



# Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

Р. Е. Игнатьева<sup>1</sup>, Т. А. Густоварова<sup>1, 2</sup>, В. А. Милягин<sup>1</sup>, Е. В. Дмитриева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск

**Цель исследования:** изучить функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) до появления у них первых клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 пациенток с ПНЯ (средний возраст — 34,9 ± 0,6 года) и 50 женщин с сохраненной функцией яичников (контрольная группа) (средний возраст — 34,5 ± 0,6 года). У всех участниц проводили общеклиническое обследование, оценку гормонального статуса, определяли функциональное состояние эндотелия и эластичность сосудов.

**Результаты.** В группе больных ПНЯ индекс отражения (reflection index, RI), характеризующий тонус мелких артерий мышечного типа, превышал нормативную величину и был значимо выше показателя RI у женщин с сохраненной функцией яичников — 33,2 ± 1,1% против 25,7 ± 0,8% соответственно,  $p < 0,05$ . Индекс окклюзии по амплитуде, отражающий состояние эндотелия в мелких артериях и артериолах, у пациенток с ПНЯ был значимо ниже такового у женщин с регулярным ритмом менструаций — 1,69 ± 0,05 против 2,34 ± 0,07 соответственно,  $p < 0,05$ . Показатель сдвига фаз между каналами, характеризующий состояние эндотелия в средних артериях мышечного типа, в группе обследуемых больных был также значимо меньше показателя у женщин контрольной группы — 7,8 ± 0,3 мс против 11,5 ± 0,4 мс соответственно,  $p < 0,05$ .

**Заключение.** У молодых пациенток с ПНЯ выявлены начальные изменения сосудистой стенки — нарушена функция эндотелия, повышен тонус мелких артерий. Новый диагностический подход в обследовании женщин с ПНЯ позволит выявлять пациенток с атеросклерозом на его доклинической стадии, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития болезней системы кровообращения.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, эндотелий, эластические свойства сосудов.

**Для цитирования:** Игнатьева Р. Е., Густоварова Т. А., Милягин В. А., Дмитриева Е. В. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 44–48.



# The Structural and Functional Condition of the Vascular Wall in Young Patients with Premature Ovarian Failure

R. E. Ignatieva<sup>1</sup>, T. A. Gustovarova<sup>1, 2</sup>, V. A. Milyagin<sup>1</sup>, E. V. Dmitrieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University

<sup>2</sup> Clinical Hospital No. 1, Smolensk

**Study Objective:** To study endothelial functionality and vascular elasticity in young patients with premature ovarian failure (POF) before they develop the first clinical signs of cardiovascular disorders.

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** Sixty patients with POF (mean age 34.9 ± 0.6) and 50 women with preserved ovarian function (mean age 34.5 ± 0.6) (control group) took part in the study. All study participants underwent physical examination and assessment of their hormonal status, endothelial functionality and vascular elasticity.

**Study Results:** In the POF group the reflection index (RI), which characterizes the tone of small muscular arteries, was higher than normal and significantly higher than the RI in women with preserved ovarian function: 33.2 ± 1.1% vs. 25.7 ± 0.8%, respectively;  $p < 0.05$ . The amplitude occlusion index, which reflects the condition of the endothelium in small arteries and arterioles, was significantly lower in patients with POF than in women with a normal menstrual cycle: 1.69 ± 0.05 vs. 2.34 ± 0.07, respectively;  $p < 0.05$ . The phase shift between the channels, which is a characteristic of the endothelial condition of medium-sized muscular arteries, was also significantly lower in women with POF than in women in the control group: 7.8 ± 0.3 ms vs. 11.5 ± 0.4 ms, respectively;  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** Patients with POF had early changes in the vascular wall: endothelial dysfunction and increased tone of the small arteries. A new diagnostic technique for women with POF will help identify women with preclinical atherosclerosis, which is an effective preventive strategy for cardiovascular disorders.

**Keywords:** premature ovarian failure, endothelium, vascular elasticity.

**For reference:** Ignatieva R. E., Gustovarova T. A., Milyagin V. A., Dmitrieva E. V. The Structural and Functional Condition of the Vascular Wall in Young Patients with Premature Ovarian Failure. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 44–48.

Густоварова Татьяна Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОГБУЗ КБ № 1. 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Дмитриева Елена Владимировна — старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 50. E-mail: vernulas@mail.ru

(Окончание на с. 45.)

**П**реждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) считается загадочным заболеванием репродуктивной системы женщины [1]. Она характеризуется прекращением функциональной активности яичников у пациенток в возрасте до 40 лет и проявляется вторичной аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита. Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин [2].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациенток с ПНЯ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертность от болезней системы кровообращения (БСК) выше, чем у женщин с физиологической менопаузой [3–6]. Как известно, БСК, ассоциированные с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов [7]. Установлено, что существенное влияние на процессы формирования атеросклероза оказывает функциональное состояние эндотелия сосудов [8]. В 1998 г. за цикл работ, посвященных роли эндотелия в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, профессорам Ф. Мюраду, Р. Фаршготту и Л. Игнаро была присвоена Нобелевская премия в области медицины [9]. Оценка функции эндотелия позволяет выявлять лиц с атеросклерозом на самой ранней, доклинической его стадии, когда еще отсутствуют какие-либо структурные изменения артериальной стенки. Это имеет большое диагностическое и прогностическое значение [10].

**Цель исследования:** изучить функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у молодых пациенток с ПНЯ до появления у них первых клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедрах акушерства и гинекологии (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Густоварова Т. А.) и терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор Милягин В. А.) факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование было сравнительным. Работа выполнена в период с 2015 по 2017 г.

В исследовании приняли участие 60 больных ПНЯ в возрасте от 23 до 40 лет (средний возраст —  $34,9 \pm 0,6$  года). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня ФСГ  $\geq 40$  МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес). На момент обращения за высококвалифицированной медицинской помощью длительность заболевания колебалась от 5 мес до 4 лет и в среднем составила  $1,43 \pm 0,09$  года.

Контрольная группа была сформирована из 50 практически здоровых фертильных женщин в возрасте от 24 до 40 лет (средний возраст —  $34,5 \pm 0,6$  года) с регулярным ритмом менструаций (21–35 дней) и уровнем ФСГ  $< 12$  МЕ/л.

Критериями исключения из исследования явились:

- первичная гипергонадотропная аменорея;
- ятрогенные этиологические факторы ПНЯ (химио- и лучевая терапия в анамнезе, гистерэктомия);
- БСК, ассоциированные с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца, АГ, СД, метаболический синдром, хронические заболевания почек);
- прием в течение последних 6 месяцев средств заместительной гормональной терапии (за исключением препаратов монотерапии прогестагенами), КОК, витаминов, антиоксидантов, сердечно-сосудистых лекарственных средств.

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

Оценка гормонального статуса включала измерение концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола в плазме крови. Уровни данных гормонов определяли у пациенток с ПНЯ либо на фоне аменореи, либо на 2–4-й день индуцированного гестагенами менструального цикла. Гормональное обследование участниц контрольной группы проводили в раннюю фолликулярную фазу (на 2–4-й день менструального цикла).

Эластические свойства и функциональное состояние эндотелия сосудов оценивали методом фотоплетизмографии с помощью неинвазивного диагностического комплекса «АнгиоСкан-01», который разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 г. В основе этого метода исследования лежит регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического (фотоплетизмографического) датчика, установленного на дистальной фаланге пальца руки.

У больных ПНЯ и у женщин с регулярным ритмом менструаций состояние сосудистой стенки оценивали на следующий день после гормонального обследования. Исследование проводилось в утренние часы натощак; курение табака, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, умеренная и тяжелая физическая нагрузка прекращались за сутки до теста; непосредственно перед исследованием испытуемая отдыхала 15 минут в теплой (температура комфорта —  $20\text{--}22$  °C), затемненной, тихой комнате. На дистальные фаланги указательных пальцев обеих рук устанавливались два оптических датчика. При проведении исследования женщины находились в положении лежа на спине, кисти их рук с оптическими датчиками были неподвижны.

Первоначально выполняли автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема. Методом контурного анализа пульсовой волны объема определяют показатели эластичности — жесткость и тонус сосудистой стенки. Нами были изучены следующие параметры:

- индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 ударов в минуту (augmentation index 75, AIp75);
- индекс жесткости (stiffness index, SI);
- центральное систолическое давление (systolic pressure aortic, Spa,);

Игнатъева Раиса Евгеньевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40. E-mail: raisa.ign@mail.ru  
Милягин Виктор Артемьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214018, г. Смоленск, пр-т Гагарина, д. 27. E-mail: terapufd@smolgtu.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 44.)

- индекс отражения (reflection index, RI).

Индекс аугментации (augmentation index, AIp) отражает жесткость/эластичность артериальной стенки. Нормальным считается отрицательное значение индекса AIp, а при его положительном или нулевом значении можно говорить о повышенной жесткости сосудов. Индекс AIp существенно зависит от частоты пульса. Для получения сравнимых результатов используют AIp75 — индекс аугментации, приведенный к частоте пульса 75 ударов в минуту. SI показывает жесткость/эластичность крупных артерий, таких как аорта и ее ветви, и зависит от их структурных особенностей (соотношения эластина и коллагена, атероматозных включений). В норме, при сохраненной эластичности аорты и ее ветвей, SI колеблется в пределах от 5 м/с до 8 м/с.

Показатель Sra отражает уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах и тем самым характеризует жесткость сосудистой стенки. В норме у молодых людей без кардиоваскулярных заболеваний АД в плечевой артерии несколько выше, чем в аорте и брахиоцефальных сосудах. С возрастом, а также на фоне увеличения жесткости сосудистой стенки, напротив, центральное АД становится выше периферического. RI характеризует состояние сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа. Нормальный тонус мелких мышечных артерий регистрируется при RI менее 30%.

Далее, после определения эластических свойств сосудов, мы оценивали функциональное состояние эндотелия. С этой целью выполняется проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) — 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт. ст. После декомпрессии артерии развивается реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышается скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивает напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиоцитов, что сопро-

вождается активацией синтеза оксида азота (NO). На фоне действия NO снижается гладкомышечный тонус артериальной стенки, и развивается вазодилатация.

По завершении пробы прибор автоматически рассчитывает два показателя — индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами. Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной функцией эндотелия он > 2. Сдвиг фаз между каналами используется для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует сдвиг фаз между каналами > 10 мс [10].

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

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики приведены в виде средней ± стандартная ошибка средней. Достоверность различий изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности > 95% (p < 0,05).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Участницы контрольной и основной групп были сопоставимы по таким показателям, как возраст (34,5 ± 0,6 и 34,9 ± 0,6 года соответственно, p > 0,05) и ИМТ (23,4 ± 0,5 кг/м<sup>2</sup> и 22,6 ± 0,4 кг/м<sup>2</sup> соответственно, p > 0,05).

Гормональное обследование показало (табл.), что у пациенток с ПНЯ концентрации ФСГ и ЛГ значительно выше возрастной нормы и статистически значимо выше уровней ФСГ и ЛГ у женщин контрольной группы (p < 0,05). Оценка

Таблица 1

Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп

Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Основная группа (n = 60)
<i>Гормональное обследование</i>		
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	5,4 ± 0,3	77,9 ± 2,8*
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,6 ± 0,2	48,3 ± 2,2*
Эстрадиол, пг/мл	41,7 ± 3,9	29,5 ± 3,1*
<i>Уровни систолического и диастолического артериального давления (АД)</i>		
Систолическое АД, мм рт. ст.	117,0 ± 1,1	119,2 ± 0,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,3 ± 1,0	76,4 ± 0,8
<i>Контурный анализ пульсовой волны объема</i>		
Индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд. в мин, %	-12,6 ± 2,5	-11,7 ± 2,3
Индекс жесткости, м/с	6,9 ± 0,1	7,1 ± 0,1
Центральное систолическое давление, мм рт. ст.	114,8 ± 1,0	117,6 ± 1,0
Индекс отражения, %	25,7 ± 0,8	33,2 ± 1,1*
<i>Проба с реактивной гиперемией</i>		
Индекс окклюзии по амплитуде	2,34 ± 0,07	1,69 ± 0,05*
Сдвиг фаз между каналам, мс	11,5 ± 0,4	7,8 ± 0,3*

\* P < 0,05.

гормонального статуса (см. табл.) также выявила у обследуемых больных значимо более низкие средние концентрации эстрадиола в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников ( $p < 0,05$ ).

Показатели АД у пациенток с ПНЯ находились в пределах нормы. При сравнительном анализе было обнаружено (см. табл.), что средние значения систолического и диастолического АД в группе больных ПНЯ выше средних показателей АД у женщин с сохраненной функцией яичников, но статистически незначимо ( $p > 0,05$ ). Согласно представленным данным, молодые пациентки с ПНЯ с небольшой длительностью заболевания ( $1,43 \pm 0,09$  года) имеют нормальное АД.

### Контурный анализ пульсовой волны объема

После измерения АД проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема, оценивались показатели, характеризующие жесткость и тонус сосудистой стенки.

У пациенток с ПНЯ, как и у женщин с регулярным ритмом менструаций, показатели жесткости —  $Alp75$ ,  $SI$  и  $Sra$  — находились в пределах нормы (см. табл.). Сравнительный анализ этих параметров в группе обследуемых больных и в группе здоровых женщин статистически значимых различий не выявил ( $p > 0,05$ ). У участниц обеих групп давление в аорте и брахиоцефальных сосудах (показатель  $Sra$ ) было ниже систолического АД в плечевой артерии (см. табл.). Согласно полученным данным, у больных ПНЯ молодого возраста эластичность артериальной стенки сохранена.

Другой изучаемый нами параметр —  $RI$  — характеризует тонус мелких артерий мышечного типа. Автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема показал: у женщин с ПНЯ среднее значение  $RI$  превысило норму и составило  $33,2 \pm 1,1\%$ . При сравнительном анализе (см. табл.) определено, что  $RI$  в группе больных ПНЯ значимо выше такового в группе женщин с сохраненной функцией яичников ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о повышении сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа у молодых пациенток с ПНЯ.

### Проба с реактивной гиперемией

После того как были изучены эластические свойства сосудов, мы оценивали функциональное состояние эндотелия. Индекс окклюзии по амплитуде в группе женщин с ПНЯ был ниже нормы и составил  $1,69 \pm 0,05$ , в группе контроля он находился в пределах нормы —  $2,34 \pm 0,07$ . Выявлено значимое снижение индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с эстрогенным дефицитом.

Сдвиг фаз между каналами в группе больных ПНЯ был ниже нормы и составил  $7,8 \pm 0,3$  мс, в группе женщин с сохраненной функцией яичников он находился в пределах нормы —  $11,5 \pm 0,4$  мс. Статистически значимое снижение показателя сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о нарушении функции эндотелия в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогенным дефицитом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Методом контурного анализа пульсовой волны объема мы оценивали показатели, которые характеризуют жесткость и тонус сосудистой стенки. Согласно полученным резуль-

татам, у больных ПНЯ молодого возраста с небольшой длительностью заболевания эластичность артериальной стенки сохранена. Полученные результаты согласуются с данными А. А. Поздняковой и соавт. (2016), которые у молодых пациенток с ПНЯ (средний возраст —  $33,8 \pm 3,3$  года) оценивали жесткость сосудистой стенки путем измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий. Исследование проводили с использованием метода триплексного ультразвукового сканирования. Сравнительный анализ показателя ТИМ у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не показал [11].

Методом контурного анализа пульсовой волны объема мы также оценивали  $RI$ , который характеризует тонус мелких артерий мышечного типа. У пациенток с ПНЯ было выявлено повышение тонуса мелких артерий, что является начальным этапом ремоделирования сосудистой стенки.

Нами были измерены и показатели, характеризующие эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа. Мы обнаружили, что в исследуемых участках сосудистого русла нарушена функциональная активность эндотелия. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция развивается генерализованно, и любой участок артериального русла репрезентативен для исследования [10]. Таким образом, согласно полученным результатам, у молодых женщин с ПНЯ нарушена функциональная активность эндотелия, определяемая методом фотоплетизмографии. Формирование эндотелиальной дисфункции у больных ПНЯ обусловлено уменьшением образования эстрогенов и, как следствие, снижением их протективного действия на сердечно-сосудистую систему [12].

Впервые функциональное состояние эндотелия при ПНЯ изучили S. N. Kalantaridou и соавт. (2004). В когортном исследовании приняли участие 18 пациенток с ПНЯ в возрасте до 40 лет, группу контроля составили 20 сопоставимых по возрасту здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. Эндотелиальная функция оценивалась путем измерения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (показателя эндотелий-зависимой вазодилатации, ЭЗВД) ультразвуковым методом. ЭЗВД определяли в начале исследования и спустя 6 месяцев гормонального лечения. В ходе исследования у пациенток с ПНЯ было обнаружено значительное снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой:  $3,06 \pm 4,33\%$  против  $8,84 \pm 2,15\%$  соответственно ( $p < 0,0005$ ). После гормонального лечения в течение 6 месяцев функция эндотелия у больных ПНЯ улучшилась, показатель ЭЗВД увеличился более чем в 2 раза и достиг нормальных величин:  $7,41 \pm 3,86\%$ , ( $p < 0,005$ ). Как утверждают авторы, в их исследовании было впервые показано, что ПНЯ ассоциирована со значительным нарушением эндотелиальной функции, восстановление которой происходит через 6 месяцев гормональной терапии. По мнению S. N. Kalantaridou и соавт., раннее начало развития дисфункции эндотелия, связанное с недостатком половых гормонов, может способствовать повышенному риску развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности у молодых женщин [13].

В недавнем исследовании H. Yorgun и соавт. (2013) с целью оценки функции эндотелия сосудов у больных ПНЯ также выполнялось УЗИ плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией. Результаты данного исследования подтвердили, что у молодых женщин с ПНЯ заболевание ассоциировано с дисфункцией сосудистого эндотелия [14].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) еще до появления клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний выявлены начальные изменения сосудистой стенки — нарушена функция эндотелия, повышен тонус мелких артерий, что может обуславливать

формирование атеросклероза у таких пациенток в более молодом возрасте. Новый диагностический подход в обследовании женщин с ПНЯ позволит выявлять пациенток с атеросклерозом на его доклинической стадии, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития болезней системы кровообращения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Табеева Г. И., Шамилова Н. Н., Жахур Н. А., Позднякова А. А., Марченко Л. А. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 16–21. [Tabeeva G. I., Shamilova N. N., Zhakhur N. A., Pozdnyakova A. A., Marchenko L. A. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov — zagadka XXI veka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 16–21. (in Russian)]
2. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Guideline on the management of premature ovarian insufficiency*. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx> (дата обращения — 14.04.2018).
3. Jacobsen V. K., Knutsen S. F., Fraser G. E. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52(4): 303–7.
4. Lisabeth L. D., Beiser A. S., Brown D. L., Murabito J. M., Kelly-Hayes M., Wolf P. A. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1044–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.542993
5. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P. J., Herrington D. M., Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Menopause*. 2012; 19(10): 1081–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182517bd0
6. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J. S., Fauser B. C., Chowdhury R. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(7): 767–76.
7. Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск: Смоленская городская типография; 2012. 224 с. [Milyagin V. A., Milyagina I. V., Abramenkova N. Yu., Otrakhova E. V., Grekova M. V., Kopteva V. V. i dr. *Neinvazivnye metody issledovaniya magistral'nykh sosudov*. Smolensk: Smolenskaya gorodskaya tipografiya; 2012. 224 s. (in Russian)]
8. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23(4): 222–31. DOI: 10.5830/CVJA-2011-068
9. Шевченко Ю. Л., Асташев П. Е., Матвеев С. А., Гудымович В. Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. *Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2011; 6(2): 9–15. [Shevchenko Yu. L., Astashev P. E., Matveev S. A., Gudymovich V. G. Endotelii — strukturnaya osnova sistemy krovoobrashcheniya: istoriya problemy. *Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova*. 2011; 6(2): 9–15. (in Russian)]
10. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». *Поликлиника*. 2012; 2: 70–4. [Parfenov A. S. *Rannyya diagnostika serdechno-sosudistykh zaboolevaniy s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa "AngioSkan-01"*. *Poliklinika*. 2012; 2: 70–4. (in Russian)]
11. Позднякова А. А., Володина М. А., Пятаева С. В., Марей М. В., Суханова Ю. А., Марченко Л. А. и др. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 99–107. [Pozdnyakova A. A., Volodina M. A., Pyataeva S. V., Marei M. V., Sukhanova Yu. A., Marchenko L. A. i dr. *Disbalans antioksidantnoi zashchitnoi sistemy u bol'nykh s prezhdevremennoy nedostatochnost'yu yaichnikov*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 2: 99–107. (in Russian)]
12. Paterni I., Granchi C., Katzenellenbogen J. A., Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERα) and beta (ERβ): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014; 90: 13–29. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.06.012
13. Kalantaridou S. N., Naka K. K., Papanikolaou E., Kazakas N., Kravariti M., Calis K. A. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3907–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0015
14. Yorgun H., Tokgözoğlu L., Canpolat U., Gürses K. M., Bozdağ G., Yapici Z. et al. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(1): 506–10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.197