

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №3

2016



ОБЗОРЫ

УДК 618.11-008.6:616.1+615.361

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

© Игнатьева Р.Е.¹, Густоварова Т.А.², Бабич Е.Н.², Крюковский А.С.³

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ Клиническая больница №1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

³ОГБУЗ Перинатальный центр, Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 47

Резюме: представлен литературный обзор, посвященный нарушению функциональной активности сосудистого эндотелия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ – симптомокомплекс, включающий вторичную гипергонадотропную аменорею, бесплодие и симптомы гипоэстрогении у пациенток в возрасте до 40 лет. Данное заболевание сопровождается формированием дисфункции эндотелия сосудов, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин, если они не получают заместительную гормональную терапию. Это объясняется снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов в результате угасания яичниковых функций. С целью преодоления бесплодия у данного контингента больных используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). При проведении стимуляции суперовуляции, что является неотъемлемой частью ВРТ, развивается эндотелиальная дисфункция, обусловленная высокой гормональной нагрузкой, сопровождающей весь индуцированный цикл. В связи с чем, изучение функциональной активности сосудистого эндотелия у женщин с преждевременным истощением яичников, в том числе у тех, кто вступает в программу реализации репродуктивной функции представляется перспективным, так как это позволит в будущем разработать новый диагностический подход в обследовании данного контингента больных.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, бесплодие, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания

VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AMONG WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Ignatieva R.E.¹, Gustovarova T.A.², Babich E.N.², Krukovskiy A.S.³

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Regional State Budgetary Health Care Institution Clinical Hospital N1, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St., 40

³Regional State Budgetary Health Care Institution Perinatal Center, Russia, 214018, Smolensk, Kirov St., 47

Summary: this work includes a literature review, dedicated to the violation of the functional activity of the vascular endothelium in women with premature ovarian failure (POF). POF - is a complex of syndromes including secondary hypergonadotrophic amenorrhea, infertility and hypoestrogenism symptoms in patients under the age of 40 years. The disease is accompanied by the formation of vascular endothelial dysfunction, which leads to the development of cardiovascular diseases in young women, if they do not follow hormone replacement therapy. This is due to a decrease in anti-atherogenic and cardioprotective effects of estrogen as a result of the extinction of the ovarian function. In order to overcome infertility, assisted reproductive technologies (ART) are used in this group of patients. During the superovulation, which is an integral part of ART, the endothelial dysfunction caused by a high hormonal load that accompanies the entire induced cycle develops. In this connection, the study of the functional activity of the vascular endothelium in women with premature ovarian failure, including those who come into the reproductive function realization program, seems to be promising, as it will allow to develop a new diagnostic approach in the examination of this group of patients in the future.

Key words: premature ovarian failure, infertility, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой одно из наиболее загадочных заболеваний репродуктивной системы женщины, изучение которого остаётся актуальным [33]. Во-первых, ПНЯ является значимым предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, независимым от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее выявление пациенток, составляющих группу риска по развитию кардиоваскулярной патологии и своевременное назначение им профилактических и лечебных мероприятий является важнейшей задачей здравоохранения [24, 49]. Во-вторых, ситуации преждевременного истощения яичниковых функций являются самыми неблагоприятными в отношении овариального резерва и ассоциированы с почти абсолютным бесплодием. По мнению ведущих мировых экспертов данная проблема относится к разряду наиболее приоритетных научно-практических направлений, стоящих перед современной репродуктологией, а улучшение репродуктивного здоровья нации является одной из важнейших задач государства в области социальной политики [1, 4, 23].

Преждевременная недостаточность яичников

ПНЯ – патологическое состояние, характеризующееся прекращением функциональной активности яичников у женщин в молодом возрасте (до 40 лет) и проявляющееся вторичной аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита [10, 47]. Одно из первых медицинских описаний яичниковой аменореи у 17-летней девушки было опубликовано в 1920 г. R.A. Kinch. Понятие «преждевременная недостаточность яичников» было впервые введено в 1942 г. [29]. Данное заболевание встречается у 1-2% женщин [33]. Однако частота встречаемости ПНЯ зависит от возраста пациенток и их этнической принадлежности. До 20 лет данная патология 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. В популяциях испанок и афроамериканок ПНЯ встречается чаще (до 1,4%), наименее распространена среди японок (0,1%) и китайок (0,5%) [29]. Как зарубежные, так и отечественные авторы признают, что в большинстве случаев этиология данного заболевания остается неизвестной [10]. В качестве причин рассматриваются генетические, хромосомные, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы, дефекты в структурах гонадотропинов [29]. Однако в 50-80% случаев наблюдается идиопатическая форма заболевания [34].

Показано, что патогенетической основой старения яичников и репродуктивной системы в целом является возрастное истощение фолликулов [35]. В основе развития ПНЯ лежит нефизиологическое по отношению к возрасту женщины уменьшение тотального овариального резерва [29]. Овариальный резерв – функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой, равно как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ [4]. Все разнообразие снижения овариального резерва и ПНЯ делятся на 3 варианта: скрытая форма с нормальными уровнями гонадотропинов, регулярным менструальным циклом и сниженной фертильностью; биохимическая форма характеризуется помимо снижения фертильности персистирующим увеличением базальных уровней ФСГ, однако ритм менструаций еще остается регулярным; при классической, или явной форме, уровни гонадотропинов повышены, фертильность снижена, ритм менструаций нерегулярный либо менструации отсутствуют вообще. Примерно у 10% женщин в возрасте до 40 лет происходит преждевременное старение яичников, тогда как только у 1% из них развивается классическая форма ПНЯ [33, 35].

Диагноз ПНЯ устанавливают на основании наличия аменореи более 4 месяцев у женщины моложе 40 лет и двух эпизодов выявления уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 40 мЕд/л⁶ [4]. Следует отметить, что в прогностическом плане наиболее ранним маркером снижения овариального резерва является антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов на 3-й день менструального цикла, определенное с помощью ультразвукового исследования, а такие маркеры овариального резерва, как ФСГ и эстрадиол менее информативны, так как реагируют в более позднем периоде [6]. У женщин с ПНЯ после манифестации заболевания ведущей жалобой является стойкое бесплодие, помимо которого в клинической картине у таких пациенток отмечаются симптомы эстрогенного дефицита (вазомоторные и эмоциональные вегетативные нарушения) [17, 23, 45]. Среди патологических состояний, обусловленных развитием гипозестрогении, наибольший интерес вызывает дисфункция сосудистого эндотелия, сопутствующая заболеваниям сердечно-сосудистой системы [28].

Роль эстрогендефицита в развитии сердечно-сосудистой патологии

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения [24]. У женщин частота данной патологии возрастает после наступления менопаузы, что связывают со снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов. Эстрогенные гормоны регулируют функциональную активность эндотелия путем увеличения продукции вазодилататоров оксида азота (NO), простаглицина уменьшения образования вазоконстриктора эндотелина-1. Эстрогены также обладают блокирующим действием на кальциевые каналы, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки. Ингибируя окисление липопротеинов низкой плотности, эстрогены тем самым замедляют развитие атеросклероза [31, 43]. Результаты метаанализов свидетельствуют об уменьшении риска ишемической болезни сердца и общей смертности у женщин, своевременно начавших прием менопаузальной гормональной терапии в пери- и ранней постменопаузе, по сравнению с женщинами более старшего возраста в поздней постменопаузе [38].

Рост атеросклеротических бляшек и формирование фиброзной капсулы начинается в возрасте 35–45 лет, что было выявлено при проведении аутопсии женщин, умерших в результате несчастного случая [37]. У пациенток с преждевременным истощением яичниковых функций негативные биохимические и метаболические изменения развиваются на 10-15 лет раньше, чем при физиологической менопаузе, что обуславливает развитие атеросклероза в более молодом возрасте у данного контингента больных [3]. Эстрогенный дефицит у пациенток с ПНЯ наступает в результате грубых поломок на длинном плече X-хромосомы, что приводит к активации процессов апоптоза и гибели примордиального пула [24]. В.К. Jacobsen и соавт. (1999) изучали взаимосвязь между возрастом наступления естественной менопаузы, общей смертностью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте 6182 женщин, принадлежащих к «Церкви адвентистов седьмого дня» из Калифорнии, сообщивших о своей естественной менопаузе. Исследование длилось в период с 1976 по 1988 гг. В ходе исследования авторы подтвердили гипотезу о том, что ранняя менопауза (35-40 лет) увеличивает риск ИБС, а также увеличивает общую смертность, в том числе обусловленную ИБС. Однако некоторые данные исследования позволили В.К. Jacobsen и соавт. предположить, что повышение риска ИБС наблюдается и у женщин с поздней менопаузой (после 55 лет), особенно у тех, которые не принимали эстрогены в постменопаузальном периоде. Среди работ последних лет наиболее значимым является многоцентровое когортное исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Согласно результатам которого, после введения ряда поправок (на возраст, расовую и этническую принадлежность, на наличие традиционных факторов риска ССЗ и др.), преждевременная недостаточность яичников является значимым предиктором ИБС и инсульта, независимым от традиционных факторов риска ССЗ [24, 49].

Эндотелий – структурная основа системы кровообращения

По современным представлениям, в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит эндотелиальная дисфункция [15]. Следует отметить, что в 1998 г. за цикл работ, посвященных изучению роли эндотелия в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, профессорам Ф. Мураду, Р. Фуршготу и Л. Игнарро была присвоена Нобелевская премия в области медицины, а эндотелиальная дисфункция стала актуальной междисциплинарной проблемой [22].

Как известно, артериальная стенка состоит из трех основных слоев: интимы, меди (гладкая мускулатура) и адвентиции (наружный слой, содержащий кровеносные сосуды и нервные окончания). Основным компонентом интимы является эндотелий – монослой клеток, обладающих высокой метаболической активностью [32]. По особенностям строения различают 3 основных типа эндотелия: непрерывный (соматический), фенестрированный (висцеральный) и прерывистый (синусоидный) [2]. 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) [22].

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, простаглицин, эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF). 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 (оксид азота) факторы. Вазоактивные соединения, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток, делятся на стимуляторы (эндотелин-1, эндотелиальный фактор роста (ECGF), супероксидные радикалы) и ингибиторы (NO, простаглицин) [11].

Среди биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, наибольшее значение имеет оксид азота (NO), который опосредует широкий диапазон физиологических и патофизиологических процессов. NO регулирует тонус мелких и средних кровеносных сосудов, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки, обладает противовоспалительными свойствами, а также ингибирует активацию тромбоцитов [11, 18, 25]. Оксид азота обладает широким спектром биологического действия: участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы, в функционировании желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, в деятельности секреторных тканей и органов дыхания, участвует в работе центральной и вегетативной нервной системы [12]. Следует отметить, что NO является важным регулятором физиологических процессов женской репродуктивной системы. Содержание оксида азота 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. Оксид азота, продуцируемый эндотелием сосудов эндометрия, играет важную роль в расслаблении миометрия во время менструации [46].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны [36]. В основе развития эндотелиальной дисфункции лежит снижение синтеза оксида азота в эндотелиоцитах [22]. В качестве основных причин, приводящих к нарушению функциональной активности эндотелия, рассматривают артериальную гипертензию, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия [25]. Следует отметить, что компоненты табачного дыма вызывают дисфункцию и повреждение эндотелия, а также отрицательно воздействуют на репродуктивную функцию. Курение способствует снижению овариального резерва, а у курящих женщин менопауза наступает на 1-3 года раньше, чем у некурящих [6, 8]. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации. Это касается артерий, вен, а также всех структурных компонентов системы микроциркуляции. Клиническими последствиями дисфункции эндотелия сосудов являются атеросклероз, тромбоз и спазм. По мнению В.С.Савельева, эндотелиальная дисфункция является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе таких известных и широко распространенных, как ИБС, гипертоническая болезнь, варикозная болезнь и др. [22].

Эндотелиальная дисфункция, сопряженная со старением яичников

Физиологическая менопауза характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции. S. Taddei и соавт. (1996) в своем исследовании изучали влияние менопаузы на функциональную активность сосудистого эндотелия. В основную группу входили пациентки, страдающие эссенциальной гипертензией, в контрольную – женщины с нормальным артериальным давлением. Участницы исследования до 45 лет имели нормальный менструальный цикл, у женщин старше 45 лет последняя менструация была не раньше, чем за год до исследования. Эндотелиальная функция оценивалась путем определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), снижение которой связывают с нарушением синтеза NO [26]. Согласно полученным данным, у женщин с нормальным артериальным давлением до конца пятого десятилетия возраст незначительно влияет на ЭЗВД, однако после 49 лет (или после наступления менопаузы) у них отмечается значительное снижение ЭЗВД. У пациенток с эссенциальной гипертензией нарушение ЭЗВД отмечается в более раннем возрасте. Таким образом, менопауза на фоне нормальных показателей артериального давления ассоциирована с нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия, а менопауза у женщин с эссенциальной гипертензией сопровождается усугублением существующей дисфункции эндотелия. K.L. Mogaеаи и соавт. (2012) впервые, как они утверждают, изучали эндотелиальную функцию у здоровых женщин на протяжении периода менопаузального перехода. Согласно критериям старения женской репродуктивной системы STRAW +10, разработанным группой экспертов в 2011 г., ранняя стадия менопаузального перехода клинически манифестирует появлением переменных по продолжительности менструальных циклов; в ранней

фолликулиновой фазе отмечается тенденция к увеличению уровня ФСГ на фоне низких показателей АМГ и числа антральных фолликулов. Поздняя стадия менопаузального перехода наступает с присоединением периодов аменореи длительностью ≥ 60 дней [37, 39]. В данном исследовании 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 эндотелиальная дисфункция 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. K.L. Hildreth и соавт. (2014) изучали изменение жесткости артериальной стенки, в процессе которого ведущая роль отводится эндотелию, на протяжении периода менопаузального перехода [19]. 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.

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 репаративными процессами. Эту 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 [27]. Таким образом, при изучении влияния менопаузы на функцию эндотелия сосудов представляется сложным дифференцировать эффекты старения организма от проявлений дефицита эстрогенов. Молодые пациентки с ПНЯ представляют собой природную модель для оценки причинно-следственных связей старения яичников и развития эндотелиальной дисфункции [3]. S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) в своем исследовании изучали функциональную активность сосудистого эндотелия у женщин с ПНЯ. Эндотелиальная функция оценивалась путем измерения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (показатель ЭЗВД) ультразвуковым методом. ЭЗВД определяли в начале исследования и спустя 6 месяцев гормонального лечения. В ходе исследования у пациенток с ПНЯ было обнаружено значительное снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой. После гормонального лечения в течение 6 мес. функция эндотелия улучшилась, показатель ЭЗВД увеличился более чем в 2 раза и достиг нормальных величин. Как утверждают авторы, в их исследовании было впервые показано, что ПНЯ ассоциирована со значительной эндотелиальной дисфункцией, восстановление которой происходит через 6 мес. гормональной терапии. По мнению S.N. Kalantaridou и соавт., раннее начало развития дисфункции эндотелия, связанное с недостатком половых гормонов, может способствовать повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у молодых женщин.

Эндотелиальная дисфункция в программах ВРТ

Наиболее сложной проблемой ведения данного контингента больных является преодоление почти абсолютного бесплодия. Примерно у половины пациенток с ПНЯ отмечается периодическое непредсказуемое восстановление овариальной функции, однако частота наступления спонтанной беременности или на фоне заместительной гормональной терапии не преодолевает 10% барьер. На сегодняшний день наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у данной категории больных остается ВРТ с донорскими ооцитами [9, 16]. И все же в большинстве клиник мира продолжают проводить стимулирующую терапию в основном по настоятельным требованиям пациенток, так как большинство из них по этическим и религиозным мотивам настаивают на использовании собственных гамет [23].

Стимуляция суперовуляции является неотъемлемой частью программы ЭКО, результатом которой является получение достаточного количества зрелых преовуляторных ооцитов, способных к оплодотворению *in vitro* [7]. По мнению А.А. Поздняковой и соавт., использование современных схем индукции суперовуляции, разработанных для пациенток с нормальным фолликулогенезом, не приемлемо при данной патологии [23]. Стимуляция суперовуляции сопровождается нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия, что обусловлено высокой эстроген-гестагеновой нагрузкой, сопровождающей весь индуцированный цикл [7]. При этом возникают изменения в плазменном звене системы гемостаза по типу гиперкоагуляции наряду с повышением агрегации тромбоцитов [14]. Согласно результатам исследования А.П. Момот и соавт. (2013), избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность в цикле ЭКО наблюдается у 77,1% женщин. И именно патология в системе гемостаза

рассматривается в качестве одной из причин неудач наступления беременности при ВРТ [21]. Изменение гормонального фона, обусловленное применением индукторов суперовуляции, создает неблагоприятные условия для процессов инвазии цитотрофобласта, ангиогенеза и васкулогенеза [14]. Ангиогенез лежит в основе таких важных процессов репродуктивной системы женщины, как развитие полноценного доминантного фолликула и имплантация. В настоящее время изучен широкий спектр ростовых факторов, регулирующих ангиогенез. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), продуцируемый в основном клетками эндотелия, является одним из важнейших регуляторов ангиогенеза, необходимым компонентом репродуктивных процессов, эмбрионального развития, формирования плаценты. М. Zhao и соавт. (2010) изучали влияние концентраций СЭФР, оксида азота, эндотелина-1 фолликулярной жидкости на исход манипуляций ЭКО. Результаты исследований показали, что содержание СЭФР и оксида азота в фолликулярной жидкости антральных фолликулов значительно увеличивалось у женщин с наступившей беременностью, по сравнению с теми, у кого беременность не наступила. Дисфункция процесса ангиогенеза в настоящее время рассматривается как один из ключевых патофизиологических факторов, ограничивающих имплантацию эмбрионов и способствующих развитию сосудистых осложнений во время беременности [5, 7, 13, 30].

Заключение

Таким образом, у женщин с преждевременным старением яичников на фоне гипоестрогении нарушается функциональная активность сосудистого эндотелия, что ведет к развитию сердечно-сосудистой патологии в более молодом возрасте, если такие пациентки не получают заместительную гормональную терапию. Формирование дисфункции эндотелия сосудов у данного контингента больных также отмечается на фоне стимулирующей терапии при проведении программ ВРТ. Возникающие при этом нарушения обусловлены массивной гормональной терапией, направленной на созревание фолликулов и получение гамет. Мы можем предположить, что некоторые пациентки с преждевременным старением яичников вступают в программу реализации репродуктивной функции уже с имеющимся нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия, что может обуславливать неблагоприятный исход ВРТ. А так как исходы беременностей, наступивших после ЭКО, являются предметом тщательного анализа ученых и клиницистов во всем мире, перспективным представляется уточнить функциональное состояние сосудистого эндотелия у данного контингента больных. Это даст возможность подтвердить высказанное нами предположение, а также позволит разработать новый диагностический подход в обследовании женщин, страдающих этим относительно редким, но достаточно загадочным заболеванием.

Литература

1. Алиева К.У., Смольникова В.Ю., Дюжева Е.В. и др. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО (обзор литературы) // Гинекология. – 2012. – Т.14, №3. – С. 16-19.
2. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2015. – Т.55, №2. – С. 82-86.
3. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т.84, №4. – С. 24-28.
4. Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д. и др. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо // Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
5. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 126-129.
6. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С. и др. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 11-16.
7. Герилович Л.А. Клиническое значение предикторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук. – КрасГМУ, 2015. – 112 с.
8. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломеров и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиология. – 2015. – Т.55, №10. – С. 85-89.

9. Жахур Н.А., Марченко Л.А., Бутарева Л.Б. и др. Прогностические критерии успешной индукции овуляции у больных с преждевременной недостаточностью яичников // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 50-55.
10. Жахур Н.А., Марченко Л.А., Курило Л.Ф. и др. Мозаицизм половых хромосом в гонадах у больных с преждевременной недостаточностью яичников // Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С. 70-75.
11. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11(ч. 3). – С. 611-617.
12. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – Т.42, №4. – С. 69-81.
13. Лысенко О.В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды // Проблемы репродукции. – 2014. – №4. – С. 15-20.
14. Макаров И.О. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения (клиническая лекция) // Гинекология. – 2010. – Т.12, №2. – С. 16-20.
15. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т.54, №4. – С. 94-98.
16. Марченко Л.А., Жахур Н.А., Бутарева Л.Б. и др. Сравнительный анализ стимуляции овуляции фоллитропином альфа на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или высоких доз этинилэстрадиола у больных с преждевременной недостаточностью яичников // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 65-69.
17. Марченко Л.А., Тагиева Г.В., Ильина Л.М. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия // Гинекология. – 2004. – Т.6, №6. – С. 315-319.
18. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – №7. – С. 19-24.
19. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2012. – 224 с.
20. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П. и др. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (II) // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – Т.54, №2. – С. 6-23.
21. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах ЭКО и ранних репродуктивных потерях // Проблемы репродукции. – 2014. – №4. – С. 58-61.
22. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) // Consilium Medicum (suppl.). Хирургия. – 2008. – №1. – С. 3-11.
23. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б. и др. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников // Акушерство и гинекология. – 2015. – №7. – С. 26-32.
24. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52.
25. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С. 7-11.
26. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть I) // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т.2, Вып.2. – С. 41-46.
27. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике // Кардиология. – 2015. – Т.55, №7. – С. 89-96.
28. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С. 3-7.
29. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века // Акушерство и гинекология. – 2013. – №12. – С. 16-21.
30. Тепляшина Е.А., Пожиленкова Е.А., Екимова М.В. и др. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №3. – С. 4-9.
31. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и ее коррекция эстрогенами // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №6. – С. 57-59.
32. Чернявская Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // Лечебное дело. – 2013. – №2. – С. 118-130.

33. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Долгушина Н.В. и др. Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №4(2). – С. 67-72.
34. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Донников А.Е. и др. «Перегрузка организма железом» как одна из возможных причин формирования преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №6. – С. 46-52.
35. Шамилова Н.Н., Марченко Л.А. Можно ли рассматривать ген FMR1 как предиктор раннего старения яичников? // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №4. – С. 11-15.
36. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А. и др. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – Т.6, №2. – С. 9-15.
37. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №3. – С. 21-27.
38. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода *K.L.*, и ранней постменопаузы // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – №4. – С. 17-23.
39. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. – 2012. – V.19, N4. – P. 387-395.
40. Hildreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition // *Menopause*. – 2014. – V.21, N6. – P. 624-632.
41. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1999. – V.52, N4. – P. 303-307.
42. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – V.89, N8. – P. 3907-3913.
43. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences // *Women's Health*. – 2005. – V.308. – P. 1583-1587.
44. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – V.97, N12. – P. 4692-4700.
45. Nelson L.M. Primary Ovarian Insufficiency // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – V.360, N6. – P. 606-614.
46. Nishank S.S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphism is Associated with Age Onset of Menarche in Sickle Cell Disease Females of India // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2013. – V.5, N1. <http://www.mjhid.org/article/view/11561>
47. Shelling A.N. Premature ovarian failure // *Reproduction*. 2010. – V.140, N5. – P. 633-641.
48. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women // *Hypertension*. – 1996. – V.28, N4. – P. 576-582.
49. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Menopause*. – 2012. – V.19, N10. – P. 1081-1087.
50. Zhao M., Chang C., Liu Z. et al. The level of vascular endothelial cell growth factor, nitric oxide, and endothelin-1 was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: a potential predictor of pregnancy outcome in IVF // *Growth Factors*. – 2010. – V.28, N5. – P. 299-305.

Информация об авторах

Игнатьева Раиса Евгеньевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: raisa.ign@mail.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Бабич Елена Николаевна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленск. E-mail: babich_e@mail.ru

Крюковский Александр Сергеевич – врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленск. E-mail: krukovskiy@bk.ru