Следовательно, повышение тонуса мелких артерий мышечного типа у больных ПНЯ может обуславливать рост АД и формирование артериальной гипертензии у них в более молодом возрасте в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

3.3. Корреляционный анализ

Корреляционный анализ мы провели у пациенток с ПНЯ между функциональными маркерами ЭД (индекс окклюзии по амплитуде, сдвиг фаз между каналами, индекс RI) и уровнем эстрадиола в крови.

Нами была обнаружена значимая корреляционная связь показателей функциональной активности эндотелия сосудов и уровня эстрадиола в крови обследуемых больных. У пациенток с ПНЯ выявлена значительная прямая линейная зависимость между индексом окклюзии по амплитуде и сывороточной концентрацией эстрадиола (рис. 24), коэффициент корреляции составил 0,58, $p<0,05$.

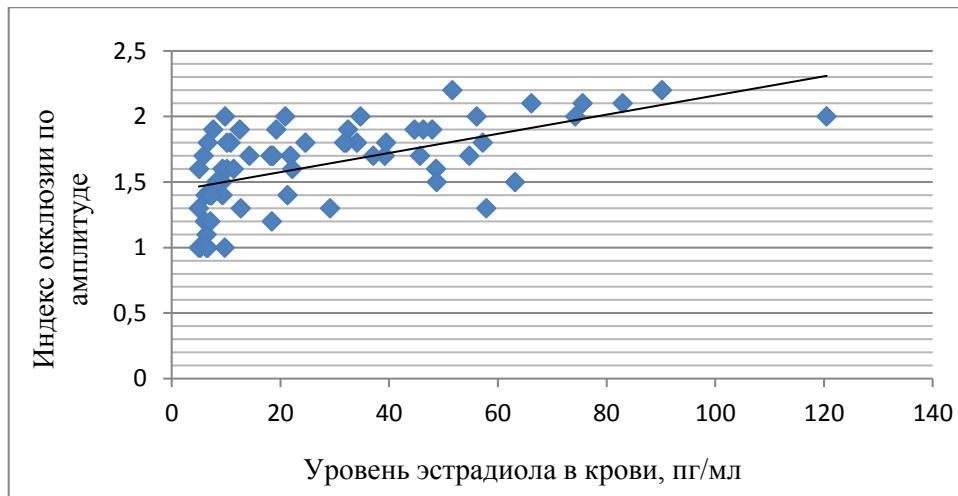


Рис. 24. Корреляция между показателем индекса окклюзии по амплитуде и уровнем эстрадиола в крови у пациенток с ПНЯ

У больных ПНЯ также была выявлена значительная прямая линейная зависимость между показателем сдвига фаз между каналами и уровнем эстрадиола в крови (рис. 25), коэффициент корреляции составил 0,51, $p<0,05$.

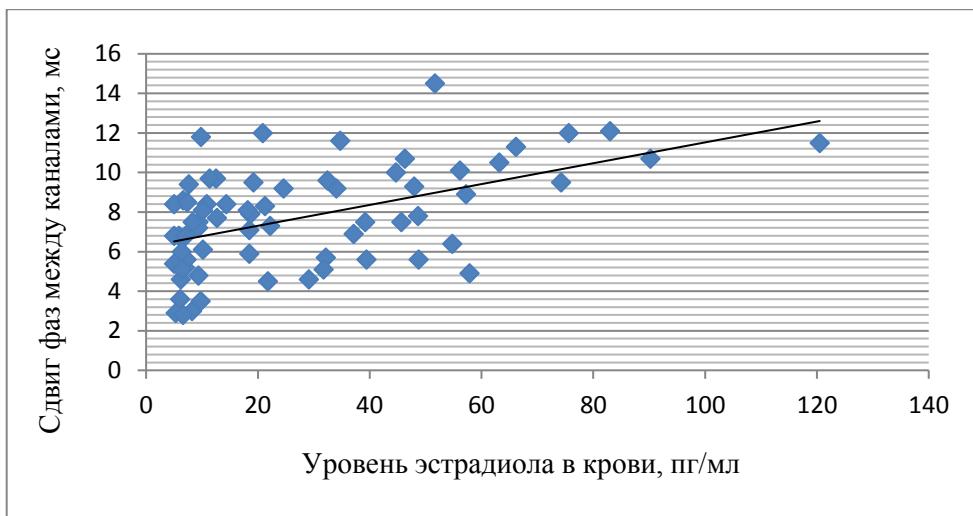


Рис. 25. Корреляция между показателем сдвига фаз между каналами и уровнем эстрадиола в крови у пациенток с ПНЯ

При изучении эластических свойств артериальной стенки методом контурного анализа пульсовой волны объема нами было обнаружено, что у женщин с ПНЯ среднее значение индекса RI, характеризующего тонус мелких артерий мышечного типа, превышает нормативный показатель и достоверно выше среднего значения RI женщин группы контроля ($p<0,05$). Мы определили корреляционную связь между показателем RI и уровнем эстрадиола в крови у больных ПНЯ и выявили среднюю обратную линейную зависимость (рис. 26), коэффициент корреляции при этом составил минус 0,42, $p<0,05$.

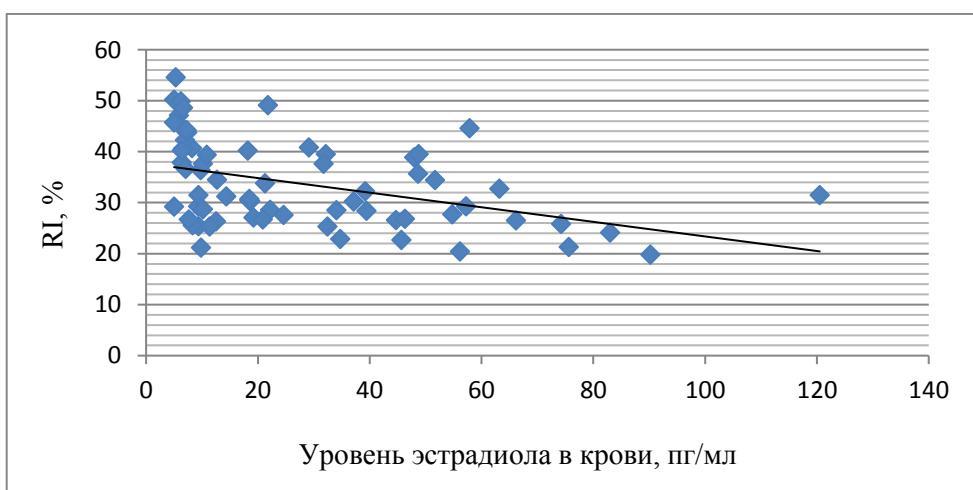


Рис. 26. Корреляция между показателем RI и уровнем эстрадиола в крови у пациенток с ПНЯ

Затем мы определили корреляционную связь между показателем RI и индексом окклюзии по амплитуде (рис. 27). Оба индекса – RI и индекс окклюзии по амплитуде – характеризуют состояние сосудистой стенки (тонус и эндотелиальная функция) мелких артерий мышечного типа, то есть одного и того же участка артерии. Нами было выявлено, что между изучаемыми параметрами – RI и индексом окклюзии по амплитуде – существует заметная обратная корреляционная зависимость, коэффициент корреляции составил минус 0,62, $p<0,05$.



Рис. 27. Корреляция между RI и показателем индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ

Заключение

Таким образом, данные корреляционного анализа подтвердили наличие связи между гипоэстрогенией и развитием дисфункции сосудистого эндотелия. Методом корреляционного анализа также было подтверждено, что гладкомышечный тонус артериальной стенки зависит от функциональной активности эндотелиоцитов, а именно их способности продуцировать NO, то есть повышение тонуса мелких артерий мышечного типа (увеличение показателя индекса RI) у обследуемых больных произошло на фоне ЭД. Полученные результаты корреляционного анализа подтвердили гипотезу о первичности ЭД при развитии артериальной гипертензии.

Известно, что старение является этиологическим фактором развития ЭД. Кроме того, нарушение сосудистого гомеостаза у больных ПНЯ, вызванное стойким дефицитом эстрогенов, ученые рассматривают в качестве универсальной модели преждевременного старения организма в целом [35, 166]. Учитывая вышесказанное, мы провели корреляционный анализ между показателями функциональной активности эндотелия и возрастом обследуемых больных, который колебался в пределах от 22 до 40 лет. Корреляционной связи между исследуемыми параметрами мы не обнаружили ($p>0,05$). Из этого следует, что у обследуемых пациенток с ПНЯ влияние возрастных изменений на сосудистую стенку незначимо.

3.4. Определение генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции

Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено методом ПЦР у 10 больных ПНЯ и у 10 женщин с сохраненной функцией яичников.

При типировании полиморфного варианта G894T гена eNOS выявлены два аллеля – G и T и три генотипа: GG, GT, TT. У пациенток с ПНЯ и у женщин с регулярным ритмом менструаций отмечалась одинаковая частота встречаемости аллельных форм G и T. При этом аллель T, ассоциированный со сниженным образованием NO, встречался в обеих группах с меньшей частотой ($0,3\pm0,1$) в сравнении с аллелем G ($0,7\pm0,1$). На рисунке 28 представлена встречаемость аллельных форм G и T полиморфизма G894T гена eNOS у пациенток с ПНЯ и у женщин группы контроля.

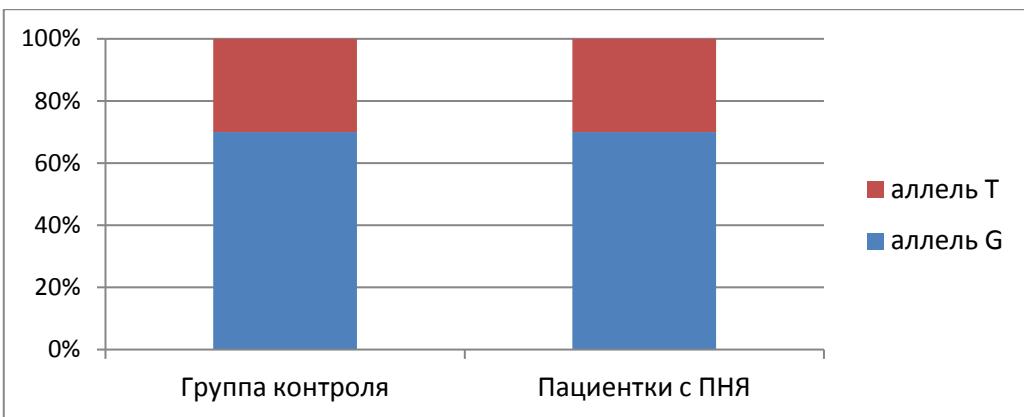


Рис. 28. Встречаемость аллелей G и T полиморфизма G894T гена eNOS у женщин исследуемых групп

В группе больных ПНЯ чаще встречался гомозиготный генотип GG ($0,5 \pm 0,16$), который не ассоциирован со сниженной активностью фермента eNOS. Гетерозиготный GT и гомозиготный TT генотипы, сопряженные со сниженной продукцией NO, встречались реже ($0,4 \pm 0,15$ и $0,1 \pm 0,09$ соответственно). В группе женщин с регулярным ритмом менструаций гетерозиготный генотип GT ($0,6 \pm 0,15$) определялся чаще, чем гомозиготный генотип GG ($0,4 \pm 0,15$). Ассоциированный со сниженной активностью фермента гомозиготный генотип TT у женщин группы контроля не встретился. На рисунке 29 представлена встречаемость генотипов GG, GT и TT полиморфизма G894T у пациенток с ПНЯ и у женщин группы контроля.

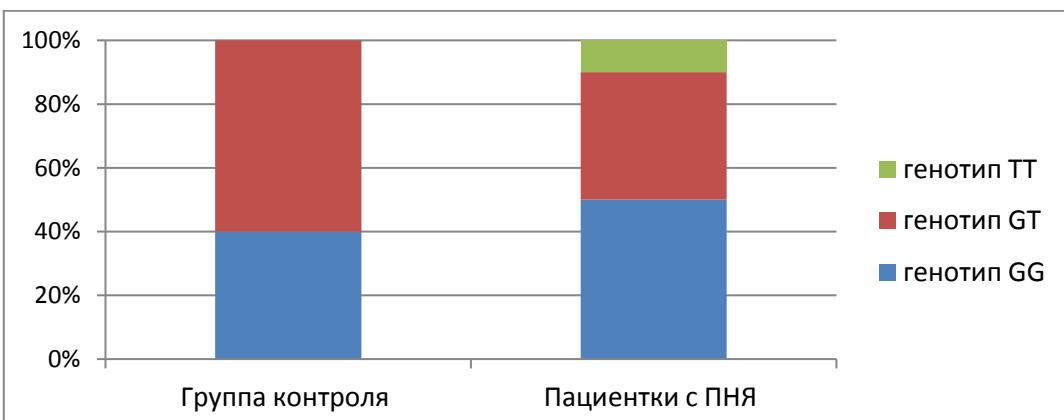


Рис. 29. Встречаемость генотипов GG, GT и TT полиморфизма G894T гена eNOS у женщин исследуемых групп

При сравнительном анализе (табл. 12) частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта G894T гена eNOS у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Полученные результаты свидетельствовали, что взаимосвязь между полиморфным вариантом G894T гена eNOS и развитием дисфункции сосудистого эндотелия у больных ПНЯ отсутствует.

Таблица 12

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G894T гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		GG	GT	TT	G	T
Группа контроля	n	4	6	0	14	6
	$P_i \pm m_p$	$0,4 \pm 0,15$	$0,6 \pm 0,15$	0	$0,7 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$
Пациентки с ПНЯ	n	5	4	1	14	6
	$P_i \pm m_p$	$0,5 \pm 0,16$	$0,4 \pm 0,15$	$0,1 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$
F		0,9 $p > 0,05$	0,02 $p > 0,05$	*	0,12 $p > 0,05$	0,12 $p > 0,05$

Примечание: n – численность генотипов и аллелей, P_i – частота генотипа (аллеля), m_p – ошибка, F – критерий Фишера, p – статистическая значимость различий между группами, * - объем полученной частоты в данном случае для расчетов недостаточен

При типировании полиморфизма T-786C гена eNOS выявлены аллели Т и С и генотипы ТТ, ТС, СС. У женщин с сохраненной функцией яичников аллельные формы Т и С были представлены частотой $0,55 \pm 0,11$ и $0,45 \pm 0,11$ соответственно. В группе больных ПНЯ аллели Т и С встречались с одинаковой частотой $0,5 \pm 0,11$. На рисунке 30 представлена встречаемость аллельных форм Т и С полиморфного варианта T-786C гена eNOS у пациенток с ПНЯ и у женщин группы контроля.

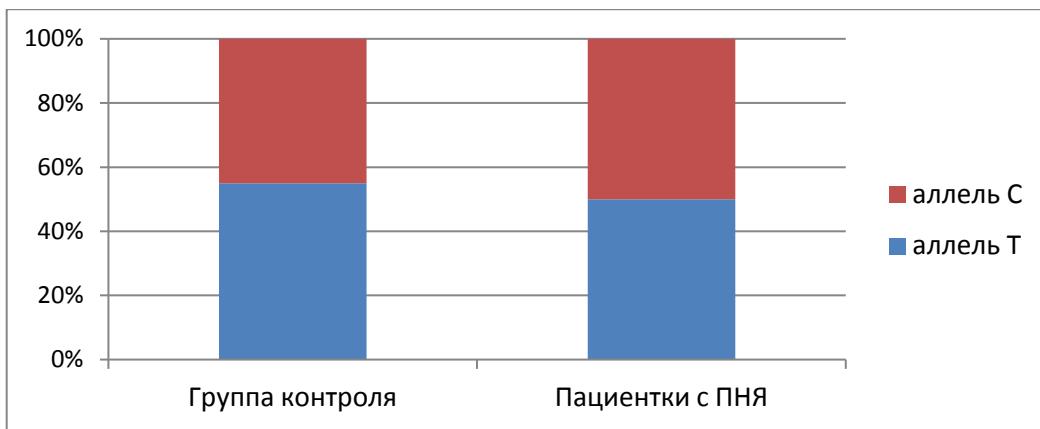


Рис. 30. Встречаемость аллелей Т и С полиморфизма Т-786С гена eNOS у женщин исследуемых групп

У больных ПНЯ гетерозиготный генотип ТС и гомозиготный генотип СС, ассоциированные со сниженной продукцией NO, встречались с частотой $0,6 \pm 0,15$ и $0,2 \pm 0,12$ соответственно. Гомозиготный генотип ТТ, не связанный с риском развития ЭД, был представлен частотой $0,2 \pm 0,12$. У женщин с сохраненной функцией яичников наибольшей частотой встречаемости обладал гетерозиготный генотип ТС ($0,7 \pm 0,14$). Гомозиготные генотипы ТТ и СС встречались с частотой $0,2 \pm 0,12$ и $0,1 \pm 0,09$ соответственно. На рисунке 31 представлена встречаемость генотипов ТТ, ТС и СС полиморфизма Т-786С у пациенток с ПНЯ и у женщин группы контроля.

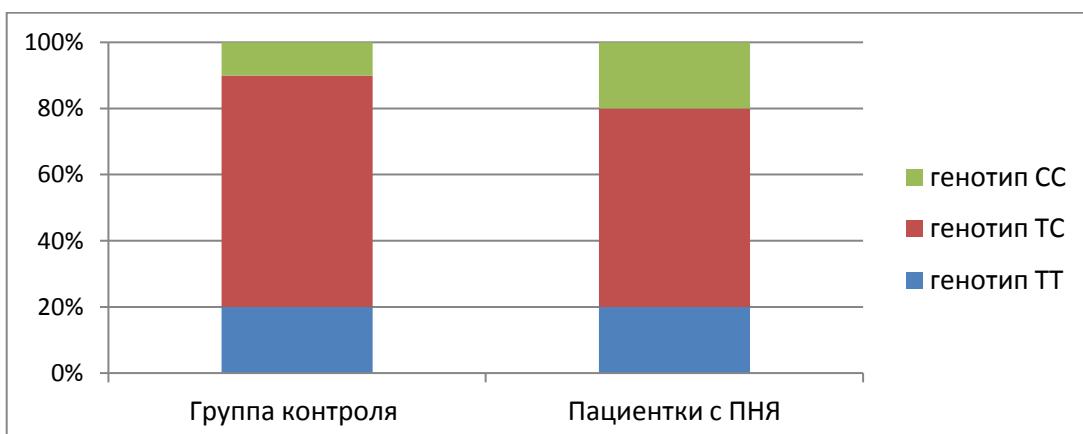


Рис. 31. Встречаемость генотипов ТТ, ТС и СС полиморфизма Т-786С гена eNOS у женщин исследуемых групп

Сравнительный анализ (табл. 13) частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-786C гена eNOS у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$). Согласно представленным данным, взаимосвязи между полиморфным вариантом T-786C гена eNOS и нарушением функциональной активности эндотелия у больных ПНЯ нет.

Таблица 13

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта T-786C гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		TT	TC	CC	T	C
Группа контроля	n	2	7	1	11	9
	$P_i \pm m_p$	$0,2 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,14$	$0,1 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,11$
Пациентки с ПНЯ	n	2	6	2	10	10
	$P_i \pm m_p$	$0,2 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,15$	$0,2 \pm 0,12$	$0,5 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,11$
F		0,63 $p>0,05$	0,11 $p>0,05$	*	0,02 $p>0,05$	0,4 $p>0,05$

Примечание: n – численность генотипов и аллелей, P_i – частота генотипа (аллеля), m_p – ошибка, F – критерий Фишера, p – статистическая значимость различий между группами, * - объем полученной частоты в данном случае для расчетов недостаточен

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, взаимосвязи между полиморфизмами G894T и T-786C гена eNOS и дисфункцией сосудистого эндотелия при ПНЯ не установлено. Из этого следует, что нарушение функциональной активности эндотелия у женщин с ПНЯ не связано с генетическими факторами (полиморфными вариантами G894T и T-786C гена eNOS), а обусловлено снижением синтеза эстрогенов и уменьшением их протективного действия на ССС.

Однако наличие у больных ПНЯ гомозиготных генотипов TT и CC полиморфных вариантов G894T и T-786C соответственно, ассоциированных со

сниженной активностью фермента eNOS, является дополнительным фактором риска развития ЭД.

3.5. Определение гормонального статуса, функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов у обследуемых больных через 6 месяцев лечения

Всем пациенткам с ПНЯ назначалась циклическая заместительная терапия препаратами половых гормонов. У обследуемых больных отсутствовали противопоказания к ее проведению. Часть пациенток с ПНЯ ежедневно получали эстрадиол в таблетированной форме 2 мг/сут (n=13), либо в виде трансдермального пластиря 50 мкг/сут (n=1) или геля 0,1% – 1 г/сут (n=30) в комбинации с циклическим приемом (с 14-го по 28-й день) препаратов гестагенового ряда: микронизированный прогестерон 200 мг или дидрогестерон 10 мг, так как у всех больных матка была интактна. Остальные женщины с ПНЯ (n=23) получали комбинированный эстроген-гестагенный препарат: в течение первых 14 дней принимались таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – таблетки, содержащие комбинацию 2 мг эстрадиола + 10 мг дидрогестерона. Пациенткам с ПНЯ также давались рекомендации по изменению образа жизни, что включало в себя устранение психоэмоциональных расстройств, отказ от курения, регулярную физическую активность и правильное питание.

Пациентки с ПНЯ, прекратившие гормонотерапию, указывали на следующие причины отмены:

- аллергические кожные реакции (n=3);
- гормONOфobia (n=2);
- снижение приверженности к лечению (n=2);
- кровотечение из половых путей неясного генеза (n=1).

Женщины, прекратившие прием препаратов ЗГТ, в дальнейшем участие в исследовании не принимали.

Спустя 3 мес от начала проводимой терапии мы связывались с обследуемыми больными. Определяя распространенность жалоб, оценивали эффективность лечения. Было выявлено, что у пациенток с ПНЯ, которые продолжили терапию ($n=59$), улучшилось самочувствие. Все женщины сообщили о восстановлении менструального цикла и об исчезновении «приливов» жара. Сухость во влагалище отмечали 13,6% (8/59) пациенток, получающих ЗГТ, вместо 20,9% (14/67) больных до начала лечения. Жалоб на нарушение сна испытуемые не предъявляли. Головные боли спустя 3 мес ЗГТ отмечали 8,5% (5/59) пациенток вместо 17,9% (12/67). Число больных ПНЯ с жалобами на дискомфорт в области сердца на фоне проводимой гормонотерапии сократилось с 16,4% (11/67) до 10,2% (6/59). На рисунке 32 представлена распространенность основных жалоб пациенток с ПНЯ до и спустя 3 мес гормонотерапии.

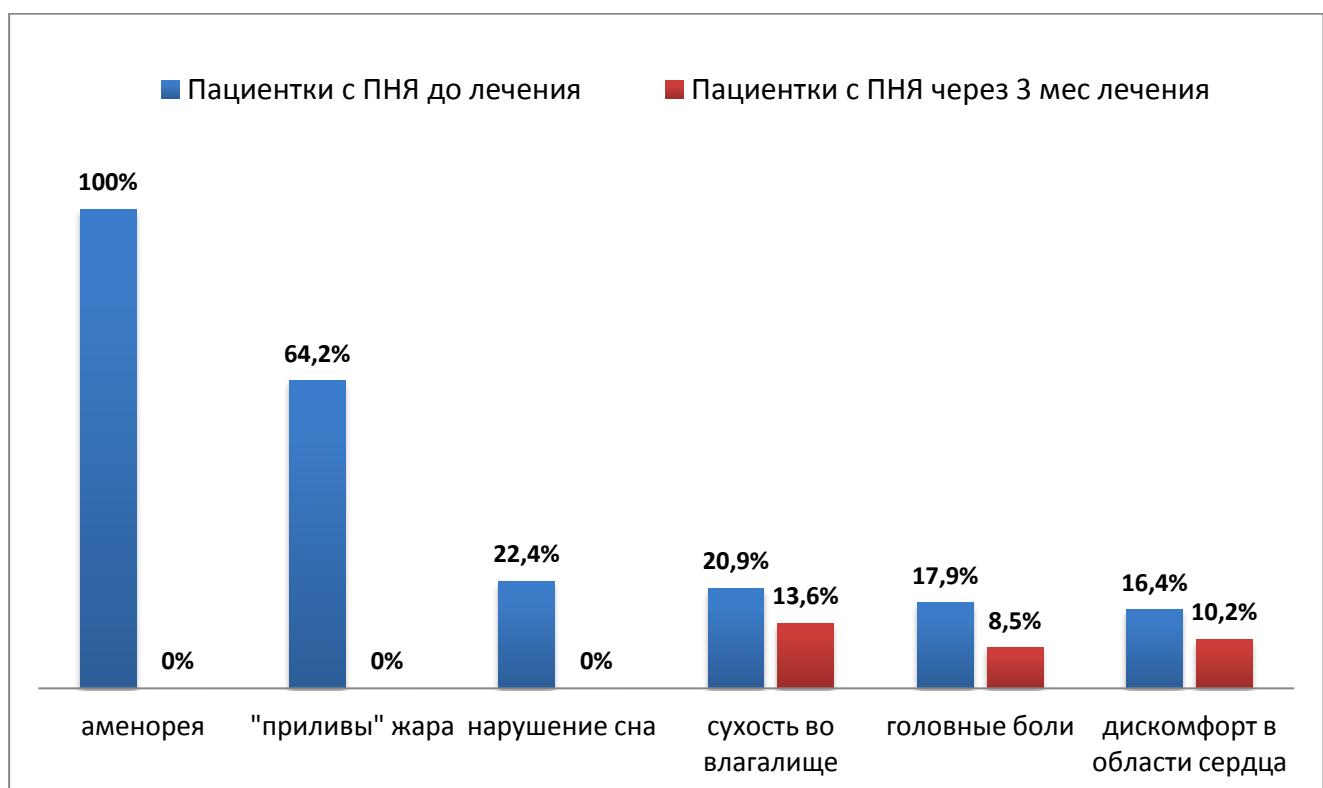


Рис. 32. Распространенность основных жалоб у пациенток с ПНЯ до и через 3 мес лечения

Число больных ПНЯ, предъявляющих жалобы на психоэмоциональные расстройства, недостоверно снизилось с $35,8 \pm 5,9$ до $23,7 \pm 5,5\%$, $p > 0,025$. При сравнительном анализе доли женщин, имеющих психоэмоциональные расстройства, между группой пациенток с ПНЯ, получающих лечение, и группой контроля статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,025$). Уменьшение доли больных ПНЯ, имеющих психоэмоциональные расстройства, связано как с проводимой ЗГТ, так и с нефармакологическими методами воздействия (проведение бесед, физическая активность). Этот положительный результат лечения, на наш взгляд, будет иметь благоприятный эффект в отношении восстановления нарушенной функции эндотелия у обследуемых пациенток. На рисунке 33 представлена распространенность психоэмоциональных расстройств у пациенток с ПНЯ до и после терапии в сравнении с женщинами группы контроля.

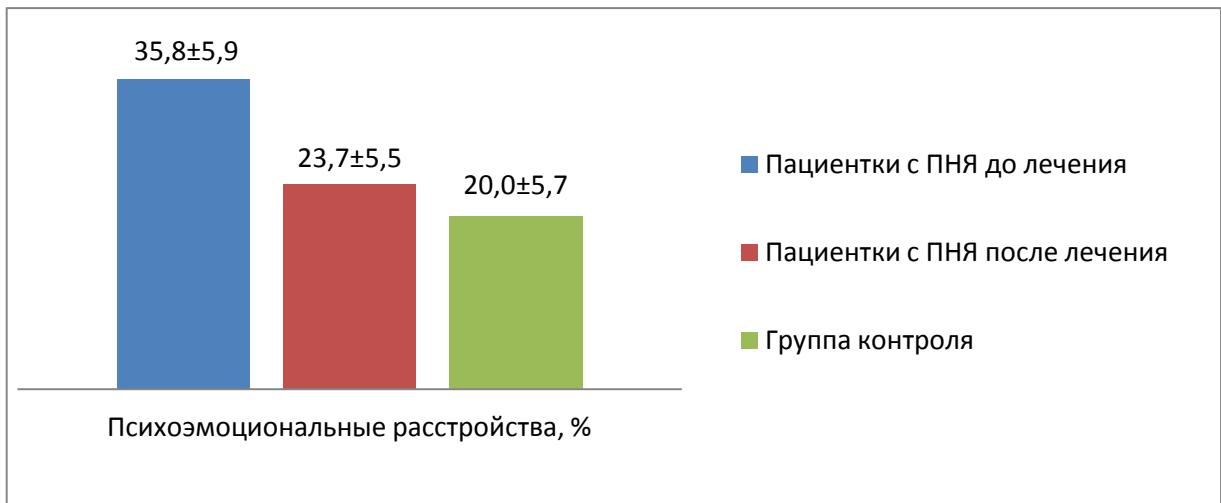


Рис. 33. Распространенность психоэмоциональных расстройств у женщин исследуемых групп

Через 6 мес от начала лечения мы оценили гормональный статус, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у 38 пациенток с ПНЯ. Гормональное обследование больных проводили на 2–4-й день менструального цикла, на следующий день – определяли структурно-функциональное состояние сосудистой стенки.

У пациенток с ПНЯ спустя 6 мес приема ЗГТ было выявлено значительное снижение сывороточных концентраций гонадотропных гормонов: показатели ФСГ достоверно снизились с $80,1 \pm 2,7$ до $41,5 \pm 2,8$ мМЕ/мл ($p < 0,001$), показатели ЛГ – с $49,7 \pm 2,1$ до $32,6 \pm 2,5$ мМЕ/мл ($p < 0,001$). Таким образом, на фоне проводимой терапии произошло снижение уровней ФСГ в 1,9 раза, уровней ЛГ – в 1,5 раза. При сравнительном анализе (табл. 14) средних показателей ФСГ и ЛГ у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников было выявлено, что различия между группами остаются статистически значимыми ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствовали о необходимости продолжения гормонотерапии. На рисунке 34 представлены средние уровни ФСГ и ЛГ больных ПНЯ в динамике лечения в сравнении с показателями женщин группы контроля.

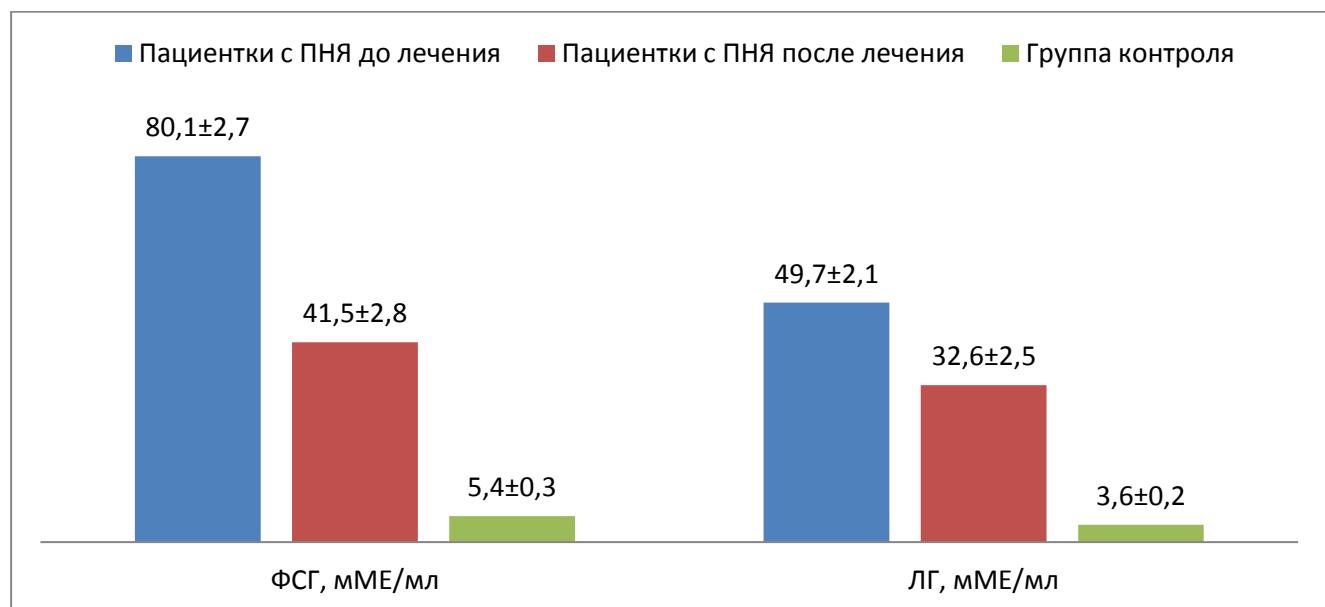


Рис. 34. Средние уровни ФСГ и ЛГ у женщин исследуемых групп

Таблица 14**Сравнение клинических показателей у больных ПНЯ до и после лечения и у женщин группы контроля**

Показатель	Пациентки с ПНЯ до лечения (n=67)	Пациентки с ПНЯ после лечения (n=38)	Группа контроля (n=50)	р	
				Пациентки с ПНЯ до лечения vs. пациентки с ПНЯ после лечения	Пациентки с ПНЯ после лечения vs. группа контроля
ФСГ, мМЕ/мл	80,1±2,7	41,5±2,8	5,4±0,3	<0,001*	<0,001*
ЛГ, мМЕ/мл	49,7±2,1	32,6±2,5	3,6±0,2	<0,001*	<0,001*
Эстрадиол, пг/мл	28,3±2,9	39,4±3,8	41,7±3,9	0,029**	0,679**
Систолическое АД, мм рт. ст.	119,3±0,9	118,2±1,1	117,0±1,1	0,492**	0,499**
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,4±0,8	75,0±0,8	75,3±1,0	0,292**	0,854**
Индекс окклюзии по амплитуде	1,64±0,05	2,03±0,09	2,34±0,07	<0,001*	<0,01*
Сдвиг фаз между каналами, мс	7,7±0,3	9,8±0,5	11,5±0,4	<0,001*	<0,01*
Alp75, %	-11,4±2,2	-12,2±2,7	-12,6±2,5	0,818**	0,916**
SI, м/с	7,2±0,1	6,8±0,2	6,9±0,1	0,045**	0,691**
Spa, мм рт. ст.	117,6±1,0	115,9±1,1	114,8±1,0	0,276**	0,511**
RI, %	33,6±1,0	28,3±1,0	25,7±0,8	0,001*	0,042**

Примечание: р – статистическая значимость различий между группами; * – p<0,025; ** – p>0,025

Средний уровень эстрадиола в периферической крови пациенток с ПНЯ до лечения составил $28,3 \pm 2,9$ пг/мл и на фоне ЗГТ увеличился, хотя и статистически незначимо ($p=0,029$), до $39,4 \pm 3,8$ пг/мл. Таким образом, спустя 6 мес гормонотерапии сывороточные концентрации эстрадиола выросли в 1,4 раза. При сравнительном анализе (табл. 14) среднего показателя эстрадиола в группе пациенток с ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,679$). Полученные данные свидетельствовали о восстановлении пониженной гормональной функции яичников обследуемых больных. На рисунке 35 представлены средние уровни эстрадиола в крови больных ПНЯ до и после лечения в сравнении с показателями женщин группы контроля.

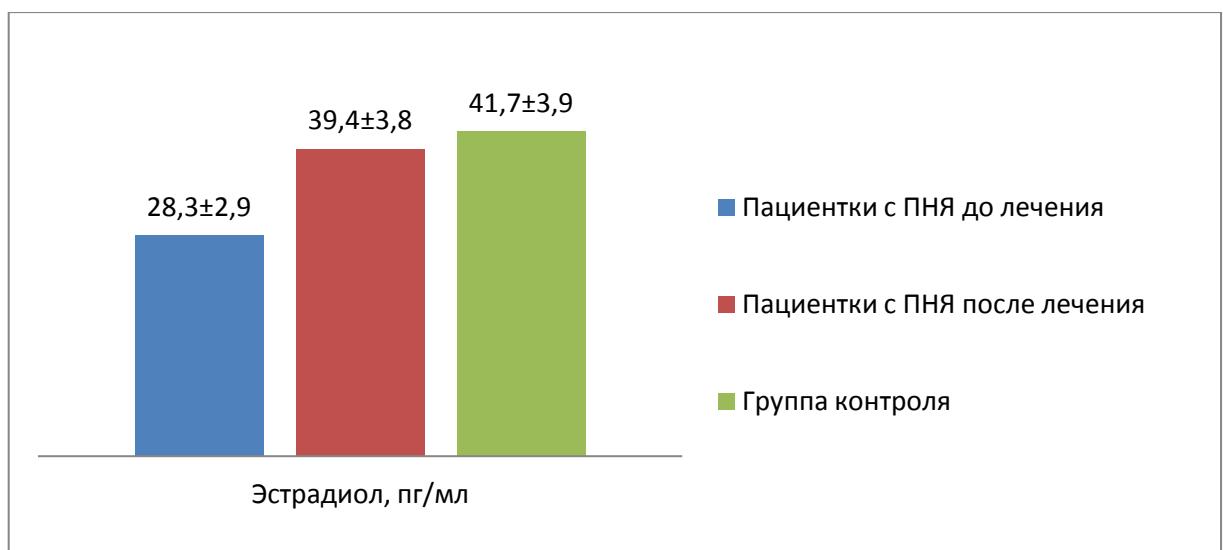


Рис. 35. Средние уровни эстрадиола у женщин исследуемых групп

Уровни АД у обследуемых больных спустя 6 мес ЗГТ, как и до лечения, находились в пределах нормы. Средний показатель систолического АД на фоне гормонотерапии недостоверно снизился с $119,3 \pm 0,9$ до $118,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p=0,492$), среднее значение диастолического АД – с $76,4 \pm 0,8$ до $75,0 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p=0,292$). Таким образом, согласно полученным результатам, показатели АД у пациенток с ПНЯ на фоне лечения, хотя и статистически незначимо, но снижались, что свидетельствовало о положительных эффектах ЗГТ и

модификации образа жизни в отношении ССС. При сравнительном анализе средних показателей систолического и диастолического АД в группе больных ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников достоверно значимых различий выявлено не было (табл. 14).

Проба с реактивной гиперемией

Индекс окклюзии по амплитуде, характеризующий эндотелиальную функцию в мелких артериях и артериолах, на фоне проводимого лечения у больных ПНЯ достоверно увеличился по сравнению с исходными показателями и достиг референсных значений (с $1,64\pm0,05$ до $2,03\pm0,09$, $p<0,001$). Таким образом, спустя 6 мес терапии средний показатель индекса окклюзии по амплитуде увеличился в 1,2 раза. При сравнительном анализе индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников было выявлено (табл. 14), что различия между группами остаются статистически значимыми ($p<0,01$). Полученные результаты подтверждали необходимость продолжить гормонотерапию. На рисунке 36 представлены средние значения индекса окклюзии по амплитуде больных ПНЯ в динамике лечения в сравнении с показателями женщин группы контроля.

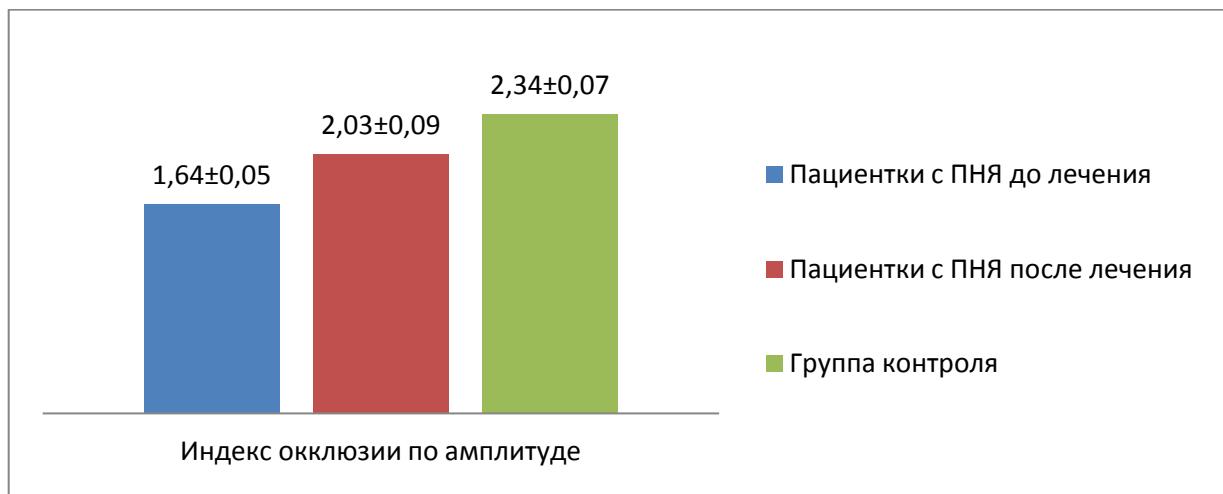


Рис. 36. Средний показатель индекса окклюзии по амплитуде у женщин исследуемых групп

Средний показатель сдвига фаз между каналами, отражающий состояние эндотелия в средних артериях мышечного типа, у больных ПНЯ на фоне лечения достоверно увеличился в сравнении с исходной величиной и приблизился к референсным значениям (с $7,7\pm0,3$ до $9,8\pm0,5$ мс соответственно, $p<0,001$). Таким образом, спустя 6 мес терапии показатель сдвига фаз между каналами увеличился в 1,3 раза. При сравнительном анализе среднего показателя сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников (табл. 14) было выявлено, что различия между группами остаются статистически значимыми ($p<0,01$). Полученные результаты подтверждали необходимость продолжить гормонотерапию. На рисунке 37 представлены средние значения показателя сдвига фаз между каналами у больных ПНЯ в динамике лечения в сравнении с женщинами группы контроля.

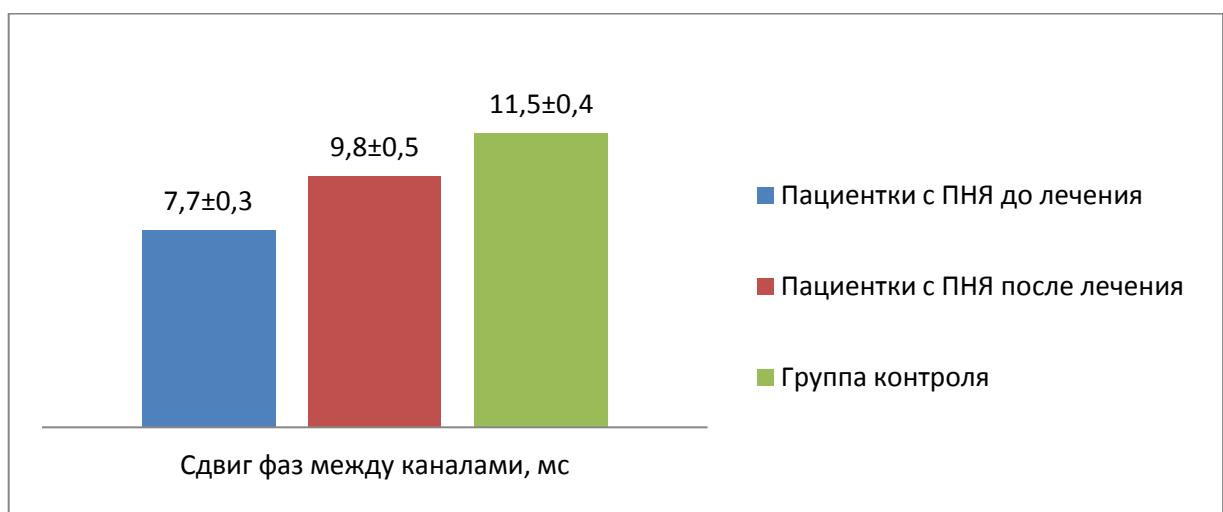


Рис. 37. Средний показатель сдвига фаз между каналами у женщин исследуемых групп

Таким образом, представленные данные подтверждают положительные эффекты ЗГТ как в отношении овариальной активности, так и в отношении эндотелиальной функции. Согласно результатам настоящего исследования, у больных ПНЯ, с относительно небольшой длительностью заболевания ($1,47\pm0,09$ года), на фоне гормонотерапии в течение 6 мес функциональная активность эндотелия восстанавливается. Следует учитывать и положительные эффекты от

модификации образа жизни (физическая активность, отказ от курения, правильное питание, устранение психоэмоциональных расстройств), что, на наш взгляд, потенцирует вазопротекторное действие ЗГТ.

Контурный анализ пульсовой волны объема

Автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема показал, что у большинства пациенток с ПНЯ (68,4% (26/38), как и до лечения, регистрировался тип «С» кривой пульсовой волны объема, свидетельствующий о сохраненной эластичности артериальной стенки. Патологические пульсовые волны объема типа «В» и «А» регистрировались в 26,3% (10/38) и 5,3% (2/38) случаев соответственно. При этом до лечения патологические пульсовые волны типа «В» и «А» суммарно встречались у 34,4% пациенток с ПНЯ, тогда как спустя 6 мес лечения – у 31,6% больных (рис. 38, рис. 39). Это обусловлено восполнением дефицита половых стероидов, а также устраниением факторов кардиометаболического риска. При сравнительном анализе у женщин исследуемых групп (пациентки с ПНЯ до и после лечения, женщины группы контроля) статистически значимых различий в распределении кривых пульсовых волн отмечено не было ($p>0,025$).

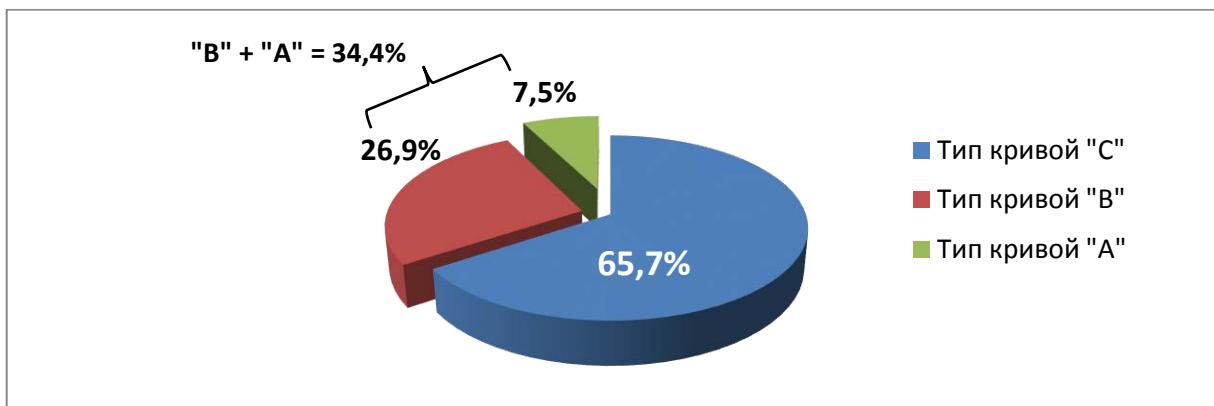


Рис. 38. Распределение кривых пульсовых волн у больных ПНЯ до лечения

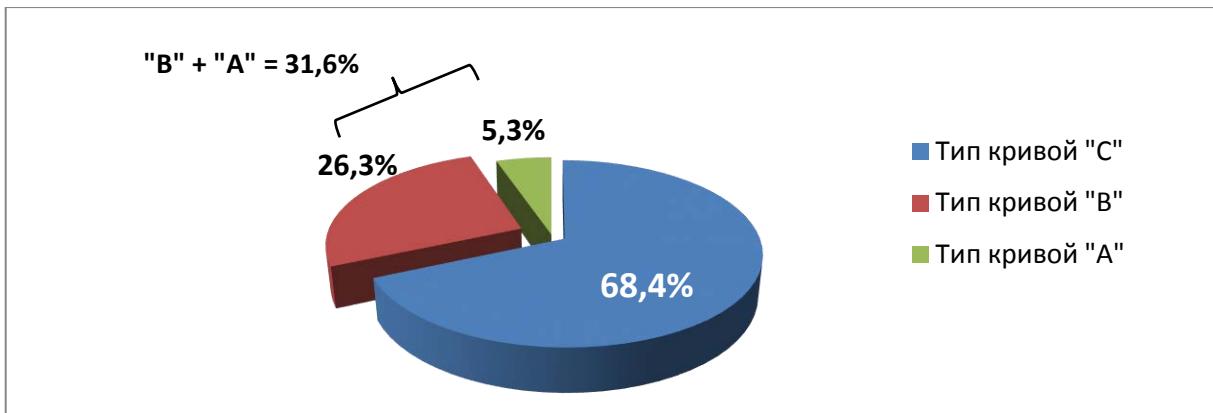


Рис. 39. Распределение кривых пульсовых волн у больных ПНЯ после лечения

Показатели жесткости сосудистой стенки (Alp75 , SI и Spa) у обследуемых больных до лечения находились в пределах нормы. Индекс Alp75 на фоне ЗГТ и модификации образа жизни статистически незначимо снизился по сравнению с исходными показателями (минус $11,4 \pm 2,2$ и минус $12,2 \pm 2,7\%$ – до и после лечения соответственно, $p=0,818$). Сравнительный анализ индекса Alp75 у больных ПНЯ после лечения и у женщин с сохраненной функцией яичников показал, что различия между группами статистически незначимы (табл. 14). Индекс SI , характеризующий жесткость сосудистой стенки, на фоне проводимого лечения статистически незначимо снизился по сравнению с исходными показателями ($7,2 \pm 0,1$ и $6,8 \pm 0,2$ м/с – до и после лечения соответственно, $p=0,045$). При сравнительном анализе среднего значения индекса SI в группе больных ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было (табл. 14). Показатель эластичности Spa , который отражает уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах, у пациенток с ПНЯ на фоне проводимого лечения статистически незначимо снизился с $117,6 \pm 1,0$ до $115,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p=0,276$) и был ниже показателя АД в плечевой артерии (табл. 14). Сравнительный анализ среднего значения Spa в группе больных ПНЯ после лечения и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не выявил (табл. 14). Согласно полученным результатам, у пациенток с ПНЯ, у которых

исходно эластичность сосудов была сохранена, на фоне ЗГТ показатели жесткости статистически значимо не изменялись.

Методом контурного анализа пульсовой волны объема было выявлено, что у больных ПНЯ на фоне ЗГТ показатель RI, характеризующий тонус мелких артерий мышечного типа, достоверно снизился и достиг референсных значений ($33,6 \pm 1,0$ и $28,3 \pm 1,0\%$ – до и после лечения соответственно, $p=0,001$). При этом показатель RI снизился в 1,2 раза. Сравнительный анализ среднего показателя RI в группе больных ПНЯ после лечения и в группе контроля (табл. 14) статистически значимых различий не выявил ($p=0,042$). Следовательно, восполнение дефицита половых стероидов у пациенток с ПНЯ обусловило нормализацию тонуса сосудистой стенки. На рис. 40 представлен средний показатель RI у больных ПНЯ в динамике лечения и у женщин группы контроля.

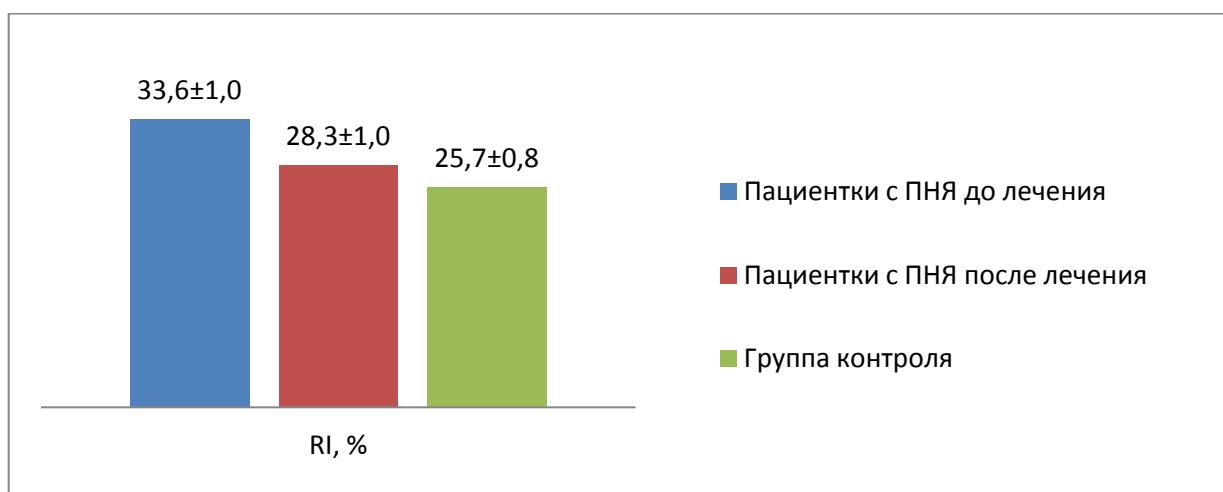


Рис. 40. Средний показатель RI у женщин исследуемых групп

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что прекращение функциональной активности яичников в возрасте до 40 лет сопряжено с риском развития ССЗ. Нами было установлено, что у пациенток с ПНЯ, еще до появления клинических симптомов кардиоваскулярной патологии, имеются изменения со стороны сосудистой стенки – нарушена функциональная активность эндотелия, повышен тонус мелких артерий мышечного типа, что может обуславливать

развитие атеросклероза и артериальной гипертензии у данного контингента больных в более молодом возрасте в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников. Мы также выявили, что на фоне приема ЗГТ в сочетании с модификацией образа жизни у пациенток с ПНЯ восстанавливается нарушенная функция эндотелия и нормализуется тонус мелких артерий мышечного типа. Полученные результаты указывают на наличие тесной взаимосвязи между кровеносной и репродуктивной системами женского организма.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ССЗ, обусловленные атеросклерозом, остаются главной причиной смертности населения в мире [58, 68, 148]. При этом в Российской Федерации отмечаются более высокие показатели смертности от сердечно-сосудистой патологии, чем в развитых странах Европы и США [148]. Установлено, что существующая терапия ССЗ (медикаментозная, эндоваскулярная, хирургическая) не приводит к полному излечению. И только профилактика ССЗ, как показывает опыт зарубежных стран, является приоритетным направлением медицинской помощи [31, 86].

Снижение частоты новых случаев ССЗ, осложнений и смертей от них имеет самое непосредственное отношение к работе врача акушера-гинеколога. Как известно, у женщин в пременопаузе риск развития ССЗ невысокий, значительно ниже, чем у сопоставимых по возрасту мужчин. После менопаузы, физиологический период наступления которой находится в пределах 45-55 лет, риск развития ССЗ у женщин резко возрастает [62, 102, 120, 147]. Прекращение функциональной активности яичников в возрасте до 40 лет, наблюдаемое при ПНЯ, сопряжено с еще большим риском развития ССЗ, что подтверждено многочисленными эпидемиологическими исследованиями [100, 112, 115, 126, 164]. Более того, у таких пациенток отмечается повышенный риск преждевременной смерти, обусловленный в основном кардиоваскулярной патологией [101, 110].

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Так обозначают непрерывное развитие ССЗ от исходных факторов риска до формирования хронической сердечной недостаточности и смерти пациента [49, 127]. В этом континууме ЭД является начальным, но потенциально обратимым этапом сосудистого ремоделирования [2, 127]. Становится очевидным, что в борьбе с заболеваниями ССС и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг функциональной активности эндотелия. Выявление признаков ЭД у

пациенток с ПНЯ представляет собой эффективную профилактическую стратегию в отношении развития заболеваний ССС. Кроме того, у акушеров-гинекологов имеется и мощный инструмент профилактики – доказательная база гормональной защиты от сосудистых катастроф [56].

Все вышеизложенное и определило цель настоящей работы: оптимизировать тактику ведения женщин с преждевременной недостаточностью яичников путем оценки эндотелиальной функции для осуществления профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Для решения цели на I этапе было обследовано 117 женщин в возрасте от 22 до 40 лет. Основную группу исследования составили 67 пациенток с классическим вариантом ПНЯ (средний возраст – $34,96 \pm 0,58$ года), контрольная группа была сформирована из 50 сопоставимых по возрасту практически здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. На II этапе было обследовано 38 женщин из основной группы спустя 6 мес лечения.

Во время опроса женщин из основной группы было установлено, что средняя продолжительность ПНЯ колебалась от 5 мес до 4 лет и в среднем составила $1,47 \pm 0,09$ года. В исследовании S.N. Kalantaridou и соавт. (2004), которые первыми обнаружили значительную дисфункцию сосудистого эндотелия у женщин с ПНЯ, длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 5 лет и в среднем составила $1,81 \pm 1,56$ года [101].

Функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у женщин исследуемых групп – основной и контрольной – мы определяли с помощью метода фотоплетизмографии.

Перед исследованием проводили измерение АД. В группе пациенток с ПНЯ средние значения систолического и диастолического АД находились в пределах нормы ($119,3 \pm 0,9$ и $76,4 \pm 0,8$ мм рт. ст. соответственно). При сравнительном анализе уровней систолического и диастолического АД в группе обследуемых больных и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Представленные данные согласуются с результатами исследования S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) [101].

После измерения АД проводилась проба с реактивной гиперемией, оценивались показатели, характеризующие эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа.

Индекс окклюзии по амплитуде, отражающий состояние эндотелия в мелких артериях и артериолах, у пациенток с ПНЯ был ниже нормы и достоверно ниже значения индекса женщин с сохраненной функцией яичников ($1,64\pm0,05$ и $2,34\pm0,07$ соответственно, $p<0,05$). Показатель сдвига фаз между каналами, характеризующий состояние эндотелия в средних артериях мышечного типа, в группе больных ПНЯ был ниже нормы и достоверно ниже показателя женщин группы контроля ($7,7\pm0,3$ и $11,5\pm0,4$ мс соответственно, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с ПНЯ нарушена функциональная активность эндотелия сосудов.

Дисфункция сосудистого эндотелия у женщин с ПНЯ сформировалась на фоне гипоэстрогенеза. Так, оценка гормонального статуса выявила у обследуемых больных достоверно более низкие средние концентрации эстрадиола в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников ($28,3\pm2,9$ и $41,7\pm3,9$ пг/мл соответственно, $p<0,05$). Кроме того, нами была обнаружена значимая корреляционная связь показателей функциональной активности эндотелия сосудов и уровня эстрадиола в крови пациенток с ПНЯ. У обследуемых больных выявлена значительная прямая линейная зависимость между индексом окклюзии по амплитуде и сывороточной концентрацией эстрадиола ($r=0,58$, $p<0,05$), а также значительная прямая линейная зависимость между показателем сдвига фаз между каналами и уровнем эстрадиола в крови ($r=0,51$, $p<0,05$).

Полученные результаты исследования согласуются с данными S.N. Kalantaridou и соавт. (2004); H.Yorgun и соавт. (2013); А.А. Поздняковой и соавт. (2016) [35, 101, 168].

После изучения функциональной активности эндотелия проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема, оценивались показатели, характеризующие жесткость и тонус сосудистой стенки.

У большинства пациенток с ПНЯ (65,7%) регистрировались пульсовые волны типа «С», отражающие нормальную эластичность сосудистой стенки. Важно отметить, что у обследуемых больных, как и у женщин группы контроля, отмечались и патологические пульсовые волны типа «В» и «А», свидетельствующие о повышении жесткости артериальной стенки. Полученные результаты исследования не противоречат данным литературы, согласно которым атеросклеротическое поражение сосудистой стенки может выявляться и у лиц молодого возраста без кардиоваскулярной патологии [65].

Показатели жесткости сосудистой стенки (Alp75, SI и Spa) у обследуемых больных находились в пределах нормы. Сравнительный анализ изучаемых параметров в группе пациенток с ПНЯ и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$). Согласно полученным результатам, у больных ПНЯ с длительностью заболевания $1,47\pm0,09$ года и без сопутствующей кардиоваскулярной патологии эластичность артериальной стенки сохранена.

Представленные данные согласуются с результатами исследования А.А. Поздняковой и соавт. (2016), которые у пациенток с ПНЯ оценивали эластичность сосудистой стенки путем измерения толщины комплекса интима медиа (ТИМ) общих сонных артерий ультразвуковым методом. При сравнительном анализе среднего показателя ТИМ у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий выявлено не было [35].

Еще один исследуемый нами параметр – индекс отражения (RI) – характеризует тонус мелких артерий мышечного типа. В группе обследуемых больных среднее значение индекса RI превышало нормативную величину и было достоверно выше среднего показателя RI женщин группы контроля ($33,6\pm1,0$ и $25,7\pm0,8\%$ соответственно, $p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о повышении сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа у пациенток с ПНЯ, что может обуславливать формирование артериальной гипертензии у данного контингента больных в более молодом возрасте в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников. Полученные результаты

исследования согласуются с данными N.M. Daan и соавт. (2016), которые показали, что у пациенток с ПНЯ отмечается тенденция к росту АД [74].

Мы определили корреляционную связь между показателем RI и уровнем эстрадиола в крови у обследуемых больных и выявили среднюю обратную линейную зависимость ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Затем мы определили корреляционную связь между показателем RI и индексом окклюзии по амплитуде. Оба индекса – RI и индекс окклюзии по амплитуде – характеризуют состояние сосудистой стенки (тонус и функциональная активность эндотелия) мелких артерий мышечного типа, то есть одного и того же участка артерии. Нами было выявлено, что между изучаемыми параметрами – RI и индексом окклюзии по амплитуде – существует заметная обратная корреляционная зависимость ($r = -0,62$, $p < 0,05$). Таким образом, повышение тонуса мелких артерий мышечного типа у обследуемых больных произошло на фоне ЭД. Из этого следует, что нарушение функционального состояния эндотелия сопряжено с риском развития артериальной гипертензии.

Полученные результаты подтверждают данные исследования R. Rossi и соавт. (2004), согласно которым ЭД обусловливает формирование артериальной гипертензии независимо от возраста и исходных показателей АД [147].

Итак, учитывая все вышесказанное, у пациенток с ПНЯ на фоне гипоэстрогении формируется ЭД – начальный этап развития артерио- и атеросклероза. Кроме того, нарушение функциональной активности эндотелия у данного контингента больных ассоциировано с риском развития артериальной гипертензии.

Результаты настоящего исследования показали, что прекращение функциональной активности яичников в возрасте до 40 лет сопряжено с риском ССЗ. Важно отметить, что существует и обратная взаимосвязь. Имеются данные о более раннем наступлении менопаузы у женщин, страдающих ИБС и перенесших инфаркт миокарда [21]. Считается также возможным более раннее наступление менопаузы у женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, что, по мнению ученых, опосредовано через влияние на интраовариальный кровоток [117]. В

настоящем исследовании больные ПНЯ с высоким сердечно-сосудистым риском и/или с сопутствующей кардиоваскулярной патологией из участия были исключены. Однако все представленные выше данные – литературные и проведенного исследования – указывают на наличие тесной взаимосвязи между кровеносной и репродуктивной системами женского организма.

Исследование функциональной активности эндотелия сосудов у больных ПНЯ представляется перспективным в прогностическом плане, что открывает широкие возможности для профилактики, ранней (до развития клинических проявлений) диагностики и коррекции атеросклероза.

Но нельзя не сказать и о существующих противоречиях. Данные исследований показывают, что определение функционального состояния эндотелия, как и оценка традиционных факторов риска ССЗ, имеет большую прогностическую ценность в отношении формирования кардиоваскулярной патологии [84, 118, 121]. Однако в последнем руководстве для оценки риска развития заболеваний ССС нет рекомендаций по определению эндотелиальной функции [68, 118]. Это связано с тем, что до настоящего времени отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ЭД, включая диагностические критерии, не разработана стандартизация проведения исследований [118].

В данной работе мы впервые оценивали функцию эндотелия у пациенток с ПНЯ с помощью метода фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01»), который является неинвазивным, технически удобным и легко воспроизводимым способом определения функционального состояния эндотелия, что подтверждено результатами исследования О.М. Драпкиной и соавт. (2010); Е.П. Старых (2015) [17, 42].

Отдельного внимания заслуживает исследовательская работа О.А. Евстигнеевой и соавт. (2017), целью которой было изучить влияние МГТ на выраженность факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с синдромом Шерешевского-Тернера. В данной работе функцию эндотелия у испытуемых (средний возраст – $25,1 \pm 6,5$ года) оценивали методом

фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01»). В этой связи важно уточнить, что синдром Шерешевского-Тернера – это хромосомное заболевание, которое является следствием полной или частичной моносомии по X-хромосоме, что приводит к развитию характерного фенотипа и сопутствующих патологий. При синдроме Шерешевского-Тернера атеросклероз формируется уже в детском возрасте [18, 19].

По современным представлениям под «преждевременной недостаточностью яичников» понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл [1]. Так вот, в нашей работе у всех испытуемых до дебюта заболевания отмечался регулярный ритм менструаций, а пациентки с первичной гипергонадотропной аменореей, как и больные с синдромом Шерешевского-Тернера, участия в исследовании не принимали.

У пациенток с ПНЯ была изучена также роль генетических дефектов в развитии дисфункции сосудистого эндотелия.

Полиморфизмы G894T и T-786C гена eNOS при определенных сочетаниях аллелей обуславливают уменьшение концентрации NO в плазме крови, что имеет существенное функциональное значение [81]. Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов G894T и T-786C гена eNOS у пациенток с ПНЯ и у женщин с регулярным ритмом менструаций достоверно значимых различий не выявил, что не противоречит результатам исследования H. Rah и соавт. (2013) [142]. При типировании полиморфизма G894T было выявлено, что в группе больных ПНЯ наиболее часто определялся гомозиготный генотип GG ($0,5 \pm 0,16$), который не влияет на активность фермента eNOS. Тогда как генотипы GT и TT того же полиморфного варианта, ассоциированные со сниженными плазменными концентрациями NO, встречались с частотой $0,4 \pm 0,15$ и $0,1 \pm 0,09$ соответственно. При типировании полиморфизма T-786C у больных ПНЯ наиболее часто встречался гетерозиготный генотип TC ($0,6 \pm 0,15$), связанный с низким уровнем экспрессии гена eNOS и со сниженными сывороточными концентрациями NO. «Патологический» гомозиготный генотип CC у пациенток с

ПНЯ был представлен частотой $0,2\pm0,12$. Таким образом, несмотря на наименьшую частоту представленности гомозиготных генотипов ТТ и СС полиморфных вариантов G894T и T-786C соответственно, их наличие у больных ПНЯ можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска развития ЭД. Дальнейшее исследование генетических факторов важно для понимания механизмов, лежащих в основе развития дисфункции эндотелия у женщин с дефицитом эстрогенов.

С целью лечения больные ПНЯ принимали ЗГТ в циклическом режиме. В отношении пациенток с ПНЯ целесообразно употреблять «заместительная гормональная терапия» вместо «менопаузальная гормональная терапия», так как термин ЗГТ используется при гипофункции или «выключении» любой железы внутренней секреции, МГТ указывает на коррекцию проблем особой возрастной группы [23, 41]. Обследуемые больные получали пероральные или трансдермальные лекарственные формы эстрогенов в комбинации с циклическим приемом препаратов гестагенового ряда, либо комбинированную терапию двухфазными препаратами. Важно отметить, что женщины основной группы первично обращались в различные медицинские учреждения города Смоленска, с которыми мы вели сотрудничество. Согласно договоренностям, терапию больным ПНЯ назначали их лечащие врачи-гинекологи. В этой связи, пациентки основной группы принимали различные препараты ЗГТ.

Комбинированные эстроген/прогестагенные контрацептивы могут применяться у больных ПНЯ непрерывно вплоть до ожидаемого времени наступления менопаузы, однако данные относительно влияния на кости и кардиоваскулярные заболевания отсутствуют [1, 11, 73, 117].

Кроме гормонотерапии, женщины с ПНЯ получали рекомендации по изменению образа жизни, что включало в себя устранение психоэмоциональных расстройств, нормализацию массы тела, отказ от курения, физическую активность и правильное питание.

Уже через 3 мес гормонотерапии число больных ПНЯ, предъявляющих жалобы на психоэмоциональные расстройства, снизилось с $35,8\pm5,9$ до $23,7\pm5,5\%$,

($p>0,025$), что может иметь положительный эффект в отношении эндотелиальной функции. Уменьшение числа пациенток с психоэмоциональными расстройствами обусловлено приемом ЗГТ и восполнением дефицита половых стероидов, а также связано с нефармакологическими методами воздействия (проведение бесед, физическая активность).

Спустя 6 месяцев ЗГТ мы оценили гормональный статус, функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у 38 пациенток с ПНЯ. Восполнение дефицита половых стероидов у больных ПНЯ способствовало снижению уровней гонадотропных гормонов и увеличению концентраций эстрадиола в сыворотке крови. Так, средние показатели ФСГ и ЛГ достоверно снизились с $80,1\pm2,7$ до $41,5\pm2,8$ мМЕ/мл и с $49,7\pm2,1$ до $32,6\pm2,5$ мМЕ/мл соответственно, $p<0,001$. Сывороточные концентрации эстрадиола у пациенток с ПНЯ на фоне ЗГТ недостоверно увеличились с $28,3\pm2,9$ до $39,4\pm3,8$ пг/мл ($p=0,029$).

Уровни АД у больных ПНЯ, как и до лечения, находились в пределах нормы. Было выявлено статистически незначимое снижение уровней систолического (с $119,3\pm0,9$ до $118,2\pm1,1$ мм рт. ст., $p=0,492$) и диастолического (с $76,4\pm0,8$ до $75,0\pm0,8$ мм рт. ст., $p=0,292$) АД у обследуемых больных на фоне приема ЗГТ по сравнению с исходными показателями. Сравнительный анализ средних показателей систолического и диастолического АД в группе больных ПНЯ после гормонотерапии и в группе женщин с сохраненной функцией яичников достоверно значимых различий не выявил ($p>0,025$). Полученные результаты согласуются с данными S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) [101].

Индекс окклюзии по амплитуде у больных ПНЯ на фоне ЗГТ достоверно увеличился по сравнению с исходными показателями и достиг референсных значений ($1,64\pm0,05$ и $2,03\pm0,09$ – до и после лечения соответственно, $p<0,001$). Средний показатель сдвига фаз между каналами у больных ПНЯ на фоне гормонотерапии достоверно увеличился в сравнении с исходной величиной и практически достиг референсных значений (с $7,7\pm0,3$ до $9,8\pm0,5$ мс соответственно, $p<0,001$). Полученные результаты исследования согласуются с

данными S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) [101]. Однако при сравнительном анализе исследуемых маркеров ЭД нами было выявлено, что различия между группой больных ПНЯ, получающих ЗГТ, и группой здоровых женщин остаются статистически значимыми ($p<0,01$).

В настоящей работе пациентки с ПНЯ получали различные лекарственные формы эстрогенов и гестагенов, при этом на момент проведения исследования среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови обследуемых больных было равно $39,4\pm3,8$ пг/мл что, на наш взгляд, могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, мы изучали функциональную активность эндотелия спустя относительно непродолжительного периода времени (6 мес). В этом плане показательны результаты исследования S. Goldmeier и соавт. (2014), которые продемонстрировали, что пациентки с ПНЯ, получающие ЗГТ более 7 лет, имеют нормальное функциональное состояние эндотелия [91].

Методом контурного анализа пульсовой волны объема мы выявили, что у большинства пациенток с ПНЯ (68,4%), как и до гормонотерапии, регистрировался тип «С» кривой пульсовой волны объема. Показатели жесткости сосудистой стенки (Alp75, SI и Spa) у обследуемых больных на фоне приема ЗГТ в течение 6 мес существенно не изменились, как и до лечения находились в пределах нормы.

Методом контурного анализа мы также выявили, что у пациенток с ПНЯ на фоне ЗГТ показатель RI, характеризующий тонус мелких артерий, достоверно снизился и достиг референсных значений ($33,6\pm1,0$ и $28,3\pm1,0\%$ – до и после лечения соответственно, $p=0,001$). Сравнительный анализ среднего показателя RI в группе больных ПНЯ после гормонотерапии и в группе женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не выявил ($p=0,042$). Полученные результаты исследования свидетельствуют о нормализации сосудистого тонуса у пациенток с ПНЯ на фоне приема ЗГТ, что мы связываем с восстановлением функциональной активности эндотелиоцитов.

Таким образом, у больных ПНЯ с длительностью заболевания $1,47 \pm 0,09$ года на фоне своевременного приема ЗГТ восстанавливается функциональная активность эндотелия и нормализуется тонус мелких артерий мышечного типа.

Наряду с гормонотерапией, пациенткам с ПНЯ давались рекомендации по изменению образа жизни (устранение психоэмоциональных расстройств, нормализация массы тела, отказ от курения, физическая активность, правильное питание), что является эффективным с точки зрения профилактики развития ССЗ, а также действенным в отношении восстановления функции эндотелия [82, 84, 118, 123, 134, 165].

Как известно, регулярные физические тренировки улучшают функциональное состояние эндотелия [134]. В экспериментальном исследовании V.A. Braga и соавт. (2015) продемонстрировали, что у крыс после овариоэктомии, не получающих ЗГТ, регулярные физические тренировки способствовали восстановлению эндотелия [67]. Известно также, что через год после отказа от курения нормализуется эндотелиальная функция [118].

Следует отметить важность рационального питания в профилактике развития атеросклероза [55, 82, 87, 165]. Установлено, что гиперхолестеринемия вызывает нарушение функциональной активности эндотелия, а также является фактором риска развития ССЗ [153]. Обследуемым больным мы рекомендовали ограничить потребление продуктов с высоким содержанием жиров и холестерина.

Пациентки с ПНЯ строго соблюдали предписанные рекомендации по изменению образа жизни. В связи с чем, мы не можем не учитывать благоприятные последствия от регулярных физических нагрузок, рационального питания, отказа от курения и устранения психоэмоциональных расстройств в отношении эндотелиальной функции и ССС в целом.

ВЫВОДЫ

1. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников характеризуется повышением в крови уровней ФСГ более 40 мМЕ/мл в сочетании со снижением концентраций эстрадиола менее 50 пг/мл у 82,1% больных.

2. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников без сопутствующей кардиоваскулярной патологии имеются изменения со стороны сосудистой стенки: у 83,6% больных нарушена функциональная активность эндотелия, у 58,2% – повышен тонус мелких артерий мышечного типа.

3. Нарушения со стороны сосудистой стенки, по данным фотоплетизмографии, у больных преждевременной недостаточностью яичников проявляются значительной прямой линейной зависимостью между показателями, характеризующими эндотелиальную функцию в мелких артериях и артериолах ($r=0,58$, $p<0,05$), в средних артериях мышечного типа ($r=0,51$, $p<0,05$), и сывороточными концентрациями эстрадиола; средней обратной линейной зависимостью между показателем, характеризующим тонус мелких артерий мышечного типа, и уровнем эстрадиола в крови ($r=-0,42$, $p<0,05$).

4. На фоне своевременного приема заместительной гормональной терапии в сочетании с модификацией образа жизни у больных преждевременной недостаточностью яичников с продолжительностью заболевания $1,47\pm0,09$ года восстанавливается нарушенная эндотелиальная функция и нормализуется тонус мелких артерий мышечного типа.

5. Использование метода фотоплетизмографии у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников позволяет выявлять предикторы формирования артериальной гипертензии и атеросклероза на доклинической стадии развития и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с верифицированным диагнозом ПНЯ целесообразно проводить в качестве скрининга исследование функционального состояния эндотелия сосудов фотоплетизмографическим методом.
2. С целью восстановления нарушенной функции эндотелия и нормализации тонуса мелких артерий мышечного типа у больных ПНЯ необходимо восполнить дефицит половых стероидов препаратами ЗГТ (при условии отсутствия противопоказаний к их назначению), благоприятный эффект которых отмечается спустя 6 мес от начала лечения.
3. Для повышения эффективности гормонотерапии больным ПНЯ следует рекомендовать модификацию образа жизни с учетом имеющихся корригируемых факторов сердечно-сосудистого риска.
4. У пациенток с ПНЯ на фоне лечения следует определять функциональное состояние эндотелия с периодичностью 1 раз в 6 мес, что позволит своевременно выполнить коррекцию проводимой терапии и спрогнозировать кардиоваскулярное здоровье данной когорты больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

БСК – болезни системы кровообращения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютенизирующий гормон

ЛПВП – липопroteины высокой плотности

ЛПНП – липопroteины низкой плотности

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НИР – научно-исследовательская работа

ОТ – окружность талии

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИМ – толщина комплекса интима медиа

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

Alp (augmentation index) – индекс аугментации

Alp75 – индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса, равной 75 ударов в минуту

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ER – рецепторы эстрогенов

iNOS – индуциальная синтаза оксида азота

NO – оксид азота

NOS – синтаза оксида азота

nNOS – нейрональная синтаза оксида азота

RI (reflection index) – индекс отражения

SI (stiffness index) – индекс жесткости

Spa (Systolic pressure aortic) – центральное систолическое давление

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсатарова, Ю.С. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток / Ю.С. Абсатарова, Е.Н. Андреева // Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 21-22 апреля 2018. – М.: УП ПРИНТ, 2018. – 44 с.
2. Алиева, А.С. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне / А.С. Алиева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Трансляционная медицина. – 2014. – № 2 (27). – С. 26-38.
3. Андреева, Е.Н. Менопауза и ожирение. Научно-практическое руководство / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян; под ред. И.И. Дедова. – М.: АМП Групп, 2018. – 36 с.
4. Афонасьева, Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.М. Афонасьева // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.
5. Белоцерковцева, Л.Д. Преждевременная недостаточность яичников: современный взгляд на этиологию, патогенез и диагностику (обзор литературы) / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева // Патогенез. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 40-44.
6. Вардугина, Н.Г. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом / Н.Г. Вардугина, Т.А. Азаренкова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4 (84). – С. 24-28.
7. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88-102.
8. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1 (61). – С. 4-15.

9. Войташевский, К.В. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения: информационное письмо / К.В. Войташевский, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева, С.А. Маклецова; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
10. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21-40.
11. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
12. Дегтярева, А.Э. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии: факты и противоречия / А.Э. Дегтярева, Н.В. Хайтович, Л.В. Натрус // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2015. – № 1 (86). – С. 81-86.
13. Денисенко, М.В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 20-28.
14. Доброхотова, Ю.Э. Постгистерэктомический синдром / Ю.Э. Доброхотова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 90-94.
15. Доброхотова, Ю.Э. Улучшение качества жизни пациенток в пери- и постменопаузе / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, М.Р. Нариманова // РМЖ. – 2017. – № 26. – С. 1961-1964.
16. Довжикова, И.В. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы) / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Выпуск 61. – С. 120-127.

17. Драпкина, О.М. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур, Я.И. Ашихмин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 156-163.
18. Евстигнеева, О.А. Кардиометаболические факторы риска у больных с синдромом Шерешевского-Тернера (обзор литературы) / О.А. Евстигнеева, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 3. – С. 35-44.
19. Евстигнеева, О.А. Синдром Шерешевского-Тернера: заместительная терапия эстрогенами и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений / О.А. Евстигнеева, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 10. – С. 48-53.
20. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 611-617.
21. Карабенцев, А.Н. Эстрогены и инфаркт миокарда / А.Н. Карабенцев, Г.Я. Шварц, В.Г. Кукас // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 49-54.
22. Карева, Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2. – С. 48-59.
23. Клинические рекомендации (протокол лечения) Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Минздрав РФ. 2 октября 2015 № 15-4/10/2-5804
24. Кравченко, Н.А. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 69-81.
25. Кузнецова, И.В. Недостаточность овариальной функции в различные возрастные периоды и методы ее негормональной коррекции / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 94-100.

26. Латыпова, В.Н. Анализ эндотелиальной дисфункции пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / В.Н. Латыпова, Д. Дамдиндордж, Е.М. Идрисова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4, выпуск 2. – С. 172-176.
27. Макарова, М.А. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 29-34.
28. Мартынов, А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4 (54). – С. 94-98.
29. Марченко, Л.А. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия / Л.А. Марченко, Г.В. Тагиева, Л.М. Ильина // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 315-319.
30. Метельская, В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19-24.
31. Милягин, В.А. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: монография / В.А. Милягин, И.В. Милягина, Н.Ю. Абраменкова [и др.]. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2012. – 224 с.
32. Нарзуллаева, А.Р. Влияние половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему женщин / А.Р. Нарзуллаева, З.Я. Рахимов, А.М. Мурадов, Х.Ш. Рофиева // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2014. – № 1. – С. 55-60.
33. Омельяненко, М.Г. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом / М.Г. Омельяненко, В.А. Шумакова, Н.А. Суховей, Н.Н. Щапова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 18-24.

34. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» / А.С. Парфенов // Поликлиника. – 2012. – № 2-1. – С. 70-74.
35. Позднякова, А.А. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников / А.А. Позднякова, М.А. Володина, С.В. Пятаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 99-107.
36. Позднякова, А.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников / А.А. Позднякова, Н.А. Жахур, М.Б. Ганичкина, Л.А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 26-32.
37. Позднякова, А.А. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Позднякова, Л.А. Марченко, Н.К. Руничина, Н.В. Шарашкина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 47-52.
38. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Н.Ф. Яковleva // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4 (64). – С. 7-11.
39. Рябинкина, Т.С. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты: информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
40. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72-78.
41. Сметник, В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование / В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 83-87.

42. Старых, Е.П. Состояние сосудистого эндотелия у больных с атеросклеротической хронической ишемией мозга: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Старых Евгения Петровна. – М., 2015. – 179 с.
43. Стражеско, И.Д. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 7. – С. 89-96.
44. Табеева, Г.И. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века / Г.И. Табеева, Н.Н. Шамилова, Н.А. Жахур [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 16-21.
45. Феоктистова, В.С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 23-39.
46. Хамошина, М.Б. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов: информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, Ю.А. Бриль. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 20 с.
47. Чеботникова, Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов / Т.В. Чеботникова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2007. – № 1. – С. 22-32.
48. Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией / Т.К. Чернявская // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 118-130.
49. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.
50. Шамилова, Н.Н. Можно ли рассматривать ген FMR1 как предиктор раннего старения яичников? / Н.Н. Шамилова, Л.А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 11-15.

51. Шамилова, Н.Н. Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников / Н.Н. Шамилова, Л.А. Марченко, Н.В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 67-72.
52. Шевченко, Ю.Л. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев, В.Г. Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9-15.
53. Шестакова, И.Г. Эстрогендефицитные состояния у молодых женщин: что мы можем? Эстрогены в амбулаторном лечении женщин репродуктивного возраста: информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Г.Б. Дикке; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 20 с.
54. Шишкин, А.Н. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов / А.Н. Шишкин, Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, Н.В. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 349-355.
55. Юрнева, С.В. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни / С.В. Юрнева, Л.М. Ильина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 55. – С. 14-24.
56. Юрнева, С.В. Репродуктивное старение женщин и эндотелиальная дисфункция / С.В. Юрнева, Л.М. Ильина, З.Х. Эбзиева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 6 (29). – С. 45-52.
57. Юрнева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С.В. Юрнева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21-27.
58. Alharthi, F.S. Prevalence of Undiagnosed Cardiovascular Risk Factors in Adults Aged 20-40: A Cross-Sectional Study in 2016 in Jeddah, Saudi Arabia / F.S. Alharthi, J.S. Alrahimi, A.A. Alotaibi [et al.] // Cardiol. Res. – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 111-116.

59. Amanvermez, R. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests / R. Amanvermez, M. Tosun // Int. J. Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 411-415.
60. Aroor, A.R. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness [Electronic resource] / A.R. Aroor, V.G. DeMarco, G. Jia [et al.] // Front. Endocrinol. – 2013. – Vol. 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00161>
61. Ates, S. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age matched controls / S. Ates, G. Yesil, O. Sevket [et al.] // Maturitas. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 306-310.
62. Bechlioulis, A. Menopause and Hormone Therapy: From Vascular Endothelial Function to Cardiovascular Disease / A. Bechlioulis, K.K. Naka, O. Papanikolaou [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 303-315.
63. Bernatova, I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? [Electronic resource] / I. Bernatova // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271>
64. Bleakley, C. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit / C. Bleakley, P.K. Hamilton, R. Pumb [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 651-654.
65. Bohr, A.-H. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures [Electronic resource] / A.-H. Bohr, R.C. Fuhlbrigge, F.K. Pedersen [et al.] // Pediatr. Rheumatol. Online J. – 2016. – Vol. 14. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0061-5>
66. Bonetti, P.O. Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive hyperemia / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 11. – P. 2137-2141.
67. Braga, V.A. Aerobic Exercise Training Prevents the Onset of Endothelial Dysfunction via Increased Nitric Oxide Bioavailability and Reduced Reactive Oxygen Species in an Experimental Model of Menopause [Electronic resource] / V.A. Braga,

G.K. Couto, M.C. Lazzarin [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125388>

68. Bruno, R.M. Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry / R.M. Bruno, T. Gori, L. Ghiadoni // Vascular Health and Risk Management. – 2014. – Vol. 10. – P. 577-584.

69. Chapman, C. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives / C. Chapman, L. Cree, A.N. Shelling // Int. J. Womens Health. – 2015. – Vol. 7. – P. 799-810.

70. Cikim, A.S. Evaluation of Endothelial Function in Subclinical Hypothyroidism and Subclinical Hyperthyroidism / A.S. Cikim, H. Oflaz, N. Ozbej [et al.] // Thyroid. – 2004. – Vol. 14, № 8. – P. 605-609.

71. Cooper, A.R. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency / A.R. Cooper, V.L. Baker, E.W. Sterling [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, № 6. – P. 1890-1897.

72. Corretti, M.C. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 257-265.

73. Cox, L. Primary ovarian insufficiency: an update / L. Cox, J.H. Liu // Int. J. Womens Health. – 2014. – Vol. 6. – P. 235-243.

74. Daan, N.M. Cardiovascular Risk in Women With Premature Ovarian Insufficiency Compared to Premenopausal Women at Middle Age / N.M. Daan, T. Muka, M.P. Koster [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 9. – P. 3306-3315.

75. Dai, B. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis / B. Dai, T. Liu, B. Zhang [et al.] // Gene. – 2013. – Vol. 519, № 1. – P. 187-193.

76. Deschamps, A.M. Estrogen Receptor Activation and Cardioprotection in Ischemia Reperfusion Injury / A.M. Deschamps, E. Murphy, J. Sun // Trends Cardiovasc. Med. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 73-78.

77. Dias, R.G. Genetics and cardiovascular system: influence of human genetic variants on vascular function / R.G. Dias, M.M. Gowdak, A.C. Pereira // Genes Nutr. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 55-62.
78. Dinh, Q.N. Roles of inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension [Electronic resource] / Q.N. Dinh, G.R. Drummond, C.G. Sobey, S. Chrissofolis // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/406960>
79. Ebrahimi, M. Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update / M. Ebrahimi, F. Akbari Asbagh // Int. J. Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 54-65.
80. Ebrahimi, M. The role of autoimmunity in premature ovarian failure / M. Ebrahimi, F. Akbari Asbagh // Iran. J. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 13, № 8. – P. 461-472.
81. Esposti, R.D. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women / R.D. Esposti, C.H. Sponton, P.A. Malagrino [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – Vol. 44, № 9. – P. 855-863.
82. Favero, G. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention [Electronic resource] / G. Favero, C. Paganelli, B. Buffoli [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/801896>
83. Fenton, A.J. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management / A.J. Fenton // J. Midlife Health. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 147-153.
84. Flammer, A.J. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice / A.J. Flammer, T. Anderson, D.S. Celermajer [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 6. – P. 753-767.
85. Fortuño, C. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review / C. Fortuño, E. Labarta // J. Assist. Reprod. Genet. – 2014. – Vol. 31, № 12. – P. 1573-1585.

86. Garcia, M. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives / M. Garcia, S.L. Mulvagh, C.N. Merz [et al.] // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, № 8. – P. 1273-1293.
87. Ghosh, A. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction [Electronic resource] / A. Ghosh, L. Gao, A. Thakur [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2017. – Vol. 24. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5>
88. Gimbrone, M.A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. García-Cardeña // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 620-636.
89. Gnoth, C. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program / C. Gnoth, A.N. Schuring, K. Friol [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 1359-1365.
90. Godfrey, V. The Functional Consequence of the Glu298Asp Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Young Healthy Volunteers / V. Godfrey, S.-L. Chan, A. Cassidy [et al.] // Cardiovasc. Drug Rev. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 280-288.
91. Goldmeier, S. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence / S. Goldmeier, K. De Angelis, K.R. Casali [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 91-101.
92. Greene, A.D. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature / A.D. Greene, G. Patounakis, J.H. Segars // J. Assist. Reprod. Genet. – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 935-946.
93. Gulhan, I. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure / I. Gulhan, G. Bozkaya, I. Uyar [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19, № 11. – P. 1231-1234.
94. Harlow, S.D. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 387-395.

95. Hernández-Angeles, C. Early menopause: A hazard to a woman's health / C. Hernández-Angeles, C. Castelo-Branco // Indian J. Med. Res. – 2016. – Vol. 143, № 4. – P. 420-427.
96. Higashi, Y. Assessment of Endothelial Function. History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives / Y. Higashi // Int. Heart J. – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 125-134.
97. Hildreth, K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition / K.L. Hildreth, W.M. Kohrt, K.L. Moreau // Menopause. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 624-632.
98. Horan, C.J. Oocyte stem cells: fact or fantasy? / C.J. Horan, S.A. Williams // Reproduction. – 2017. – Vol. 154, № 1. – P. 23-35.
99. Iantorno, M. Using advanced noninvasive imaging techniques to probe the links between regional coronary artery endothelial dysfunction and atherosclerosis / M. Iantorno, R.G. Weiss // Trends Cardiovasc. Med. – 2014. Vol. 24, № 4. – P. 149-156.
100. Jacobsen, B.K. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study / B.K. Jacobsen, S.F. Knutson, G.E. Fraser // J. Clin. Epidemiol. – 1999. – Vol. 52, № 4. – P. 303-307.
101. Kalantaridou, S.N. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy / S.N. Kalantaridou, K.K. Naka, E. Papanikolaou [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3907-3913.
102. Kander, M.C. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases / M.C. Kander, Y. Cui, Z. Liu // J. Cell. Mol. Med. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 1024-1032.
103. Kannel, W.B. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study / W.B. Kannel, M.C. Hjortland, P.M. McNamara, T. Gordon // Ann. Intern. Med. – 1976. – Vol. 85, № 4. – P. 447-452.
104. Karatas, A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (promoter -786T/C, exon 894 G/T and intron G10T) in unexplained female infertility /

A. Karatas, R. Eroz, A. Bahadir [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2014. – Vol. 77, № 2. – P. 89-93.

105. Kaźmierski, M. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the diagnosis of coronary artery disease in perimenopausal women / M. Kaźmierski, A. Michalewska-Włudarczyk, Ł.J. Krzych // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 181-188.

106. Kim, S.K. Genetic Regulation of Endothelial Vasomotor Function [Electronic resource] / S.K. Kim, M.P. Massett // Front. Physiol. – 2016. – Vol. 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00571>

107. Knauff, E.A. Lipid profile of women with premature ovarian failure / E.A. Knauff, H.E. Westerveld, A.J. Goverde [et al.] // Menopause. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 919-923.

108. Koh, K.K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation / K.K. Koh // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55, № 4. – P. 714-726.

109. Kolovou, G. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Variants and Coronary Heart Disease / G. Kolovou, V. Giannakopoulou // Angiology. – 2012. – Vol. 63, № 2. – P. 84-85.

110. Langrish, J.P. Cardiovascular Effects of Physiological and Standard Sex Steroid Replacement Regimens in Premature Ovarian Failure / J.P. Langrish, N.L. Mills, L.E. Bath [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 805-811.

111. Li, Q. Mechanisms and Consequences of the eNOS Dysfunction in Hypertension / Q. Li, J.Y. Youn, H. Cai // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1128-1136.

112. Lisabeth, L.D. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study / L.D. Lisabeth, A.S. Beiser, D.L. Brown [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 4. – P. 1044-1049.

113. Liu, D. Association between the -786T>C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai [et al.] // Gene. – 2014. – Vol. 545, № 1. – P. 175-183.

114. Liu, Z. Estradiol improves cardiovascular function through up-regulation of SOD2 on vascular wall / Z. Liu, Y. Gou, H. Zhang [et al.] // Redox Biol. – 2014. – Vol. 3. – P. 88-99.
115. Lokkegaard, E. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy / E. Lokkegaard, Z. Jovanovic, B.L. Heitmann [et al.] // Maturitas. – 2006. – Vol. 53, № 2. – P. 226-233.
116. Luo, T. The Role of Estrogen and Estrogen Receptors on Cardiomyocytes: An Overview / T. Luo, J.K. Kim // Can. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 32, № 8. – P. 1017-1025.
117. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology [Electronic resource]. – 2015. <https://www.esvhre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>
118. Matsuzawa, Y. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: Assessment, Prognosis and Treatment / Y. Matsuzawa, A. Lerman // Coron. Artery Dis. – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 713-724.
119. Meczekalski, B. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment / B. Meczekalski, A. Czyzyk, M. Kunicki [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 1259-1265.
120. Mendelsohn, M.E. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // Women's Health. – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1583-1587.
121. Mordi, I. Is reversal of endothelial dysfunction still an attractive target in modern cardiology? / I. Mordi, N. Tzemos // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 8. – P. 824-835.
122. Moreau, K.L. Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women / K.L. Moreau, K.L. Hildreth, A.L. Meditz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 12. – P. 4692-4700.

123. Moreau, K.L. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women [Electronic resource] / K.L. Moreau, K.L. Hildreth // *Adv. Vasc. Med.* – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/204390>
124. Moreira, A.M. Primary ovarian insufficiency: different approaches in three cases and a review of literature [Electronic resource] / A.M. Moreira, P.M. Spritzer // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* – 2016. <https://www.edmcasereports.com/articles/endocrinology-diabetes-and-metabolism-case-reports/10.1530/EDM-16-0026>
125. Mudau, M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 222-231.
126. Muka, T. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1, № 7. – P. 767-776.
127. Mukhopadhyay, J. Hypertension and Atherosclerosis – The Cardiovascular Risk Continuum [Electronic resource] / J. Mukhopadhyay, M. Biswas, J. Bhomnik // *Medicine Update.* – 2011. http://www.apiindia.org/pdf/medicine_update_2011/09_hypertension_and_atherosclerosis.pdf
128. Nelson, L.M. Primary ovarian insufficiency / L.M. Nelson // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 6. – P. 606-614.
129. Nishank, S.S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphism is Associated with Age Onset of Menarche in Sickle Cell Disease Females of India [Electronic resource] / S.S. Nishank // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 5, № 1. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2013.036>
130. Nofer, J.-R. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems / J.-R. Nofer // *J. Mol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 48, № 2. – P. 13-29.
131. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation // World Health Organ. Tech. Rep. Ser. – 2000. – № 894. – P. 1-12.

132. Okeke, T.C. Premature Menopause / T.C. Okeke, U.B. Anyaehie, C.C. Ezenyeaku // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 90-95.
133. Oliveira-Paula, G.H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms / G.H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J.E. Tanus-Santos // Gene. – 2016. – Vol. 575, № 2-3. – P. 584-599.
134. Park, K.-H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K.-H. Park, W.J. Park // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213-1225.
135. Parveen, N. Comparison of serum anti-mullerian hormone among fertile and infertile normal and diminished ovarian reserve groups / N. Parveen, D.-S. Rehman, S. Jawed // J. Pak. Med. Assoc. – 2016. – Vol. 66, № 9. – P. 1060-1063.
136. Paterni, I. Estrogen Receptors Alpha (ER α) and Beta (ER β): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential / I. Paterni, C. Granchi, J.A. Katzenellenbogen, F. Minutolo // Steroids. – 2014. – Vol. 90. – P. 13-29.
137. Pelosi, E. Dynamics of the Ovarian Reserve and Impact of Genetic and Epidemiological Factors on Age of Menopause [Electronic resource] / E. Pelosi, E. Simonsick, A. Forabosco [et al.] // Biol. Reprod. – 2015. – Vol. 92, № 5. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.127381>
138. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 13. – P. 1635-1701.
139. Perlik, M. Genetic variants of endothelial nitric synthase in gestational hypertension and preeclampsia / M. Perlik, A. Seremak-Mrozikiewicz, M. Barlik [et al.] // Ginekol. Pol. – 2012. – Vol. 83, № 9. – P. 652-659.
140. Podfigurna-Stopa, A. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects / A. Podfigurna-Stopa, A. Czyzyk, M. Grymowicz [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2016. – Vol. 39, № 9. – P. 983-990.

141. Pouresmaeili, F. Premature Ovarian Failure: A Critical Condition in The Reproductive Potential with Various Genetic Causes / F. Pouresmaeili, Z. Fazeli // Int. J. Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 1-12.
142. Rah, H. Association of nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) with primary ovarian insufficiency in Korean women / H. Rah, Y.J. Jeon, W.S. Lee [et al.] // Maturitas. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 160-165.
143. Rai, H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review [Electronic resource] / H. Rai, F. Parveen, S. Kumar [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113363>
144. Rajendran, P. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1057-1069.
145. Robbins, C.L. Screening Low-Income Women of Reproductive Age for Cardiovascular Disease Risk Factors / C.L. Robbins, T.C. Keyserling, S.B. Pitts [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 314-321.
146. Rogers, M.S. Common Polymorphisms in Angiogenesis [Electronic resource] / M.S. Rogers, R.J. D'Amato // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2012. – Vol. 2. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/11/a006510.full>
147. Rossi, R. Flow-Mediated Vasodilation and the Risk of Developing Hypertension in Healthy Postmenopausal Women / R. Rossi, E. Chiurlia, A. Nuzzo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 8. – P. 1636-1640.
148. Roth, G.A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 / G.A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 1-25.
149. Saini, V. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease / V. Saini, M.K. Bhatnagar, J. Bhattacharjee // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 215-222.

150. Scigli, M.G. Ageing and microvasculature [Electronic resource] / M.G. Scigli, A. Bielli, G. Arcuri [et al.] // Vascular Cell. – 2014. – Vol. 6, № 1. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-824X-6-19>
151. Shelling, A.N. Premature ovarian failure / A.N. Shelling // Reproduction. 2010. – Vol. 140, № 5. – P. 633-641.
152. Sorensen, K.E. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function / K.E. Sorensen, I. Dorup, A.P. Hermann, L. Mosekilde // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 13. – P. 1234-1238.
153. Su, J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J.B. Su // World. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 719-741.
154. Şükür, Y.E. Ovarian aging and premature ovarian failure / Y.E. Şükür, I.B. Kivançlı, B. Özmen // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2014. – Vol. 15, № 3 – P. 190-196.
155. Tabas, I. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. García-Cardeña, G.K. Owens // J. Cell Biol. – 2015. – Vol. 209, № 1. – P. 13-22.
156. Thurston, R.C. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study / R.C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S.A. Everson-Rose [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 12. – P. 1234-1240.
157. Tian, G.-X. Association between the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and coronary heart disease: A meta-analysis of 39 case-control studies / G.-X. Tian, X.-T. Zeng, X.-B. Wang [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 1310-1318.
158. Uehata, A. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery / A. Uehata, M.D. Gerhard, I.T. Meredith [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88, № 4. – P. 611-618.
159. Vabre, P. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data [Electronic

resource] / P. Vabre, N. Gatimel, J. Moreau [et al.] // Environ. Health. – 2017. – Vol. 16, № 1. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>

160. Villablanca, A.C. 17 β -Estradiol Prevents Early-Stage Atherosclerosis in Estrogen Receptor-Alpha Deficient Female Mice / A.C. Villablanca, A. Tenwolde, M. Lee [et al.] // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 289-299.

161. Visser, J.A. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function / J.A. Visser, F.H. de Jong, J.S. Laven, A.P. Themmen // Reproduction. – 2006. – Vol. 131, № 1. – P. 1-9.

162. Vujović, S. Premature Ovarian Failure / S. Vujović, M. Ivović, M. Tančić-Gajić [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2012. – Vol. 140, № 11-12. – P. 806-811.

163. Wang, M. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis / M. Wang, X. Jiang, W. Wu, D. Zhang // Biomed. Rep. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 144-150.

164. Wellons, M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M. Wellons, P. Ouyang, P.J. Schreiner [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19, № 10. – P. 1081-1087.

165. Widmer, R.J. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / R.J. Widmer, A. Lerman // Glob. Cardiol. Sci. Pract. – 2014. – Vol. 2014, № 3. – P. 291-308.

166. Wu, X. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among chinese women [Electronic resource] / X. Wu, H. Cai, A. Kallianpur [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089597>

167. Yang, Z. Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis / Z. Yang, X.-F. Ming // Clin. Med. Res. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 53-65.

168. Yorgun, H. The cardiovascular effects of premature ovarian failure / H. Yorgun, L. Tokgözoglu, U. Canpolat [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 506-510.

169. Zogra, A.-M. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction / A.-M. Zogra, L.S. Rallidis, G. Anastasiou [et al.] // Dis. Markers. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 431-436.