

РАННИЙ КОНТРОЛЬ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ И НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Бурчаков Д.И.¹, Сметник А.А.²

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Российская Федерация.

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Бурчаков Денис Игоревич. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru.

Резюме. Перименопауза бросает вызов адаптационным способностям женщины. Одновременные гормональные, метаболические и психологические изменения истощают способность к адаптации и проявляются в виде вазомоторных и других симптомов в период пери- и постменопаузы. Современные клинические рекомендации представляют эти симптомы как вызывающие беспокойство, но не патологические по происхождению. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) предназначена для улучшения качества жизни женщины и является эффективным методом коррекции вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, а также симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома. Однако существуют абсолютные и относительные противопоказания к ее назначению, а также есть данные о влиянии некоторых видов МГТ (например, комбинации конъюгированных эквинов-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом) на риски развития рака молочной железы и тромбозов. В связи с этим врачи порой откладывают ее назначение, а пациенты сопротивляются применению. Существует множество альтернатив МГТ, различающихся по способу действия и уровню доказательности. Обычно они несколько менее эффективны, но при некоторых обстоятельствах могут быть более безопасными. В данном обзоре эти альтернативы рассматриваются с акцентом на российские Клинические рекомендации. Предпосылка заключается в том, что альтернативы МГТ следует рассматривать как метод сохранения женского здоровья задолго до того, как у женщины появится достаточно симптомов, чтобы обосновать назначение гормональной терапии, например в ранней фазе менопаузального перехода. В ряду альтернативных средств особое место занимает стандартизированный экстракт цимицифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa*, клопогон кистевидный), обладающий рядом эстрогеноподобных эффектов, реализуемых через цАМФ-зависимую протеинкиназу (АМФК) и влияние на нейромедиаторные системы в центральной нервной системе. **Ключевые слова:** перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, альтернативы МГТ, цимицифуга кистевидная, *Cimicifuga racemosa*.

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Сметник А.А. Ранний контроль вазомоторных симптомов и некоторых метаболических изменений в перименопаузе // Women's Clinic. 2022; 4: 6–14.

EARLY CONTROL OF VASOMOTOR SYMPTOMS AND METABOLIC CHANGES IN PERIMENOPAUSE

Burchakov D.I.¹, Smetnik A.A.²

¹Higher medical school, Private educational institution, Moscow, Russian Federation.

²National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, Perinatology named after ac. V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Burchakov Denis I. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com.

Summary. Midlife transition presents a unique challenge for women's adaptive ability. Simultaneous hormonal, metabolic and psychological changes deplete the ability to adapt and manifest as vasomotor and other symptoms in peri- and postmenopause. Contemporary guidelines present them as troublesome, yet not really pathologic in origin. Menopausal hormone therapy (MHT) is meant to improve the woman's quality of life and is an effective method of correcting moderate and severe vasomotor symptoms, as well as symptoms of genitourinary menopausal syndrome. However, there are absolute and relative contraindications to its use, and there is also evidence of the effect of certain types of MHT (for example, combinations of conjugated equine estrogens with medroxyprogesterone acetate) on the

risks of breast cancer and thrombosis. In this regard, doctors sometimes postpone its prescription, and patients resist to use it. There are numerous MHT alternatives, different in mode of action and level of evidence. They usually are somewhat less effective, but under certain circumstances they may be safer. Here we review these alternatives, with a focus on Russian Guidelines. Our premise is that they should be considered well before the women develop enough symptoms to justify use of MHT, for example, in the early phase of the menopausal transition. Among them, standardized extract of Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*) stands out as a non-estrogenic actor, able to exert a number of estrogen-like effects via AMP-activated protein kinase and brain neuromediators.

Key words: perimenopause, menopausal hormone therapy, alternatives to MHT, Black cohosh, *Cimicifuga racemosa*.

For citation: Burchakov D. I., Smetnik A. A. Early control of vasomotor symptoms and metabolic changes in perimenopause // Women's Clinic. 2022; 4: 6–14.

Два подхода к контролю и коррекции симптомов в перименопаузе

Менопауза, т. е. последняя менструация, знаменует окончание периода менопаузального перехода и начало постменопаузы. В то же время менопауза – это лишь маркер долгого процесса адаптации. Этот процесс связан с так называемым периодом перименопаузы. Согласно классификации STRAW+10 перименопауза начинается с момента, когда менструальный цикл утрачивает регулярность: различие в длительности двух следующих друг за другом циклов составляет 7 и более дней [1]. Перименопауза заканчивается через год после менопаузы. Обычно именно в перименопаузе у женщины возникают вазомоторные и другие симптомы, которые снижают качество ее жизни. Их наличие также ассоциировано с риском развития и ухудшением течения сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Вазомоторные симптомы (ВС) обычно проявляются как приливы жара, сопровождающиеся покраснением кожи, внезапным «наплывом» ощущения тепла. Женщины страдают от ночной потливости, ночных пробуждений. Также менопаузальные симптомы включают в себя учащенное сердцебиение, нервозность, раздражительность, ослабление либидо, подавленное настроение. На более глубоком и менее заметном уровне отмечаются изменения метаболизма, которые повышают риск сахарного диабета, остеопороза и других хронических состояний [2].

Симптомы, возникающие в перименопаузе, увеличивают расходы женщин на лекарства и медицинские процедуры. При анализе данных от 750 000 женщин трудоспособного возраста в Соединенных Штатах Америки (США) показано, что женщины в перименопаузе тратят на здоровье на 40 % больше средств по сравнению с контрольной группой [3].

Перечисленные симптомы принято связывать с колебаниями системного уровня эстрадиола в ранней фазе менопаузального перехода и со значительным снижением уровня яичниковых эстрогенов после ме-

нопаузы. Эта теория подтверждается наличием яркой симптоматики у женщин после удаления яичников или на фоне лечения антиэстрогенными препаратами, например тамоксифеном [4]. Наиболее изученный метод коррекции жалоб в перименопаузе и постменопаузе – это менопаузальная гормонотерапия (МГТ). МГТ демонстрирует высокую эффективность, однако существуют данные о влиянии некоторых видов менопаузальной гормонотерапии (например, комбинации конъюгированных эквинов-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом) на риски рака молочной железы и тромбозов [5, 6]. Существует также ряд альтернативных методов лечения, различающихся по механизму действия и уровню доказательности. Предполагается, что к ним следует прибегать в случае, если женщина не желает применять МГТ или имеет противопоказания [6].

Когда клинические рекомендации сталкиваются с реальной жизнью, обычно складывается следующая практика коррекции менопаузальных симптомов. Пока у женщины продолжаются менструации, ее симптомы, пусть даже весьма значительные, рассматриваются как предвестники. Коррекция либо не проводится, либо остается симптоматической. Врач дожидается формирования развернутой картины климактерического синдрома и предлагает женщине МГТ. Часто женщина отказывается от гормональной терапии или при обследовании выясняется, что в ее случае риски слишком велики. В этих случаях врачу приходится выбирать из негормональных методов, которые обладают различной эффективностью.

Между тем перименопауза длится несколько лет. В эти годы, отчасти на фоне угасания функции яичников, отчасти независимо от него, протекают и другие процессы старения организма, затрагивающие метаболизм, сердечно-сосудистую систему и нервную систему. Женщина в перименопаузе нуждается в поддержке, и это касается не только коррекции вазомоторных симптомов. Такая поддержка предполагает иную практику работы с женщиной. Как только ставший нерегулярным цикл сигнализирует о начале

Таблица 1. Негормональные методы коррекции*

Метод	Предполагаемый механизм действия
Поведенческие и диетологические	
Снижение массы тела	Снижение сигнальной и оксидативной нагрузки на эндотелий. Является рекомендацией первой линии при большинстве хронических заболеваний. В перименопаузе особенно важно ввиду риска метаболических нарушений [7]. Ограничения метода — низкая приверженность пациентов к рекомендациям по модификации образа жизни
Когнитивно-поведенческая терапия	Компенсация когнитивной и аффективной реакции на ВС. Недоступна для широких масс населения, однако избранные техники и методы могут быть изучены без участия специалиста и применяться самостоятельно [8, 9]
Физическая нагрузка	Общее повышение качества жизни и когнитивных функций. Улучшение функции эндотелия. Является рекомендацией первой линии при большинстве хронических заболеваний. Ограничения метода — низкая приверженность пациентов к рекомендациям по модификации образа жизни
Модификация диеты	Направлен на снижение веса, а также получение микронутриентов, способствующих нормализации психоэмоционального состояния и повышению общего ресурса адаптации. Ограничения метода — низкая приверженность пациентов к рекомендациям по модификации образа жизни
Фармакологические (рецептурные препараты)	
СИОЗС и СИОЗСН	Блокируют обратный захват серотонина и норадреналина в синаптической щели, повышают их концентрацию. Предполагается, что в перименопаузе концентрация снижается, приводя к повышению чувствительности рецепторов, что и ведет к аномальному терморегуляторному ответу. Восстановление концентрации нормализует чувствительность, снижает частоту и интенсивность приливов. В России не зарегистрированы для применения в качестве альтернативы МГТ, поэтому требуют дополнительного обоснования и консультации смежных специалистов [10]
Габапентин	Точный механизм действия неизвестен, вероятно, снижает плотность пресинаптических кальциевых каналов и тем самым ограничивает выброс нейромедиаторов возбуждения [11]. В России не зарегистрирован для применения в качестве альтернативы МГТ и поэтому требует дополнительного обоснования и консультации смежных специалистов
Клонидин	Стимулирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы, снижая выброс норадреналина из центральных и периферических симпатических терминалов, ограничивает сосудистую реакцию, возможно, способствует нормализации норадренергической передачи информации в терморегуляторных центрах центральной нервной системы ЦНС [11]. В России не зарегистрирован для применения в качестве альтернативы МГТ и поэтому требует дополнительного обоснования и консультации смежных специалистов
Фармакологические (безрецептурные препараты и БАД)	
Экстракт цимицифуги кистевидной (<i>C. racemosa</i>)	Способствует нормализации серотонинергической, норадренергической, опиоидергической передачи, влияет на функцию цАМФ-зависимой протеинкиназы, системно регулирующей метаболизм. Препараты на основе экстракта цимицифуги кистевидной ввиду сложности состава требуют особой стандартизации на этапе выращивания сырья. В России доступен стандартизированный экстракт BNO 1055, препарат Климадинон® (Бионорика СЕ, Германия)
Изофлавоны, лигнаны, трансресвератрол	Фитоэстрогены связываются с рецепторами эстрогенов и оказывают подобное им влияние. При избытке эстрадиола конкурируют с ним, ограничивая действие на ткани, при недостатке компенсируют его за счет эстрогеноподобного действия. Доступны в широком спектре БАД
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	Механизм неизвестен, предположительно связан с компенсацией возрастного дефицита ДГЭА. Данные клинических исследований неоднозначны. Доступен в широком спектре БАД
Бета-аланин	Активируя рецепторы глицина, сохраняет границы термонеutralного диапазона, оказывает седативное действие. На периферическом уровне за счет антигистаминного действия предотвращает избыточную вазодилатацию [12]
5-гидрокситриптофан	Предшественник серотонина, обладающий серотонинергическим действием, способствует нормализации передачи информации в системе терморегуляции за счет механизма, близкого к механизму действия СИОЗС. Доступен в широком спектре БАД
Полипептиды эпифиза	Предположительно стимулируют продукцию пептидов, блокирующих структуры гипоталамуса, участвующих в возникновении вазомоторных симптомов [13]

*Цветом выделены методы, введенные в отечественные Клинические рекомендации (КР) Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 года.

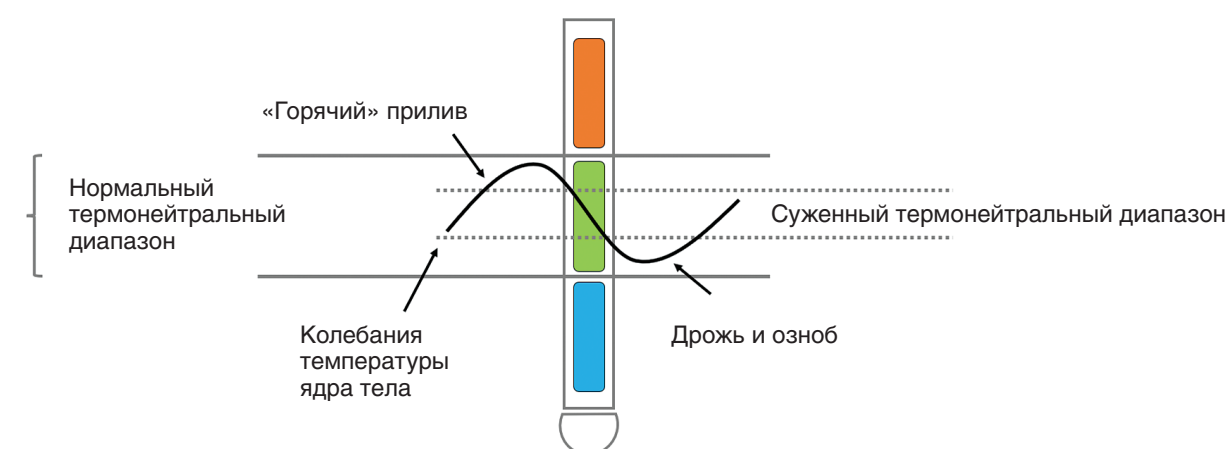


Рис. 1. Нормальный и суженный термонеutralные диапазоны [17]

перименопаузы, врачу следует внимательно следить за появлением приливов. Если они появляются, следует по возможности скоро начать применение сначала негормональных методов, способных, помимо воздействия на приливы, поддержать также и другие системы организма. Далее, если негормональных методов окажется недостаточно, можно перевести женщину на МГТ или усилить МГТ с помощью негормональных методов, которые с ней совместимы. Такой подход имеет два существенных преимущества. Во-первых, своевременная поддержка позволяет малыми средствами избежать значительной нагрузки на сосуды, которая неизбежно возникает при неконтролируемых приливах. Во-вторых, когда женщина переходит с негормональных методов на гормональные, ей значительно проще принять мысль о необходимости и целесообразности гормональной терапии. В результате женщина будет легче соглашаться на МГТ и будет более точно выполнять рекомендации.

Краткая характеристика негормональных методов представлена в таблице 1. Для удобства в таблице цветом выделены методы, введенные в отечественные Клинические рекомендации (КР) Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 года.

Выбор конкретного негормонального метода для раннего контроля симптомов в перименопаузе осуществляется индивидуально. При этом, если речь идет о раннем контроле, предпочтение отдается методам, которые корректируют дисфункцию нескольких систем, а не только приливы. Далее мы рассмотрим основные системы, нуждающиеся в поддержке в период перименопаузы и постменопаузы.

Ранний контроль системы терморегуляции

Вазомоторные симптомы вызваны дисфункцией системы терморегуляции. У человека эта система состо-

ит из трех ключевых звеньев. Аfferентные волокна, локализованные в коже, кишечнике, внутренних органах и сосудах, передают информацию о температуре внешней и внутренней среды в гипоталамус. Гипоталамус, в свою очередь, инициирует реакцию, которая вызывает сужение или расширение периферических сосудов. За счет этого тело либо отдает избыточное тепло во внешнюю среду, либо сохраняет его. При нехватке тепла запускается процесс термогенеза: расщепление бурой или аналогичной жировой ткани и сократительный термогенез (мышечная дрожь). Тем самым достигается комфортное состояние и стабильная температура внутренней среды, необходимая для химических реакций [14].

Система терморегуляции поддерживает температуру тела в определенном диапазоне (рис. 1). Как только температура ядра тела выходит за пределы этого диапазона, запускается адаптивная реакция сохранения или отдачи тепла. У женщин в перименопаузе этот диапазон значительно сужается. В результате даже небольшое и незначимое изменение температуры ядра тела запускает реакцию. Периферические сосуды расширяются (покраснение кожи) и активно отдают тепло (прилив жара), кожа выделяет пот, чтобы повысить эффективность теплоотдачи (потливость) [15]. Так формируются вазомоторные симптомы по типу «горячих» приливов. Обычно прилив длится до 5 минут и часто сопровождается раздражительностью, тревожностью. Согласно данным исследования Women's Health Initiative, горячие приливы встречаются у 60 % женщин в постменопаузе. Однако в перименопаузе они встречаются еще чаще – у 75 % женщин [16].

Несмотря на высокую распространенность приливов, за последние двадцать лет их происхождением занимались недостаточно. До сих пор в литературе приливы обычно связывают со снижением системного уровня эстрадиола. Однако интенсивность приливов

коррелирует не столько с абсолютной концентрацией эстрадиола, сколько со скоростью изменения его уровня в крови. В ранней перименопаузе даже у здоровых женщин уровни эстрадиола в силу избыточной стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы могут достигать 2000 пг/мл и более. Но угасающие яичники не могут долго поддерживать эстрадиол на таком уровне, и за взлетом следует падение. Возникает состояние резкой преходящей депривации эстрогенов, на которое острее всего реагирует центральная нервная система. Поскольку эстрадиол вовлечен в работу гипоталамического звена терморегуляции, в работе этой системы происходит сбой. Она становится избыточно чувствительной к температурным колебаниям, и в результате возникают приливы [18].

Депривация эстрадиола нарушает функционирование нейромедиаторов: серотонина, адреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Помимо терморегуляции, эти нейромедиаторы регулируют настроение и поведенческие реакции человека. Именно поэтому приливы сопровождаются нервозностью и раздражительностью. Эта позиция подтверждается многочисленными исследованиями агонистов и антагонистов рецепторов нейромедиаторов в перименопаузе [19]. Например, α_2 -агонист клонидин снижает количество приливов и повышает устойчивость к изменениям температуры [20].

Таким образом, снизить частоту и интенсивность приливов можно двумя способами. Первый способ – воздействовать на рецепторы эстрогенов, смягчая остроту депривации. Так работает МГТ и некоторые из селективных модуляторов рецепторов эстрогенов. Этот способ весьма эффективен, но сопряжен с побочными эффектами воздействия на рецепторы в случае наличия противопоказаний к МГТ. Второй способ – воздействовать на нейромедиаторные системы в мозгу, компенсируя их реакцию на возникший дефицит эстрогенов. Так работают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ГАМК-агонисты, а также фитопрепараты комплексного действия, например экстракт *Cimicifuga racemosa*, обладающий серотонинергическим и опиоидергическим действием [21].

Эффективность стандартизированного экстракта цимицифуги кистевидной для коррекции симптомов в перименопаузе и постменопаузе показана в нескольких исследованиях, результаты которых обобщены в мета-анализе [22]. Существует также Кохрановский обзор, который, к сожалению, смешал воедино препараты цимицифуги разного качества и происхождения и поэтому не может быть признан удовлетворительным до исправления недостатков [23]. В целом анализ показывает, что лекарственные средства на

основе цимицифуги эффективны и безопасны в лечении расстройств в климактерии.

Подробная ботаническая и фармакологическая характеристика этого экстракта представлена в обзорах В.Е. Балан (2022) и S. Mohapatra (2022) [24, 25]. Резюмируя изложенные в них позиции, подчеркнем, что экстракт цимицифуги кистевидной действительно не обладает эстрогенной активностью и поэтому безопасен для матки и молочной железы. Однако в сосудах, сердце и костной ткани эффекты экстракта близки к эффектам эстрогенов, хотя, разумеется, и уступают им по силе. Ниже мы рассмотрим механизмы этого подобного эстрогенам действия.

Ранний контроль метаболических нарушений

Помимо своих репродуктивных эффектов, эстрогены участвуют в регуляции энергетического метаболизма как напрямую в тканях, так и опосредованно, через ЦНС. Медиатором этого эффекта выступает цАМФ-зависимая протеинкиназа (АМФК, AMP-activated protein kinase, АМРК), которая является универсальным регулятором углеводного и липидного обмена [26, 27]. Эта киназа работает как сенсор, реагирующий на изменение соотношения АТФ и АМФ. Обычно она активируется на фоне метаболического стресса при физической нагрузке, гипоксии, гипогликемии, окислительном стрессе и т.д. Активация АМФК – это адаптивный механизм, который не дает иссякнуть энергетическому депо клетки [28].

АМФК состоит из нескольких видов каталитических ($\alpha 1$, $\alpha 2$) и регуляторных ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$) субъединиц. В разных тканях и даже в разных субклеточных средах синтезируются разные наборы субъединиц, что дает возможность организму индивидуально настраивать реакцию на стресс. Например, в сердце у человека экспрессируются субъединицы $\alpha 2\beta 2\gamma 1$, в печени – $\alpha 1\beta 2\gamma 1$, а в скелетных мышцах доминируют субъединицы $\alpha 2$. Эстрогены также регулируют АМФК дифференцированно. В ЦНС эстрогены ингибируют ее активность, а в периферических тканях (в мышцах, печени, эндотелии) – активируют [29].

В ответ на активацию АМФК клетка начинает активнее захватывать глюкозу из кровотока и утилизировать ее, усиливает катаболические процессы и усиливает митохондриальный биогенез. В результате меняется баланс между энергией, которая расходуется, и энергией, которая запасается организмом. В условиях резких колебаний или дефицита эстрогенов активность периферической АМФК снижается. Судя по доступным данным, этот механизм лежит в основе метаболических нарушений и набора веса

в перименопаузе и особенно постменопаузе. Эту теорию подтверждает тот факт, что метформин, который действует как не прямой активатор АМФК, широко применяется для нормализации гликемии [30].

Практикующие врачи знают, что после 45 лет многие женщины отмечают значительную прибавку массы тела, несмотря на прежний режим питания и физической нагрузки. Судя по всему, эта прибавка во многом связана с депривацией влияния эстрогенов на периферические ткани, из-за которой меняется баланс используемой и запасаемой энергии. Следовательно, экстракт цимицифуги кистевидной (BNO 1055, Климадинон®) может обладать дополнительными положительными эффектами в плане раннего контроля метаболических изменений и прибавки массы тела в перименопаузе. Данное свойство, безусловно, очень привлекательно и требует дальнейшего детального изучения.

Ранний контроль сердечно-сосудистых рисков

Депривация эстрогенов нарушает функцию сосудов, и поэтому в перименопаузе и ранней постменопаузе выявляется резерв прочности сердечно-сосудистой системы. Дисфункция затрагивает в первую очередь эндотелий и сердце. Наличие приливов прямо коррелирует с субклиническими признаками дисфункции эндотелия: кальцификацией аорты, увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и повышением прокоагулянтных факторов. У женщин с приливами также выше уровень систолического артериального давления – независимого предиктора сердечно-сосудистых заболеваний [34, 35]. На популяционном уровне эта дисфункция хорошо заметна в крупных клинических исследованиях [16]. Например, во Фрамингемском исследовании 11 000 женщин находились под наблюдением в течение 10,3 лет. Оказалось, у женщин с ночной потливостью повышен риск ишемической болезни сердца, причем этот риск нельзя было объяснить только традиционными факторами [36].

В этих условиях активация АМФК может позволить ограничить негативные последствия депривации эстрогенов. Это особенно важно для здоровья сердца. Напомним, что сердце – один из главных потребителей энергии в теле человека. При этом собственные резервы сердца невелики, и, как только продукция АТФ прекращается, запасы энергии иссякают за несколько секунд. АМФК стимулирует утилизацию глюкозы и окисление свободных жирных кислот. Она также ингибирует синтез белка в миокарде, ограничивая выраженность гипертрофии [28]. АМФК поддерживает энергетическое обеспечение эндотелия,

эстрогены активируют ее через печеночную киназу LKB1 (liver kinase B1) [37]. Таким образом, активируя АМФК, эстрогены поддерживают здоровье сердца и сосудов. В условиях депривации эстрогенов этот регуляторный эффект значительно ослабляется.

Негормональные методы коррекции различаются по степени тропности к сосудам и сердцу. Например, изофлавоны сои обеспечивают лучший контроль артериального давления у женщин с гипертонией и улучшают поток-опосредованную дилатацию сосудов [38]. Активация периферической АМФК при применении экстракта цимицифуги кистевидной может позволить достичь схожих эффектов, силу которых предстоит оценить в клинических исследованиях. При этом экстракт цимицифуги кистевидной ввиду отсутствия эстрогенного эффекта изофлавонов, а также в силу стандартизации производства отличается высоким уровнем безопасности.

Ранний контроль деградации костной ткани

На фоне депривации эстрогенов у женщин повышается риск остеопении и остеопороза. В отличие от прибавки массы тела, этот процесс протекает незаметно. Среди женщин старше 50 лет остеопения выявляется у 43 %, а остеопороз – у 34 % [40]. МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы и способствует сохранению качества костей и межпозвоночных дисков в постменопаузе [2]. Но влияют ли негормональные методы коррекции вазомоторных симптомов на костную ткань?

Костное ремоделирование – это энергозатратный процесс, в значительной степени регулируемый АМФК. Показано, что при делеции гена, кодирующего β -субъединицу АМФК, нарушается формирование костной ткани при сохранной функции остеокластов, что ведет к уменьшению костной массы [41]. Применение метформина, непрямого активатора АМФК, усиливает экспрессию остеопротегерина (гликопротеин, подавляющий резорбцию кости) у крыс, подвергнутых хирургическому удалению яичников, что ведет к индукции остеобластов и ингибированию дифференциации остеокластов [42, 43]. Подробный разбор остеопротективных эффектов индукторов АМФК выходит за рамки данного обзора. Судя по доступным сведениям, экстракт цимицифуги воздействует на костно-мозговую жировую ткань, способствует снижению маркеров костной резорбции, в частности уровня С-концевого телопептида коллагена I типа, и защищает остеобласты от окислительного стресса [25]. Подчеркнем, что эти эффекты по своей природе ограничены и предназначены именно для ранних эффектов на костную ткань. Не следует

ожидать, что экстракт цимицифуги кистевидной может заживлению тяжелых переломов [44]. Описанные эффекты возможно обсуждать для профилактики деградации костной ткани, и поэтому они могут быть более заметны при ранней инициации терапии. Маркером, указывающим на ее целесообразность, здесь также выступают вазомоторные симптомы в перименопаузе.

Заключение

Устоявшиеся представления о происхождении вазомоторных и других симптомов в перименопаузе постепенно подвергаются пересмотру. Если раньше было принято считать, что они возникают в ответ на низкий системный уровень эстрогенов, то теперь становится ясно, что в ранней перименопаузе это реакция на резкие колебания уровня эстрогенов. В этот период указанные колебания происходят рекуррентно, по мере того как уровень эстрадиола резко повышается и понижается. В постменопаузе снижение эстрадиола приобретает хронический характер, вынуждая женщину постепенно адаптироваться к ней. Наконец, при хирургической менопаузе или на фоне применения антиэстрогенов депривация развивается остро, не давая времени адаптироваться.

Вазомоторные симптомы служат маркером того, что адаптация к колебаниям эстрогенов истощает резервы организма, и того, что женщина нуждается в поддержке. При этом своевременное, т. е. раннее, применение методов коррекции имеет дополнительные благотворные эффекты. При правильном выборе метода воздействия можно добиться компенсации вазомоторных симптомов, стабилизации массы тела, улучшения параметров углеводного и жирового обмена, кардиопротективного и других эффектов. Если же эти препараты при всей их безопасности оказываются недостаточно эффективными, врач может перевести женщину на МГТ. В этом случае пациентка воспримет назначение гормонов как логичный и последовательный шаг.

Экстракт ВНО 1055 (Климадинон®) – доступный и эффективный стандартизированный лекарственный препарат для облегчения умеренных симптомов менопаузы. Дополнительные положительные эффекты цимицифуги открывают широкие возможности для повышения качества жизни. Способность его компонентов активировать АМФК обеспечивает широкий спектр балансирующих и регулирующих эффектов, подобных эффектам эстрадиола. При этом в силу отсутствия эстрогенной активности как таковой Климадинон безопасен для матки и молочной железы.

Согласно инструкции, препарат следует принимать внутрь по 1 таблетке ежедневно 2 раза в сутки

в одно и то же время (утром и вечером). Препарат допустимо применять в течение 6 месяцев, затем прием может быть продолжен после консультации с врачом. Климадинон® может быть использован для контроля симптомов, которые еще не позволяют обосновать назначение МГТ или которые возникают в случае ее отмены. С учетом отсутствия собственного эстрогенного эффекта допустимо обсуждение совместного применения препарата Климадинон® и МГТ. Эффективность и безопасность такого подхода предстоит выяснить в клинических исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) // *Climacteric*. 2001; 4: 267–272.
2. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2022; 29: 767–794.
3. Kleinman N.L., Rohrbacker N.J., Bushmakina A.G., et al. Direct and Indirect Costs of Women Diagnosed with Menopause Symptoms // *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55: 465–470.
4. Kaunitz, A.M., Manson J.E. Management of Menopausal Symptoms // *Obstet. Gynecol.* 2015; 126: 859–876.
5. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2017; 24: 728–753.
6. Baber R.J., Panay N., Fenton, A. IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy // *Climacteric*. 2016; 19: 109–150.
7. Kroenke C.H., Caan B.J., Stefanick M.L., et al. Effects of a Dietary Intervention and Weight Change on Vasomotor Symptoms in the Women's Health Initiative // *Menopause*. 2012; 19: 980–988.
8. Samami E., Shahhosseini Z., Elyasi F. The Effects of Psychological Interventions on Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review // *Int J Reprod Biomed.* 2022; 20: 255–272.
9. Norton S., Chilcot J., Hunter M.S. Cognitive-Behavior Therapy for Menopausal Symptoms (hot Flashes and Night Sweats): Moderators and Mediators of Treatment Effects // *Menopause*. 2014; 21: 574–578.
10. Azizi M., Khani S., Kamali M., Elyasi F. The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake

- Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials // *Iran. J. Med. Sci.* 2022; 47: 173–193.
11. Sahni S., Lobo-Romero A., Smith T. Contemporary Non-Hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review // *touchREV Endocrinol.* 2021; 17: 133–137.
12. Andreeva E., Tkeshelashvili B. Women Dealing with Hot Flashes: The Role of β -Alanine // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24: 5148–5154.
13. Юренина С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(2): 86–94. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202002186>
14. Rossmannith W.G., Ruebberdt W. What Causes Hot Flashes? The Neuroendocrine Origin of Vasomotor Symptoms in the Menopause // *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25: 303–314.
15. Deecher D.C. Physiology of Thermoregulatory Dysfunction and Current Approaches to the Treatment of Vasomotor Symptoms // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2005; 14: 435–448.
16. Szmuiłowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E., et al. Vasomotor Symptoms and Cardiovascular Events in Postmenopausal Women // *Menopause*. 2011; 18: 603–610.
17. Deecher D.C., Dorries K. Understanding the Pathophysiology of Vasomotor Symptoms (hot Flashes and Night Sweats) That Occur in Perimenopause, Menopause, and Postmenopause Life Stages // *Arch. Womens. Ment. Health*. 2007; 10: 247–257.
18. Freedman R.R. Menopausal Hot Flashes: Mechanisms, Endocrinology, Treatment // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 142: 115–120.
19. Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E., et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes: Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA*. 2006; 295: 2057–2071.
20. Freedman R.R., Woodward S., Sabharwal S.C. α 2-Adrenergic Mechanism in Menopausal Hot Flashes // *Obstetrics & Gynecology*. 1990; 76: 573.
21. Wuttke W., Seidlová-Wuttke D. Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) Is a Non-Estrogenic Alternative to Hormone Replacement Therapy // *Clinical Phytoscience*. 2015; 1: 12.
22. Beer A.-M., Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemo-*

- sa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid. Based. Complement // Alternat. Med.* 2013; 2013: 860602.
23. Leach M.J., Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* Spp.) for Menopausal Symptoms // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; CD007244.
24. Балан В.Е., Бурчаков Д.И. Цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*): ботаника, фармакология и место в современной клинической практике // *Women's Clinic*. 2022; 1: 21–29.
25. Mohapatra S., Iqbal A., Ansari M.J., et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review // *Pharmaceuticals*. 2022; 15. doi: 10.3390/ph15030278
26. Blanco Martínez de Morentin P., González C.R., Saha A.K., et al. Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase as a Mediator of Whole Body Energy Balance // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011; 12: 127–140.
27. Martínez de Morentin P.B., González-García I., Martins L., et al. Estradiol Regulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis via Hypothalamic AMPK // *Cell Metab.* 2014; 20: 41–53.
28. Залевская А.Г., Патракеева Е.М. Метаболическая регуляция и цАМФ-зависимая протеинкиназа (АМФК): враг или союзник? // *Сахарный диабет*. 2008; 4: 12–17.
29. Drewe J., Boonen G., Culmsee C. Treat More than Heat-New Therapeutic Implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-Dependent Metabolic Effects // *Phytomedicine*. 2022; 100: 154060.
30. Meng S., Cao J., He Q., et al. Metformin Activates AMP-Activated Protein Kinase by Promoting Formation of the $\alpha\beta\gamma$ Heterotrimeric Complex // *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 3793–3802.
31. Moser C., Vickers S.P., Brammer R., et al. Antidiabetic Effects of the *Cimicifuga racemosa* Extract Ze 450 in Vitro and in Vivo in Ob/ob Mice // *Phytomedicine*. 2014; 21: 1382–1389.
32. Yuan J., Shi Q., Chen J., et al. Effects of 23-Epi-26-Deoxyactein on Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes and Diet-Induced Obesity in C57BL/6 Mice // *Phytomedicine*. 2020; 76: 153264.
33. Rachoń D., Vortherms T., Seidlová-Wuttke D., Wuttke W. Effects of Black Cohosh Extract on Body Weight Gain, Intra-Abdominal Fat Accumulation, Plasma Lipids and Glucose Tolerance in Ovariectomized Sprague-Dawley Rats // *Maturitas*. 2008; 60: 209–215.
34. Thurston R.C., El Khoudary S.R., Tepper P.G., et al. Appendix Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation // *Stroke*. 2016; 47: 12–17.

35. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W., et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects from 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women // *Hypertension*. 2011; 57: 397–405.
36. Gast G.-C.M., Pop V.J.M., Samsioe G.N., et al. Hormone Therapy and Coronary Heart Disease Risk by Vasomotor Menopausal Symptoms // *Maturitas*. 2011; 70: 373–378.
37. Yang S., Wang J. Estrogen Activates AMP-Activated Protein Kinase in Human Endothelial Cells via ER β /Ca(2+)/Calmodulin-Dependent Protein Kinase β Pathway // *Cell Biochem. Biophys*. 2015; 72: 701–707.
38. Pabich M., Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases // *Nutrients*. 2019; 11(7): 1660. doi: 10.3390/nu11071660
39. Gorach N.V. Effects of Cimicifuga Racemosa on the Hemodynamics Parameters and Quality of Life in Perimenopausal Women with Arterial Hypertension // *Wiad. Lek.* 2018; 71: 1010–1014.
40. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
41. Shah M., Kola B., Bataveljic A., et al. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Activation Regulates in Vitro Bone Formation and Bone Mass // *Bone*. 2010; 47: 309–319.
42. Jiating L., Buyun J., Yinchang Z. Role of Metformin on Osteoblast Differentiation in Type 2 Diabetes // *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 9203934.
43. Mai Q.-G., Zhang Z.-M., Xu S., et al. Metformin Stimulates Osteoprotegerin and Reduces RANKL Expression in Osteoblasts and Ovariectomized Rats // *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011; 112: 2902–2909.
44. Kolios L., Daub F., Schmisch, S., et al. Absence of Positive Effect of Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa) on Fracture Healing in Osteopenic Rodent Model // *Phytother. Res.* 2010; 24: 1796–1806.

Информация об авторах

Бурчаков Денис Игоревич, доцент кафедры эндокринологии, НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа». ORCID: 0000-0001-9081-9041.

Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2.

Сметник Антонина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0627-3902.

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

МЕНОПАУЗА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: В ПОИСКАХ ВЗАИМОСВЯЗИ И СПОСОБОВ КОРРЕКЦИИ

Лапина И.А.¹, Доброхотова Ю.Э.¹, Чирвон Т.Г.¹, Гомзикова В.М.¹, Таранов В.В.¹, Малахова А.А.¹, Сорокин Ю.А.², Затеева А.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

²АО «Группа компаний "Медси"», Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Лапина Ирина Александровна. Телефон: +7(910)468-76-79. E-mail: doclapina@mail.ru.

Резюме. Период менопаузального перехода у женщин связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, что является основной причиной смертности в 30–54 % случаев. Эндотелиальная дисфункция является главным субстратом и ранним признаком развития данной патологии. За последние 30 лет доля населения в возрасте старше 60 лет возросла с 11,6 до 15,0 %. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет, несколько различаясь у женщин разной расовой принадлежности, в Российской Федерации он колеблется от 49 лет до 51 года. В ряде исследований показана взаимосвязь между вазомоторными симптомами, приливами жара и эндотелиальной дисфункцией. Применение менопаузальной гормональной терапии может оказывать протективный эффект в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без симптомного атеросклероза при условии раннего назначения: в период до 10 лет после менопаузы и в возрасте до 60–65 лет. В данном обзоре подробно освещены имеющиеся в настоящее время данные о связи эндотелиальной дисфункции и менопаузы. Как возможное средство коррекции эндотелиальной дисфункции рассматривается применение сулодексида – препарата, который обладает широким спектром биологического действия на сосудистую систему, включая антитромботический, профибринолитический, противовоспалительный, эндотелиопротективный и вазорегуляторный эффекты, которые уменьшают в совокупности риск тромбообразования как в артериальных, так и в венозных сосудах.

Ключевые слова: менопауза, эндотелиальная дисфункция, тромбоз, менопаузальная гормональная терапия, сулодексид.

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Чирвон Т.Г., Гомзикова В.М., Таранов В.В., Малахова А.А., Сорокин Ю.А., Затеева А.А. Менопауза и дисфункция эндотелия: в поисках взаимосвязи и способов коррекции // *Women's Clinic*. 2022; 4: 15–22.

MENOPAUSE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: IN SEARCH OF INTERRELATION AND WAYS OF CORRECTION

Lapina I.A.¹, Dobrokhotova Yu.E.¹, Chirvon T.G.¹, Gomzikova V.M.¹, Taranov V.V.¹, Malakhova A.A.¹, Sorokin Yu.A.², Zateeva A.A.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

²Medsi Group of Companies, Clinical and diagnostic Center on Solyanka, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Lapina Irina A. E-mail: doclapina@mail.ru.

Summary. The period of menopausal transition in women is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, which is the main cause of mortality in 30–54 % of cases. Endothelial dysfunction is the main substrate and an early sign of the development of this pathology. Over the past 30 years, the proportion of the population over the age of 60 has increased from 11.6 to 15.0%. The average age of menopause worldwide is 48.8 years, slightly different in women of different races, in the Russian Federation it ranges from 49 to 51 years. A number of studies have shown the relationship between vasomotor symptoms, hot flashes and endothelial dysfunction. The use of menopausal hormone therapy can have a protective effect against cardiovascular diseases in women without symptomatic atherosclerosis, provided that it is prescribed early in the period up to 10 years after menopause and at the age of 60–65 years. This review details the currently available data on the relationship between endothelial dysfunction and menopause. As a possible means of correcting endothelial correction, the use of sulodexide is considered – a drug that has a wide range