



# Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Лопатина О.В. • Балан В.Е. • Ткачева О.Н. • Шарашкина Н.В. • Журавель А.С.

**Лопатина Ольга Владимировна** – аспирант<sup>1</sup>

**Балан Вера Ефимовна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-консультативного отделения<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.

Тел.: +7 (905) 736 08 00.

E-mail: balanmed@gmail.com

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе<sup>2</sup>

**Шарашкина Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>

**Журавель Анастасия Сергеевна** – аспирант<sup>1</sup>

В репродуктивном возрасте распространенность сердечно-сосудистой патологии у женщин невелика. Но в этот период происходит формирование факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят ожирение, артериальную гипертонию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет и др. В обзоре показана связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с акушерской и гинекологической патологией начиная с менархе и заканчивая постменопаузой. Одним

из показателей возрастных изменений сердечно-сосудистой системы принято считать степень выраженности старения сосудов. Выявлено наличие ассоциации между маркерами старения – длиной теломер и активностью теломеразы – и дефицитом эстрогенов.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, менархе, осложнения беременности, репродуктивные потери, постменопауза, биология теломер, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

## Этапы старения женской репродуктивной системы

Становление зрелого типа функционирования репродуктивной системы женского организма – многоэтапный и многокомпонентный биологический процесс. Он обусловлен генетическими и филогенетическими особенностями развития индивидуума, а также подвержен влиянию множества средовых и социальных факторов. За последние годы наши представления о структуре и функции репродуктивной системы значительно расширились. Это произошло в первую очередь благодаря углубленному изучению процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях.

Репродуктивная система представляет собой совокупность конкретных структурных элементов: центральной нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, гонад, органов-мишеней (маточные трубы, матка и др.), связанных между собой информационными сигналами и обеспечивающих реализацию детородной функции. Оптимальной функциональной активности репродуктивная

система достигает к 16–18 годам – возрасту, когда организм готов к зачатию, вынашиванию беременности и вскармливанию ребенка. Особенностью функционирования репродуктивной системы является ее постепенное прижизненное угасание: с 35 лет – генеративной, с 45–50 – менструальной и гормональной функций [1].

Современная концепция репродуктивного старения женщины предполагает ведущую роль истощения фолликулярного аппарата яичников [2]. Старение репродуктивной системы – сложный процесс. Активно изучались отдельные биомаркеры, специальные модели и стадийные системы, помогающие лучше охарактеризовать отдельные фазы этого процесса. В 2001 г. рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) были разработаны терминология и система критериев, которые широко применялись как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Спустя 10 лет эти критерии были пересмотрены (STRAW + 10) с учетом новых данных, полученных при изучении возрастных

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, Российская Федерация

изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [3].

Продолжительность жизни женщины тесно связана с ее репродуктивным здоровьем. К факторам женского здоровья, предположительно оказывающим влияние на продолжительность жизни, относят возраст менархе, количество беременностей, их течение, количество родов, искусственных и самопроизвольных абортов, менопаузу. В преддверии старости формируются так называемые болезни старости: инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия и др. В этот период крайне важны вмешательства для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики заболеваний старения [4]. В современных социально-экономических условиях, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости и общей смертности населения, снижением рождаемости и ухудшением здоровья детей, вопросы охраны репродуктивного здоровья населения путем профилактики и решения ряда социально-экономических проблем приобретают особую значимость [5].

### Возраст менархе

Менархе обычно наступает через 2–2,5 года после того, как происходят первые изменения в развитии груди (телархе), – у большинства девушек в 12–13 лет (с разбросом от 9–11 до 15–17 лет). С точки зрения медицины и социологии это центральное событие в женском половом развитии, указывающее на способность организма к беременности.

Менархе – оптимальный дискретный признак, позволяющий анализировать исторические тенденции развития детей. Наступление менархе определяется множеством факторов, главными из которых являются генетическая предрасположенность, расовая принадлежность, а также география проживания, характер питания, физическое развитие организма, перенесенные заболевания, социально-бытовые условия. У девочек, проживающих в городских условиях, районах, расположенных на высотах, близких к уровню моря, или широтах, близких к экватору, период полового созревания, как правило, наступает в более раннем возрасте. У детей с ожирением половая зрелость также наступает рано, а у девочек с дефицитом массы тела, страдающих дистрофией или хроническими заболеваниями, сопровождающимися потерей массы тела, менструации начинаются позднее [6]. Чрезмерные физические нагрузки, связанные с повышением расхода энергии, могут задерживать наступление менархе. Полагают, что

на возраст менархе влияет лептин – пептид, выделяющийся жировой тканью, а половая зрелость у здоровых девочек наступает при постоянной средней массе тела около 48 кг [6].

Таким образом, существует зависимость между массой тела и временем наступления менархе. Психологические факторы, тяжелые невротические или психические расстройства и длительная изоляция могут препятствовать нормальному наступлению половой зрелости (аналогично развитию гипоталамической аменореи у взрослых). В настоящее время в США средний возраст наступления менархе составляет 12,4 года [6]. В течение XIX и XX столетий в европейских странах и России возраст менархе уменьшился с 17 до 12 лет (каждое десятилетие снижаясь в среднем на 2–3 месяца); соответственно, изменились и сроки полового развития детей. Возрастной интервал наступления менархе в Московском регионе находится в пределах от 10 лет 3 месяцев до 14 лет 6 месяцев [7].

### Ожирение

Особого внимания заслуживает проблема возникновения нарушений менструальной функции при избыточной массе тела и ожирении. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирением страдают более 30% населения планеты. В России также не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6%, что почти вдвое превышает его распространенность среди женщин с нормальной массой тела [8].

Полагают, что изучение соотношения мышечной массы тела и ожирения в популяции в целом позволит определить возрастные границы наступления менархе [9, 10, 11]. Ожирение или дефицит массы тела, возраст становления менструальной функции оказывают существенное влияние на последующую функцию репродуктивной системы, однако данные литературы об особенностях репродуктивной функции при ожирении весьма разноречивы. По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. Влияние ожирения на репродуктивную функцию связывают с более ранним менархе и мутацией гена  $\beta 3$ -адренорецептора, влияющего на процессы липогенеза и термогенеза. Полагают, что ранний возраст менархе может служить независимым предиктором нарастания индекса массы тела, развития инсулинорезистентности и других осложнений ожирения. Но еще более неблагоприятным



фактором для последующего развития нарушенной репродуктивной системы выступает позднее менархе, постпонирующие (длительностью более 30–34 дней) циклы и длительный период становления ритма менструаций [9, 10].

Женщины с ранним менархе, поздними первыми родами (28–30 лет), поздней менопаузой (старше 55 лет) подвергаются повышенному риску рака молочной железы, а также таким осложнениям, как избыточный вес, преждевременные роды и низкий уровень рождаемости [12].

Авторы многочисленных научных исследований, проведенных в ряде европейских стран и США, пришли к выводу, что раннее менархе ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Аналогичную взаимосвязь выявили и в двух азиатских наблюдениях [19, 20], в то время как в параллельном исследовании у китайских женщин эта связь не была определена [21]. Доказано, что при раннем менархе (в 8 лет) повышается уровень инсулиноподобного фактора роста-1, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата, лептина и инсулина натощак, снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды [22], возникает высокий риск метаболического синдрома [23, 24, 25].

Результаты этих исследований послужили богатой базой данных для уникального изучения связи возраста менархе с развитием сахарного диабета и других факторов риска кардиометаболических заболеваний. Продолжение исследований в этой области может способствовать успешной ранней профилактике риска развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Репродуктивная система в детском и юношеском возрасте в процессе функциональной дифференцировки становится высокочувствительной к влиянию повреждающих внешних и внутренних воздействий. Более того, по сравнению с другими функциональными системами организма она оказывается наиболее ранимой, а к наступлению периода репродуктивной зрелости у значительного числа молодых женщин наблюдаются ее повреждения разной степени выраженности [26, 27].

### Осложненная беременность

В 2011 г. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – АНА) квалифицировала осложнения беременности как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [28]. Преэклампсия или сахарный диабет во время беременности, а также рождение недоношенного ребенка либо ребенка с низкой массой тела свидетельствуют о повышении

сердечно-сосудистого риска в определенный гестационный период при следующей беременности. Учет данных о предыдущих беременностях представляет уникальную возможность раннего выявления женщин с повышенным сердечно-сосудистым риском. Это позволит осуществлять динамический контроль факторов риска, а при необходимости проводить более агрессивную профилактическую терапию [28].

Исследования, результаты которых были опубликованы в течение последних 10 лет, показали, что у женщин с осложнениями на поздних сроках беременности в дальнейшем действительно повышался риск ишемической болезни сердца. Была найдена взаимосвязь повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при таких акушерских осложнениях, как преэклампсия, преждевременные роды в анамнезе, артериальная гипертония [29, 30, 31] и гестационный сахарный диабет [32, 33].

Невынашивание беременности является наиболее распространенным осложнением (от 12 до 24% беременностей заканчиваются невынашиванием). Несмотря на высокую частоту репродуктивных потерь их связь с сердечно-сосудистыми рисками до недавнего времени почти не обсуждалась. Первый метаанализ причинно-следственной связи между невынашиванием беременности и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин опубликован в 2013 г. Установлено, что у женщин, имеющих в анамнезе один самопроизвольный аборт или привычное невынашивание беременности, риск ишемической болезни сердца повышается на 45% [34]. По мнению ряда авторов, одним из главных факторов, негативно влияющих на репродуктивный потенциал женщины, является аборт. Вместе с тем искусственный неосложненный аборт рассматривается как один из важнейших факторов, влияющих на функциональное состояние сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и других систем женского организма [35, 36]. Доказано увеличение риска развития фиброзно-кистозной болезни и рака молочных желез у женщин, имеющих в анамнезе три и более искусственных аборта [37].

### Климактерий

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2013 г. Россия достигла самого высокого в истории страны показателя продолжительности жизни женщин – 76,5 года [38]. Наряду с характерной для современного общества тенденцией – ростом продолжительности жизни женщин – увеличивается число женщин, находящихся в климактерии, а также риск развития

возраст-ассоциированных заболеваний. Именно в перименопаузе и ранней постменопаузе одновременно формируются состояния, связанные с эстрогенным дефицитом, и болезни старения: атеросклероз, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания [4]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти женщин. Согласно данным АНА от 2012 г., более трети взрослых женщин имеют те или иные сердечно-сосудистые заболевания [39]. Повышение риска таких заболеваний выявляется у 37,2% женщин в возрасте 40–59 лет, 71,9% женщин в возрасте 60–79 лет и 86,7% женщин в возрасте 80 лет и старше [39].

### Маркеры репликативного старения клеток

Основным показателем возрастных изменений сердечно-сосудистой системы принято считать степень выраженности старения сосудов. В последние годы успехи в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть в клеточные механизмы старения, что вызвало попытки предупредить или замедлить процессы ускоренного старения. Большое внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к которым в числе прочих относят концевые участки хромосом – теломеры. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением теломер.

Теломера – элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце. Она необходима, как полагают, для стабильности хромосомы в ее митотическом цикле. Укорочение теломеры приводит к развитию репликативного старения, и ее длина служит индикатором нормального старения клетки [40]. Основной механизм поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ферментом теломеразой.

Сокращение длины теломер является признаком многих возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время доказано, что для сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер [41, 42, 43]. Укорочение может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием инсулинорезистентности [44]. В большом популяционном перекрестном исследовании установлена обратная корреляция между длиной теломеры и инсулинорезистентностью, уровнем сыровоточного лептина и индексом массы тела [45]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что укорочение теломеры у пациентов

с артериальной гипертензией в большой степени ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая неразрывно связана с хроническим воспалением и окислительным стрессом, также влияющими на укорочение длины теломер [46].

В работе O.S. Al-Attas и соавт. установлена взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности, висцерального ожирения и длиной теломер у арабов детского возраста [47]. В аналогичном исследовании J. Daubenmier и соавт. также выявлен вклад инсулинорезистентности в изменение активности теломеразы [48]. По мнению авторов, активность теломеразы у 47 пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе была существенно ниже, чем у здоровых лиц без нарушений углеводного обмена. Это позволяет предположить, что моделью преждевременного старения могут служить наличие инсулинорезистентности и развитие метаболического синдрома.

Исследования по изучению взаимосвязи длины теломер и репродуктивного старения весьма противоречивы. Длина теломер может быть связана с различными показателями репродуктивного старения как положительно, так и отрицательно. Так, при сравнении длины теломер в лейкоцитах периферической крови женщин с идиопатической преждевременной недостаточностью яичников и привычным невынашиванием беременности укорочение длины теломер установлено только при привычном невынашивании беременности [49].

Надежные биомаркеры старения пока не найдены. Для изучения физиологических механизмов, влияющих на длину теломер, активность теломеразы и процессы репродуктивного старения, необходимы дальнейшие исследования.

### Влияние менопаузальной гормональной терапии на длину теломер у женщин в постменопаузе

Благодаря сложным биологическим механизмам регуляции эстрогенами активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов и кардиомиоцитов сердечно-сосудистая система женщины вплоть до менопаузы находится под защитой женских половых гормонов. Через  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы они оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством геномных и негеномных эффектов. Эти механизмы объясняют благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему своевременно назначенной продолжительной гормональной терапии [50].

Можно полагать, что длительная гормональная терапия влияет на здоровье человека, воздействуя





на биологию теломер. Многие ученые считают, что скорость удлинения теломер и их укорочение различаются в зависимости от пола [51]. При рождении длина теломер у мужчин и женщин одинакова, но с возрастом соотношение меняется, и длина теломер у женщин становится больше, чем у мужчин [52, 53]. Возможно, это различие связано с эффектами эстрогенов. Высказано предположение, что эстрогены могут защищать теломеры от воздействия активных форм кислорода, повреждающих ДНК, а также вызывать активацию теломеразы, тем самым прямо или косвенно стимулируя продукцию оксида азота [54, 55]. Эти исследования позволяют предположить, что менопаузальная гормональная терапия за счет эстрогенов может влиять на длину теломер. Однако возможные механизмы этого эффекта изучались лишь в единичных работах. В ретроспективном исследовании «случай – контроль» анализировалось влияние длительной (более 5 лет) менопаузальной гормональной терапии на длину теломер у женщин в постменопаузе [56]. Полученные данные показали, что длина теломер, определяемая методом полимеразной цепной реакции, в группе женщин, получавших менопаузальную гормональную терапию, достоверно больше, чем у женщин, ее не получавших ( $p < 0,05$ ). Вероятно, применение менопаузальной гормональной терапии способно замедлять укорочение длины теломер, связанное с возрастом.

Как показано в исследованиях *in vitro*, в дополнение к своим антиоксидантным свойствам эстрогены могут стимулировать активность теломеразы [55, 57, 58]. Высказана гипотеза о том,

что активация теломеразы замедляет укорочение длины теломер у женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию [56].

### Заключение

Обзор литературы, посвященной проблеме развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, указывает на связь кардиоваскулярных рисков с функцией репродуктивной системы женщины в период от менархе до постменопаузы. Анализ их взаимовлияния приобретает большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. К таким факторам большинство авторов относят: возраст менархе, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, патологическое течение беременности, невынашивание беременности. Рядом исследователей получены противоречивые данные о наличии ассоциации между возрастом менархе и риском развития инсулинорезистентности, сахарного диабета. Полагают, что нарушения менструального цикла у женщин вторичны и являются следствием ожирения. В постменопаузе риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2–3 раза. Анализ работ, проведенных в области сосудистой биологии, показал, что существует связь между клеточными маркерами старения – длиной теломер и активностью теломеразы – и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уровнем эстрогенов. В этой связи представляется интересным изучить вопросы, связанные с индивидуальной выраженностью рисков сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. ☺

### Литература (References)

- Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Неоперативная гинекология. М.: МИА; 2006. 632 с. (Smetnik VP, Tumilovich LG. Non-surgical gynecology. Moscow: MIA; 2006. 632 p. Russian).
- Викторов ИВ, Сухих ГТ. Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток. Вестник РАМН. 2002;(4):24–30. (Viktorov IV, Sukhikh GT. [Medical and biological aspects of stem cell use]. Vestnik RAMN. 2002;(4):24–30. Russian).
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387–95.
- Сметник ВП, ред. Медицина климактерия. М.: Литтерра; 2006. 848 с. (Smetnik VP, editor. Medicine of climacterium. Moscow: Litterra; 2006. 848 p. Russian).
- Проект Федерального закона об охране репродуктивного здоровья населения Российской Федерации. Доступно на: [www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon\\_o\\_zdorovie.doc](http://www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon_o_zdorovie.doc). (The draft of the Federal Law on Protection of Reproductive Health of the population of the Russian Federation. Available from: [www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon\\_o\\_zdorovie.doc](http://www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon_o_zdorovie.doc). Russian).
- Хакер НФ, Гамбон ДК, Хобел КД. Акушерство и гинекология. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. (Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker and Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Чеботникова ТВ, Кучма ВР, Скоблина НА, Бутрова СА, Савельева ЛВ, Андреева ЕН, Реброва ОЮ, Есаян РМ. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков Московского региона. Ожирение и метаболизм. 2006;(3):14–20. (Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, Kuchma VR, Skoblina NA, Butrova CA, Savel'eva LV, Andreeva EN, Rebrova OYu, Esayan RM. [Obesity and sexual development: an epidemiological study of children and adolescents in the Moscow region]. Ozhirenie i metabolism. 2006;(3):14–20. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2006. 465 с. (Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Obesity: etiology, pathophysiology, clinical aspects. Moscow: MIA; 2006. 465 p. Russian).
- Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. Fertil Steril. 1982;38(4):406–9.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnan-



- cy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2705–12.
11. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(2):119–25.
12. Харченко ВП, Рожкова НИ, ред. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 328 с. (Kharchenko VP, Rozhkova NI, editors. *Mammology: national guidebook.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 328 p. Russian).
13. He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Buck Louis GM, Hediger ML, Hu FB. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2010;171(3):334–44.
14. Lakshman R, Forouhi N, Luben R, Bingham S, Khaw K, Wareham N, Ong KK. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Diabetologia.* 2008;51(5):781–6.
15. Stöckl D, Döring A, Peters A, Thorand B, Heier M, Huth C, Stöckl H, Rathmann W, Kowall B, Meisinger C. Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32–81 years) from the general population: the KORA F4 Study. *Diabetologia.* 2012;55(3):681–8.
16. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med.* 2012;29(5):600–3.
17. Elks CE, Ong KK, Scott RA, van der Schouw YT, Barricarte JS, Wark PA, Amiano P, Balkau B, Barricarte A, Boeing H, Fonseca-Nunes A, Franks PW, Gricioni S, Halkjaer J, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Mattiello A, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Quirós JR, Rinaldi S, Rolandsson O, Romieu J, Sacerdote C, Sánchez MJ, Spijkerman AM, Tjønneland A; InterAct Consortium. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3526–34.
18. Dreyfus JG, Lutsey PL, Huxley R, Pankow JS, Selvin E, Fernández-Rhodes L, Franceschini N, Demerath EW. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2012;55(9):2371–80.
19. Conway BN, Shu XO, Zhang X, Xiang YB, Cai H, Li H, Yang G, Gao YT, Zheng W. Age at menarche, the leg length to sitting height ratio, and risk of diabetes in middle-aged and elderly Chinese men and women. *PLoS One.* 2012;7(3):e30625.
20. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol.* 2012;22(10):717–22.
21. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, Wu P, Lin Q, Lin Y, Rao H, Huang H, Liang J, Li L, Gong X, Peng S, Li M, Chen L, Tang K, Chen Z, Lin L, Lu J, Bi Y, Ning G, Chen G. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1612–21.
22. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, Ness AR, Holly JM, Dunger DB. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E786–90.
23. Akter S, Jesmin S, Islam M, Sultana SN, Okazaki O, Hiroe M, Moroi M, Mizutani T. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):99.
24. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. *Metabolism.* 2013;62(11):1597–606.
25. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M, Rathmann W, Kowall B, Stöckl H, Döring A. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS One.* 2011;6(10):e26076.
26. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2705–12.
27. Correa H, Jacoby J. Nutrition and fertility: some iconoclastic results. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(8):1431–6.
28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Piña IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–62.
29. Catov JM, Wu CS, Olsen J, Sutton-Tyrrell K, Li J, Nohr EA. Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk. *Ann Epidemiol.* 2010;20(8):604–9.
30. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Lockwood CJ, Triche EW, Paidas MJ. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(4):323–30.
31. Wang IK, Chang SN, Liao CC, Liang CC, Chang CT, Lin HH, Liu JH, Liu YL, Chuang FR, Hsu CY, Huang CC, Sung FC. Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke.* 2011;42(3):716–21.
32. Carr DB, Utschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2078–83.
33. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1668–9.
34. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2013;99(22):1636–44.
35. Серов ВН, Кожин АА, Прилепская ВН. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. Ростов-на-Дону: Эверест; 1988. 368 с. (Serov VN, Kozhin AA, Prilepskaya VN. *Clinical and physiological basis of gynecological endocrinology.* Rostov-on-Don: Everest; 1988. 368 p. Russian).
36. Дурасова НА. Аборт и его последствия. Справочник фельдшера и акушерки. 2011;(7):20–5. (Durasova NA. [Abortion and its consequences]. *Spravochnik fel'dshera i akusherki.* 2011;(7):20–5. Russian).
37. Старостина ТА, Размахнина НИ, Торганова ИГ. Планирование семьи. М.: Медицина; 1996. 78 с. (Starostina TA, Razmakhnina NI, Torganova IG. *Family planning.* Moscow: Meditsina; 1996. 78 p. Russian).
38. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Демография. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. Доступно на: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#) (Federal Service of State Statistics. Official statistics. Population. Demography. Life expectancy at birth. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Russian).
39. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics



- Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1): e2–e220.
40. Allsopp RC, Harley CB. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1995;219(1):130–6.
41. Adaikalakeswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):83–9.
42. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
43. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):283–9.
44. Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic? *Aging (Albany NY)*. 2010;2(10):634–6.
45. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):6620–4.
46. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, Kimura M, Larson MG, Meigs JB, Keaney JF, Aviv A. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325–30.
47. Al-Attas OS, Al-Daghri N, Bamakhramah A, Shaun Sabico S, McTernan P, Huang TT. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):896–9.
48. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, Hecht FM, Kristeller J, Maninger N, Kuwata M, Bacchetti P, Havel PJ, Epel E. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7): 917–28.
49. Courtney W, Hanna CW, Bretherick KL, Gair JL, Fluker MR, Stephenson MD, Robinson WP. Telomere length and reproductive aging. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1206–11.
50. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801–11.
51. Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(5):1576–83.
52. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):381–5.
53. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. 2000;36(2):195–200.
54. Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging. *J Mol Med (Berl)*. 2002;80(11):689–95.
55. Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. *Circ Res*. 2000;87(7):540–2.
56. Lee DC, Im JA, Kim JH, Lee HR, Shim JY. Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2005;46(4):471–9.
57. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Orimo A, Inoue M. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*. 1999;59(23):5917–21.
58. Rahimian R, Chan L, Goel A, Poburko D, van Breemen C. Estrogen modulation of endothelium-derived relaxing factors by human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(2):373–9.

## Factors of women's health from the perspective of reproductive ageing and risk of cardiovascular disorders

Lopatina O.V. • Balan V.E. • Tkacheva O.N. • Sharashkina N.V. • Zhuravel' A.S.

Prevalence of cardiovascular abnormalities in women of reproductive age is not high. However, it is during this period that the risk factors of cardiovascular disorders are being formed. They include obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, etc. The review demonstrates the link between cardiovascular risk factors and obstetric and gynecological disorders, starting from menarche and ending up with menopause.

Degree of vascular ageing is considered to be one of indicators of age-related changes of cardiovascular system. There is an association between markers of ageing, such as length of telomeres and telomerase activity, and estrogen deficiency.

**Key words:** cardiovascular disorders, menarche, complications of pregnancy, reproductive losses, postmenopause, telomere biology, insulin resistance, metabolic syndrome.

**Lopatina Olga Vladimirovna** – Postgraduate Student<sup>1</sup>

**Balan Vera Efimovna** – MD, PhD, Professor, Head of Research and Consultative Department<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000,

Russian Federation.

Tel.: +7 (905) 736 08 00.

E-mail: balanmed@gmail.com

**Tkacheva Olga Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, First Deputy Director on Research and Medical Care<sup>2</sup>

**Sharashkina Natal'ya Viktorovna** – PhD, Senior Research Fellow<sup>2</sup>

**Zhuravel' Anastasiya Sergeevna** – Postgraduate Student<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> State Research Center for Preventive Medicine; 10 Petroverigskiy per., Moscow, 101000, Russian Federation