

РЕПРОДУКТИВНІ, КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.44.24-28>



О.О. ЄФІМЕНКО

к. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення ендокринної гінекології
ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової
НАМН України»
ORCID: 0000-0003-1228-0911

І.М. РЕТУНСЬКА

І.М. Ретунська, к. біол. н., мол.
наук. співробітник відділення
ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ
ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0002-6340-5668

О.С. ЗЕЛЕНЬКО

лікар акушер-гінеколог медичного
центру «Верум», м. Київ

Контакти:

Єфіменко Ольга Олександрівна
ДУ «ІПАГ НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Великим надбанням сьогодення є суттєве збільшення тривалості життя, що, з одного боку, напряму пов'язано з розвитком сучасних медичних технологій, а з іншого – підвищує і без того вкрай високі вимоги до медичної науки та практики. Особливо це стосується питань жіночого здоров'я, оскільки саме жінки живуть довше, ніж чоловіки, і завзятіше протистоять віковим змінам та старінню.

Саме тому проблеми старіння жінки як в світі, так і в нашій країні стають все більш актуальними. Адже з кожним роком кількість жінок старших вікових груп прогресивно зростає, і сьогодні близько 10% всієї жіночої популяції складають пані клімактеричного віку [3, 7, 8]. Згідно з прогнозами ВООЗ, до 2030 року на планеті кількість жінок, старших за 50 років, складатиме 1,2 млрд. При цьому, за даними численних авторів, у 40–80% жінок клімактеричного віку спостерігаються серйозні порушення стану здоров'я, що часто призводить до зниження продуктивності праці та соціальної дезадаптації в період їх потенційно найвищої громадської активності [1, 9]. Питання збереження і зміцнення здоров'я, покращення якості й тривалості життя цих верств населення набуває планетарних масштабів і з кожним роком стає все важливішим.

Різке зростання захворюваності серед жінок вікової категорії, що збігається з віком менопаузи, є серйозним аргументом для розгляду цього періоду та пов'язаних з ним змін як одного з пріоритетних напрямків сучасної медицини. Вже сьогодні, зважаючи на загальну тенденцію до старіння населення, третина життя більшості жінок припадає саме на постменопаузальний період, що набуває особливого соціального і навіть державного значення [1, 2, 4]. Однак починаються ці зміни в молодшому віці, що потребує прискіпливої уваги фахівців, адже саме на цьому етапі важливою є розробка довготривалих програм зі збереження як репродуктивного, так і загального здоров'я жіночого населення.

РЕПРОДУКТИВНЕ СТАРІННЯ ЖІНКИ

Більшість науковців розрізняють репродуктивний та біологічний вік кожної конкретної людини на основі отримання значень тих чи інших показників, які характеризують стан ре-

продуктивного та загального здоров'я [9]. При цьому вікові зміни в жіночому організмі відбуваються поступово, що дає сучасній медицині шанс досліджувати процеси старіння та впливати на них. Необхідно відзначити, що репродуктивне та біологічне старіння не завжди перебігають паралельно, і важливою тенденцією є передчасне виснаження саме репродуктивних показників.

Серйозним періодом у житті сучасної жінки є припинення гормональної функції яєчників і настання менопаузи. Тобто перші прояви виснаження фолікулярного апарату яєчників починаються приблизно в 35–37 років [5, 6], що клінічно проявляється зниженням здатності до запліднення, порушенням менструального циклу (МЦ), недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та іншими гормональними порушеннями.

Сам термін «менопауза» (дата останньої менструації) визначається як постійна відсутність менструації на фоні втрати яєчничкової функції. Клінічно постменопауза діагностується ретроспективно, якщо період аменореї становить 12 місяців після останньої менструації. Виділяють також поняття «перименопауза» та перехідний період [3, 6, 7].

Перименопаузою називають період від появи перших клімактеричних симптомів (порушення МЦ, інші симптоми естроген-дефіцитного стану, такі як вегето-судинні та психоемоційні порушення, сухість шкіри, дизурія тощо) до 1 року після останньої самостійної менструації [5].

З клінічної точки зору виділення перехідного періоду вкрай важливо, адже, взявши до уваги гормональну функцію яєчників в цей період, необхідно спробувати зберегти її якнайдовше, особливо за відсутності гормонозалежної гіперпроліферативної патології в репродуктивній системі. Більшість жінок, незважаючи на вік, прагнуть зберегти молодий та доглянутий вигляд і мають на це право. Крім того, саме на цей період припадає пік соціальної та професійної жіночої активності. Саме тому перименопауза – це найважливіший і найвідповідальніший період у житті сучасної пані, який потребує грамотного лікарського супроводу і розробки індивідуальних профілактичних програм та відповідної медикаментозної корекції.

У перименопаузі на тлі вікових змін всіх органів і систем організму інволютивні процеси переважають саме в репродуктивній системі. В основі цього лежить різке зниження гормональної активності яєчників, що призводить до гормонального дисбалансу, головним чином, дефіциту естрогенів [4, 8].

Як свідчить аналіз новітніх літературних джерел, до теперішнього часу питання, пов'язані зі встановленням першопричин виникнення вікових змін в репродуктивній системі, залишаються предметом дискусій. Але більшість авторів пов'язують настання менопаузи з поступовим виснаженням фолікулярного запасу яєчників. При цьому визначається зниження чутливості фолікулів до фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), падіння секреції прогестерону та поступове зменшення секреції сумарних естрогенів, які стимулюють тим самим синтез гонадотропінів. Секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в цей період збільшується в 3 рази, а ФСГ – в 14 разів порівняно з їхніми рівнями в репродуктивному віці [8, 10].

Селективне пригнічення секреції ФСГ більшість сучасних дослідників пов'язує з підвищенням рівня інгібіну В, який синтезується гранулозою яєчника. Саме рівень інгібіну В і відображає оваріальний резерв яєчників у жінок в перименопаузі, що має велику діагностичну та прогностичну цінність. Як ендокринний маркер оваріального старіння разом із інгібіном В і ФСГ може використовуватися й антимюллерів гормон (АМГ) [7], концентрація якого в жінки корелює з кількістю антральних фолікулів та віком і краще за все відображає зниження репродуктивної функції здорових жінок із доведеною фертильністю. АМГ та інгібін В корелюють з кількістю нерегулярних циклів в період перименопаузи, при цьому сумісне використання цих двох маркерів після уточнення віку має відповідну прогностичну діагностичну цінність (0,92). Саме АМГ, який, на відміну від ФСГ, ЛГ й естрадіолу, не залежить від МЦ, є перспективним маркером у прогнозі менопаузи в найближчі 4 роки [5, 7].

Оцінка стану оваріального резерву є важливим етапом діагностики для визначення фази перименопаузи. При цьому використовуються наступні параметри: вік жінки, регулярність МЦ, рівні ФСГ, інгібіну В, об'єм яєчників, кількість антральних фолікулів на 2–3 день МЦ і рівень АМГ незалежно від дня циклу [6, 7, 8].

Зниження оваріального резерву свідчить про початок інволютивних процесів в репродуктивній системі і має наступні ознаки:

- скорочення МЦ на 2–3 дні;
- епізоди підвищення рівня ФСГ > 15 МЕ/л;
- епізоди зниження інгібіну В < 40 пг/мл;
- рівень АМГ 1,0 нг/мл;
- об'єм яєчників від 3 до 5 см³;
- кількість антральних фолікулів не більше ніж 3 в кожному яєчнику.

Більшість дослідників вважає, що наразі неможливо визначити точний термін початку перименопаузального періоду в кожній конкретній жінки, і з метою об'єктивізації визначення фази перименопаузи, а саме її настання, важливо оцінити оваріальний резерв яєчників [5, 6]. Так, важливо прогностичну цінність настання менопаузи в найближ-

чі 4–5 років має саме вкрай низький оваріальний резерв, який відрізняється наступними характеристиками:

- стійке порушення МЦ;
- стійке підвищення рівня ФСГ > 15 МЕ/л;
- стійке зниження інгібіну В < 40 пг/мл;
- рівень АМГ 0,01 нг/мл;
- об'єм яєчників < 3 см³;
- кількість антральних фолікулів не більше ніж 2 в кожному яєчнику.

На сьогоднішній день загальновідомо, що саме гормональний статус, зокрема різке падіння рівня статевих гормонів, визначає перебіг перименопаузи, ймовірність виникнення ускладнень та їх характер [5].

Статеві стероїди впливають не тільки на репродуктивну систему, а й на організм в цілому, як внаслідок прямої їх взаємодії зі специфічними рецепторами, що локалізуються в різних органах і тканинах, так і в результаті участі в обмінно-ендокринних процесах. Так, знижена секреція інгібіну яєчниками жінок, які старіють, призводить до підвищення рівня ФСГ, що сприяє прискоренню втрати фолікулярного запасу яєчників. Крім того, підвищена секреція активіну під впливом ФСГ збільшує експресію ФСГ-рецепторів в гранульозних клітинах, що може призвести до прискорення розвитку домінуючих фолікулів, які відображають пов'язане з віком скорочення фолікулової фази циклу [3, 4, 6].

Згідно із сучасними даними, зменшення кількості фолікулів і селективне зниження секреції імунореактивного інгібіну В яєчниками призводить до значного зменшення секреції естрадіолу. Тому й до сьогодні одним із основних діагностичних маркерів менопаузи, що наближається, є збільшення рівня ФСГ, обумовленого зворотнім зв'язком між інгібіном і ФСГ. Через те, що секреція ЛГ не пов'язана з інгібіном, підвищення його вмісту відбувається пізніше. Підвищений рівень ФСГ веде до швидкого розвитку фолікулів та формування НЛФ, що є причиною скорочення циклів і може бути першим клінічним проявом менопаузи, яка наближається [6–8].

Таким чином, для перименопаузи характерні наступні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі: прогресуюча виснаженість фолікулярного апарату яєчників, прогресуюче зниження рівня естрадіолу в крові, зниження секреції інгібіну В та АМГ яєчниками, прогресуюче підвищення рівня ФСГ в крові, зменшення частоти овуляторних циклів, зниження фертильності [4, 7, 8]. Всі ці показники необхідно досліджувати при визначенні репродуктивного віку жінки та прогнозуванні темпів згасання репродуктивної функції.

Рівень гонадотропних і статевих гормонів в перименопаузі значною мірою залежить від характеру МЦ. При збереженому МЦ в жінок віком 45–49 років частіше відмічається збільшений вміст ФСГ при незмінній концентрації ЛГ та естрадіолу, зниженому рівні інгібіну В та АМГ і незмінному або незначно зниженому рівні інгібіну А. При порушеному МЦ гормональні характеристики різняться. Багатьма авторами відзначена варіабельність вмісту гормонів: рівень ФСГ може сягати високих значень, характерних для постменопаузи, тоді як рівень статевих гормонів може бути знижений лише незначно [3, 5].

КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ

Як відомо, настання менопаузи в певної частини жінок пов'язане з розвитком психоемоційних та вегетосудинних розладів, які прийнято об'єднувати терміном «клімактеричний синдром» (КС). Частота виникнення КС, за даними різних авторів, коливається від 25 до 80% [1, 3, 9].

Причини розвитку КС досі залишаються недостатньо визначеними, а висловлювані різними авторами припущення є досить суперечливими. В сучасних умовах КС розглядають як мультифакторний патологічний стан, в розвитку якого велику роль відіграють як спадкові чинники і фактори середовища, так і соматичний стан жінки до настання менопаузи [2, 3, 10].

Серед чинників, що сприяють виникненню КС, в літературі вказуються конституційно-генетичні фактори, несприятливий преморбідний фон, а також екологічні умови проживання, етнічні фактори тощо [4].

За характером проявів та часом виникнення клімактеричні розлади поділяють на 3 групи [3]. Перша група – це ранні симптоми: нейровегетативні та психоемоційні, що складають симптомокомплекс КС; друга група включає пізніші симптоми з боку сечостатевого тракту, шкіри та її придатків; до третьої групи входять пізні обмінні порушення – остеопороз, серцево-судинна патологія та хвороба Альцгеймера. Така класифікація використовується більшістю авторів і не викликає жодних сумнівів. Об'єктом для дискусії дотепер залишаються лише причини та механізми виникнення цих ускладнень, роль гормональних змін у їх виникненні та перебігу.

Надзвичайний інтерес являють собою психоемоційні та вегетосудинні порушення, що формують симптомокомплекс КС, частота якого, за даними різних авторів, досягає максимуму в період перименопаузи [4, 8]. Майже в половини жінок із КС спостерігається важкий перебіг захворювання, у кожній третій жінки його прояви носять помірний характер. Відмічено, що тільки у 18% хворих гострі прояви КС зникають протягом першого року з моменту їх виникнення, в 56% випадків захворювання продовжується протягом 1–5 років, а в кожній четвертій жінки (26%) триває ще довше [5, 8].

Слід ще раз звернути увагу на те, що в більшості жінок початок менопаузи збігається з піком її професійної та громадської активності. Тому існування невизначеності в уявленнях стосовно менопаузи, хибне її ототожнювання з процесом старіння, недостатня поінформованість щодо механізмів виникнення, розвитку постменопаузальних змін та ймовірних ускладнень, можливостей їх профілактики та лікування нерідко спричиняє чи навіть поглиблює соціальну дезадаптацію жінок.

Не менш важливим, на наш погляд, є й реальна оцінка саме біологічного віку людини на предмет виявлення відхилень у найважливіших гомеостатичних параметрах життєдіяльності організму з метою їхньої корекції та подальшої профілактики захворювань, до яких призводять ці зміни.

БІОЛОГІЧНЕ СТАРІННЯ

Поряд із репродуктивними маркерами пліч-о-пліч стоять параметри визначення біологічного віку [10], які дозволяють нам оцінити індивідуальний віковий статус, адже люди одного й того самого паспортного віку можуть мати різні показники біологічного віку.

Біомаркери старіння допомагають оцінити предиктори вікозалежних захворювань, і, як наслідок, своєчасно підібрати геропротектори [9]. Вони поєднують в собі комплекс тестів: генетичних (вимірювання довжини теломер) [12], біохімічних (визначення рівня мелатоніну, гомоцистеїну, соматомедину С) [13, 14, 16] та функціональних (вимірювання товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, щільність кісткової тканини) [15, 21], що дозволяє виявити ризик виникнення хвороб, асоційованих саме зі старінням, таких як атеросклероз, остеопороз, онкологічні захворювання.

За даними багатьох дослідників, існує декілька основних маркерів біологічного старіння [9]. Найсучаснішим та найоб'єктивнішим методом вважається визначення довжини теломер [11] – «клітинного годинника», що обмежує число можливих поділів клітини, тобто тривалість її здорового життя. Вимірювання довжини теломер, на думку вчених, вважається максимально інформативним методом оцінки біологічного віку, тому що вікові зміни на молекулярному рівні є найбільш показовими. Саме тому дослідники запропонували гіпотезу про те, що кінці лінійних хромосом (теломери) з кожним поділом вкорочуються. Оскільки в організмі людини 23 пари ядерних хромосом, тобто загалом 46, то всього налічується 92 теломери. Була знайдена дуже важлива закономірність – вік людини залежить від довжини теломер: що старша людина, то теломери коротші. Відповідно, ця методика допомагає об'єктивно оцінити біологічний вік.

Однак перед вченими постало питання: чи можливо повернути теломері початкову довжину або хоча б призупинити її вкорочення? Тоді й з'явилася теорія, що існують не тільки теломери, але й фермент, який може їх нарощувати – теломераза. За це відкриття у 2009 році вчених Елізабет Блекберн, Керол Грейдер та Джека Шостака було нагороджено Нобелівською премією «за те, як теломери і фермент теломераза захищають хромосоми» [12].

Активність теломерази можна підвищувати: вироблення цього ферменту стимулюють помірне фізичне навантаження, вітаміни та поліненасичені жирні кислоти. Також американська біотехнологічна компанія Geron Corporation, що з 1990 року займається дослідженнями в області біотехнологій, винайшла циклоастрогенол – молекулу, виділену з кореня астрагала перетинчастого (*Astragalus membranaceus*), екстракт якого став першою у світі біологічно активною добавкою – активатором теломерази ТА-65 [11]. Дослідження показали, що додавання ТА-65 до клітинної культури продовжує життєвий цикл клітини і дозволяє подолати ліміт Хейфліка (у 1961 році Леонард Хейфлік, спостерігаючи за культивуванням фібробластів людини, виявив загибель культури після 50 поділів).

Крім того, численні дослідники надають велике значення рівню мелатоніну в розвитку вікової патології [13] – онкологічних захворювань та нейродегенеративних процесів. Відомо, що мелатонін синтезується епіфізом та є гормоном широкого спектру дії. Він бере участь у регуляції імунної та ендокринної систем, зорової функції, володіє антипроліферативною дією, модулює диференціювання та апоптоз клітин, знижує рівень холестерину, підвищує опірність організму до стресів [14], сприяє зниженню артеріального

тиску та пригнічує дію вільних радикалів, відповідає за циклічні коливання основних біологічних процесів, тобто за біоритми. Ось чому підтримання належного рівня цього гормону має велике значення для повноцінного функціонування органів. З віком концентрація мелатоніну в крові зменшується [13], що є одним із маркерів біологічного старіння. Для профілактики зниження рівня цього гормону вчені рекомендують дотримуватися оптимальної тривалості сну (не менше 6–8 годин на добу) та вживати продукти, що містять велику кількість триптофану.

Один із часто застосовуваних методів визначення біологічного віку – вимірювання товщини комплексу інтимедіа (KIM) сонної артерії, що є одним із найголовніших детермінантів атеросклерозу [16], метаболічного синдрому та інсулінорезистентності, що, в свою чергу, впливає на ймовірність інсульту та розвиток серцево-судинних захворювань. Цей показник збільшується з віком: у 25 років товщина KIM не перевищує 0,6 мм, тоді як до 45 років вона збільшується до 0,8 мм [16, 19]. Потовщення KIM достовірно підвищує ризик виникнення інфаркту на 15%, інсульту – на 18%, а також прогнозує ризик виникнення порушень роботи мозку – від легкого когнітивного порушення до хвороби Альцгеймера [15]. Формування звички до здорового харчування, контроль рівня холестерину та прийом статинів достовірно знижують ризик потовщення KIM та ризик пов'язаних із цим захворювань.

Разом із вимірюванням товщини KIM важливо визначити рівень гомоцистеїну в крові. Гомоцистеїн – це «дзеркало» серцево-судинних хвороб та тромбоутворення [17]. Багато робіт підтверджують, що гомоцистеїнемія має більшу інформативність у прогнозуванні розвитку хвороб серця та судин, аніж підвищений вміст холестерину в крові [18]. Збільшення рівня гомоцистеїну на 5 мкмоль/л достовірно підвищує ризик розвитку атеросклеротичного ураження судин у жінок на 80%. Враховуючи результати досліджень багатьох авторів, ми можемо бачити, що підвищення рівня гомоцистеїну вдвічі збільшує ризики виникнення хвороби Альцгеймера в жінок, старших за 60 років. Перспективними напрямками в лікуванні гомоцистеїнемії є прийом гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази (статинів) [17, 18].

Поруч із визначенням рівня гомоцистеїну одним із найпоширеніших лабораторних показників біологічного віку є інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР 1, соматомедин С) [19] – ендокринний посередник соматотропного гормону, потужний стимулятор клітинного росту та проліферації. Він провокує надмірний ріст різних тканин організму, тим самим значно підвищуючи ризик виникнення деяких видів раку та рівень смертності від онкологічних захворювань. З віком рівень ІФР 1 має тенденцію до підвищення, тому зниження його концентрації до нормальних референтних значень (100–130 нг/мл) дозволяє попередити виникнення раку та серцево-судинних захворювань [20].

Велике значення, особливо в жінок у період менопаузи та перименопаузи [21], надають зниженню мінеральної щільності кісток, що є предиктором остеопорозу – маркером біологічного старіння. Порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини може призводити до інвалідації шляхом переломів кісток та хребта, тому необхідна вчасна діагно-

стика та профілактика таких станів [20]. Охарактеризувати предиктори остеопорозу можливо як лабораторними методами (кількісне визначення рівня лептину та метаболіту вітаміну D – 25(OH)D), так і за допомогою денситометрії (ультразвукової або рентгенологічної). Дуже важливим є вживання кальцію та вітаміну D для попередження виникнення дефіциту мінералізації кісток [21].

Останньою сучасною тенденцією у вікових питаннях є так званий психологічний вік, а саме психологічне ставлення людини до теми старіння. Багатьом сучасним жінкам притаманне досить філософське ставлення до цифр, які визначають їхній вік. Особливо важливим є внутрішнє ставлення та психологічний настрій: «Я ще досить молодда», «Я здорова і маю гарний вигляд», «Найкраще в моєму житті відбудеться в майбутньому». На наш погляд, беручи до уваги сучасну теорію психосоматичних розладів, саме психологічний вік є одним із важливих чинників у гальмуванні процесів старіння.

ВИСНОВОК

Отже, нині існує багато методів вчасної оцінки зрушень у системах і органах, які можуть провокувати виникнення вікозалежних захворювань [9, 10]. Тому завдання сучасної медицини – запобігати ранньому старінню та впроваджувати профілактичні методи, що поліпшують якість життя і підвищують його тривалість. Оцінка біологічного та репродуктивного віку є важливою для попередження захворювань, яких можливо уникнути, дотримуючись нескладних рекомендацій з оптимізації способу життя.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schneider, H.P. "The view of the international Menopause Society on the Women's Health Initiative." *Climacteric* 5 (2002): 211–6.
- Rosemeier, H.P., Schultz-Zehden, B. "Assessing well-being in menopausal women." In: *The Management of the Menopause*. Ed. by J. W.W. Studd. New York. Parphenon Publishing Group (2000): 11–9.
- Сметник, В.П. *Медицина климактерія*. – Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – 846 с. Smetnik, V.P. *Medicine of menopause*. Yaroslavl. Publishing House Litera Ltd (2006): 846 p.
- Birge, S.J. "Estrogen and the brain: implication for menopause management." In: *Menopause. The State of the Art – in research and management*. Ed. by P.G. Schneider. The Parthenon Publishing Group (2002): 191–5.
- Мишиєва, Н.Г. *Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: автореф. дисс. . . . д. мед. н. / Н.Г. Мишиева*. – М., 2008. Mishieva, N.G. *Infertility in women of late reproductive age: principles of diagnosis and treatment, depending on the ovarian reserve*. Thesis abstract for MD degree. Moscow (2008).
- Hazout, A., Bouchard, P., et al. "Serum anti-mullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulation hormone, inhibin B, or estradiol." *Fertil Steril* 82.5 (2004): 1323–9.
- Rooij, I.A., Tonkelaar, I., et al. "Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition." *Menopause* 11.6 P 1 (2004): 585–6.
- Gruber, C., Tschuggurl, W. "Production and action of estrogen." *N Engl J Med* 346.5 (2002): 340–6.
- Furuwata, T., et al. "Assessment of biological age." *J Gerontol* 30.4 (1975): 422.
- Chok, N.W. "Indices of functional age." In: *Aging: A challenge to science and society*. Oxford University Press (1981): 270–86.

11. Gomes, N., Ryder, O., Houck, M., et al. "Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination." *Aging Cell* 10 (2011): 761–8.
12. Зверева, М. Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 года. Счетчик клеточного времени / М. Зверева, Н. Рубцова // Наука и жизнь. — 2010. — № 1. — С. 2–5.
- Zvereva, M., Rubtsova, N. "Nobel Prize in Physiology and Medicine, 2009. Cell Time Counter." *Science and Life* 1 (2010): 2–5.
13. Зуев, В.А. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии / В.А. Зуев, Н.И. Трифонов, Н.С. Линькова, Т.В. Кветная // Успехи геронтологии. — 2017. — № 1. — С. 63–70.
- Zuev, V.A., Trifonov, N.I., Linkova, N.S., Kvetnaya, T.V. "Melatonin as a molecular marker of age pathology." *Successes of gerontology* 1 (2017): 63–70.
14. Jan, J.E., Espezel, H., Appleton, R.E. "The treatment of sleep disorders with melatonin." *Dev Med Child Neurol* 36 (1994): 97–107.
15. Spengos, K., Tsvigoulis, G., Manios, E., et al. "Common carotid artery intima-media thickness is an independent predictor of long-term recurrence in stroke patients." *Stroke* 34 (2003): 1623–7.
16. Folsom, A.R., Eckfeldt, J.H., Weitzman, S., et al. "For the Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity." *Stroke* 25 (1994): 66–73.
17. Kidd, P.M. "Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention." *Altern Med Rev* 13 (2008): 85–115.
18. Malinow, M.R. "Plasma concentrations of total homocysteine predict mortality risk." *Am J Clin Nutr* 74 (2001): 3.
19. Clemmons, D.R. "Modifying IGF-I activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer." *Nat Rev Drug Discov* 6.10 (2007): 821–33.
20. Tritos, N.A., Greenspan, S.L., King, D., et al. "Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 96.5 (2011): 1516–23.
21. Abraham, A., Cohen, A., Shane, E. "Premenopausal bone health: osteoporosis in premenopausal women." *Clin Obstet Gynecol* 56.4 (2013): 722–9.

РЕПРОДУКТИВНІ, КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

Огляд літератури

О.О. Єфіменко, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
І.М. Ретунська, к. біол. н., мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
О.С. Зеленько, лікар акушер-гінеколог медичного центру «Верум», м. Київ

Проблеми старіння жінки як в світі, так і в нашій країні стають все більш актуальними. Різне зростання захворюваності серед жінок вікової категорії, що збігається з віком менопаузи, є серйозним аргументом для розгляду цього періоду та пов'язаних з ним змін як одного з пріоритетних напрямків сучасної медицини. Вже сьогодні, зважаючи на загальну тенденцію до старіння населення, третина життя більшості жінок припадає саме на постменопаузальний період, що набуває особливого соціального і навіть державного значення. Однак починаються ці зміни в молодшому віці, що потребує прискіпливої уваги фахівців, адже саме на цьому етапі важливо є розробка довготривалих програм зі збереження як репродуктивного, так і загального здоров'я жіночого населення.

У статті розглянуто сучасні погляди на проблему згасання функції яєчників в перименопаузі та проблему старіння взагалі. Наведені маркери репродуктивного та біологічного віку і гормональні порушення, що обумовлюють клінічні прояви перименопаузи. Звернено увагу на визначення психологічного віку, його вплив на психологічний статус жінки, паспортний вік якої старший за 40 років, що збігається з піком її професійної та громадської діяльності. Проаналізовані сучасні погляди на підвищення якості життя жінок, які знаходяться у перименопаузальному періоді.

Нині існує багато методів вчасної оцінки зрушень у системах і органах, які можуть провокувати виникнення вікозалежних захворювань. Тому завдання сучасної медицини – запобігти ранньому старінню та впровадити профілактичні методи, що поліпшують якість життя та підвищують його тривалість. Як відзначають автори статті, оцінка біологічного та репродуктивного віку є важливою для попередження захворювань, яких можливо уникнути, дотримуючись нескладних рекомендацій з оптимізації способу життя.

Ключові слова: перименопауза, репродуктивний вік, біологічний вік, фолікулярний резерв, ранні перименопаузальні порушення, теломери, психологічний вік, соматомедин, ІФР 1, мелатонін.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Обзор литературы

О.А. Ефименко, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
И.Н. Ретунская, к. биол. н., мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
О.С. Зеленько, врач акушер-гинеколог медицинского центра «Верум», г. Киев

Проблемы старения женщины как в мире, так и в нашей стране становятся все более актуальными. Резкий рост заболеваемости среди женщин возрастной категории, которая совпадает с возрастом менопаузы, является серьезным аргументом для рассмотрения этого периода и связанных с ним изменений как одного из приоритетных направлений современной медицины. Уже сегодня, несмотря на общую тенденцию к старению населения, треть жизни большинства женщин приходится именно на постменопаузальный период, что приобретает особое социальное и даже государственное значение. Однако начинаются эти изменения в более молодом возрасте, что требует пристального внимания специалистов, ведь именно на этом этапе важна разработка долгосрочных программ по сохранению как репродуктивного, так и общего здоровья женского населения.

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему угасания функции яичников в перименопаузе и проблему старения в целом. Приведены маркеры репродуктивного и биологического возраста и гормональные нарушения, обуславливающие клинические проявления перименопаузы. Обращается внимание на определение психологического возраста, его влияние на психологический статус женщины, паспортный возраст которой старше 40 лет, что совпадает с пиком ее профессиональной и общественной деятельности. Проанализированы современные взгляды на повышение качества жизни женщин, которые находятся в перименопаузальном периоде.

В настоящее время существует много методов своевременной оценки нарушений в системах и органах, которые могут провоцировать возникновение возрастных заболеваний. Поэтому задача современной медицины – предотвратить раннее старение и внедрить профилактические методы, улучшающие качество жизни и повышающие его продолжительность. Как отмечают авторы статьи, оценка биологического и репродуктивного возраста является важной для предупреждения заболеваний, которых можно избежать, следуя несложным рекомендациям по оптимизации образа жизни.

Ключевые слова: перименопауза, репродуктивный возраст, биологический возраст, фолликулярный резерв, ранние перименопаузальные нарушения, теломеры, психологический возраст, соматомедин, ИФР 1, мелатонин.

REPRODUCTIVE, CLINICAL AND BIOLOGICAL MARKERS OF PERIMENOPAUSE

O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"
I.M. Retunskaya, PhD, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"
O.S. Zelenko, obstetrician gynecologist of the Medical centre "Verum", Kyiv

The problems of aging women both in the world and in our country are becoming increasingly relevant. The sharp increase in the incidence among women of the age category, which coincides with the age of menopause, is a serious argument for considering this period and the associated changes as one of the priorities of modern medicine. Already today, despite the general tendency to aging of the population, a third of the life of the majority of women falls on the post-menopausal period, which acquires a special social and even state significance. However, these changes begin at a younger age, which requires close attention of specialists, because it is at this stage that the development of long-term programs to preserve both the reproductive and the general health of the female population is important.

The article considers modern views on the problem of ovarian function diminishing in perimenopause and the problem of aging in general. Reproductive and biological age markers and hormonal disorders causing clinical manifestations of perimenopause are given. Attention is paid to the definition of psychological age, its influence on the psychological status of a woman whose passport age is over 40 years old, which coincides with the peak of her professional and social activities. Analyzed modern views on improving the quality of life of women who are in the perimenopausal period.

Currently, there are many methods for timely assessment of disorders in systems and organs that can provoke the occurrence of age-related diseases. Therefore, the task of modern medicine is to prevent early aging and introduce preventive methods that improve the quality of life and increase its duration. As the authors of the article note, the assessment of biological and reproductive age is important for the prevention of diseases that can be avoided by following simple guidelines for optimizing lifestyle.

Keywords: perimenopause, reproductive age, biological age, follicular reserve, early perimenopausal disorders, telomeres, psychological age, somatomedin, IGF 1, melatonin.