

УДК 616-021

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАННЕГО ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Чужикова В.Ю., Чужиков С.Н.

ФГАОУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

В России идет тенденция к увеличению продолжительности жизни, так как медико-демографическая ситуация показывает рост преждевременного старения. Общая численность женщин старше 50 лет на Земле в настоящее время составляет более 500 млн., в России около 30% всего населения составляют женщины в возрасте 40-69 лет (29 млн.). Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году более 1,2 млрд. женщин вступят в период менопаузы. В нашей стране, по сведениям статистических продолжают работать, из этого количества 50% - женщины порядка 55-59 лет. Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активной жизни за счет использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику.

Ключевые слова: преждевременное старения, пожилой возраст, женщины, менопауза, гормоны.

PREVENTION OF PREMATURE AGING IN EARLY ELDERLY WOMEN

Chuzhikova V.Yu., Chuzhikov S.N.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Belgorod State National Research University" (NRU "BelGU")

In Russia, there is a tendency to increase life expectancy, as the medical and demographic situation shows an increase in premature aging. The total number of women over the age of 50 on Earth is currently more than 500 million, in Russia about 30% of the total population are women aged 40-69 years (29 million). According to demographic forecasts, by 2030, more than 1.2 billion women will enter the menopause. In our country, according to statistical data, they continue to work, 50% of this number are women about 55-59 years old. Based on the above, it is urgent to find new ways to increase the period of active life through the use of the latest scientific achievements and the introduction of these technologies into clinical practice.

Keywords: premature aging, old age, women, menopause, hormones.

Введение.

В России идет тенденция к увеличению продолжительности жизни, так как медико-демографическая ситуация показывает рост преждевременного старения. Общая численность женщин старше 50 лет на Земле в настоящее время составляет более 500 млн., в России около 30% всего населения составляют женщины в возрасте 40-69 лет (29 млн.). Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году более 1,2 млрд. женщин вступят в период менопаузы. В нашей стране, по сведениям статистических продолжают работать, из этого количества 50% - женщины порядка 55-59 лет. Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активной

жизни за счет использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику.

Материал и методы исследования.

В результате исследования населения преждевременное старение становится все более серьезной проблемой в сфере здравоохранения. Тем не менее, преждевременное старение не подвергаются систематической оценке, особенно во время пребывания в больнице по другим причинам. Однако преждевременное старение связано с рядом других заболеваний: наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, венозной тромбэмболии, заболеваний молочных желез, онкологических заболеваний, остеопороза, дисфункции щитовидной железы, аутоиммунных нарушений, проблем с психическим здоровьем. Правильная обоснованная диагностика открывает возможности для профилактики заболеваний, сопровождающих данный период, что позволит улучшить качество жизни и повысить ее продолжительность. Проводился литературный обзор о новых подходах к диагностике преждевременного старения у женщин раннего пожилого возраста (55-65 лет). Такие подходы легко применимы в клинической практике, а также помогают в диагностике преждевременное старение.

В качестве источника материала были использованы сведения объективных данных (сбор жалоб и анамнеза женщин раннего пожилого возраста) на основании амбулаторных карт поликлиники, историй болезни в стационарах, литературные данные научных статей в журналах, учебников, интернет-ресурсов, информация полученная при посещении конференций, посвященная проблемам геронтологии, гинекологии, эндокринологии, кардиологии.

Цель исследования: на основании литературных данных изучить диагностические признаки, сигнализирующие о преждевременном старении.

Результаты исследования:

Особенностью функционирования репродуктивной системы является ее постепенное прижизненное угасание: с 35 лет – репродуктивной, с 45–50 – менструальной и гормональной функций [4, 5, 6].

Наиболее актуальным направлением в современной медицине является своевременное выявление и лечение синдрома преждевременного старения у женщин. Различают физиологическое и преждевременное старение.

Физиологическое старение определяется как естественное начало и постепенное развитие инволюционных (возрастных) изменений, ограничивающих способность организма к адаптации к окружающей среде.

Преждевременное старение - наиболее часто встречающаяся форма старения людей в возрасте после 45-55 лет, которая проявляется частичным или общим ускорением темпа старения, приводящее к тому, что человек «опережает» средний уровень старения своей возрастной группы. Совокупность патологических изменений, характерных для описываемого феномена, получил название синдрома преждевременного старения. Синдром преждевременного старения является новым междисциплинарным направлением медицинской науки и практики, основанным на подходах доказательной медицины и включает в себя индивидуализированное раннее выявление, профилактику, лечение и реабилитацию клинических состояний и заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Старение организма и репродуктивной системы — генетически запрограммированный процесс, в результате которого происходит физиологическое ослабление механизмов регуляции, постепенно прекращается координация физиологических процессов, ослабевают компенсаторные реакции.

Продолжительность жизни женщины тесно связана с ее репродуктивным здоровьем. К факторам женского здоровья, предположительно оказывающим влияние на продолжительность жизни, относят возраст менархе, количество беременностей, их течение, количество родов, искусственных и самопроизвольных абортов, менопаузу [1, 6].

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – StagesofReproductiveAgingWorkshop) (Рис. 1).

Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний, расцвет (только репродуктивный период) и поздний этапы. В общей сложности существует всего десять отдельных стадий, обозначенных от -5 до +2 [6, 7, 8].

Разработаны четко очерченные критерии STRAW+10, которые выделяют:

1. Поздний репродуктивный период, который подразделяется на 2 стадии (-3b и -3a), в рамках которых выявляются низкие значения антимюллерового гормона (АМГ) и, возможно ингибина В и числа антральных фолликулов (ЧАФ).

- Стадия -3b характеризуется регулярными менструациями и отсутствием выраженных колебаний уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в ранней фолликулиновой фазе.

- Стадия - 3а проявляется незначительными изменениями характера менструальных циклов (чаще – укорочение цикла) на фоне повышения и более выраженной вариабельности уровня ФСГ.

2. Переходный период (переход к менопаузе), вне зависимости от возраста женщины, определяется с момента увеличения вариабельности менструальных циклов, когда самые длинные и самые короткие циклы отличаются по своей продолжительности на 7 дней.

- Ранняя стадия переходного периода (стадия -2) характеризуется колебанием уровня ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулиновой фазе;

- Появление периодов аменореи более 60 дней свидетельствует о наступлении поздней стадии переходного периода (стадия -1), которая может продолжаться от 1-го года до 3-х лет и нередко сопровождается появлением первых вазомоторных, психологических, урогенитальных симптомов дефицита эстрогенов.

3. Менопауза – стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением и «выключением» гормональной и репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 месяцев отсутствия менструации. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40-45 лет), своевременную (46-54 года) и позднюю (старше 55 лет). Начало менопаузы – это специфический вестник необходимости коррекции симптомов и благоприятной возможности проведения профилактической стратегии для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

4. Перименопауза включает переходный период и первый год постменопаузы.

5. Постменопауза подразделяется на раннюю и позднюю стадии. Ранняя постменопауза длится в течение 5-8 лет и состоит из 3-х стадий (+1a, +1b, +1c).

- Стадия +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы и означает также завершение перименопаузы.

- Стадия +1b также длится 1 год и завершается в момент стабилизации уровня ФСГ и эстрадиола (E2). В этот период вероятность появления вазомоторных симптомов резко возрастает или они усиливаются.

- Стадия +1c – период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня E2 и может продолжаться от 3-х до 6 лет.

- Поздняя постменопауза (стадия +2), характеризуется изменениями, связанными с соматическим старением и проявлениями генитоуринарного синдрома. Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

Начиная с переходного периода в организме женщины возникают и манифестируют многие хронические заболевания, которые оказывают влияние как на качество, так и на продолжительность жизни: трудности в реализации репродуктивной функции, гормональный дисбаланс, увеличение количества гинекологических заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и остеоартроз, избыточный вес, ожирение, снижение физической активности, увеличение риска онкологических заболеваний, урогенитальные нарушения, сексуальная дисфункция, снижение когнитивных функций, расстройство интеллекта, депрессия [8, 9, 10, 11].

| | Менархе | | | | ПМ (0) | | | | | | |
|--|-----------------------------------|------------|------------|--|---|---|--|-----------------------------|--------------|---|--|
| Стадия | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 | +1a | +1b | +1c | +2 | |
| Терминология | РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД | | | | ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД | | ПОСТМЕНОПАУЗА | | | | |
| | Ранний | | Расцвет | Поздний | Ранний | Поздний | Ранний | | Поздний | | |
| | | | | | <i>Перименопауза</i> | | | | | | |
| Продолжительность | различная | | | | различная | | 1 – 3 года | 2 года (1 + 1) | 3 – 6 лет | Остальной период жизни | |
| ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ | | | | | | | | | | | |
| Менструальный цикл | Различный или регулярный характер | Регулярный | Регулярный | Незначительные изменения по обильности/продолжительности | Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов | Продолжительность аменореи от 60 дней и более | | | | | |
| ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ | | | | | | | | | | | |
| Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин.В | | | Низкий | Различный* Низкий | ↑ Различный* Низкий | ↑ > 25 МЕп ** Низкий | Различный* Низкий | Стабильный* Очень низкий | Очень низкий | | |
| Число антральных фолликулов | | | Низкое | Низкое | Низкое | Низкое | Очень низкое | Очень низкое | | | |
| ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ | | | | | | | | | | | |
| Симптомы | | | | | | Вазомоторные симптомы Вероятно | Вазомоторные симптомы Весьма вероятно | | | Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта | |

Рисунок 1. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10.

ПМ - последняя менструация; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; АМГ - антимюллеров гормон. Из публикации Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *Fertil Steril* 2012;97:843-51; *J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

Проявления климактерия у женщин довольно вариабельны. Физиологическое течение климакса характеризуется нормальными адаптационными процессами и не сопровождается ухудшением общего состояния. Патологическое течение менопаузы (у 26-48% женщин) сопровождается сосудистыми, эндокринно-обменными и нейропсихическими нарушениями, что способствует развитию соматической патологии и значительно снижает качество жизни. Оно рассматривается как мультифакторное заболевание, в развитии которого ведущую роль играют нарушения вегетативной и гормональной регуляции, снижение адаптационных резервов гипоталамуса и

недостаточная его приспособляемость к изменившимся условиям функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [1, 7, 8].

К менопаузальным расстройствам относятся:

- Вазомоторные симптомы: приливы жара, ночная потливость, которые могут длиться у большинства женщин до 7-10 лет и значительно нарушать качество жизни. Тяжелые приливы коррелируют с факторами риска: суррогатными маркерами ишемической болезни сердца (ИБС) и клиническими сердечно-сосудистыми событиями
- Нарушения сна – могут быть связаны с ночной потливостью, но нередко являются независимым признаком пери- и ранней постменопаузы
- Когнитивная дисфункция и расстройства настроения – проявляются в пери- и ранней постменопаузе: плохая концентрация внимания, снижение памяти, трудности при выполнении сложных интеллектуальных задач, депрессия, тревога, перепады настроения. Одновременно у женщин могут быть боли в мышцах и суставах, головные боли, которые связана с нарушениями настроения и эмоций.
- Боли в суставах и мышцах – одни из самых частых симптомов у женщин среднего возраста. Сложные взаимодействия генетических изменений, дефицита половых гормонов и старения, наряду с механическими факторами и системным воспалением, обусловленным метаболическими изменениями, способствуют развитию остеоартрита. Метаболические нарушения, характерные для переходного периода и ранней постменопаузы, оказывают прямое и опосредованное негативное воздействие на здоровье суставов и обменные процессы в хряще, влияя на прогрессирование остеоартрита.
- Генитоуринарный синдром в менопаузе – симптомы и признаки атрофических процессов в мочеполовой системе чаще проявляется в поздней постменопаузе и включают сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареуния, снижение сексуального влечения и влагалищной смазки во время половой жизни, стрессовое или ургентное недержание мочи
- Сексуальная дисфункция – снижение уровня эстрогенов оказывает негативное воздействие на сексуальную функцию женщин вследствие многих взаимосвязанных причин: вазомоторные симптомы, нарушение сна, изменение пропорций тела, депрессивные проявления, сухость влагалища, диспареуния.
- Изменение массы и пропорций тела – у женщин среднего возраста стабильное увеличение массы тела примерно на 0,5 кг в год определяется возрастом и негативными влияниями внешних факторов (переедание, малоподвижный образ жизни, хронический стресс, депрессия). В то же время накопление абдоминального/висцерального жира,

маркером которого служит значимое увеличение окружности талии, даже у худых женщин может быть связано с относительной гиперандрогенией. В постменопаузе абдоминальное ожирение отмечается в 5 раз чаще, чем у женщин репродуктивного возраста.

Обязательным является тщательный сбор общего медицинского анамнеза, включающего наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета, венозной тромбоэмболии (ВТЭ), заболеваний молочных желез, онкологических заболеваний, остеопороза, дисфункции щитовидной железы, аутоиммунных нарушений, проблем с психическим здоровьем, а также получаемое в настоящее время медикаментозное лечение.

При сборе гинекологического анамнеза уточняется возраст менархе, менопаузы, тип менопаузы (естественная или ятрогенная), характер менструального цикла (частота, продолжительность и объем менструальных выделений), доброкачественные и злокачественные гинекологические заболеваний, признаки гиперандрогении, предменструальный синдром в анамнезе и подробности любого гинекологического хирургического вмешательства, если таковое имело место.

Важным для назначения терапии дефицита эстрогенов является сбор акушерского анамнеза: число беременностей, общая продолжительность лактации, число самопроизвольных выкидышей и искусственных абортов. Такие осложнения беременности, как гестационный сахарный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному сроку, вес плода при рождении, относятся к специфическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и могут свидетельствовать о наличии ранней эндотелиальной дисфункции и/или латентного сосудистого заболевания или метаболического нарушения.

Многочисленными исследованиями установлено, что у женщин выше вероятность развития ССЗ и связанной с ними инвалидности и смертности, чем у мужчин, что обусловлено потерей в постменопаузе эстрогенной «защиты», кроме того роль традиционных факторов риска у женщин не столь однозначна, как у мужчин, они не всегда «точно» предсказывают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В России первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в основном, направлена на мужчин, а лучший путь предупредить ССЗ и выявить нарушения на ранней стадии – это период жизни женщин с пери- и ранней постменопаузы (6-8 лет).

Оценка состояния здоровья женщин пожилого возраста включает обязательные и условные обследования. К обязательным обследованиям относятся уточнение личного и семейного анамнеза: гистер- или овариэктомия, злокачественные опухоли репродуктивных органов, тромбозы (опросник – см. приложение), остеопороз и наличие переломов, ССЗ, заболевания ЖКТ, диабет, деменция, заболевания щитовидной железы, курение/алкоголизм, питание, физические нагрузки. Тщательный сбор анамнеза позволяет выявить факторы, «заблаговременно» влияющие на процесс увядания женской репродуктивной функции: возраст менархе, табакокурение, ожирение, отягощенный акушерский анамнез, отягощенный гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология [1, 3, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 16].

Общее обследование включает расчет индекса массы тела, измерение артериального давления (АД), клинический анализ крови; гинекологическое исследование; онкоцитологию (РАР-тест); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм – назначаются прогестагены на 12-14 дней и контроль УЗИ на 5-й день «менструации»; более 7 мм - гистероскопия и диагностическое выскабливание; обследование молочных желез – пальпация, маммография (после 40 лет ежегодная); липидограмма (ОХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС); глюкоза и ТТГ в крови.

Дополнительные обследования: УЗИ печени и печеночные ферменты; анализ крови на тромбофилические мутации, ФСГ, Е2, пролактин, АМГ, ингибин В (после гистерэктомии или для уточнения яичниковых резервов); рентгеновская денситометрия; колоноскопия.

Выводы. Таким образом, тщательное клинико-психологическое и инструментальное обследование женщин раннего пожилого возраста позволяет установить наличие преждевременного старения. Менопауза – это преддверие старости, но не сама старость, а закономерный физиологический процесс, который невозможно остановить, но необходимо помочь женщине чувствовать себя уверенно и комфортно в любой ситуации, что позволит улучшить качество жизни и повысить ее продолжительность.

Список литературы

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. – М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. – 221 с.
2. Яковец С. М., Лызикова Ю. А. Медико-биологические аспекты климактерия // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 1 (35). С. 51-57.

3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. - Клинические рекомендации (Протоколы) Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Москва 2014. – 42 с.
4. R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.
5. Lobo R.A., Davis S.R., de Villiers T.J. et al. Prevention of diseases after menopause // *Climacteric*. 2014. Vol. 17. P. 540–556.
6. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al., STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97(4). P. 1159–1168. Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. *ObstetGynecol*. 2014;123:202-216.
7. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Проблемы репродукции. 2016. – с. 8-9.
8. Юренева С.В., Ильина Л.М. Практическое руководство для врачей по ведению женщин в переходном периоде и в постменопаузе (по материалам обновленных российских и международных рекомендаций). Москва. – АО «Байер», 2017.- 99 с.
9. Унанян А.Л., Кузенкова Н.Н. и соавт. Менопаузальная терапия: преимущества и риски применения – РМЖ. – «РМЖ» №15 от 31.08.2017 стр. 1128-1134
10. Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Палеев Ф.Н. // Альманах клинической медицины. — 2015 Март; № 37: С. 111–117
11. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome // *Climacteric*. 2009. V. 12 (suppl.). P. 22-25.
12. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. - ГЭОТАР-Медиа. - 2017.- 208 с.
13. Майчук Е. Ю., Воеводина И. В., Митрохина Т. В., Моисеенко С. В., Скрипникова И. А., Сапунова Д. А. Влияния хирургической менопаузы на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (клинические наблюдения). // *Остеопороз и остеопатии*. 2011. №1. С.33-36
14. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure // *Maturitas*. 2010. V. 67. P. 91-93.

15. Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н. Особенности течения беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 2. С. 9-13.
16. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. Т. 12. № 4. С. 91- 97.
17. Sylvia H. Ley, Yanping Li, Deirdre K. Tobias, JoAnn E. Manson, Bernard Rosner, Frank B. Hu and Kathryn M. Rexrode «Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women». Dallas: «The Journal of the American Heart Association»; 2017. USA
18. Tawfik, Heba et al. “Life Course Exposure to Smoke and Early Menopause and Menopausal Transition.” *Menopause (New York, N.Y.)* 22.10 (2015): 1076– 1083.
19. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В., Никитина Е. А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе // *Вестник СПбГУ. Сер. 11*. 2013. Вып. 3. С. 39-56
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI в. // *Проблемы эндокринологии*. 2011. Т. 57. С. 35–45

The list of references

1. Management of women in peri- and postmenopause: practical recommendations / Edited by V.P. Smetnik, L.M. Ilyina. - M.: Yaroslavl: LLC "IPK "Litera", 2010. - 221 p.
2. Yakovets S. M., Lysikova Yu. A. Medical and biological aspects of menopause // *Problems of health and ecology*. 2013. No. 1 (35). pp. 51-57.
3. Menopausal hormone therapy and the preservation of women's health in adulthood. - Clinical recommendations (Protocols) Ministry of Health of the Russian Federation. - Moscow 2014. - 42 p.
4. R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.
5. Lobo R.A., Davis S.R., de Villiers T.J. et al. Prevention of diseases after menopause // *Climacteric*. 2014. Vol. 17. P. 540–556.
6. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al., STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97(4). P. 1159–1168.

- Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. *ObstetGynecol.* 2014;123:202-216.
7. Sukhoi G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N. et al. Menopausal hormone therapy and the preservation of women's health in adulthood. *Reproduction problems.* 2016. - pp. 8-9.
 8. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Practical guide for doctors on the management of women in transition and postmenopause (based on updated Russian and international recommendations). Moscow. - JSC "Bayer", 2017.- 99 p
 9. Unanyan A.L., Kuzenkova N.N. et al. Menopausal therapy: benefits and risks of use - breast cancer. - "RMJ" No. 15 dated 31.08.2017 p. 1128-1134
 10. Lopatina O.V., Balan V.E., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Zhuravel A.S. Factors of women's health from the point of view of aging of the reproductive system and the risk of developing cardiovascular diseases / Paleev F.N. // *Almanac of clinical medicine.* - 2015 March; No. 37: pp. 111-117
 11. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome // *Climacteric.* 2009. V. 12 (suppl.). P. 22-25.
 12. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu. posthysterectomy syndrome. Diagnosis and treatment. - GEOTAR-Media. - 2017.- 208 p.
 13. Maychuk E. Yu., Voevodina I. V., Mitrokhina T. V., Moiseenko S. V., Skripnikova I. A., Sapunova D. A. The effects of surgical menopause on risk factors for cardiovascular diseases and osteoporosis (clinical observations). // *Osteoporosis and osteopathies.* 2011. No. 1. pp.33-36
 14. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure // *Maturitas.* 2010. V. 67. P. 91-93.
 15. Chukhareva N.A., Runikhina N.K., Dudinskaya E.N. Features of pregnancy in obese women. *Obstetrics and gynecology.* 2014. No. 2. pp. 9-13.
 16. Fighters S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. Insulin resistance: good or evil? mechanisms of development and connection with age-associated vascular changes. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2013. Vol. 12. No. 4. pp. 91-97.
 17. Sylvia H. Ley, Yanping Li, Deirdre K. Tobias, JoAnn E. Manson, Bernard Rosner, Frank B. Hu and Kathryn M. Rexrode «Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women». Dallas: «The Journal of the American Heart Association»; 2017. USA
 18. Tawfik, Heba et al. "Life Course Exposure to Smoke and Early Menopause and Menopausal Transition." *Menopause (New York, N.Y.)* 22.10 (2015): 1076– 1083.

19. Shishkin A. N., Khudyakova N. V., Smirnov V. V., Nikitina E. A. Metabolic syndrome in perimenopausal women // Bulletin of St. Petersburg State University. Ser. 11. 2013. Issue 3. pp. 39-56
20. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Osteoporosis - from a rare symptom of endocrine diseases to a silent epidemic of the XX-XXI century. // Problems of endocrinology. 2011. Vol. 57. pp. 35-45