

ГНЦ РФ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Михеев Роберт Константинович

**ГЕРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ
ФОРМАМИ НЕЯТРОГЕННОГО ГИПЕРГОНАДОТРОПНОГО
ГИПОГОНАДИЗМА**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание
ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мельниченко Галина Афанасьевна
доктор медицинских наук, академик РАН

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.....	4
ЦЕЛЬ РАБОТЫ.....	6
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	6
НАУЧНАЯ НОВИЗНА.....	6
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ	7
ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ	8
АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.....	8
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ	9
ПУБЛИКАЦИИ.....	9
ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.....	9
ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	10
СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 БИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КРИТЕРИИ..	11
1.2 АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ ИНДИВИДУУМА	12
1.3 ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ.....	14
1.4 ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЭНДОКРИННО-ТЕЛОМЕРАЗНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ	18
1.5 ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ. КРИТЕРИИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ. ...	22
1.6 ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ (ПНЯ).....	25
1.7 СИНДРОМ ТЕРНЕРА (СТ)	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	29
2.1 ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ.....	29
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.2.1 КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	35

2.2.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	38
2.2.3 БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	38
2.2.4 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1 КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	41
3.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	45
3.3 БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	46
3.3.1 МАРКЁРЫ СИНДРОМОВ ХОЛЕСТАЗА И ЦИТОЛИЗА.....	47
3.3.2 МАРКЁРЫ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК.....	50
3.3.3 МАРКЁРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	51
3.3.4 МАРКЁРЫ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА	53
3.3.5 МАРКЁРЫ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ И ЧАСТОТА ПРЕДИАБЕТА.....	55
3.3.6 МАРКЁРЫ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ ОСИ.....	57
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	73
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Одной из биомедицинских проблем, являющихся краеугольным камнем онтогенеза и общественного здоровья на современном этапе, является старение. Старение – это универсальный гетерогенный биологический процесс, заложенный в геноме живых организмов и неоспоримо являющийся актуальной проблемой как в научном, так и социально-демографическом плане. По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) популяционная группа людей в возрасте старше 60-ти лет непрерывно растёт: к 2020 г. их число достигло отметки в 1 млрд человек. При сохранении существующей тенденции к 2030 году число пожилых ожидаемо достигнет 1,4 млрд человек, к 2050 г. – 2,1 млрд человек [1]. Подобная тенденция наблюдается и среди населения Российской Федерации; по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) каждый шестой житель России (16,5%) находится в возрасте 65 лет и более. Обращает на себя внимание заметное превалирование доли женщин над долей мужчин в структуре когорты людей в возрасте 65 лет и старше (65,4% и 34,6%), а также 85 лет и старше (76,73% против 23,27%) [2].

Проблема биологического старения являлась предметом интереса со времён древности вплоть до современности, убедительным примером чему являются работы основоположников хромосомной теории наследственности Августа Вейсмана (F. L.A., Weismann, 1834-1914) [3, 4], первооткрывателя предела клеточного деления Леонарда Хейфлика (Leonard Hayflick, 1928-2024) [5] и разработчика теории маргинотомии А.М. Оловникова (1936-2022) [6]. Однако на современном этапе научно-медицинское сообщество так и не пришло к компромиссу относительно методики эффективной диагностики процесса старения, а необходимость поиска героиндикаторов (от др.-греч. γέρων «старость») среди омиксных (т.е. геномных, протеомных, метаболомных) маркёров на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях требует мультицентровых крупномасштабных исследований [7]. В данном контексте

принципиально правильным решением проблемы является поиск и описание биомаркёров т.н. репликативного (клеточного) старения – теломер.

Современные данные показывают, что одновременно с общемировым трендом роста продолжительности жизни увеличивается число женщин, вступающих в период климактерия [8]. Вместе с этим, начиная с периода перименопаузы и ранней постменопаузы, прогрессивно растёт риск и частота развития возраст-ассоциированных заболеваний, в основе которых лежит эстрогенный дефицит [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16] и т.д. Согласно данным El Khouday SR et al. (2014) [17], демографические тренды 21 века способствуют увеличению времени пребывания пациенток в состоянии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за счёт пролонгирования периода постменопаузы, вплоть до 40% от прогнозируемой продолжительности жизни. Именно поэтому эстрогенный дефицит является прямым показанием к назначению заместительной терапии половыми стероидами; в случае манифестации физиологической менопаузы терапию необходимо называть менопаузальной гормональной терапией (МГТ) [Henes M, Hübner S. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause [18], в случае синдрома Тернера (СТ) и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – заместительной гормональной терапией (ЗГТ) [19]. Основная цель МГТ и ЗГТ – минимизация шансов развития возраст-ассоциированной коморбидности. В настоящее время необходимость применения МГТ в РФ недооценивается: охват пациенток в возрасте 45-69 лет, находящихся на данного рода терапии, составляет 1,3%, что в 2,5 раза ниже аналогичного показателя стран Европейского Союза (ЕС) - 3,4% [20].

Обнадёживающие результаты международного эпидемиологического исследования World Health Initiative (WHI) (исходы применения МГТ по поводу физиологической менопаузы) [21], Нидерландского когортного исследования (NLCS) (исходы применения ЗГТ по поводу ПНЯ) [22] и датского национального когортного исследования среди женщин, родившихся в период с 1960 по 2014 г. (исходы применения ЗГТ по поводу СТ) [23], in vivo в совокупности с экспериментальными данными о протективном влиянии эстрадиола на

репликативный потенциал *in vitro* [24] доказывают необходимость изучения возможной связи между приёмом МГТ, ЗГТ, с одной стороны, и длины теломер лейкоцитов в комплексе с биохимическими маркерами коморбидности – с другой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить наличие связи заместительной терапии половыми стероидами в долгосрочном режиме (более 5-ти лет) с маркерами репликативного клеточного старения (ДТЛ), биохимическими маркерами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма (физиологическая менопауза/преждевременная недостаточность яичников/синдром Тернера) в сравнении со здоровыми женщинами репродуктивного возраста без данной терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить и сравнить длину теломер и коморбидный статус между группами женщин с физиологической менопаузой на фоне и без МГТ \geq 5 лет, с ПНЯ на фоне ЗГТ \geq 5 лет, здоровыми женщинами репродуктивного возраста без терапии и женщинами с синдромом Тернера без ЗГТ.
2. Оценить и сравнить длину теломер и коморбидный статус в исходе применения различных режимов заместительной терапии половыми стероидами или их отсутствия у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма.
3. Определить наличие и характер корреляций длины теломер и уровня ФСГ как маркеров репродуктивно-репликативного старения у женщин.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые проведено измерение длины теломер лейкоцитов, как «золотого стандарта» оценки выраженности клеточного старения, между группами пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической

менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и при синдроме Тернера, а также без репродуктивной патологии в анамнезе;

2. Разработана гипотеза об эффективности/неэффективности применения заместительной терапии половыми стероидами с целью увеличения ожидаемой продолжительности жизни за счёт замедления укорочения длины теломер в процессе клеточного деления у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и при синдроме Тернера, а также без репродуктивной патологии в анамнезе;

3. Впервые в России проведена оценка корреляции длины теломер лейкоцитов с гормональными показателями (ФСГ) у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и при синдроме Тернера, а также без репродуктивной патологии в анамнезе;

4. Впервые в России предложено использование длины теломер лейкоцитов как косвенного маркера гериатрической настороженности для пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников и при синдроме Тернера, а также без репродуктивной патологии в анамнезе.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Предложен новый потенциальный косвенный молекулярно-генетический маркер оценки выраженности клеточного старения у женщин с эстрогенным дефицитом (в исходе физиологической менопаузы, преждевременной недостаточности яичников, синдрома Тернера и без репродуктивной патологии) – длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) периферической крови. Выявлены корреляционные взаимосвязи репликативных маркеров (ДТЛ), с одной стороны, и показателей выраженности эстрогенного дефицита (ФСГ) – с другой. Изучен характер геропротективного влияния различных режимов эстроген-гестагенной

терапии у женщин с физиологической менопаузой, ПНЯ, СТ на основании ДТЛ. Разработан и предложен к применению лабораторный метод оценки репликативного потенциала у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма путём комбинации количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Длина теломер лейкоцитов является потенциальным косвенным предиктором развития возраст-ассоциированных заболеваний у женщин.
2. Длина теломер лейкоцитов обратно коррелирует с уровнем ФСГ у женщин.
3. Эстроген-гестагенная терапия длительностью ≥ 5 лет по поводу физиологической менопаузы и ПНЯ не способствует укорочению длины теломер лейкоцитов и патологическим изменениям биохимических показателей коморбидного статуса по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста.
4. Женщины с СТ являются группой риска, дополнительно нуждающейся в решении вопроса об ускоренной инициации и индивидуальном подборе циклической ЗГТ половыми стероидами в целях поддержания длины теломер лейкоцитов, биохимических показателей на уровне здоровых женщин репродуктивного возраста.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 21.03.2024 на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Предложен к внедрению и применению потенциально новый маркёр косвенной оценки степени компенсации эстрогенного дефицита у пациенток с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма (в исходе физиологической менопаузы, ПНЯ, при синдроме Тернера) в соответствии с принципом «терапевтического окна возможностей» в рамках «модели здорового старения». Получен патент РФ на изобретение № 2827907 «Способ прогнозирования длины теломер лейкоцитов на фоне приёма заместительной терапии половыми стероидами у пациенток с синдромом Тернера или преждевременной недостаточностью яичников»

ПУБЛИКАЦИИ

Содержание диссертационного исследования отражено в 14 печатных работах, в том числе опубликованы 4 оригинальные статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и получен 1 патент на изобретение.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 94 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения и заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 150 источников (из них 17 отечественных и 133 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 2 рисунками.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Автор работы принимал непосредственное участие в работе с пациентами, подготовке и проведении клинико-anamnestических, физикальных (бимануальное исследование, антропометрия), лабораторных (генетического, биохимического, гормонального) исследований, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Основной объем статистической обработки данных и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий момент в России и мире не существует единых стандартов оценки репликативного потенциала (длины теломер) как предиктора раннего старения у пациенток при эндокринопатиях: в частности, неэстрогенных формах гипергонадотропного гипогонадизма (в исходе физиологической менопаузы, ПНЯ, при СТ). Дискретные попытки оценки длины теломер лейкоцитов у женщин на фоне заместительной терапии половыми стероидами ранее проводились рядом иностранных авторов без привязки к маркерам липидного, азотистого, фосфорно-кальциевого обмена, холестаза и печёночного цитолиза, вне связи с работой геронтологической службы, с оговоркой на чрезвычайно малые объёмы выборки, отсутствие сравнительного дизайна и противоречивые результаты. Отечественных исследований, посвященных изучению влияния заместительной терапии половыми стероидами на длину теломер лейкоцитов и маркёры липидного, азотистого, фосфорно-кальциевого, холестаза и печёночного цитолиза *in vivo* у женщин с СТ, ПНЯ также не опубликовано.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 БИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КРИТЕРИИ

Биологическое старение – неизбежный и онтогенетически непрерывный процесс, изначально заложенный в геноме живого организма [25]. Применительно к человеку, как макроскопическому объекту медицинского интереса, процесс биологического старения необходимо понимать как процесс увядания вследствие накопления патологических изменений на различных уровнях организма (клеточном, тканевом, органном, системном, организменном), приводящий к постепенному снижению жизненной активности и, в конечном счёте – к биологической смерти [26]. Согласно термодинамической концепции, разработанной бельгийским физиком русского происхождения И.Р. Пригожиным (Июа R. Prigogine, 1917-2003), старение является процессом достижения биологическим объектом своего стационарного, т.е. мёртвого, состояния, характеризующегося максимальной энтропией [27, 28, 29]. Скорость старения определяется соотношением химических, физиологических и патофизиологических процессов повреждения с одной стороны и процессов репарации - с другой.

Согласно консенсусу, принятому в 2013 г. группой Отдела гериатрической медицины медицинской школы Сент-Луисского Университета (США) во главе с Bautmans I et al. (2022) [30] процесс человеческого старения в обиходе отождествляют с практически синонимичным состоянием увядания – суммарным результатом физиологического и функционального изнашивания систем организма, истощения гомеостатических резервов, снижения сопротивляемости к воздействию внешних агентов (дизрапторов) и повышением риска развития острых и хронических заболеваний. Синдром физиологического увядания (в т.ч. старения) необходимо характеризовать как симптомокомплекс, выражающийся в снижении физической силы, выносливости и устойчивости к агрессивным факторам, и в конечном итоге, приводящий к развитию физической зависимости и смерти. Тем

же консенсусом особо подчёркивается возможность профилактики и лечения старения при помощи модификации образа жизни (высокобелковой диеты, физических нагрузок), приёма витамина D и предотвращения полипрагмазии [31].

Таким образом, понятия «старение» и тождественного ему «увядание» являются архиважными в понимании разработки стратегии достижения «здорового долголетия» в рамках перехода к парадигме персонализированной медицины.

1.2 АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ ИНДИВИДУУМА

За последние 40 лет медицинская наука значительно расширила зону ответственности от выполнения лечебно-диагностических задач (ориг. “sick care”) к внедрению профилактических мероприятий (ориг. “healthcare”). Наглядным примером тому стало понимание клиницистами лабораторного феномена повышения уровня общего холестерина в сыворотке крови или повышение артериального давления не как заболевания самого по себе, а как важнейших факторов риска сердечно-сосудистых событий (ИБС, ОНМК) и смерти. Старение индивидуума не является нозологическим понятием, однако выступает комплексным фактором риска социально-значимых заболеваний: сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, офтальмологических, костно-суставных и эндокринологических [32]. Начиная с возраста 40 лет, сердечно-сосудистый риск удваивается через каждые 10 лет жизни индивидуума, синергически взаимодействуя с курением, неконтролируемой артериальной гипертензией— «the rough equivalent of adding a major new risk factor (smoking, hypertension and so on) every decade» [33]. В свете развития гериатрического направления медицины стал необходимым поиск таких статистически значимых геронтологических лабораторных индикаторов, которые позволили бы своевременно инициировать скрининг, профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний человека [34]. Первые попытки идентификации таких геронтологических маркёров, датируемые серединой XX века, оказались

неудачными; появление так называемых омиксных маркёров, учитывающих геномные, эпигеномные, протеомные и метаболомные влияния, приобретают в ключе вышеуказанной проблемы обнадёживающее значение [35]. К числу известных и одновременно технически сложных способов измерения «биологического возраста» (героиндикаторов) относятся эпигенетические часы Хорвата [36], а также методики измерения конечных продуктов гликирования нуклеотидов, липидов и белков [37]. Современная медицина, находящаяся на пороге многообещающей эры трансляционной медицины, нуждается в более активной разработке новых индикаторов «старения», с целью изучения возможности их внедрения в рутинную практику практического здравоохранения, а так же нейтрализации побочных последствий прогрессирующего «взросления» населения. Старение является крайне актуальной проблемой не только в научном, но и в социально-демографическом плане.

По данным Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН в 2019 г. число людей в возрастной группе от 65 лет и старше составляло около 702 миллиона человек, что соответствовало 9,1% от всего населения земного шара; ежегодное увеличение числа людей, принадлежащих к старшей возрастной группе, составляет около 3%. В основе такого демографического перераспределения лежит исторический тренд: в период с 1990 по 2019 г. средняя продолжительность жизни выросла с 64,2 лет до 72,6 лет, с прогнозируемой возможностью роста до 77.1 лет к 2050 году [38]. Таким образом, тенденция распространения возраст-ассоциированных заболеваний претендует на уровень «пандемии».

Старение – это мультифакториальный патофизиологический процесс. Традиционно к факторам, определяющим скорость старения за счёт кумулятивного эффекта и обладающими как геропротективными, так и геростимулирующими эффектами, относятся генетическая предрасположенность, влияние окружающей среды (в т.ч. агрессивных факторов – «дизрапторов») и образа жизни. Ключевым событием в истории изучения феномена долгожительства стала публикация в 2005 г. научно-популярной статьи «Секреты долгой жизни» ("The Secrets of a Long Life"); в основу которой легла впервые сформулированная концепция пяти

«голубых зон» - территорий Земли, где население наиболее склонно к достижению более высокой продолжительности жизни. К данным территориям были отнесены остров Икария (Греция), Окинавские острова (Япония), остров Сардиния (Италия), г. Лома-Линда (штат Калифорния, США) и полуостров Никоя (Коста-Рика). В отношении населения данных регионов была сформулирована гипотеза, что данный «эффект долгожительства» достигается за счёт более высокого уровня физической активности, минимизации стрессовых факторов, сохранения принципов взаимовыручки и духовности мировоззрения. Несмотря на субъективный характер перечисленных факторов данная гипотеза способствовала развитию репутации «средиземноморской диеты» (диеты с ежедневным употреблением полиненасыщенных жирных кислот в составе морепродуктов и ограничением красного мяса) как модели питания, обладающей геропротективным потенциалом.

Неутешительные данные о прогрессирующем старении населения Земли парадоксальным образом поспособствовали широкомасштабному изучению и внедрению в лабораторную практику мультиомиксных исследований, основанных на интеграции результатов эпигенетических, транскриптомных, протеомных, метаболомных и микробиотических маркёров возраст-ассоциированных заболеваний [39]. С целью систематизации полученных данных были созданы обширные биоинформатические базы, охватившие широкие выборки пациентов по всему миру [40], делая многообещающей идею разработки индивидуальных маркёров-предикторов старения. На сегодняшний день наиболее значимыми национальными проектами по биобанкингу омиксных маркёров старения являются MARK-AGE, насчитывающие 3200 образцов [41] и UK Biobank (n=75000) [42].

1.3 ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ

Одной из экзистенциальных проблем, пронизывающей мифологические, философские и научные этапы человеческого мировоззрения, является и остаётся актуальной поиск рецепта т.н. «вечной молодости», о чём достоверно свидетельствует доставшееся нам от «отцов античной медицины», средневековых

алхимиков, экспериментаторов Нового Времени и подвижников научно-технической революции наследие [43]. Самым ярким первопроходцем фундаментальной геронтологии был венецианский аристократ Луиджи Корнаро (1467-1566), который описал свой опыт применения принципов здорового образа жизни, достигнув возраста 99 лет, при средней продолжительности жизни в 16 веке около 30 лет [44]. В те годы в качестве принципов достижения здорового долголетия провозглашались такие меры, как дробное и необременительное для желудка здоровое питание, регулярные физические нагрузки, активная познавательная деятельность, семейный досуг и активная социализация [45].

В XIX веке особое внимание уделялось изучению гуморальных взаимодействий, в том числе с расчётом на их использование в целях увеличения продолжительности жизни. Основоположником экспериментальной эндокринологии и французским патофизиологом Шарлем Эдуаром Броун-Секаром (Broun-Sequard, 1817-1894) в 1889 г. в журнале «Comptes Rendus de la Societ  de Biologie» было опубликовано сообщение «Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien» о многообещающих результатах подкожного введения человеку водных экстрактов тестикул собак и морских свинок [46]. Данный эксперимент стал, по сути, предтечей тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) и эндокринной фармакотерапии, в целом.

В начале XX века медицинским научным консенсусом было определено, что развитие хронических неинфекционных заболеваний является следствием старения и побочным результатом наметившегося в то время в экономически развитых странах Запада тренда на увеличение продолжительности жизни [47]. Одним из первых исторических моментов в формировании представлений о геропротекции (предотвращении старения) стали экспериментальные данные McCay CM et al. (1939) об увеличении продолжительности жизни при снижении калорийности питания у лабораторных мышей [48]. Аналогичный результат был продемонстрирован 50 годами позже при повторении эксперимента в ходе

исследования Университета штата Висконсин (США) по ограничению калорийности у макак-резусов в неволе [49].

После Второй Мировой войны приоритет начал отдаваться изучению генетических факторов старения. В 1952 г. Peter Medawar экспериментальным путём обнаружил влияние наследственности на продолжительность жизни организмов на примере популяции мушек *Drosophila* [50]: селективное скрещивание долгоживущих особей показало двукратное преимущество их потомства по достижимой продолжительности жизни в сравнении с потомством короткоживущих особей [51].

В период 1961-1965 гг. Leonard Hayflick опубликовал результаты собственных наблюдений за способностью клеточных культуральных линий к делению, по данным которых предел соответствовал примерно 50 делениям – так называемый предел Хейфлика [52, 53]. По мере возрастания числа осуществившихся делений культуральные клетки могли утратить способность к пролиферации, приобрести резистентность к апоптозу и обрести комплексный секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [54], однако данные результаты не могли объяснить до конца феномен клеточного старения. В 1971 г. советский биолог С.М. Оловников попытался при помощи наблюдений *in vivo* и *in vitro* объяснить феномен клеточного старения [55]. Автором было вынесено предположение, что за данный процесс отвечают теломеры - концевые структуры на концах хромосом, представляющие собой совокупность tandemных повторов из 6 нуклеотидов (TTAGGG) на 3'-конце и в совокупности с защитными белками шелтеринами (TRF1, TRF2) обеспечивающими стабильность генетической информации [56]. Данная гипотеза легла в основу теории маргинотомии - отсчёта клеточных делений и старения вследствие недорепликации последовательностей ДНК на концах хромосом (теломерных участков), которая в 1998 году получила экспериментальное подтверждение путём преодоления предела Хейфлика посредством активации фермента теломеразы [57]. По не зависящим от С.М. Оловникова обстоятельствам данное открытие не удалось закрепить за СССР и РФ,

поэтому Нобелевская премия по физиологии и медицине (2009 г.) была присуждена Элизабет Блекберн, Кэрол Грейдер и Джеку Шостаку [58].

Особую роль в понимании геропротективных свойств эстрадиола и достижения здорового долголетия на фоне многолетнего приёма заместительной терапии половыми стероидами приобрело инициированное в 1992 году Американское эпидемиологическое исследование WHI (Women's Health Initiative) с участием 161808 женщин в возрасте 50–79 лет. Первый этап данного исследования был досрочно остановлен в связи с полученными парадоксальными коморбидными данными: с одной стороны, у испытуемых отмечалось увеличение риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ) на 26% и частоты ишемической болезни сердца (ИБС) на 29%, с другой - снижение риска колоректального рака на 37%, риска низкотравматичных переломов - на 24% и отсутствие увеличения частоты рака эндометрия [59]. Последующий повторный анализ первого этапа результатов исследования WHI повлёк за собой изменение дизайна исследования, в частности, возраста участниц, факторов риска, соматического анамнеза, предшествующего использованию МГТ и т. д. По состоянию на 19 февраля 2023 50 965 женщин на МГТ продолжили участие в исследовании, из которых 13022 (25,6%) достигли паспортного возраста 90 лет и старше [21]. Полученный на обширной выборке многолетнего проспективного исследования результат косвенно указывает на наличие потенциального антивозрастного действия эстрогенного (17β -эстрадиол) компонента в составе МГТ не только *in vitro*, но и *in vivo*. Является ли величина продолжительности жизни следствием влияния эстрогенов на длину теломер – вопрос остаётся открытым.

1.4 ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЭНДОКРИННО-ТЕЛОМЕРАЗНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

По состоянию на начало 20-х гг. 21 века научное сообщество до сих не пришло к консенсусу о существовании безоговорочно правильной теории старения. Автор настоящего исследования считает целесообразным применить синергический подход, т.е. рассматривать в комплексе эндокринные и репликативные факторы старения в рамках «эндокринно-теломеразной» теории.

Эндокринная функция человека постоянно меняется в соответствии с возрастом. Так, после достижения 60-летнего рубежа у пациентов чаще по данным гормональных анализов выявляются субклинический гипотиреоз с уровнем ТТГ в пределах 7–10 мЕд/л и [60], нарушения циркадианных ритмов секреции по сравнению с молодыми особями [61]. Другим показательным примером эндокринного старения являются менопауза (у женщин) [62] и андропауза (у мужчин) [63], что сопровождается: затуханием функции яичников и тестикул с исходом в гипергонадотропный гипогонадизм; недостаточностью секреции гормона роста и соматомединов (ИФР-1,2); гиперреактивностью мозгового слоя надпочечников; гиперактивацией рецепторов к минералокортикоидам с развитием метаболических осложнений (ожирение, СД 2 типа), сердечно-сосудистых (эндотелиальная дисфункция), скелетно-мышечных (остеопения, остеопороз, саркопения) [64, 65].

В основе второй части синергической эндокринно-теломеразной теории лежат возрастные изменения репликативного клеточного потенциала за счёт теломер - специализированных шестинуклеотидных (TTAGGG) концевых участков линейных хромосом [66]. Известно, что данные концевые участки связываются с белками с образованием нуклеопротеидных клеточных комплексов. У человеческих особей в момент рождения длина теломерной ДНК лимфоцитов варьируется от 8 до 14 килобаз (кБ), т.е. от 8 до 14 тысяч пар азотистых оснований [67]. В исходе каждого клеточного деления, сопровождающегося неполной

репликацией 3'-конца, длина теломер дочерней клетки укорачивается в пределах 50-100 кБ с [68]. При достижении критической длины теломер (например, для лимфоцита — 4 кБ) клетка подвергается программируемой клеточной гибели - апоптозу.

Нельзя забывать, что теломеры могут выступать не только как «биологические часы» отдельно взятой клетки, но и как индикатор состояния ткани, органа, или систем и организма в целом.

В основе «биологических часов» лежит баланс между процессами, обеспечивающими, с одной стороны, удлинением теломер с исходом в увеличение продолжительности жизни, а с другой – укорочением теломер, с приближением момента наступления апоптоза. В этой связи особое значение приобретает фермент теломеразы, противодействующий неизбежному укорочению теломер в процессе клеточного деления вплоть до их удлинения [69]. Молекула теломеразы состоит из двух главных субъединиц: теломеразной обратной транскриптазы (ТОТ) и теломеразной РНК (тРНК), взаимодействие которых несёт функцию стабилизации и элонгации теломер [70]. В исследовании Roden J et al. (2020) было показано, что субъединица теломеразы ТОТ присутствует в ряде тканей (клеток) как с низким, так и высоким (зародышевые, фетальные, опухолевые) репликативным потенциалом, где противодействует апоптозу, поддерживая окислительно-восстановительный гомеостаз [71]. ТОТ способствует контролю концентрации активных форм кислорода (АФК) в цитозоле и защищает от их избыточного действия митохондриальную ДНК (мДНК). Вероятно, уровень активности ТОТ обратно коррелирует с риском развития орфанных заболеваний митохондриального генеза, что может иметь значение в разработке фармакогенетических методов лечения в будущем. Особый интерес представляет роль рецептора эстрогенов, как регулятора гена-промотора ТОТ, что лежит в основе геропротективного эффекта заместительной терапии половыми стероидами у женщин [72].

Помимо механизма неизбежного укорочения, в контексте риска развития возраст-ассоциированных заболеваний играют роль механизмы ускоренного

укорочения теломер. К ним относятся генетические, эпигенетические факторы, а также их комбинации: метилирование ДНК, модификации гистонов, РНК-интерференция [73]. По данным Denhardt DT (2018), наиболее частой причиной развития эпигенетических изменений, способствующих ускоренному укорочению длины теломер лейкоцитов (ДТЛ), является оксидативный стресс [74, 75]. По данным отечественных и зарубежных авторов, укорочение ДТЛ ассоциировано с повышением риска развития целого ряда эндокринопатий детского и взрослого возраста: нарушений углеводного обмена [76], болезни Грейвса [77], акромегалии [78]. В некоторых исследованиях показана обратная корреляция между ДТЛ, рисками неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и, в конечном итоге, смертности [79].

Важным аргументом в пользу состоятельности эндокринно-теломеразной теории старения являются результаты исследования состояния репликативного клеточного потенциала и гормональной секреции у ветеранов ирано-иракской войны 1980-1988 гг., подвергшихся действию боевого отравляющего вещества кожно-нарывного действия иприта. По данным Farnoosh G, et al. (2020) [80] на протяжении более 30 лет после окончания войны 10000 военнослужащих продолжали обращаться за медицинской помощью по поводу снижения общего тонуса, либидо, эректильной дисфункции на фоне иприт-ассоциированных хронических заболеваний кожных покровов, органов зрения и дыхательной системы. У отобранных для исследования 289 пациентов, подвергшихся экспозиции данного агента, в сравнение с группой контроля ($n=66$) было выявлено статистически значимое снижение уровня ДГЭА-С и ДТЛ ($p<0,05$), с одной стороны, и повышение уровня пролактина, соотношения ДГЭА-С/кортизол и уровня экспрессии онкопротеина p16^{INK4a} - с другой ($p<0,05$) [81]. Таким образом, иприт обнаруживает не только боевые отравляющие свойства, но и выступает как полноценный эндокринный дизраптор и геростимулятор.

Интересно отметить тот факт, что в основе сенсibilизации теломерных участков хромосом к агрессивному влиянию активных форм кислорода (АФК) возможно лежат 3 механизма. Согласно первой теории, сверхчувствительность

азотистого основания к окислению гуанина, составляющего 50% от гексануклеотидной последовательности (TTAGGG). Согласно второй теории, высокая афинность теломерных последовательностей к связыванию ионов железа с формированием реакции Фентона (реакция пероксида водорода и ионов железа) с последующим образованием гидроксильных радикалов, вызывающих однонитевые разрывы ДНК теломер. Согласно третьей теории, содержащийся в азотистых основаниях антиоксидантный фермент пероксиредоксин-1 инактивируется при длительной экспозиции пероксида водорода [82]. Кроме того, существует теория, согласно которой один из компонентов белкового комплекса, шелтерин, парадоксальным образом препятствует полноценной репарации азотистых оснований [83].

Имеются данные, свидетельствующие в пользу кратковременного антиоксидантного действия ТОТ в процессе экспорта из клеточного ядра и накопления в митохондриях [84], что в свою очередь указывает на митохондриальную дисфункцию, как одну из возможных причин повреждения теломерами АФК. Таким образом, гиперактивность АФК — один из ключевых механизмов развития ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

По данным Diaz-Vegas A et al. (2020) [85] одними из потенциальных источников образования АФК также являются ожирение и гиподинамия. Систематическое голодание и активная физическая нагрузка синергически способствуют уменьшению соотношения восстановленного никотинамидадениндинуклеотида к окисленному (НАД⁺/НАДН), что влечёт снижение потенциала генерации АФК. Наоборот, при повышенном поглощении питательных веществ в совокупности с сидячим образом жизни снижается потребность в АТФ, соответственно, отношение НАДН/НАД⁺ увеличивается, что способствует увеличению образования АФК, а впоследствии - повреждению как мДНК, так и ядерной ДНК с уменьшением ДТЛ. Кроме того, в исследовании Lex K et al. (2020) на рыбках Данио с очень короткими теломерами наблюдалось повышение распространенности меланомы [86].

В связи с вышеперечисленным, очевидно наличие двухсторонней

взаимонаправленной патогенетической связи между формированием укороченных теломер и возраст-ассоциированной патологией [72].

1.5 ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ.

КРИТЕРИИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ.

Гипергонадотропный гипогонадизм у женщин – это полиэтиологическое состояние, характеризующееся повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на фоне сформировавшегося эстрогенного дефицита, т.е. сниженной выработки яичниками эстрогенов (эстрона (E1), эстрадиола (E2) и эстриола (E3) [87], вследствие физиологических (менопаузальных) и патологических (преждевременная недостаточность яичников, синдром Тернера) факторов [88].

Менопауза – это состояние физиологического снижения продукции эстрогенов в организме женщины, наступающее в среднем, согласно мировым показателям, в 48,8 лет и влияющее на многие физические и социальные параметры активности женщины. Средний возраст дебюта данного состояния в РФ колеблется от 49 до 51 года [89]. Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов, как основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников. Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы: приливы жара и гипергидроз, ознобы. В последнее время большое внимание уделяется влиянию сниженного уровня эстрогенов не только на вазомоторные и урогенитальные симптомы, но и на сердечно-сосудистую систему. Доказано, что эстрогены влияют на реактивность сосудов, артериальное давление (АД), функцию эндотелия и ремоделирование миокарда [90]. Важным фактором в осуществлении органопротективных эффектов при МГТ выступают повышение выработки оксида азота, с одной стороны, и блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - с другой. Оксид азота способствует улучшению вазодилатации, повышению кровотока и торможению пролиферации

гладкомышечных клеток сосудистой стенки с исходом в замедление начальных стадий атерогенеза. К аналогичному эффекту приводит снижение выработки альдостерона, способствующее снижению реабсорбции воды почками, снижению объёма циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД [91].

Менопауза связана и с повышением риска развития целого ряда эндокринопатий. О роли половых гормонов в повышении риска СД 2 типа убедительно свидетельствуют данные, полученные в ходе крупного проспективного исследования InterAct study у женщин с ранней менопаузой. В исследование были включены данные 3691 женщин в постменопаузе с диагностированным СД 2 (случаи) и 4408 здоровых женщин без СД 2 (контроль), средний возраст – 59,2 лет. Наблюдение за участницами осуществлялось в течение 11 лет, по итогам чего выявлена корреляция полученных данных с ИМТ, ОТ и курением. Относительный риск (ОР) для СД 2 типа составил 1,32 (95% ДИ 1,04-1,69), 1,0 (0,90-1,31), 0,97 (0,86-1,10) и 0,85 (0,70-1,03) для женщин с возрастом наступления менопаузы <40, 40-44, 45-49 и ≥55 лет, соответственно, в сравнении с женщинами, у которых менопауза наступила своевременно (в возрасте 50-54 лет) [92].

Основные изменения в организме женщины на фоне дефицита гормонов начинают развиваться в период менопаузального перехода и в ранней менопаузе. Результаты проспективных исследований подтверждают связь гормональной перестройки и менопаузальных симптомов с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста женщин [93]. В то же время доказано положительное влияние эстрогенов в период ранней менопаузы (менее шести лет после менопаузы) на суррогатные маркёры сердечно-сосудистых заболеваний (липидный профиль и гликемию натощак).

Оценка важности срока назначения гормональной терапии дана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELITE (2004-2013 гг.) [94]. 643 женщины без сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы на 2 группы: ранняя постменопауза (менее 6 лет) и поздняя постменопауза (более десяти лет). В группе ранней постменопаузы отмечалась

значимая связь между толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий и факторами прогрессирования атеросклероза в зависимости от времени начала МГТ: уровнем липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, общего холестерина, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) и общего эстрадиола сыворотки крови. В группе поздней постменопаузы корреляции толщины комплекса «интима-медиа» с факторами риска развития атеросклероза выявлено не было. Результаты исследования ELITE подтвердили гипотезу временных возможностей профилактики ИБС.

Положительное влияние раннего старта МГТ на сердечно-сосудистую систему доказано и в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2000-2002 гг.). Было установлено, что получаемая в период ранней менопаузы МГТ сопровождалась значительным замедлением прогрессирования атеросклероза и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (отношения шансов (ОШ) 0,61 при 95% ДИ 0,39-0,95) [95].

Учитывая влияние менопаузальных симптомов на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и эндокринопатий, психологическое здоровье, работоспособность, качество жизни и социальную активность женщин, рекомендовано формировать персонифицированную тактику ведения «зрелых» женщин. В дополнение к лечению вазомоторных симптомов МГТ замедляет потерю костной массы в постменопаузе, помогает обеспечивать профилактику развития когнитивных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет после наступления менопаузы. При назначении комбинированной пероральной МГТ важен подбор препарата, содержащего в своём составе прогестаген с защитными свойствами на эндометрий: дроспиренон, натуральный/микронизированный прогестерон, дидрогестерон.

Например, назначение дроспиренона предпочтительно ввиду антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов, что позволяет за счёт контроля РААС и уменьшения риска висцерального ожирения улучшить ряд метаболических параметров и осуществить нефрокардиопротекцию [96]. При генитоуринарном менопаузальном синдроме может применяться системное и

местное (интравагинальное) назначение препаратов МГТ.

Несмотря на значимость принятия любых возможных мер по достижению здорового долголетия в рамках доказательной медицины, необходимость своевременного назначения МГТ продолжает игнорироваться на разных уровнях оказания медицинской помощи [22]. Задачей индивидуального и общественного здравоохранения является более активное информирование населения о пользе МГТ в рамках концепции «здорового старения»; а индивидуальный подбор менопаузальной гормональной терапии – основа сохранения здоровья женщин «зрелого» возраста и активного долголетия.

1.6 ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ (ПНЯ)

Одной из актуальных и наименее изученных проблем современной репродуктивной эндокринологии является сопровождение пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Согласно данным Адамян Л.В. и соавт. (2021) в странах с высоким уровнем доходов распространённость преждевременной (до 40 лет) менопаузы составляет 2% (диапазон 1-3%) [97]. Лабораторная верификация данной нозологии основана на получении минимум дважды результатов уровня ФСГ >25 МЕ/л с интервалом не менее 4–6 нед у пациенток с аменореей на протяжении не менее 4 мес [98]. Несмотря на 80-летнюю историю изучения данного синдрома, начало которой было положено Albright F. и соавт. (1942) [99], этиология и патогенез развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) остаются до сих пор не изученными. Существует множество теорий, объясняющих преждевременное истощение фолликулярного аппарата яичников, ни одна из которых не признана исчерпывающей: генетическая (премутация гена *FMRI* с формированием в структура гена 80-100 тринуклеотидных повторов [100], мутации генов *BMP15*, *LHR*, *FSHR*, *GDF9*, *STAG3*, *DCAF17*, *FOXL2*, *LMNA*, *GALT* [98, 101], низкий уровень экспрессии *Tet1* [102]), аутоиммунная (выработка антиовариальных антител) [103], инфекционная (эпидемический паротит, ветряная оспа, малярия,

COVID-19) [104, 105] и ятрогенная (в исходе химио-/лучевой терапии) теории [106]. Установлено, что сочетание генетической предрасположенности с экзогенными факторами (инфекционные агенты, стрессы, ионизирующее излучение) способно вызывать повреждение гонад с последующим замещением фолликулов соединительной тканью.

В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют данные о предрасположенности пациенток с ПНЯ к манифестации эндокринных и ревматологических заболеваний в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов 2 и 3 типа [107].

В пользу генетической теории развития ПНЯ свидетельствуют данные о сочетанном развитии данного состояния с такими генетическими мутациями и аутосомно-рецессивными заболеваниями как галактоземия (недостаточность галактозо-1-фосфата) [108], атаксии-телеангиэктазии (АТМ) и синдрома BPES (сочетание блефарофимоза, птоза и эпикантуса инверсус) [109].

В качестве 2 патогенетических механизмов, предшествующих апоптозу, предполагаются либо дисфункция, либо истощение фолликулов [110]. Процесс апоптоза фолликулов лабораторно проявляется в виде снижения уровня антимюллерова гормона (АМГ) и эстрогенов с исходом в бесплодие и тотальный эстрогенный дефицит соответственно; последнее состояние даже при ранней (до 40 лет) манифестации задолго до вступления в пожилой возраст способствует развитию заболеваний, ассоциированных со старением (атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания) [19]. Общепринятой терапевтической мерой при развитии ПНЯ является заместительная терапия половыми стероидами (в частности, эстрадиолом) [19], которая путем воздействия на эстрогеновые рецепторы $ER\alpha/\beta$ [111] блокирует дегенеративные изменения старческого генеза в различных органах и системах.

Другой целью лечения ПНЯ, помимо компенсации эстрогенного дефицита и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, является обеспечение репродуктивной функции. Пациентки, чьи шансы забеременеть и выносить ребёнка

стремятся к нулю, нуждаются в оказании им медицинской помощи методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [112], в частности ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) и пересадки донорской яйцеклетки. Осуществление помощи методами ВРТ подразумевает проведение сложных схем лечения, «протоколов», направленных на повышение шансов созревания и вынашивания, однако их осуществление пациенткам при ПНЯ не даёт 100% гарантии достижения результата. По данным Blumenfeld Z. (2020) [112] современные протоколы включают в себя применение широкого спектра как традиционных, так и нетрадиционных методов и их комбинаций: активацию фолликулов *in vitro*, аналогов Гн-РГ [113], препаратов натуральных женских половых гормонов, андрогенов [114], ГР [115], коэнзима Q-10 [116], рефлексотерапию [117].

На сегодняшний день ПНЯ, благодаря своему скрытому течению и развитию в составе полигландулярных синдромов, представляет серьёзную угрозу реализации репродуктивной функции, а задача разработки и усовершенствования методов ВРТ и компенсации эстрогенного дефицита остаётся актуальной.

1.7 СИНДРОМ ТЕРНЕРА (СТ)

Синдром Тернера (СТ), также известный в отечественной литературе как синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) – хромосомный вариант нарушения формирования пола, характеризующийся наличием клона 45X [118]. По данным Волеводз Н.Н. и соавт. (2014) данная патология встречается с частотой 1:2000-1:2500 у новорождённых девочек [119]. Первое в истории описание пациентки с соответствующим симптомокомплексом, датированное 1925 г. и включавшее в себя отсутствие вторичных половых признаков, низкорослость, наличие короткой шеи с крыловидными складками, микрогнатии, гипертелоризма сосков и высокого нёба принадлежит перу профессора Н.А. Шерешевского (1885-1861) [119]. Классическое описание данного симптомокомплекса у 7 женщин, имеющих низкий рост, половой инфантилизм, крыловидные складки шеи и вальгусную деформацию

локтевых суставов, было выполнено и доложено в 1938 г.. американским врачом-эндокринологом Н.Н.Турнер (1892-1970) [120]. В мировой клинической практике независимо друг от друга симптомокомплекс был также описан Morgagni (1768), Ullrich (1938) [121].

В 1959 г. британский цитогенетик Ch.E. Ford определил моносомию по X-хромосоме (45, X0), как геномную первопричину настоящей аномалии; в дальнейшем, результаты генетических исследований, показали наличие не менее 60 цитогенетических паттернов, в частности, 46,X,i(Xq), i(Xq); 46,X,del (Xq) и т.д. [118]. Одним из наиболее характерных признаков для большей части фенотипов является первичное бесплодие, обусловленное развитием первичной недостаточности яичников. В 1966 г. при аутопсийном исследовании abortивного материала Singh и Carr. впервые отметили сохранность зародышевой ткани яичников в течение I триместра беременности [122]. В 1997 г. Rao E at al. (1997) было доказано наличие связи между точечной мутацией гена *SHOX* и развитием СТ [123].

Позже в 2003–2004 гг. Modi, Sane и Bhartiya по результатам выявления апоптотической фрагментации ДНК методикой TUNEL assay определили период с 15-й по 22-ю неделю беременности, как «период невозврата», во время которого происходит апоптоз зародышевых клеток при синдроме Тернера [124]. В 2006 г. совместно Keefe, Marquard и Liu была выдвинута оригинальная гипотеза о возможной взаимосвязи апоптоза зародышевых клеток и укорочении длины концевых участков хромосом — теломер [125].

Пациентки с синдромом Тернера нуждаются в пристальном наблюдении со стороны специалистов на всех этапах оказания медицинской помощи из-за склонности к более ранней манифестации и более стремительному развитию (по сравнению с остальной популяцией) различных коморбидных состояний: эндокринопатий (СД 1 и 2 типа), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, ХСН, ТЭЛА), поражений гепатопанкреатобилиарной системы (гепатиты, воспалительные заболевания кишечника), злокачественных новообразований различной локализаций [126].

Общепринятыми неспецифическими мерами по лечебному сопровождению девочек с синдромом Тернера являются: применение препаратов рекомбинантного человеческого гормона роста с целью достижения среднестатистических антропометрических показателей; длительный приём заместительной терапии половыми стероидами. Своевременная инициация данных мер позволяет увеличить шансы на достижение качества и продолжительности жизни, сравнимого с пациентками с нормальным кариотипом.

В распоряжении общедоступных баз данных по хранению медицинских и биологических публикаций (например, Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США имеется большой объем исследований, выполненных среди пациенток с синдромом Тернера. Основными недостатками их проведения являются малый объем выборки в связи с ограниченностью финансирования, а также отсутствие поисков путей «международного взаимодействия» в рамках формирования эпидемиологических регистров.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1 ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Все участницы исследования проходили обследование или обращались за медицинской консультацией акушера-гинеколога и эндокринолога в Отделение эндокринной гинекологии Института Репродуктивной медицины ГНЦ РФ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением, зам. директора Центра - директор Института репродуктивной медицины – д.м.н., проф. Андреева Е.Н., директор Центра - член-корр. РАН, д.м.н., проф. Мокрышева Н.Г., Президент Центра – академик РАН, д.м.н., проф. Дедов И.И.) на базе Клинико-диагностического Центра (зав. отделением – д.м.н., проф. Волеводз Н.Н.), а также за консультацией врача-кардиолога в Отдел возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (руководитель Отдела – д.м.н., проф. Орлова Я.А., директор – акад. РАН

Камалов А.А., ректор – акад. РАН Садовничий В.А.) в период 10 января 2021 г. – 1 августа 2022 г. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Были сформированы следующие группы, представленные ниже.

1. Женщины в состоянии физиологической менопаузы, получающие МГТ ≥ 5 лет (по данным медицинской документации).

Критерии включения:

1. Пациентки женского пола паспортного возраста ≥ 50 лет, в состоянии гипергонадотропного гипогонадизма вследствие физиологической менопаузы длительностью не менее 5 лет.
2. Получение заместительной терапии половыми стероидами в непрерывном низкодозированном (1 мг 17β -эстрадиола + 5 мг дидрогестерона или 100 мг прогестерона или 2 мг дроспиренона) и микродозированном (0,5 мг 17β -эстрадиола + 0,25 мг дидрогестерона) ≥ 5 лет по данным медицинской документации.
3. Код по МКБ-10: N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

Критерии исключения:

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:
 - 1.1 После перенесённых хирургических вмешательств;
 - 1.2 После перенесённой химиотерапии;
 - 1.3 После перенесённой лучевой терапии;
 - 1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных методов;
2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
 - 2.1 Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
 - 2.2 Наличие официально задокументированных психических расстройств;
 - 2.3 Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
 - 2.4 Сахарный диабет 1 и 2 типа;
 - 2.5 Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), врождённые и

приобретённые пороки сердца;

3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы:

4. Острые воспалительные заболевания на момент осмотра

5. Приём препаратов левотироксина натрия и колекальциферола на момент осмотра

Способ формирования выборки – произвольный.

2. Женщины в состоянии физиологической менопаузы, без МГТ.

Критерии включения

1. Пациентки женского пола паспортного возраста ≥ 50 лет, находящиеся в состоянии гипергонадотропного гипогонадизма вследствие физиологической менопаузы длительностью не менее 5 лет;

2. Факт отсутствия какой-либо заместительной терапии половыми стероидами по данным медицинской документации.

3. Код по МКБ-10: N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

Критерии исключения

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:

1.1 После перенесённых хирургических вмешательств;

1.2 После перенесённой химиотерапии;

1.3 После перенесённой лучевой терапии;

1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных методов;

2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:

2.1 Наличие менопаузы в исходе первичной недостаточности яичников в анамнезе;

2.2 Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);

2.3 Наличие официально задокументированных психических расстройств;

2.4 Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;

2.5 Сахарный диабет 1 и 2 типа;

2.6 Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), врождённые и приобретённые пороки сердца;

3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы;
4. Острые воспалительные заболевания на момент осмотра
5. Приём препаратов левотироксина натрия и колекальциферола на момент осмотра

Способ формирования выборки – произвольный.

3. Женщины с установленным диагнозом «Преждевременная недостаточность яичников», получающие заместительную терапию половыми стероидами ≥ 5 лет.

Критерии включения:

1. Пациентки женского пола паспортного возраста с дебютом ПНЯ < 40 лет;
2. Получение заместительной терапии половыми стероидами в циклическом режиме (1 и 2 мг 17β -эстрадиола в течение 14 дней + 10 мг дидрогестерона или 100/200 мг прогестерона) ≥ 5 лет по данным медицинской документации.
3. Код по МКБ-10: E28.3 Первичная яичниковая недостаточность.

Критерии исключения:

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:
 - 1.1 После перенесённых хирургических вмешательств;
 - 1.2 После перенесённой химиотерапии;
 - 1.3 После перенесённой лучевой терапии;
 - 1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных методов.
2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
 - 2.1 Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния органов репродуктивной системы (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
 - 2.2 Наличие официально задокументированных психических расстройств;
 - 2.3 Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
 - 2.4 Сахарный диабет 1 и 2 типа;
 - 2.5 Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), врождённые и приобретённые пороки сердца;

3. Острые воспалительные заболевания на момент осмотра
4. Приём препаратов левотироксина натрия и колекальциферола на момент осмотра

Способ формирования выборки – произвольный.

4.Здоровые женщины репродуктивного возраста без заболеваний репродуктивной системы и без заместительной терапии половыми стероидами.

Критерии включения

1. Пациентки женского пола паспортного возраста 20-39 лет с сохранённым менструальным циклом
2. Уровень ФСГ в фолликулярную фазу - в пределах 2,0-11,6 МЕ/л
3. Уровень ФСГ в лютеиновую фазу - в пределах 1,4-9,6 МЕ/л.

Критерии исключения:

1. Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния органов репродуктивной системы (гиперплазия эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
2. Наличие официально задокументированных психических расстройств;
3. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
4. Сахарный диабет 1 и 2 типа;
5. Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), врождённые и приобретённые пороки сердца;
6. Другие физиологические состояния репродуктивной системы:
 - 6.1 Беременность;
 - 6.2 Период грудного вскармливания;
 - 6.3 Острые воспалительные заболевания на момент осмотра
7. Приём препаратов левотироксина натрия и колекальциферола на момент осмотра

Способ формирования выборки – произвольный.

5.Женщины с синдромом Тернера без заместительной терапии половыми стероидами

Критерии включения

1. Пациентки женского пола паспортного возраста 12-40 лет
2. Кариотип 45, XO - по данным медицинской документации.
3. Код по МКБ-10: Q96.0 Кариотип 45,X.
4. Факт получения заместительной терапии препаратами человеческого гормона роста в анамнезе.

Критерии исключения:

1. Кариотип 45XY;
2. После перенесённых хирургических вмешательств;
3. После перенесённой химиотерапии;
4. После перенесённой лучевой терапии;
5. После комбинированного лечения из вышеперечисленных методов;
6. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
 - 6.1 Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния органов репродуктивной системы (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки);
 - 6.2 Наличие официально задокументированных психических расстройств;
 - 6.3 Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
 - 6.4 Сахарный диабет 1 и 2 типа;
 - 6.5 Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), врождённые и приобретённые пороки сердца;
7. Получение заместительной терапии половыми стероидами;
8. Острые воспалительные заболевания на момент осмотра
9. Приём препаратов левотироксина натрия и колекальциферола на момент осмотра

Способ формирования выборки – произвольный.

Все группы участниц исследования (1,2,3,4,5) в процессе анализа результатов сравнивались между собой.

Дизайн исследования

Одномоментное сравнительное исследование

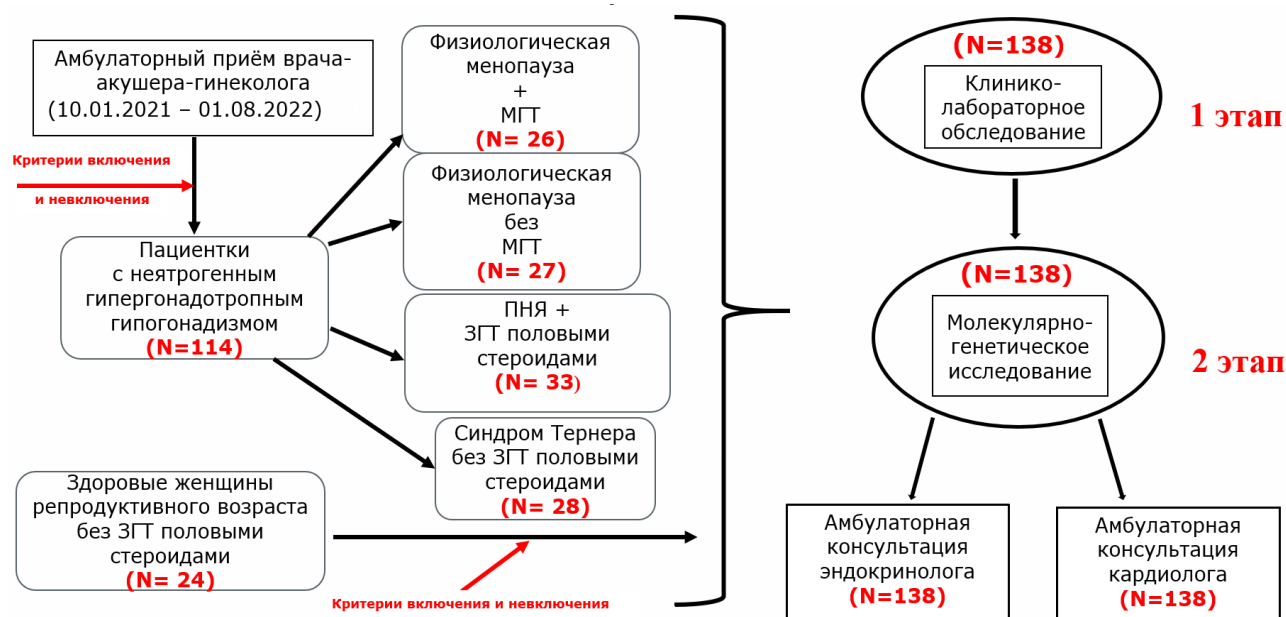


Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1 КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Все участницы осматривались врачом-исследователем для оценки соответствия критериям включения и исключения. План первичного обследования пациента включал сбор жалоб, анамнеза жизни, заболевания, семейного анамнеза, физикальное обследование больного.

Клиническое обследование включало в себя антропометрическое, акушерско-гинекологическое, электрофизиологическое, эхокардиографическое, тонометрическое и анамнестическое исследование на базе 2 учреждений: ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (директор Центра - член-корр. РАН, д.м.н., проф. Мокрышева Н.Г., Президент Центра – академик РАН, д.м.н., проф. Дедов И.И.) и МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (директор – акад. РАН Камалов А.А., ректор – акад. РАН Садовничий В.А.). В рамках антропометрического исследования всем женщинам проводилось измерение роста механическим стадиометром с точностью до 1 сантиметра (Harpender stadiometr, Holtain Ltd, UK),

массы тела в легкой комнатной одежде (с помощью медицинских весов ВМЭН-200-50/100-СТ-А, Россия с точностью до 0,1 кг); выполнялся расчёт ИМТ по формуле Кетле ($ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), а h – рост (м)). В рамках акушерско-гинекологического исследования на базе Отделения эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии и на базе отделения ультразвуковой диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отд. - к.м.н. Солдатова Т.В.) всем женщинам проводилось двуручное (бимануальное) влагалищное исследование на смотровом гинекологическом кресле с одноразовым двухсторонним зеркалом Куско, ультразвуковое исследование органов малого таза на сканере Toshiba Aplio 790 (Япония) датчиком переменной частоты 7,5-10 МГц с применением цветовой доплерографии. При опросе пациенток уточнялись возраст наступления менопаузы, число и исход беременностей, число родов, длительность приёма МГТ/ЗГТ. Перед консультацией кардиолога всем пациенткам проводилось измерение систолического и диастолического артериального давления (мм рт.ст.) на плечевой артерии методом Короткова, снятие электрокардиограммы в 12 отведениях (PageWriter TC70, Koninklijke Philips N.V., Нидерланды), трансторакальная эхокардиография ультразвуковым датчиком (Vivid E90, GE, США). Сбор анамнестических данных осуществлялся по данным представленных медицинских заключений из базы данных медицинской информационной системы (МИС) qMS (Россия) и включал в себя уточнение следующих характеристик: паспортного пола и возраста, образа жизни (характер питания, физической активности), наличия/отсутствия вредных привычек (табакокурение/вейпинг/алкоголь/психоактивные вещества), характера трудовой деятельности, воздействия эндокринных дизрапторов (ДДТ, диоксины, бисфенол А, акриламиды, фталаты), эндокринных коморбидных состояний (гипотиреоз, нарушения углеводного обмена), приема лекарственных препаратов и биодобавок.

Всем участницам в обязательном порядке проводилась консультация врача-эндокринолога Консультативно-диагностического Центра ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (зав. отд. – д.м.н., проф. Волеводз Н.Н.), врача-

акушера-гинеколога Отделения эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (зав. отделением, зам. директора Центра - директор Института репродуктивной медицины – д.м.н., проф. Андреева Е.Н.) и врача-кардиолога Отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (руководитель – д.м.н. Орлова Я.А.) для установления возраст-ассоциированных эндокринопатий и сердечно-сосудистых заболеваний, инициации/коррекции соответствующей терапии.

В рамках консультирования врачом-эндокринологом в соответствии с клиническими рекомендациями ОО РАЭ пациенткам с выявленным дефицитом витамина D (<20 нг/мл) назначалась суммарная насыщающая доза колекальциферола 400000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (1000 - 2000 МЕ ежедневно внутрь или 6000 – 14000 МЕ 1 раз в неделю внутрь); при недостаточности витамина D (≥ 20 и <30 нг/мл) – 200000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы; при нормальном уровне витамина D – поддерживающая доза. Подбор схемы приёма осуществлялся индивидуально, с учётом максимально ожидаемой комплаентности. В связи с повышением риска остеопоротических событий на фоне эстрогенного дефицита пациенткам даны в индивидуальном порядке рекомендации по дообследованию (оценка маркёров костного метаболизма, минеральной плотности костной ткани) и коррекции выявленных нарушений. При выявлении гипотиреоза пациенткам назначалась заместительная терапия левотироксином натрия с регулярным контролем уровня ТТГ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Пациенткам с анамнестическими данными за предиабет рекомендовался регулярный (частота - 1 раз в год) скрининг (гликемия венозной плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест (двуступенчатый) с 75 г сухой безводной глюкозы или HbA1c + контроль сердечно-сосудистых факторов риска) в комплексе с индивидуальным подбором мер по модификации образа жизни. При неэффективности вышеуказанных мер – пероральная сахароснижающая терапия (метформин по 500–850 мг 2 раза в сутки или метформин с пролонгированным высвобождением 500-750 мг по 2 таблетки 1 раз в сутки), с учётом переносимости

и ежегодным контролем уровня В12 (при длительности приёма бигуанидов ≥ 5 лет).

2.2.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Определение абсолютной длины теломер в лейкоцитах периферической крови проводилось всем пациенткам путём последовательной комбинации количественной ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems *QuantStudio*® 3, Thermo Fisher Scientific, США), проточной флуоцитометрии (LongCyte™, Beijing Challen Biotechnology Co., Ltd., КНР) и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (Cytocell, ООО «БиоЛайн», Россия) на базе Отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Сбор биологического материала выполнялся путём венозного забора крови из кубитальной вены с немедленной консервацией в растворе полисахарозы 400 с диатризоатом натрия (Ficoll Paque); экстракция ДНК из цельной крови - с использованием набора Qiagen DNA blood mini kit (Германия). Единица измерения абсолютной длины теломер – килобазы (кБ) (1 кБ=1000 пар азотистых нуклеотидов).

2.2.3 БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Биохимическое и гормональное исследование проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лаб., к.м.н. Никанкина Л.В.) всем пациенткам. Исследование уровня ФСГ –иммунодиагностическом методом на анализаторе VITROS 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Inc, США). Исследование показателей липидного обмена (ЛПНП, ЛПВП, холестерина общего, триглицеридов), ТТГ, маркёров холестаза (общий/прямой билирубин, ГГТ), маркёров цитолиза (АЛТ, АСТ), азотовыделительной функции почек (креатинин, мочевины), маркёров кальций-фосфорного обмена (альбумин-скорректированный кальций, фосфор) – методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect

8000 (Abbott Diagnostics, США). Исследование уровня 25(ОН) вит. D - методом электрохемилуминесцентного анализа на иммунохимическом автоматическом анализаторе LIAISON (DiaSorin S.p.A., Италия).

Референсные значения лаборатории: ФСТГ – 1,6-9,7 МЕ/л, ТТГ 0,25-3,5 МЕ/мл, ОХС – 3,3-5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,15-2,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,1-3 ммоль/л, ТГ – 0,1-1,7 ммоль/л, билирубин общий – 3,4-20,5 мкмоль/л, билирубин прямой - 0–5,1 мкмоль/л, АЛТ – 0-55 Ед/л, АСТ – 5-34 Ед/л, ГГТ – 9-36 МЕ/л, креатинин – 50-98 мкмоль/л, мочевины – 3,5-7,2 ммоль/л, альбумин-скорректированный кальций общий – 2,15-2,55 ммоль/л, фосфор 0,74-1,52 ммоль/л, 25(ОН)-вит. D – 30-100 нг/мл.

Расчёт скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) – по валидизированной формуле СКD-EPI:

$$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинин сыворотки (мг/дл)/k или 1}]^{\alpha} \times$$
$$\times [\text{max креатинин сыворотки (мг/дл) /k или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times$$
$$\times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)}$$

k – 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – (–0,329) для женщин и (–0,411) для мужчин
креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) \times 88,4

2.2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистический анализ данных выполнен при помощи программы STATISTICA (версия 13, TIBCO, США).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных частот и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности (5x2) выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (при ненулевых значениях ожидаемых частот).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения

количественных данных описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3].

Сравнение исследуемых групп по количественным показателям выполнялось с помощью критериев Манна-Уитни и ANOVA Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий между пятью исследованными группами для попарного сравнения групп применяли post-hoc анализ.

Корреляционная связь оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Пропущенных значений определяемых параметров не было.

Пороговым уровнем статистической значимости P_0 считали 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони путем коррекции порогового уровня значимости на количество проверенных гипотез. Проверено 28 основных гипотез при сравнении групп по 28 показателям, соответственно применялось $P_0=0,05:28\approx 0,002$. В post hoc сравнениях пороговым уровнем значимости считалось значение 0,05 (в ANOVA Краскел-Уоллиса) либо делалась поправка Бонферрони (расчет описан в примечаниях к таблицам).

Этическая экспертиза. Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу № 11 Заседания локального этического комитета от 22.07.2021, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 138 пациенток, они распределены на следующие

группы:

- 1) женщины в физиологической менопаузе, получающие заместительную терапии половыми стероидами (n=26);
- 2) женщины в физиологической менопаузе, не получающие заместительную терапии половыми стероидами (n=27);
- 3) женщины с диагнозом «Преждевременная недостаточность яичников» (n=33);
- 4) здоровые женщины репродуктивного возраста без заболеваний репродуктивной системы (n=24);
- 5) женщины с синдромом Тернера (n=28).

3.1 КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Результаты сравнительной оценки возраста больных представлены в табл. 1. Наиболее молодыми являлись пациентки с синдромом Тернера; здоровые женщины в репродуктивном возрасте и с ПНЯ были сопоставимы между собой по возрасту. Женщины в физиологической менопаузе, как получающие, так и не получающие МГТ, были старше других.

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по возрасту

Показатель	Категории	Возраст, лет		P, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	61 [56; 63]	26	< 0,001 P _{1-3, 1-4, 1-5} <0,001 P _{2-3, 2-4, 2-5} <0,0001 P ₃₋₅ =0,015 P ₄₋₅ =0,033
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	58 [53; 63]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	36 [29; 39]	33	

	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	37 [29; 40]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	21 [16; 27]	28	

В табл. 2 приведено сравнение групп по индексу массы тела (по Кетле).
Различия групп не выявлены.

Таблица 2. Сравнение групп по антропометрическим показателям (ИМТ)

Показатель	Категории	ИМТ, кг/м ²		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	25 [22; 28]	26	0,419
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	26 [22; 28]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	24 [20; 30]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	22 [20; 28]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	24 [19; 27]	28	

Для оценки возможной связи общесоматического статуса факта наличия/отсутствия эстроген-гестагенной терапии и различных состояний, сопровождающихся эстрогенным дефицитом, нами был проведён анализ гемодинамических параметров (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей систолического и диастолического артериального давления

Показатель	Категории	n	САД, мм рт. ст.	Р, ANOVA Краскела-Уоллиса и post hoc сравнения	ДАД, мм рт. ст.	Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
------------	-----------	---	-----------------	---------------------------------------------------------	-----------------	------------------------------

			M ± SD		M ± SD	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	26	127 ± 12	<0,001 P ₁₋₅ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₅ =0,011 P ₄₋₅ =0,004	77 ± 8	0,071
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	27	127 ± 12		77 ± 9	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	33	130 ± 14		76 ± 12	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	24	128 ± 14		75 ± 12	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	28	142 ± 15		83 ± 14	

По результатам тонометрического исследования получены сопоставимые значения диастолического артериального давления во всех изучаемых группах.

У женщин с синдромом Тернера без ЗГТ значения САД были выше, чем в других группах.

Представленные в табл. 4 значения медиан возраста наступления аменореи соответствуют общепринятым популяционным критериям дебюта. В связи с врождённым отсутствием способности к деторождению («гонадный тяж») женщины с СТ исключены из сравнения. В группе 3 этот показатель ниже, чем в группах 1 и 2.

Таблица 4. Сравнительный анализ возраста наступления аменореи

Показатель	Категории	Возраст наступления аменореи, лет		P, ANOVA Краскела-Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	50 [46; 52]	26	<0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	48 [43; 51]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	30 [22; 33]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	-	24	

Таблица 5. Сравнительный анализ числа беременностей в анамнезе

Показатель	Категории	Паритет (кол-во беременностей)		P, ANOVA Краскела-Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	2 [1; 3]	26	< 0,001 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} = 0,011$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} = 0,002$
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	2 [1; 4]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	0 [0; 0]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	1 [0; 2]	24	

Обнаружены статистически значимые различия групп по числу беременностей. Количество беременностей в анамнезе у женщин с физиологической менопаузой было ожидаемо больше, чем в группе с ПНЯ. В связи с врождённым характером аменореи женщины с СТ исключены из анализа.

Таблица 6. Сравнительный анализ длительности приёма МГТ/ЗГТ (лет) в анамнезе

Показатель	Категории	Прием МГТ/ЗГТ, лет		P, тест Манна-Уитни
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	8 [5; 11]	26	<0,001
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	3 [2; 5]	33	

Представленные в табл. 6 результаты свидетельствуют о том, что длительность приёма заместительной терапии половыми стероидами была выше, чем у пациенток с ПНЯ.

3.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Таблица 7. Сравнительный анализ длины теломер

Показатель	Категории	Длина теломер (кБ, килобаз)		Р, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	9,8 [9,5; 9,9]	26	<0,001 P ₅₋₁ = 0,008 P ₅₋₂ < 0,001 P ₅₋₃ = 0,001 P ₅₋₄ < 0,001
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	9,8 [9,6; 10,4]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	10,0 [7,9; 10,6]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	10,8 [10,0; 13,1]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	8,1 [6,5; 9,2]	28	

По результатам молекулярно-генетического исследования (определение абсолютной длины теломер лейкоцитов периферической крови) методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной гибридизацией *in situ* и проточной цитометрии были получены статистически значимые различия групп (табл. 7).

В группах пациенток репродуктивного возраста без эстрогенного дефицита, у пациенток с ПНЯ на фоне ЗГТ, а также пациенток в период физиологической менопаузы (независимо от факта приёма МГТ) отмечались сопоставимые показатели длины теломер лейкоцитов. У пациентов с цитогенетически подтверждённым (X0) синдромом Тернера без ЗГТ отмечались самые короткие теломеры лейкоцитов.

В целях проведения дифференциально-сравнительного анализа и с учётом отсутствия общепринятого референсного интервала длины теломер человека в пределах общей группы (n=138) была высчитана медианная величина – 9,7 кБ. Полученное медианное значение оценивалось в качестве условной отрезной точки

для определения относительной длины теломер: выше 9,7 кБ – «длинные» теломеры, ниже 9,7 кБ – «короткие» теломеры.

Таблица 8. Сравнение частот коротких и длинных теломер

Показатель	Категории	Относительная длина теломер, чел. (%)			Р, тест Хи-квадрат Пирсона и попарные сравнения двусторонним точным критерием Фишера
		«Короткие» теломеры < 9,7 кБ	«Длинные» теломеры > 9,7 кБ	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	9 (35%)	17 (65%)	26	<p><0,001</p> <p>Р₁₋₅<0,001 Р₂₋₅<0,001 Р₃₋₅=0,001 Р₄₋₅<0,001</p>
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	7 (26%)	20 (74%)	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	15 (45%)	18 (55%)	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	5 (21%)	19 (79%)	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	24 (86%)	4 (14%)	28	

Примечание: Поправка Бонферрони для попарных сравнений $P_0=0,05:10= 0,005$

По табл. 8 видно, что в группе 5 чаще, чем в других группах, теломеры короткие. Различий остальных групп не обнаружено.

3.3 БИОХИМИЧЕСКОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для исключения негативных влияний на общесоматический статус факта наличия/отсутствия эстроген-гестагенной терапии и различных состояний, сопровождающихся эстрогенным дефицитом, был выполнен сравнительный анализ биохимических и гормональных параметров.

3.3.1 МАРКЁРЫ СИНДРОМОВ ХОЛЕСТАЗА И ЦИТОЛИЗА

В связи с предполагаемой нами склонностью пациенток с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма к развитию поражений гепатобилиарной системы было проведено измерение уровней маркёров цитолиза и холестаза (см. табл. 9-13). Различия групп по общему и прямому билирубину не обнаружены.

Таблица 9. Сравнительный анализ уровней общего билирубина

Показатель	Категории	Билирубин общий, мкмоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	10,8 [9,2; 13,1]	26	0,138
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	10,5 [8,2; 13,1]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	10,0 [8,2; 14,6]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	9,5 [7,8; 15,1]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	8,9 [6,8; 11,0]	28	

Таблица 10. Сравнительный анализ уровней прямого билирубина

Показатель	Категории	Билирубин прямой, мкмоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	4,5 [3,6; 5,4]	26	0,572 ¹
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	3,9 [3,4; 5,0]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	3,9 [3,4; 5,6]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	3,9 [2,6; 5,4]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	3,6 [2,7; 5,0]	28	

Таблица 11. Сравнительный анализ уровней ГГТ

Показатель	Категории	ГГТ, Ед/л		Р, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	13 [12; 18]	26	<0,001 P ₁₋₅ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₅ = 0,021 P ₄₋₅ = 0,039
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	14 [12; 18]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	16 [14; 20]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	16 [14; 21]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	27 [18; 42]	28	

Концентрация ГГТ у пациенток с СТ была статистически значимо выше, чем в остальных группах женщин, которые имели сопоставимые между собой значения, что может объясняться склонностью к формированию при СТ холестаза в рамках дисгенетического поражения гепатобилиарной системы (табл. 11).

Таблица 12. Сравнительный анализ уровней АЛТ

Показатель	Категории	АЛТ, Ед/л		Р, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	11 [9; 17]	26	<0,001 P ₁₋₅ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₅ < 0,001 P ₄₋₅ < 0,001
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	11 [9; 17]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	12 [10; 17]	33	
	Группа 4 (здоровые без	14 [10; 18]	24	

	ЗГТ)			
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	28 [20; 35]	28	

Таблица 13. Сравнительный анализ уровней АСТ

Показатель	Категории	АСТ, Ед/л		Р, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	22 [17; 25]	26	<0,001 P ₁₋₃ = 0,019 P ₂₋₃ = 0,017 P ₃₋₅ = <0,001 P ₄₋₅ = 0,013
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	22 [17; 26]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	16 [14; 19]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	17 [16; 19]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	23 [19; 34]	28	

Наиболее высокие показатели АЛТ наблюдались в группе пациенток с синдромом Тернера, в то время как в остальных группах показатели были сопоставимыми между собой независимо от наличия/отсутствия физиологической менопаузы, ПНЯ и заместительной терапии половыми стероидами, что может объясняться склонностью к формированию при СТ цитолиза в рамках дисгенетического поражения гепатобилиарной системы (табл. 12). АСТ было примерно одинаковым в группах 1, 2, 5 и более высоким, чем в группах 3 и 4 (табл. 13).

3.3.2 МАРКЁРЫ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В связи с предполагаемым снижением фильтрационной функции почек у женщин с неатрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в рамках возраст-ассоциированной и дисгенетической коморбидности (по сравнению со здоровыми пациентками) было выполнено исследование уровней мочевины, креатинина сыворотки крови с последующим расчётом СКФ по формуле СКD-EPI и сравнением результатов между группами (табл. 14, 15).

Таблица 14. Сравнительный анализ уровней мочевины

Показатель	Категории	Мочевина, мкмоль/л		P, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	5,8 [4,9; 7,8]	26	0,035
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	6,0 [4,9; 8,1]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	5,6 [5,0; 7,2]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	5,5 [4,9; 6,9]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	4,6 [3,8; 6,5]	28	

Таблица 15. Сравнительный анализ уровней креатинина и pСКФ (СКD-EPI)

Показатель	Категории	Креатинин, мкмоль/л		рСКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	P, ANOVA Краскела-Уоллиса и post hoc сравнения для креатинина
		Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	69,0 [65,5; 71,3]	26	91,0 [90,4; 93,5]	<0,001 P ₁₋₅ <0,001

	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	69,2 [66,2; 72,0]	27	98,4 [96,7;99,3]	P₂₋₅<0,001 P₃₋₅<0,001 P₄₋₅=0,009
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	69,7 [63,7; 75,9]	33	109,8 [107,5;116,4]	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	67,3 [63,4; 73,2]	24	108,8 [103,4;115,6]	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	56,8 [51,1; 64,0]	28	107,5 [102,0;114,0]	

Концентрации мочевины в группах были сопоставимыми независимо от наличия и генеза аменореи, наличия/отсутствия факта приёма заместительной терапии половыми стероидами. Креатинин был ниже при СТ, чем в других группах.

3.3.3 МАРКЁРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В связи с предполагаемой склонностью к формированию у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом по сравнению со здоровыми пациентками врождённой и приобретённой сердечно-сосудистой коморбидности в настоящем исследовании изучались и сравнивались показатели липидного спектра крови (см. табл. 16-19).

Таблица 16. Сравнительный анализ уровней триглицеридов

Показатель	Категории	Триглицериды, ммоль/л		P, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	0,71 [0,54; 1,02]	26	<0,001 P ₁₋₅ =0,003 P ₂₋₅ =0,004 P ₃₋₅ =0,006 P ₄₋₅ =0,044
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	0,80 [0,52; 1,01]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	0,78 [0,59; 0,98]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	0,82 [0,62; 1,02]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без Тернера)	1,19 [0,89; 1,72]	28	

Таблица 17. Сравнительный анализ уровней общего холестерина

Показатель	Категории	Холестерин общий, ммоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	4,72 [4,38; 5,43]	26	0,255
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	4,81 [4,44; 5,52]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	4,58 [4,16; 5,02]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	4,86 [4,55; 5,27]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	5,13 [4,56; 5,53]	28	

Таблица 18. Сравнительный анализ уровней ХС ЛПВП

Показатель	Категории	ХС ЛПВП, ммоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		M ± SD	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	1,8 ± 0,4	26	0,017
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	1,8 ± 0,4	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	1,9 ± 0,4	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	2,0 ± 0,5	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	1,5 ± 0,5	28	

Таблица 19. Сравнительный анализ уровней ХС ЛПНП

Показатель	Категории	ХС ЛПНП, ммоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	2,5 [2,2; 3,4]	26	0,135
	Группа 2 (физиологическая	2,5 [2,3; 3,4]	27	

	менопауза без МГТ)			
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	2,6 [2,1; 3,0]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	2,7 [2,1; 3,1]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	3,2 [2,5; 3,6]	28	

Различия групп по концентрациям, общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП не обнаружены. Триглицериды выше в группе 5. Сопоставимость показателей липидного спектра в группах может являться следствием применения строгих критериев включения и невключения в отношении наличия врождённых и приобретённых сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена в анамнезе.

3.3.4 МАРКЁРЫ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА

В связи с ранее выдвинутой гипотезой о склонности к снижению фильтрационной функции почек при гипоестрогенемии на фоне повышения уровня ФСГ (неятрогенные формы гипергонадотропного гипогонадизма без приёма заместительной терапии половыми стероидами), особенно на фоне поликистоза почек при СТ, и, как следствие, закономерном развитии дефицита/недостаточности витамина D в условиях нормо-/гипокальциемии, снижением лигандирования рецепторов $ER\alpha/\beta$, компенсаторного вторичного гиперпаратиреоза и гиперфосфатемии, активации остеокластов и резорбции костной ткани, был проведён сравнительный анализ уровней альбумин-скорректированного кальция, фосфатемии и 25(ОН)витамина-D между группами пациенток.

Таблица 20. Сравнительный анализ уровней альбумин-скорректированного общего кальция

Показатель	Категории	Альбумин-скорректированный кальций общий, ммоль/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	2,24 [2,13; 2,41]	26	0,537

	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	2,28 [2,19; 2,41]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	2,31 [2,27; 2,36]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	2,31 [2,26; 2,37]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	2,33 [2,21; 2,39]	28	

Уровни альбумин-скорректированного кальция независимо от наличия неастрогенного гипергонадотропного гипогонадизма и факта приёма эстроген-гестагенной терапии участницами статистически не различались между группами (табл. 20). Таким образом, лабораторных данных за возможное наличие гипо/гиперкальциемии ни в одной из групп получено не было.

Таблица 21. Сравнительный анализ уровней фосфора

Показатель	Категории	Фосфор, ммоль/л		Р, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	1,10 [0,95; 1,23]	26	<0,001 P ₁₋₅ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₅ < 0,001 P ₄₋₅ = 0,002
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	1,12 [0,95; 1,24]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	1,17 [0,97; 1,29]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	1,18 [1,10; 1,31]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	1,54 [1,25; 1,61]	28	

Уровни фосфора (табл. 21) были сопоставимы между собой в группах пациенток с физиологической менопаузой (на фоне/ без МГТ), с ПНЯ на фоне ЗГТ и здоровых пациенток репродуктивного возраста, а в группе пациенток с

синдромом Тернера были выше.

В связи с имеющимися данными о возможности лигандирования теломеразы препаратами витамина D [127] нами анализировались уровни витамина D в условиях отсутствия приёма колекальциферола на момент осмотра (согласно критериям включения). Различия пациенток с физиологической менопаузой (независимо от факта приёма МГТ), здоровых пациенток без репродуктивной патологии и получающих ЗГТ ≥ 5 лет по поводу ПНЯ не обнаружены. Наименьшие значения 25(ОН)витамина D обнаружены у пациенток с синдромом Тернера без ЗГТ.

Таблица 22. Сравнительный анализ уровней витамина D

Показатель	Категории	Витамин 25 (ОН)вит.D , нг/мл		P, ANOVA Краскела- Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	41,9 [30,3; 44,4]	26	<0,001 P₁₋₅<0,001 P₂₋₅<0,001 P₃₋₅<0,001 P₄₋₅=0,012
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	42,0 [29,9; 44,4]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	29,3 [23,2; 40,3]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	27,6 [21,6; 36,4]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	16,4 [12,3; 24,7]	26	

3.3.5 МАРКЁРЫ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ И ЧАСТОТА ПРЕДИАБЕТА

В связи с наличием сведений о склонности пациенток с ПНЯ и СТ к формированию аутоиммунной патологии щитовидной железы (диффузный токсический зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит) в условиях факта отсутствия приёма левотироксина натрия (на момент исследования), а также

нарушений углеводного обмена (предиабет), был выполнен сравнительный анализ анамнестической частоты гипотиреоза, уровней ТТГ, частоты предиабета (нарушенная гликемия венозной плазмы натощак и нарушенная толерантность к глюкозе).

Различий групп по частоте гипотиреоза и ТТГ не обнаружено (табл. 23, 24).

Таблица 23. Сравнительный анализ анамнестической частоты гипотиреоза в исследуемых группах (по данным медицинской документации)

Показатель	Категории	Гипотиреоз, чел. (%)			Р, тест Хи-квадрат Пирсона
		Есть	Нет	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	5 (19%)	21 (81%)	26	0,845
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	5 (19%)	22 (81%)	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	7 (21%)	26 (79%)	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	5 (21%)	19 (79%)	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	3 (11%)	25 (89%)	28	

Таблица 24. Сравнительный анализ уровней ТТГ

Показатель	Категории	ТТГ, мЕд/л		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	2,3 [1,2; 3,2]	26	0,960
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	2,3 [1,0; 2,7]	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	2,1 [1,4; 3,6]	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	1,9 [1,4; 3,1]	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	2,2 [1,6; 3,0]	28	

Различий групп по частоте предиабета не обнаружено (табл. 25).

Таблица 25. Сравнительный анализ анамнестической встречаемости предиабета в исследуемых группах (по данным медицинской документации)

Показатель	Категории	Предиабет, чел. (%)			Р, критерий Хи-квадрат Пирсона
		Есть	Нет	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	3 (12%)	23 (88%)	26	0,022
	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	3 (11%)	24 (89%)	27	
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	1 (3%)	32 (97%)	33	
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	0 (0%)	24 (100%)	24	
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	7 (25%)	21 (75%)	28	

3.3.6 МАРКЁРЫ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ ОСИ

С целью лабораторной оценки функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси на фоне наличия/отсутствия эстрогенного дефицита на фоне/без заместительной терапии половыми стероидами во всех группах был выполнен сравнительный анализ медианных уровней ФСГ. Ожидаемо наименьшие результаты были выявлены в группе здоровых женщин репродуктивного возраста, в то время как наиболее высокие показатели - у пациенток с синдромом Тернера ввиду внутриутробного генеза формирования гипергонадотропного гипогонадизма.

Таблица 26. Сравнительный анализ уровней ФСГ

Показатель	Категории	ФСГ, мЕд/мл		Р, ANOVA Краскела-Уоллиса и post hoc сравнения
		Me [Q1; Q3]	n	
Исследуемые группы	Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	52 [42; 80]	26	< 0,001¹ P₁₋₃<0,001

	Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	72 [45; 83]	27	P₁₋₄=0,013 P₁₋₅<0,001
	Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	92 [91; 95]	33	P₂₋₃=0,002 P₂₋₄=0,002 P₂₋₅<0,001
	Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	5,9 [4,7; 8,6]	24	P₃₋₄<0,001 P₃₋₅=0,023
	Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	107 [104; 110]	28	P₄₋₅<0,001

По итогам корреляционного анализа ФСГ и длины теломер лейкоцитов в была получена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь в общей совокупности обследованных женщин (табл. 27, рис. 2). Ни в одной из групп такая связь не обнаружена (см. табл. 27).

Таблица 27. Корреляционный анализ взаимосвязи ФСГ и длины теломер лейкоцитов

Категории	n	Характеристика корреляционной связи ФСГ и длины теломер лейкоцитов			
		Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ)	Направление	Сила связи по шкале Чеддока	P, тест Спирмена
Общая группа (n=138)	138	-0,445	Обратная	Умеренная	<0,001
Группа 1 (физиологическая менопауза + МГТ)	26	---	---	---	0,626
Группа 2 (физиологическая менопауза без МГТ)	27	---	---	---	0,439
Группа 3 (ПНЯ + ЗГТ)	33	---	---	---	0,754
Группа 4 (здоровые без ЗГТ)	24	---	---	---	0,838
Группа 5 (синдром Тернера без ЗГТ)	28	---	---	---	0,306

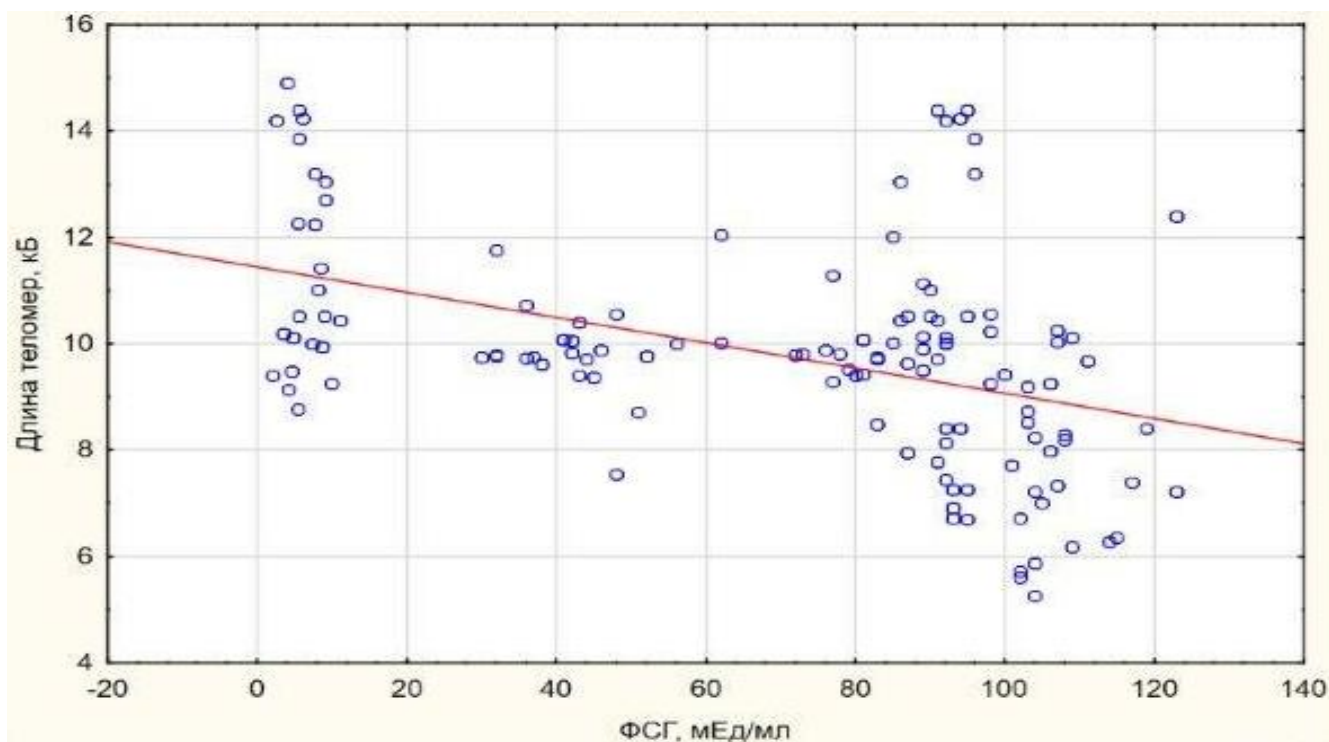


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния в корреляционном анализе ФСГ и длины теломер в общей совокупности пациенток (n=138)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неятрогенный гипергонадотропный гипогонадизм у женщин является собирательным наднозологическим понятием, которое объединяет развитие эстрогенного дефицита в результате влияния возрастных (физиологическая менопауза), аутоиммунных (ПНЯ) и дисгенетических причин (СТ). Так называемый период менопаузального перехода, являющийся непосредственным результатом эстрогенного дефицита, несмотря на различное течение у каждой отдельно взятой женщины, в целом характеризуется ухудшением качества жизни в кратковременном и долговременном периодах за счёт вазомоторных симптомов (ощущение «прилива», потливости, жара) и хронических неинфекционных заболеваний, соответственно. Результаты клинических и фундаментальных исследований указывают на важную роль эстрогенов в регуляции метаболических процессов женского организма в онтогенезе, начиная с периода пубертата и

заканчивая последними годами жизни [128]. В связи с этим перед клиницистами остро встаёт вопрос об определении оптимального времени вмешательства и режима терапии, при котором наиболее высок шанс реализации геро- и органопротективных эффектов при приёме ЗГТ.

На современном этапе геро- и органопротективный эффект ЗГТ объясняется теорией эуэстрогенемии. Концепция данной теории заключается в том, что в основе правильного функционирования периферических тканей, органов и сигнальных путей лежит постоянное лиганд-ассоциированное функционирование внутриядерных эстрогеновых рецепторов ($ER\alpha$, $ER\beta$). Данный результат возможен при поддержании стабильной концентрации эстрогенов как собственных в репродуктивном периоде, так экзогенных в период менопаузы. Концепция эуэстрогенемии поддерживается результатами некоторых исследований последних лет, посвящённых вазомоторной регуляции, исследованиям композиционного состава организма, профилактике и снижению минеральной плотности костной ткани и других патологий [129]. Данное обстоятельство заставляет критически подходить к вопросу выбора временных рамок для начала гормональной терапии, когда еще возможно получение протективного эффекта для предотвращения неблагоприятных изменений в экспрессирующих $ER\alpha$, $ER\beta$ органах и системах организма – т.н. окна «терапевтических возможностей».

Настоящая работа посвящена изучению связи заместительной терапии половыми стероидами в долгосрочном режиме (более 5-ти лет) с маркерами репликативного клеточного старения (длина теломер), показателями липидного, азотистого, фосфорно-кальциевого обмен, холестаза и печёночного цитолиза у женщин как с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма (физиологическая менопауза/преждевременная недостаточность яичников/синдром Тернера), так и в репродуктивном возрасте (без акушерско-гинекологической/ эндокринной и генетической патологии).

Одним из центральных вопросов, поставленных в рамках настоящего исследования, является наличие влияния заместительной терапии половыми стероидами на показатели репликативного клеточного старения у женщин. В

данной работе нами в качестве субстрата оценки репликативного старения использовались лейкоциты периферической крови, т.к. процесс получения биоматериала методом забора из кубитальной вены и его генетического анализа наиболее удобен и доступен при рутинном обследовании. Так, перспективным направлением в лабораторной геронтологии может стать прицельное измерение длины теломер в других тканях, органах и системах. Согласно данным американского проекта «Genotype-Tissue Expression (GTEx)» с участием 952 добровольцев и анализом репликативного старения в 6391 образцах тканей, наиболее многообещающими субстратами оказались более 20 тканей и органов человеческого организма: мозжечок, щитовидная железа, слизистая оболочка пищевода, слизистая оболочка желудка, поджелудочная железа, поперечная ободочная кишка, кожные покровы, яички и яичники [130]. Нельзя забывать, что получение биоматериалов в данном случае является возможным только при биопсии – инвазивном методе исследования, применение которого требует специальной подготовки.

Вопрос о наличии отрицательной динамики длины теломер лейкоцитов у пациенток с эстрогенным дефицитом в анамнезе остаётся дискуссионным. Так, по данным Miranda-Furtado C.L. и соавт. (2018) [131] укорочение теломер в сочетании с несбалансированной лайонизацией (эмбриональной инактивацией) хромосомы X, статистически значимо ($p=0,0492$) обнаруживается (экспериментальная группа - $0,93\pm 0,23$ кБ; контрольная - $1,07\pm 0,2$ кБ) у пациенток с клинически и лабораторно подтвержденной идиопатической ПНЯ. В то же время, по данным исследования Tugrul Ersak D и соавт. (2017 г.) у пациенток при наличии и без ПНЯ в анамнезе статистически значимой разницы в уровне активности сывороточной теломеразы в сыворотке обнаружено не было [132]. Подобного рода противоречивые и неоднозначные исследования свидетельствуют в пользу необходимости изучения репликативной функции в будущем исключительно по данным биопсии яичников на фоне/без приема ЗГТ.

По данным молекулярно-генетического исследования в группе здоровых пациенток репродуктивного возраста, пациенток с ПНЯ на фоне ЗГТ и пациенток

в период физиологической менопаузы (независимо от факта приёма МГТ) отмечались сопоставимые медианные показатели длины теломер лейкоцитов. Первоначально ожидалось, что самые высокие медианные показатели длины теломер будут обнаружены у здоровых пациенток репродуктивного возраста, и далее, (в порядке убывания) - у пациенток с ПНЯ на фоне ЗГТ ≥ 5 лет и с физиологической менопаузой на фоне МГТ ≥ 5 лет. Полученный результат следует объяснять остаточным влиянием собственных фракций эстрогенов на фоне постоянного приёма экзогенного 17β -эстрадиола, оказывающих нейтрализующее действие на риски коморбидности и потенциально повышающих шансы на достижение здорового старения. Также обращает на себя внимание отсутствие разницы между подгруппами пациенток, получающих и не получающих МГТ ≥ 5 лет по поводу физиологической менопаузы, однако патогенез такого рода лабораторного явления остаётся неясным. Ответить на данный вопрос потенциально возможно будет по итогам проспективных исследований с повторным забором крови на молекулярно-генетическое исследование длины теломер лейкоцитов у одних и тех же пациенток в течение нескольких лет.

Также клинический интерес для авторов представлял вопрос о наличии изменений маркёров цитолиза, холестаза при неятрогенных формах гипергонадотропного гипогонадизма. Несмотря на то, что нами не было обнаружено статистически значимых данных за изменение уровня общего и прямого билирубина, было отмечено сравнительное повышение медианных показателей АЛТ, АСТ и ГГТ в группе пациенток с СТ, что косвенно свидетельствует об относительно более высоком риске холестаза и печёночного повреждения на фоне декомпенсации эстрогенного дефицита в исходе дисгенезии гонад. По данным Wasniewska M et al. (2005) поражение гепатобилиарной системы у пациенток с СТ может проявляться только по данным лабораторно-биохимических исследований и иметь доброкачественный характер без исхода в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному [133].

В нашем исследовании проводилась оценка липидного спектра крови, при этом предполагалось наличие у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным

гипогонадизмом по сравнению со здоровыми пациентками дислипидемии, более выраженной на фоне отсутствия заместительной терапии половыми стероидами. Были отмечены практически сопоставимые во всех группах лабораторные показатели, общего холестерина, ХС ЛПВП, ЛПНП, при повышении уровня триглицеридов в группе пациенток с СТ. В то же время по данным датского 12-летнего проспективного исследования [134] у пациенток с синдромом Тернера (n=86, средний возраст 38,1 лет, вариабельность 18,4-62,1 лет) была обнаружена тенденция к повышению уровня общего холестерина, ассоциированному с возрастом (скорость - 0.12 ммоль/л/год; $p = 0,016$), с исходом в неуклонное повышение сердечно-сосудистого риска.

По результатам оценки фильтрационной функции почек во всех группах были выявлены сопоставимые медианные значения уровней мочевины, креатинина и рСКФ (СКД-EPI). Таким образом, первоначально ожидаемое в рамках концепции кардиоренального континуума снижение показателей фильтрационной функции почек у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма без эстроген-гестагенной терапии по сравнению с получающими такого рода терапию и здоровыми пациентками репродуктивного возраста не подтвердилось. Также нами ожидалось наиболее выраженное снижение рСКФ в группе пациенток с СТ, т.к. данный симптомокомплекс в 33-70% случаев сопровождается аутосомно-доминантными мальформациями почек (мультикистозной почечной дисплазией и единичными кистами почек) [135], что по итогам нашего исследования не подтвердилось.

В соответствии с ранее выдвинутой гипотезой о снижении фильтрационной функции почек при эстрогенном дефиците была выдвинуто предположение о развитии при такого рода состояниях дефицита/недостаточности витамина D, нормо-/гипокальциемии, компенсаторного повышения ПТГ при одновременном повышении фосфатемии (за счёт предполагаемой ХБП). Особый интерес в данном отношении представляет исследование Bansal N et al. (2013), где использование эстрогенов у женщин в рамках МГТ позволило добиться повышения уровня 25(ОН)вит.D, стабилизировать уровень кальция за счёт депонирования его в

костной ткани, с одной стороны, и снизить уровень фосфатемии за счёт стимуляции экскреции фосфора с мочой почками, с другой [136]. Гипотеза была подтверждена частично из-за повышения медианного уровня фосфора на фоне одновременного снижения 25(ОН)вит. D в группе пациенток с СТ; в остальных группах медианные уровни фосфатемии находились в пределах лабораторного референсного интервала и были сопоставимы между собой. Кроме того, медианные уровни альбумин-скорректированного кальция были во всех группах сопоставимы между собой, а также находились в пределах лабораторного референсного интервала. Безусловно, делать в нашем исследовании глобальные выводы о влиянии приёма/отсутствия МГТ/ЗГТ на кальций-фосфорный обмен при разных формах неатрофического гипергонадотропного гипогонадизма некорректно, т.к. в подобного рода исследованиях необходимо учитывать также маркёры костеобразования и резорбции костной ткани, др. метаболитов витамина D (24,25(ОН)₂D), уровень интактного ПТГ и результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на более обширных репрезентативных выборках. Современные эпидемиологические исследования демонстрируют необходимость соблюдения принципа остеопоротической настороженности у женщин старшего возраста [137]. Согласно данным регистра первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в России на базе ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии за 2019 год у 71,7% (1373/1914) учтённых пациенток данное состояние выявлялось после наступления менопаузы (средний возраст 59±8,2 года) [138]. Несмотря на то, что в данном исследовании не проводилось плацебо-контролируемого разделения каждой из нозологических групп на подгруппы по принципу получения или отсутствия МГТ/ЗГТ, тесная взаимосвязь эстрогенного дефицита и развития ПГПТ очевидна.

В настоящей работе по данным тонометрического исследования во всех группах пациенток за исключением группы с синдромом Тернера выявлялось сохранение офисных значений САД и ДАД в пределах нормальных и высоких нормальных (прегипертензивных) значений. Данный факт обусловлен фактом экспозиции как собственных яичниковых, так и экзогенных эстрогенов в составе

ЗГТ, способствующих по данным dos Santos et al. (2014) [139] высвобождению эндотелиального оксида азота и ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с исходом в снижение ОПСС и поддержанию нормальных показателей офисного САД. В отечественных исследованиях (Евстигнеева О.А. и др., 2017) также было обнаружено, что пациентки с СТ, не получавшие ЗГТ, имели склонность к диастолической артериальной гипертензии 1 ст. (ДАД $92 \pm 6,3$ мм рт.ст.), в то время как на фоне приёма ЗГТ 17β -эстрадиолом отмечалось относительное снижение ДАД: в дозе 1 мг/сутки – до $83,6 \pm 5,1$ мм рт.ст., в дозе 2 мг/сутки – до $80,8 \pm 4,8$ мм рт.ст. [140]. Так как офисные показатели САД и ДАД являются по сути полученными в ходе однократного измерения, носят эпизодический характер и не являются исчерпывающими, то оптимальным путём решения проблемы является проведение суточного мониторинга АД. Данная методика даёт возможность клиницисту решить целый спектр задач в отношении : выявления фенотипа «гипертонии белого халата», скрытой артериальной гипертензии, избежать избыточного назначения антигипертензивных препаратов и их комбинаций [141]. Применение суточного мониторинга АД позволило выявить статистически значимое повышение САД у пациенток с СТ до значений, соответствующих артериальной гипертензии 1 ст., в исследовании Lee YJ et al. (2019), что в свою очередь объясняется расширением диаметра аорты в области базального кольца по данным эхокардиографии [142]. В научной литературе крайне редко встречаются работы, посвящённые влиянию заместительной терапии половыми стероидами на ДАД, в связи с чем у нас возникли определённые трудности соотнесения статистически незначимых данных настоящей работы со сторонними источниками. Впрочем, в 1974 г. в журнале “Maturitas” за авторством американского специалиста южноафриканского происхождения Wulf H. Utian (род. 1939 г.) была опубликована статья о плацебо-контролируемом исследовании, посвящённом влиянию терапии эстрогенами (3,6 мг эстрадиола валерата/3,6 мг конъюгированных эстрогенов) длительностью 6 месяцев на показатели массы тела и ДАД у 50 женщин в состоянии хирургической менопаузы [143]. По итогам наблюдения, у 48 участниц статистически значимых различий касалась динамики

ДАД получено не было; в тоже время у 2 пациенток было выявлено значимое повышение ДАД на $0,76 \pm 0,294$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Так как полученные показатели САД и ДАД являются офисными и полученными в ходе однократного измерения, то необходимой мерой для дальнейших исследований является изучение циркадного ритма АД по результатам суточного мониторирования.

Была выполнена попытка исследования уровней ТТГ в условиях отсутствия факта приёма препаратов левотироксина натрия в анамнезе на момент исследования у пациенток с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма и без репродуктивной патологии. Поводом к инициации данной попытки являлось исследование Liu X et al. (2024) о взаимосвязи вышеуказанных параметров в европейской популяции (здоровые женщины в репродуктивном периоде) [144], в ходе которого была обнаружена статистически значимая корреляция ДТЛ с уровнем ТТГ ($r = -1.93 \times 10^{-2}$; $p = 4.54 \times 10^{-5}$). В нашем исследовании на точность результатов статистического анализа могли пагубно повлиять неоднородность и малая репрезентативность выборки ввиду большого объёма генеральной совокупности женщин с неятрогенным гипергонадотропным гипонадизмом в России (в первую очередь, за счёт женщин в физиологической менопаузе). Кроме того, из-за ограниченности финансово-технических ресурсов в исследовании изначально не планировалось исследование взаимосвязи ДТЛ с титром антител к рецепторам ТТГ, тиреопероксидазе и собственной ткани яичников, не выполнялся забор крови на свободные Т4 и Т3. Данный вопрос может быть потенциально исследован в будущем, т.к. необходимо учитывать вероятность формирования клинической картины полигландулярной дисфункции [145]; также нельзя исключать наличие у участниц лабораторной картины субклинического тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Полученные данные о распределении медианных уровней ФСГ демонстрируют необходимость разработки новых и усовершенствования старых схем заместительной терапии половыми стероидами для разных нозологических групп, а также модификации алгоритмов профилактики, мониторинга, лечения возраст-ассоциированных заболеваний в рамках клинических рекомендаций.

Многообещающим направлением развития данного направления может стать изучение динамики ДТЛ периферической крови перед началом и в процессе приёма 17β-эстрадиола в разных временных интервалах: через 1 год, каждые 5 лет и т.д. При этом по современным данным феномен ускоренного укорочения ДТЛ не ограничивается лишь синдромом Тернера. Группой заболеваний, требующих особой гериатрической настороженности, являются наследственные синдромы с преждевременным старением –прогероидные синдромы (пер. с греч. πρόγέρως – преждевременно состарившийся). В соответствии с современной классификацией [146] данную наднозологическую группу принято подразделять на неонатальные прогероидные синдромы (Синдром Видемана–Раутенштрауха); прогероидные ламинопатии (синдром Хатчинсона–Гилфорда, рестриктивная дермопатия, мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа А, мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа В), RecQ-ассоциированные прогероидные синдромы (Синдром Вернера, Блума, Ротмунда-Томсона), сегментарные прогероидные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК (пигментная ксеродерма, синдром Коккейна, трихотриодистрофия), а также отдельно стоящие другие заболевания (синдром Секкеля и врождённый дискератоз). В основе патогенеза вышеуказанных нозологий лежат омиксные нарушения каскадного характера: патоморфологические изменения ядерной мембраны клеток, аномалии экспрессии генов, структурных дефектов хроматина, дисфункции митохондрий, нарушения репарации ДНК, альтернативного сплайсинга, ускорению укорочения теломер [147]. Одним из наиболее ярко проявляющих себя состояний является синдром Хатчинсона–Гилфорда, характеризующийся ранней смертностью (средняя продолжительность жизни – 12,5 лет) [148]. Другими ключевыми причинами ранней смертности [147] являются поражения сердечно-сосудистой системы (АГ, мультифокальный атеросклероз, раннее развитие ИБС и ЦВБ), кожи и её дериватов (склеродермоподобный синдром, нарушение пигментации, алопеция, дистрофия ногтей, явления остеолизиса концевых фаланг, липодистрофия), челюстно-лицевого (позднее прорезывание зубов, скученность), опорно-двигательного аппарата (вальгусная деформация тазобедренных суставов,

контрактуры суставов, артриты) и ЛОР-органов (тугоухость). Несмотря на то, что в научных публикациях постулируется значимая роль укорочения теломер в процессе развития прогероидных синдромов, степень укорочения и характер взаимосвязи между данными процессами остаётся до конца не изученной и не проверенной в экспериментальных условиях. Одной из попыток ликвидации данного пробела в 2009 г. является исследование Decker и соавт. (2009) [149], в ходе которого в культуре взятых у пациентов фибробластов *in vitro* методом количественной флуоресцентной гибридизацией *in situ* (протокол Q-FISH), проводился анализ длины теломер. Были сформированы группы пациентов, страдающих синдромом Хатчинсона–Гилфорда на фоне генотипов AG03513 (средний возраст 13 лет, $3,32 \pm 0,05$ кБ, $p < 0,0001$), AG06297 (средний возраст 8 лет, $3,48 \pm 0,04$ кБ, $p < 0,0001$), AG11498 (средний возраст 13 лет, $6,45 \pm 0,06$ кБ, $p < 0,005$) в сравнении с контрольной группой здоровых взрослых пациентов (средний возраст 49,7 лет, $6,17 \pm 0,03$ кБ). Таким образом, прогероидные синдромы обладают тенденцией к развитию более выраженного клеточного старения за счёт более выраженного снижения длины теломер фибробластов.

С целью проведения в будущем более углублённых научных изысканий в интересах геронтологической эндокринологии необходимо подробно проанализировать допущенные недостатки настоящего исследования. Изначально был задействован малый объём общей выборки, что привело к снижению репрезентативности (за счёт многочисленных групп пациенток с физиологической менопаузой и репродуктивно здоровых женщин). В других группах, где нозологическими единицами выступали преждевременная недостаточность яичников и синдром Тернера, малый объём выборки был обусловлен: низкой частотой выявления данных патологий в популяции и орфанным характером заболевания, соответственно; отсутствием единого эпидемиологического регистра соответствующей направленности в отечественной системе здравоохранения. В группу пациенток с синдромом Тернера также, во избежание возможного искажения показателей коморбидного статуса и длины теломер, не были включены пациентки, получавшие терапию рекомбинантным гормоном роста. Определение

длины теломер и коморбидного статуса на фоне факта получения вышеуказанной терапии является необходимым направлением научного поиска в дальнейших проспективных исследованиях. Немаловажной особенностью было также изучение в качестве маркёра репликативного клеточного старения исключительно длины теломер лейкоцитов, что объясняется технической простотой получения биоматериала (забор крови из кубитальной вены натошак) и стремлением к максимально точному соблюдению принципов биоэтики. Так, например культуры лейкоцитов периферической крови лучше, чем моноциты и лимфоциты поддаются флуоресцентной гибридизации *in situ*, что даёт повод рассматривать измерение ДТЛ как быстрый и точный метод дифференциальной диагностики между приобретёнными формами апластической анемии и врождённым дискератозом, с целью предварительного прогноза ответа на химиотерапевтическое лечение [150]. Недостатком оценки лейкоцитов является их малая продолжительность жизни относительно человеческого организма – около 120 дней. В связи с вышеперечисленным, во избежание искажения результатов, нами к исследованию не допускались пациентки с лейкоцитозом по данным предварительно выполненного общеклинического анализа крови. Вследствие принципа строгого соблюдения критериев отбора, включения и исключения (по данным клинической картины, катамнеза и анамнеза), ограниченности финансовых и временных ресурсов было зафиксировано участие неоднородных по численности групп. Авторы исследования предлагают в будущем усиление критериев отбора за счёт мультицентровой организации и дифференцировки каждой нозологической группы в зависимости от наличия факта получения эстроген-гестагенной терапии или плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе заместительная терапия половыми стероидами по данным эпидемиологических исследований *in vivo* и экспериментальных исследований *in vitro* является единственным достоверным эффективным методом профилактики возраст-ассоциированных заболеваний у женщин с неятрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма. Назначаемая в течение первых 10 лет после манифестации менопаузы в соответствии с концепцией терапевтического «окна» заместительная терапия половыми стероидами успешно способствует фармакологической компенсации эстрогенного дефицита у женщин с различным генезом менопаузы, оказывая геропротективный эффект на геномном (теломеры лейкоцитов) уровне. Инициация циклического (1 и 2 мг 17β -эстрадиола 14 дней + 10 мг дидрогестерона/100/200 мг прогестерона 14 дней) режима у женщин с ПНЯ и СТ, низкодозированного (непрерывного) (1 мг 17β -эстрадиола + 5 мг дидрогестерона/100 мг прогестерона/2 мг дроспиренона) и микродозированного (0,5 мг 17β -эстрадиола + 0,25 мг дидрогестерона) режимов у женщин с физиологической менопаузой при условии своевременной диагностики менопаузы и постоянного динамического контроля со стороны акушера-гинеколога и смежных специалистов повышает шансы на сохранение качества жизни пациентки. Несмотря на то, что эстроген-гестагенная терапия не является универсальным геропротектором, потенциально способствующим «клеточному бессмертию», игнорирование такого рода терапии у девушек с синдромом Тернера является небезопасным с точки зрения прогрессирующих рисков возраст-ассоциированной коморбидности.

На основании полученных результатов нами впервые предложено применение молекулярно-генетического исследования базальной ДТЛ пациенткам с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом для инициации пожизненного мультидисциплинарного наблюдения эндокринолога, акушера-гинеколога и кардиолога с целью профилактики профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

В последние годы мировая фармацевтическая промышленность предлагает к испытанию и внедрению в практику широкий спектр препаратов половых стероидов нового поколения, испытания которых проходят с учётом принципов биомедицинской этики и доказательной медицины. Изучение динамики теломер *in vivo* и *in vitro* в рамках проспективных исследований потенциально может быть предложено как новый элемент стандарта клинических испытаний препаратов с целью улучшения качества медицинского обслуживания населения. Предложен новый потенциальный косвенный персонифицированный молекулярно-генетический маркёр клеточного старения у женщин – длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) периферической крови. Предложены показания и алгоритм проведения молекулярно-генетического исследования базальной длины теломер лейкоцитов методом комбинации количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии женщинам с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, ПНЯ, а также при достижении 14-летнего возраста пациенткам с синдромом Тернера (45, X0) перед инициацией заместительной терапии половыми стероидами. В свете ориентированности научного сообщества принципы персонализированной медицины «эндокринно-теломеразной теории старения» в ближайшей и отдалённой перспективе будут продолжать занимать особое место в эндокринологии и геронтологии.

ВЫВОДЫ

1. Здоровые женщины репродуктивного возраста без терапии, женщины получающие ЗГТ половыми стероидами ≥ 5 лет по поводу ПНЯ и женщины в физиологической менопаузе независимо от факта приёма МГТ ≥ 5 лет имеют сопоставимую длину теломер лейкоцитов и показатели коморбидного статуса. Пациентки с СТ (45, X0) без ЗГТ половыми стероидами имеют самые короткие теломеры лейкоцитов и более высокие значения ГГТ, АСТ, АЛТ, триглицеридов, фосфора, более низкие значения креатинина и витамина D, чем пациентки других изученных групп.
2. Приём низкодозированной (1 мг 17β -эстрадиола) и микродозированной (0,5 мг 17β -эстрадиола) непрерывной МГТ ≥ 5 лет по поводу физиологической менопаузы, а также циклической (1 или 2 мг 17β -эстрадиола в течение 14 дней) ЗГТ ≥ 5 лет по поводу ПНЯ не ассоциирован с изменениями длины теломер лейкоцитов периферической крови и биохимических показателей коморбидного статуса у женщин.
3. Длина теломер лейкоцитов периферической крови и уровень фолликулостимулирующего гормона являются обратно умеренно-коррелирующими между собой показателями репродуктивно-репликативного старения у женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) – это потенциальный косвенный предиктор ускоренного клеточного старения у пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе физиологической менопаузы, ПНЯ и синдрома Тернера (45, XO).
2. Молекулярно-генетическое исследование базальной длины теломер лейкоцитов (кБ) для косвенной оценки выраженности клеточного старения может быть рекомендовано: при двухкратном (с интервалом в 4-6 недель) определении уровня ФСГ ≥ 30 МЕ/л (забор крови натощак, в 08:00, при дисменорее – на 2-4 день МЦ, при аменорее – в любой день); манифестации климактерического синдрома в составе вазомоторных проявлений (чувство «приливов», приступы жара, потливости), генитоуринарного синдрома (сухость влагалища, зуд, диспареуния), факте достижения 14-летнего возраста у пациенток с синдромом Тернера (кариотип 45, XO).
3. Молекулярно-генетическое исследование базальной длины теломер лейкоцитов (кБ) рекомендовано выполнять с помощью комбинации количественной ПЦР в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии.
4. Длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) – это материальный субстрат, который косвенно может использоваться для решения вопроса о немедленной инициации заместительной терапии половыми стероидами у женщин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМГ – антимюллеров гормон

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВГКН – врождённая гиперплазия коры надпочечников

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГГТ – гамма-глутамитранспептидаза

Гн-РГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона сульфат

ДДТ - 4,4'-дихлордифенил-трихлорэтан

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТЛ – длина теломер лейкоцитов

ЕС – Европейский Союз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

(к)Б – (кило)база – единица измерения числа пар азотистых оснований; 1кБ
равняется 1000 базам (парам азотистых оснований)

КАФ–количество антральных фолликулов

КНР – Китайская Народная Республика

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

мДНК – митохондриальная ДНК

МИС – медицинская информационная система

МПК – минеральная плотность костной ткани

МЦ – менструальный цикл

НАД⁺ - окисленный никотинамидадениндинуклеотид

НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ООН – Организация Объединённых Наций

ОО РАЭ – Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОЦК – объём циркулирующей крови

ОШ – отношение шансов

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РМЖ – рак молочной железы

РНК – рибонуклеиновая кислота

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

Св. Т3 – свободный трийодтиронин

Св. Т4 – свободный тироксин

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СИК/БИК – синдром/болезнь Иценко-Кушинга

СССГ – секс-стероидсвязывающий глобулин

СССР – Союз Советских Социалистических Республик

СТ – синдром Тернера

США – Соединённые Штаты Америки

ТГ – триглицериды

ТОТ – теломеразная обратная транскриптаза

тРНК – теломерная рибонуклеиновая кислота

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЦНС- центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

25(ОН)-вит. D – 25-гидроксикальциферол

95% ДИ – 95-процентный доверительный интервал

BPES - blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus - симптомокомплекс блефарофимоза, птоза и эпикантуса инверсус

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – эпидемиологическая коллаборация хронических почечных болезней

E1 – эстрон

E2 – эстрадиол

E3 – эстриол

ELITE - Early versus Late Intervention Trial with Estradiol – интервенционное исследование по раннему и позднему применению терапии эстрадиолом

ER α / β – эстрогенные рецепторы-альфа/бета

EURAS-HRT - European active surveillance study of women taking HRT

MARK-AGE - European Study to Establish Biomarkers of Human Ageing – Европейское исследование по изучению биологических маркёров человеческого старения

MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – мультиэтническое исследование атеросклероза

NCBI - *National Center for Biotechnology Information* - Национальный центр биотехнологической информации США

p16^{INK4a} – маркёр с функцией регулирования жизненного цикла и используемый для объективной оценки потенциала дисплазии по поводу развития злокачественных опухолей

TPP1 – tripeptidyl-peptidase 1 - трипептидилпептидаза 1

TRF2 - telomeric repeat-binding factor 2 – фактор связывания теломерных повторов

TUNEL assay - Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling assay - методика выявления фрагментации ДНК путем маркировки терминального конца нуклеиновых кислот

UK Biobank - крупное долгосрочное исследование биобанка в Соединенном Королевстве

WHI – World Health Initiative – Всемирная инициатива в области здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1 // World Health Organization – Health – Topic
2. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> // Информационно-аналитические материалы Федеральной службы государственной статистики «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту»
3. Conine CC, Rando OJ. Soma-to-germline RNA communication. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):73-88. doi:10.1038/s41576-021-00412-1
4. <https://www.biodiversitylibrary.org/page/3600642> // Biodiversity Heritage Library- Essays upon heredity and kindred biological problems, by Dr. August Weismann. Ed. by Edward B. Poulton, Selmar Schönland, and Arthur E. Shipley. Authorised translation
5. [Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621. doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6
6. Olovnikov IA. Alexey Olovnikov: theoretical biology beyond the margins [published online ahead of print, 2023 Sep 7]. *Biogerontology.* 2023;10.1007/s10522-023-10061-y. doi:10.1007/s10522-023-10061-y
7. He X, Memczak S, Qu J, Belmonte JCI, Liu GH. Single-cell omics in ageing: a young and growing field. *Nat Metab.* 2020;2(4):293-302. doi:10.1038/s42255-020-0196-7
8. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas.* 2017;103:60-64. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.026
9. Paciuc J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:89-120. doi:10.1007/978-3-030-38474-6_6
10. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol.* 2021;191(9):1490-1498. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.011
11. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021;62(4):159-166. doi:10.11622/smedj.2021036

12. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(4):e230421187681. doi:10.2174/1573403X16666201106141811
13. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart.* 2020;106(7):487-492. doi:10.1136/heartjnl-2019-315555
14. Welten SJGC, Onland-Moret NC, Boer JMA, Verschuren WMM, van der Schouw YT. Age at Menopause and Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Stroke.* 2021;52(8):2583-2591. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030558
15. Cerdas Pérez S. Menopause and diabetes. *Climacteric.* 2023;26(3):216-221. doi:10.1080/13697137.2023.2184252
16. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):695-708. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.012
17. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):e506-e532. doi:10.1161/CIR.0000000000000912
18. Hormone replacement therapy in peri- and postmenopause]. *Internist (Berl).* 2020;61(6):558-564. doi:10.1007/s00108-020-00789-x
19. Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101561. doi:10.1016/j.beem.2021.101561
20. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020; 6(4): 23-53. <https://dx.doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
21. <https://www.whi.org/docs/2023-Annual.pdf> // Women's Health Initiative 2023 Annual Progress Report
22. Brandts L, van Poppel FWA, van den Brandt PA. Female reproductive factors

and the likelihood of reaching the age of 90 years. The Netherlands Cohort Study [published correction appears in *Maturitas*. 2019 Nov;129:87-88] *Maturitas*. 2019;125:70-80. doi:10.1016/j.maturitas.2019.04.213

23. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):dgz039. doi:10.1210/clinem/dgz039

24. 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):471-479. doi:10.3349/ymj.2005.46.4.471

25. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Одарченко А.С., Оплетева О.Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(5):45-54. <https://doi.org/10.14341/probl13278>

26. Bowen RL, Atwood CS. Living and dying for sex. A theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones. *Gerontology*. 2004;50(5):265-290. doi:10.1159/000079125

27. Tlidi M, Clerc MG, Panajotov K. Dissipative structures in matter out of equilibrium: from chemistry, photonics and biology, the legacy of Ilya Prigogine (part 1). *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2018;376(2124):20180114. doi:10.1098/rsta.2018.0114

28. Tlidi M, Clerc MG, Panajotov K. Dissipative structures in matter out of equilibrium: from chemistry, photonics and biology, the legacy of Ilya Prigogine (part 2). *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2018;376(2135):20180276. Published 2018 Nov 12. doi:10.1098/rsta.2018.0276

29. Lefever R. The rehabilitation of irreversible processes and dissipative structures' 50th anniversary. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2018;376(2124):20170365. doi:10.1098/rsta.2017.0365

30. Bautmans I, Knoop V, Amuthavalli Thiagarajan J, et al. WHO working

definition of vitality capacity for healthy longevity monitoring. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(11):e789-e796. doi:10.1016/S2666-7568(22)00200-8

31. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022

32. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature.* 2019;571(7764):183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2

33. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1736-1743. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.054

34. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature.* 2019;571(7764):183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2

35. Xia X, Chen W, McDermott J, Han JJ. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Res.* 2017;6:860. Published 2017 Jun 9. doi:10.12688/f1000research.10692.1

36. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Ageing (Albany NY).* 2018;10(4):573-591. doi:10.18632/aging.101414

37. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 2018;28(3):337-352. doi:10.1016/j.cmet.2018.08.014

38. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights; ST/ESA/SER.A/423; United Nation: New York, NY, USA, 2019; Available online: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf (accessed on 21 January 2021)

39. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:133. Published 2019 Jun 18.

doi:10.3389/fmed.2019.00133

40. Zhavoronkov A, Mamoshina P, Vanhaelen Q, Scheibye-Knudsen M, Moskalev A, Aliper A. Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives. *Ageing Res Rev.* 2019;49:49-66. doi:10.1016/j.arr.2018.11.003
41. Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev.* 2015;151:2-12. doi:10.1016/j.mad.2015.03.006
42. Pilling LC, Atkins JL, Bowman K, et al. Human longevity is influenced by many genetic variants: evidence from 75,000 UK Biobank participants. *Aging (Albany NY).* 2016;8(3):547-560. doi:10.18632/aging.100930
43. Haber C. Life extension and history: the continual search for the fountain of youth. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(6):B515-B522. doi:10.1093/gerona/59.6.b515
44. Cornaro L. *The Art of Living Long* (1558). Reprint. New York: Arno Press; 1979
45. Третьякова М. В. Старость по-венециански: секреты долголетия от Луиджи Корнаро // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: История. Международные отношения. 2019. Т. 19, вып. 4. С. 465-471. DOI: [10.18500/1819-4907-2019-19-4-465-471](https://doi.org/10.18500/1819-4907-2019-19-4-465-471)
46. C.-E. Brown-Séquard, et A. d'Arsonval : *Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien, Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris*, 1889, série 9, t.1, p. 415
47. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell.* 2014;159(4):709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039
48. McCay CM, Maynard LA, Sperling G & Barnes LL Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories: four figures. *J. Nutr* 18, 1–13 (1939)
49. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2017;8:14063. Published 2017

Jan 17. doi:10.1038/ncomms14063

50. Medawar PB An Unsolved Problem of Biology (H. K. Lewis, 1952)
51. Rose M, Charlesworth B. A test of evolutionary theories of senescence. *Nature*. 1980;287(5778):141-142. doi:10.1038/287141a0
52. HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25:585-621. doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6
53. HAYFLICK L. THE LIMITED IN VITRO LIFETIME OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS. *Exp Cell Res*. 1965;37:614-636. doi:10.1016/0014-4827(65)90211-9
54. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):2853-2868. doi:10.1371/journal.pbio.0060301
55. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol*. 1996;31(4):443-448. doi:10.1016/0531-5565(96)00005-8
56. Liu B, He Y, Wang Y, Song H, Zhou ZH, Feigon J. Structure of active human telomerase with telomere shelterin protein TPP1. *Nature*. 2022;604(7906):578-583. doi:10.1038/s41586-022-04582-
57. Chan M, Yuan H, Soifer I, et al. Novel insights from a multiomics dissection of the Hayflick limit. *Elife*. 2022;11:e70283. Published 2022 Feb 4. doi:10.7554/eLife.70283
58. Perona R. The Nobel Prize in physiology or medicine 2009 "for telomere biology" and its relevance to cancer and related diseases. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(10):647-649. doi:10.1007/s12094-010-0572-y
59. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108(3):djv350. Published 2015 Dec 14. doi:10.1093/jnci/djv350
60. Iwen KA, Brabant G. Therapie mit schilddrüsenhormonen im alter thyroid hormone therapy in old age. *Internist (Berl)*. 2020;61(6):541-548.

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00790-4>

61. Cardinali DP. Melatonin and healthy aging. *Vitam Horm.* 2021;115:67-88. doi:10.1016/bs.vh.2020.12.004
62. Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell.* 2023;186(19):4038-4058. doi:10.1016/j.cell.2023.08.016
63. Mani SB, Clavijo RI. Medical Treatment of Hypogonadism in Men. *Urol Clin North Am.* 2022;49(2):197-207. doi:10.1016/j.ucl.2021.12.008
64. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. Published 2022 Oct 8. doi:10.3390/metabo12100954
65. Corona G, Krausz C. Late-onset hypogonadism a challenging task for the andrology field. *Andrology.* 2020;8(6):1504-1505. <https://doi.org/10.1111/andr.12917>
66. Meyne J, Ratliff RL, Moyzis RK. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG) among vertebrates. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(18):7049-7053. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.18.7049>
67. Aubert G, Baerlocher GM, Vulto I, et al. Collapse of telomere homeostasis in hematopoietic cells caused by heterozygous mutations in telomerase genes. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002696. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002696>
68. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2007;110(5):1439-1447. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-075598>
69. Zhang J-M, Zou L. Alternative lengthening of telomeres: from molecular mechanisms to therapeutic outlooks. *Cell Biosci.* 2020;10(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00391-6>
70. Dogan F, Forsyth NR. Telomerase Regulation: A Role for Epigenetics. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1213. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13061213>
71. Rosen J, Jakobs P, Ale-Agha N, et al. Non-canonical functions of Telomerase Reverse Transcriptase – Impact on redox homeostasis. *Redox Biol.* 2020;34:101543.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101543>

72. Grigoryan OR, Frolova TM, Mikheev RK, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Uzhegova ZA, Andreeva EN, Mokrysheva NG. The dual role of the menopausal hormonal therapy as the enhancer of pleiotropic telomere rejuvenation and the silencer of cellular aging (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):105-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12895>

73. Shamsi MB, Firoz AS, Imam SN, et al. Epigenetics of human diseases and scope in future therapeutics. *J Taibah Univ Med Sci*. 2017;12(3):205-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.04.003>

74. Denhardt DT. Effect of stress on human biology: Epigenetics, adaptation, inheritance, and social significance. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):1975-1984. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25837>

75. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*. 2019;177:37-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>

76. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., и др. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа //Проблемы Эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 35-44. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>

77. Ye M, Wang Y, Zhan Y. Genetic association of leukocyte telomere length with Graves' disease in Biobank Japan: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2022;13:998102. Published 2022 Sep 29. doi:10.3389/fimmu.2022.998102

78. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, et al. Accelerated Telomere Shortening in Acromegaly; IGF-I Induces Telomere Shortening and Cellular Senescence. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140189. Published 2015 Oct 8. doi:10.1371/journal.pone.0140189

79. Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, et al. Independent and Combined Effects of Telomere Shortening and mtDNA4977 Deletion on Long-term Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5508. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215508>
80. Are Iranian Sulfur Mustard Gas-Exposed Survivors More Vulnerable to SARS-CoV-2? Some Similarity in Their Pathogenesis. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(6):826-832. doi:10.1017/dmp.2020.156
81. Ardestani SK, Jamali T, Taravati A, et al. Changes in hormones, Leukocyte Telomere Length (LTL), and p16^{INK4a} expression in SM-exposed individuals in favor of the cellular senescence. *Drug Chem Toxicol.* 2023;46(6):1235-1241. doi:10.1080/01480545.2022.2150205
82. Ahmed W, Lingner J. PRDX1 Counteracts Catastrophic Telomeric Cleavage Events That Are Triggered by DNA Repair Activities Post Oxidative Damage. *Cell Rep.* 2020;33(5):108347. doi:10.1016/j.celrep.2020.108347
83. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* 2019;177(4-5):37-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>
84. Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, Telomeres and Telomerase Subunits. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7(4-5):37-45. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00274>
85. Diaz-Vegas A, Sanchez-Aguilera P, Krycer JR, et al. Is Mitochondrial Dysfunction a Common Root of Noncommunicable Chronic Diseases? *Endocr Rev.* 2020;41(3). doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa005>
86. Lex K, Maia Gil M, Lopes-Bastos B, et al. Telomere shortening produces an inflammatory environment that increases tumor incidence in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(26):15066-15074. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920049117>
87. Friedman CI, Barrows H, Kim MH. Hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(3):360-372. doi:10.1016/0002-9378(83)90725-1
88. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В.,

Абсатарова Ю.С., Волеводз Н.Н., Логинова Е.В. Особенности репликативных и биохимических аспектов старения у женщин при различных формах неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(3):90-102. <https://doi.org/10.14341/probl13295>

89. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-1562. doi:10.1093/ije/dyu094

90. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2016;118(6):994-1007. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305376

91. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;(139):13-19.

92. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012-1019. doi:10.2337/dc12-1020

93. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213-1227. doi:10.1097/GME.0000000000001424

94. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391-401. doi:10.1097/GME.0000000000000343

95. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: role of the Renin Angiotensin system. *Hypertension*. 2010;56(3):359-363. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.15297

5

96. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a

- consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372]. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-984. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044
97. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):6-12.
98. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Ахматова Р.Р., и др. Преждевременная недостаточность яичников: от основ патогенеза к перспективам в лечении // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т. 20. — №5 — С. 100-107. [Andreeva EN, Absatarova YuS, Akhmatova RR., et al. Primary ovarian insufficiency: from basis of pathogenesis to treatment perspectives. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(5):100-107. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-100-107>
99. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci*. 1942;204(5):625-648. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-194211000-00001>
100. Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing fertility in primary ovarian insufficiency: case report and literature review. *Front Genet*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.676262>
101. Elzaiaat M, Todeschini AL, Caburet S, Veitia RA. The genetic make-up of ovarian development and function: the focus on the transcription factor FOXL2. *Clin Genet*. 2017;91(2):173-182. doi:10.1111/cge.12862
102. Liu L, Wang H, Xu G, Liu L. Tet1 deficiency leads to premature ovarian failure. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9(5):625-648. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.644135>
103. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency— Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2594. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>

104. Shahabi P, Asadzadeh S, Bannazadeh Baghi H, Sadeghzadeh Oskouei B. Pregnancy after mumps: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):379. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2271-9>
105. Wilkins J, Al-Inizi S. Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(1):179-180. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13719>
106. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63. doi:10.1016/j.maturitas.2020.11.004]
107. Halabi I, Barohom MN, Peleg S, et al. Case Report: Severe Hypocalcemic Episodes Due to Autoimmune Enteropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645279. Published 2021 Jun 14. doi:10.3389/fendo.2021.645279
108. Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):3-16. doi:10.1007/s10815-017-1039-7
109. Meng T, Zhang W, Zhang R, et al. Ovarian Reserve and ART Outcomes in Blepharophimosis-Ptoosis-Epicanthus Inversus Syndrome Patients With *FOXL2* Mutations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829153. Published 2022 Apr 28. doi:10.3389/fendo.2022.829153
110. Sopiarcz N, Sparzak PB. Primary Ovarian Insufficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 6, 2023
111. Gurralla R, Kilanowski-Doroh IM, Hutson DD, et al. Alterations in the estrogen receptor profile of cardiovascular tissues during aging. *Geroscience*. 2021;43(1):433-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00331-3>
112. Blumenfeld Z. Fertility treatment in women with premature ovarian failure. *Expert Rev Obstet Gynecol*. (2011) 6:321–30. 10.1586/eog.11.15
113. Huang MC, Tzeng SL, Lee CI, et al. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207081. Published 2018 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0207081

114. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):12-19. doi:10.1016/j.rbmo.2017.09.016
115. Regan SLP, Knight PG, Yovich JL, Arfuso F, Dharmarajan A. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1298-1310. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.08.018
116. Roman R, Mussarat N, Detti L. Ovarian Stimulation in Poor Responders: Have We Made Progress?. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(8):614-618. doi:10.2174/1389201018666171002132853
117. Nandi A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Acupuncture in IVF: A review of current literature. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(7):555-561. doi:10.3109/01443615.2014.919997
118. Claus H Gravholt, Mette Viuff, Jesper Just, Kristian Sandahl, Sara Brun, Janielle van der Velden, Niels H Andersen, Anne Skakkebaek, The Changing Face of Turner Syndrome, *Endocrine Reviews*, Volume 44, Issue 1, February 2023, Pages 33–69, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac016>
119. Волеводз Н.Н. Федеральные клинические рекомендации "Синдром Шерешевского-Тернера (СИШТ): клиника, диагностика, лечение". *Проблемы Эндокринологии*. 2014;60(4):65-76. <https://doi.org/10.14341/probl201460452-63>
120. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;113(2):279
121. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderheilkd*. 1930;49:271–276. doi:10.1007/BF02248090
122. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *The Anatomical Record*. 1966;155(3):369-38
123. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):54-63. doi:10.1038/ng0597-54

124. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-225. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1093/molehr/gag031>
125. Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(3):280-285. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1097/01.gco.0000193019.05686.49>
126. Viuff MH, Stochholm K, Grønbaek H, Berglund A, Juul S, Gravholt CH. Increased occurrence of liver and gastrointestinal diseases and anaemia in women with Turner syndrome - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(7):821-829. doi:10.1111/apt.16277
127. Zarei M, Zarezadeh M, Hamed Kalajahi F, Javanbakht MH. The Relationship Between Vitamin D and Telomere/Telomerase: A Comprehensive Review. *J Frailty Aging*. 2021;10(1):2-9. doi:10.14283/jfa.2020.33
128. Юренева С.В., Дубровина А.В. Преимущества раннего/своевременного старта менопаузальной гормональной терапии с позиции теории эуэстрогенемии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):49-55. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805149>
129. Turner RJ, Kerber IJ. A Theory of Eu-estrogenemia: A Physiological Justification for Optimal Estrogen Receptor Function Via Hormone Replacement Therapy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6S):S253. doi:10.1016/j.jmig.2015.08.876
130. Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):eaaz6876. doi:10.1126/science.aaz6876
131. Miranda-Furtado CL, Luchiari HR, Chielli Pedroso DC, et al. Skewed X-chromosome inactivation and shorter telomeres associate with idiopathic premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;110(3):476-485.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.017
132. Tugrul Ersak D, Yilmaz N, Cavkaytar S, Ersak B, Ustun Y. Investigation of the role of serum telomerase levels in patients with occult primary ovarian

insufficiency: a prospective cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(3):485-489. doi:10.1080/01443615.2021.1916807

133. Wasniewska M, Bergamaschi R, Matarazzo P, et al. Increased liver enzymes and hormonal therapies in girls and adolescents with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(8):720-726. doi:10.1007/BF03347555

134. Sandahl KJ, Just J, Erlandsen M, Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. A Prospective Study of Lipids in Adult Women With Turner Syndrome. *J Endocr Soc.* 2023;7(11):bvad124. Published 2023 Sep 29. doi:10.1210/jendso/bvad124

135. Herman TE, Siegel MJ. Renal cysts associated with Turner's syndrome. *Pediatr Radiol.* 1994;24(2):139-140. doi:10.1007/BF02020174

136. Bansal N, Katz R, de Boer IH, et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4890-4898. doi:10.1210/jc.2013-2286

137. Castellano E, Attanasio R, Boriani A, et al. Sex difference in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism: influence of menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4148–4152. doi: 10.1210/jc.2017-01080

138. Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobrova E.A., et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. <https://doi.org/10.14341/probl10126>

139. dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89-103. doi:10.1515/hmbci-2013-0048

140. Евстигнеева О.А., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Волеводз Н.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Синдром Шерешевского—Тернера: заместительная терапия эстрогенами и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Терапевтический архив.* 2017;89(10):48-53. doi.org/10.17116/terarkh2017891048-53

141. Горбунов В.М. Позиция суточного мониторинга артериального давления в современной практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3456. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022->

3456.

142. Lee YJ, Kim SM, Lee YA, Kim GB, Shin CH, Yang SW. Relationship between systolic hypertension assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and aortic diameters in young women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):156-162. doi:10.1111/cen.13995
143. Utian WH. Effect of postmenopausal estrogen therapy on diastolic blood pressure and bodyweight. *Maturitas*. 1978;1(1):3-8. doi:10.1016/0378-5122(78)90003-8
144. Liu X, Yuan J, Liu S, et al. The causal relationship between autoimmune thyroid disorders and telomere length: A Mendelian randomization and colocalization study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;100(3):294-303. doi:10.1111/cen.15004
145. Erol O, Parlak M, Ellidağ HY, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in euthyroid adolescent girls with Hashimoto's thyroiditis: relationship to antioxidant status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:204-209. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.06.002
146. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(3):4-18. <https://doi.org/10.14341/osteo12331>
147. Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fatima M, Aneef AN. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28629. Published 2022 Aug 31. doi:10.7759/cureus.28629
148. Бучинская Н.В., Ахенбекова А.Ж., Бугыбай А.А., Костик М.М. Прогерия (синдром Хатчинсона – Гилфорда): обзор литературы и клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):253-264. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2431>
149. Decker ML, Chavez E, Vulto I, Lansdorp PM. Telomere length in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(6):377-383. doi:10.1016/j.mad.2009.03.001
150. Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В., Фидарова З.Т., Абрамова

А.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Никифорова К.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией. *Онкогематология*. 2023;18(3):57-64.<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64>