

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОЭСТРОГЕНОВ

**О.В. КАРПОВИЧ, Р.Л. ГУМЕНЮК, И.М. ОРДИЯНЦ,
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, С.В. ОРЛОВА**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Кафедра клинической нутрициологии

Российского университета дружбы народов

Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин. Климактерический синдром встречается у 40-50% женщин. Одним из методов коррекции климактерических расстройств являются фитоэстрогены. Фитоэстрогены снижают выраженность климактерического синдрома, благоприятно влияют на липидный профиль и процессы костного ремоделирования. В нашем исследовании проведен анализ состояния здоровья 32 женщин в перименопаузе. Показана высокая распространенность экстрагенитальной патологии, климактерического синдрома и его отдельных симптомов.

Ключевые слова: климактерический синдром, альтернативные методы лечения, фитоэстрогены, изофлавоноиды, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин. В развитых странах с 1900 года средняя ожидаемая продолжительность жизни у женщин увеличилась с 50 до 81,7 года, а доля женщин старше 50 лет возросла в три раза по сравнению с XIX веком. Приблизительные расчеты показывают, что число женщин старше 50 лет в 1990 г. составило 467 млн. К 2030 г. ожидают увеличение этой цифры до 1200 млн. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным и составляет в среднем 49-50 лет.

В этот период жизни в организме человека происходят естественные процессы старения, независимо от его половой принадлежности. Климактерический период служит проявлением общего механизма старения, однако его физиологическое течение зачастую осложняется рядом симптомов, получивших название климактерический синдром (КС). В литературе приводятся довольно разноречивые данные о частоте возникновения у женщин проявлений КС. Ряд отечественных авторов указывает, что КС встречается у 40-50% женщин [1,2], а в зарубежной литературе эта цифра колеблется от 60 до 90%. Противоречия относительно частоты КС связаны, в первую очередь, с неоднородностью обследуемых контингентов и зависят от географического расположения, этнической принадлежности, наследственного фактора, социально-бытовых условий, состояния иммунной системы, профессиональных вредностей, вредных привычек и экстрагенитальных заболеваний обследуемых групп.

Признанным методом коррекции климактерических расстройств является заместительная гормональная терапия. Являясь этиологическим лечением, ЗГТ, бесспорно, была и остается точным ответом на возникающие в связи с приходом климакса проблемы. Однако возможные осложнения, противопоказания, а зачастую и просто страх женщины перед словом «гормоны» заставляют исследователей искать новые пути решения данной проблемы. В этой связи большой интерес представляют так называемые «альтернативные» методы лечения, в частности, применение фитоэстрогенов (ФЭ).

Классическим примером влияния ФЭ на млекопитающих стала «клеверная болезнь» [3]. В 1946 году, в Австралии у овец, выпас которых производился на полях, богатых красным клевером, было описано состояние, названное «клеверной болезнью» и характеризовавшееся нарушением функции яичников с резким снижением плодовитости, вплоть до бесплодия. «Клеверную болезнь» связали с преобладанием в пище животных красного клевера, богатого ФЭ. Ряд авторов [4,5] объясняют это явление с эволюционных позиций. Являясь основным источником пищи для травоядных животных, растения выработали своеобразный механизм защиты от полного уничтожения путем синтеза ве-

ществ с эстрогенными свойствами, снижая плодовитость и регулируя, таким образом, численность травоядных животных.

Следующим этапом в изучении ФЭ стали исследования, посвященные течению климактерического периода у азиатских женщин. Классические исследования Lock японских женщин в перименопаузальный период [6] выявили очень низкую распространенность приливов - 5%. Сравнительный анализ симптомов КС у американских, канадских и японских женщин показал, что наиболее низкая распространенность приливов и депрессии, а также употребления лекарственных средств была у японских женщин [7]. Более того, Lock обнаружила, что у японских женщин не было ни одного термина для обозначения приливов. Такое течение климактерического периода у азиатских женщин объясняется, прежде всего, особенностями питания, где растительная пища (прежде всего продукты из сои) является традиционно преобладающей.

В настоящее время все ФЭ разделяют на 3 группы:

1. Изофлавоноиды (формонектин, генистеин, дейдзенин, биоканин-А). Источниками изофлавоноидов служат соя и ее продукты, семена подсолнечника, финики, красный клевер, капуста.

2. Лигнаны (энтролактон, энтродиол) – находятся преимущественно в зернах пшеницы, ржи и риса, семенах льна, орехах.

3. Куместаны (кумэстрол) - источником служит красный клевер.

ФЭ не являются стероидами, однако способны проявлять свойства эстрогенов. Это свойство обусловлено структурой ФЭ, которая очень близка к таковой обычных эстрогенов. Такая структура позволяет ФЭ связываться с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), причем сродство к ЭР-β гораздо больше, чем к ЭР-α [8]. В связи с тем, что в различных тканях имеются разные типы ЭР, ФЭ способны проявлять либо эстрогенные, либо анти-эстрогенные свойства. Это позволило отнести ФЭ к селективным модуляторам эстрогенных рецепторов (SERM).

По сравнению с эстрадиолом ФЭ связываются с ЭР с гораздо меньшей аффинностью [10]. Тем не менее, в количествах, обнаруживаемых в диете, ФЭ могут оказывать биологические эффекты. Эпидемиологические исследования показывают, что значительное содержание ФЭ в диете (особенно в соевых продуктах) снижает частоту рака молочной железы и матки, а также уменьшает выраженность климактерических расстройств.

Широко обсуждается вопрос о возможных влияниях ФЭ на костную ткань и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доклинические и клинические исследования показали, что ФЭ могут улучшать липидный профиль плазмы, а также подавлять окисление липопротеинов низкой плотности. Также ФЭ оказывают благоприятное влияние на процессы костного ремоделирования, заключающееся в снижении костной резорбции [9].

Несмотря на очевидные положительные эффекты фитоэстрогенов, накопленные данные не систематизированы и разобщены. Нами проведено комплексное обследование женщин в менопаузе с КС для последующей терапии ФЭ и оценки ее эффективности.

Целью нашего исследования явилась оценка состояния здоровья женщин с климактерическим синдромом в перименопаузальном периоде и определение возможности его коррекции с помощью ФЭ.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 32 женщины в менопаузе.

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-функциональное исследование, включавшее изучение анамнеза, наследственности по материнской линии, преморбидного фона, менструальной и генеративной функций, выяснение сопутствующих заболеваний, течения периода менопаузы, анализа ранее проведенной терапии; общий и гинекологический осмотр, пальпацию молочных желез, определение роста-весовых показателей; оценку состояния свертывающей системы крови и биохимическое исследование крови; цитологическое исследование эпителия шейки матки; УЗИ органов малого

таза, ультразвуковую денситометрию, маммографию. Для оценки тяжести климактерического синдрома использовался менопаузальный индекс (индекс Куппермана) в модификации Е.В. Уваровой (1983).

Результаты и обсуждение.

Возраст пациенток составил от 44 до 57 лет (средний $49,5 \pm 0,6$ года). Средняя продолжительность климактерических расстройств у данного контингента женщин составила $1,1 \pm 0,2$ года (от 1 месяца до 3 лет).

Социально-биологическая характеристика обследованных пациенток показала: 17 женщин состояло в браке (53%), свои материально-бытовые условия оценили как хорошие 13 (40,6%), удовлетворительные - 11 (34,4%) неудовлетворительные - 7 (22%). По социальному положению пациентки расположились следующим образом: рабочие - 19 (59%), служащие - 13 (41%). При этом профессиональные вредности отмечены у 13 женщин (40%). В исследуемом контингенте женщин процент курящих составил 25% (8 человек), из них более 10 сигарет в день выкуривает 6 человек.

При изучении семейного анамнеза выраженные проявления климактерического синдрома у матери отмечали 22% женщин.

Структура и частота экстрагенитальной патологии у женщин с КС распределилась следующим образом: болезни опорно-двигательного аппарата - 24 (75%), при чем в 19 случаях - остеохондроз позвоночника, варикозное расширение вен нижних конечностей - 19 (59%), гипертоническая болезнь - 10 (31,2%), заболевания дыхательных путей (бронхит, пневмония) - 15 (46%), гастрит - 15 (46,8%).

Избыточная масса тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) выявлена у 13 (42%), ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) - у 12 (39%), тяжелое ожирение ($\text{ИМТ} > 40,3 \text{ кг/м}^2$) не выявлено ни в одном случае. Только 6 пациенток (19%) имели нормальную массу тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$). При этом малоподвижный образ жизни отмечали 13 пациенток (40,6%). 69% женщин отметили увеличение массы тела с момента появления климактерических расстройств, прибавка веса составила в среднем $5,3 \pm 0,8 \text{ кг}$ (от 1 до 20 кг).

При изучении семейного анамнеза у матерей обследованных женщин частота артериальной гипертензии составляла 54%, сахарного диабета II типа - 10,3%, избыточной массой страдало 23% матерей.

Тяжесть КС оценивалась с помощью индекса Куппермана. КС легкой степени тяжести выявлен у 17 обследованных женщин (53%), средней тяжести - у 13 (41%) и тяжелой степени выявлен у 2 (6%).

Нейровегетативные расстройства протекали преимущественно в легкой форме у 17 человек (53%), средней и тяжелой форме - у 13 и 2 человек соответственно (41% и 6%). При этом наиболее частыми симптомами были артериальная гипертензия (69%), головные боли (81,3%), парестезии, судороги конечностей (84,4%), потливость (75%). Нарушение сна отмечено в 84,4% случаев, причем наиболее часто в виде прерывистого сна (56%). Такой важный симптом КС, как приливы, встречался в 87,5%, а их количество более 20 в сутки отметило 15% женщин.

Метаболические нарушения у обследованных женщин имели слабую выраженность в 72% случаев (23 человека), а основным симптомом были боли в мышцах и суставах (87,5%).

Психоэмоциональные расстройства у обследованных женщин имели более выраженный характер, чем нейровегетативные и метаболические, и протекали преимущественно в умеренной форме (59%). Наиболее частыми жалобами были утомляемость (84%) снижение памяти (81%), а также изменение настроения (его лабильность и депрессии) (69%).

Урогенитальные расстройства у женщин с КС в перименопаузе включали комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов в эстрогензависимых органах. Атрофический вагинит характеризовался сухостью и зудом во влагалище у 8 из 32 обследованных женщин (28%). Дизурическими расстройствами в виде частого мочеис-

пускания страдали 20 (62,5%) женщин, никтурии – 21 (65,6%), у 24 (75%) пациенток была отмечена стрессовая инконтиненция мочи.

Следует заметить, что терапия климактерических расстройств ранее проводилась лишь у 13 пациенток (40%), причем в 11 случаях – фито- и гомеопатическими средствами (34%), а в 2 – заместительной гормональной терапией (6%). Фитотерапия была эффективна в 9 случаях из 11, заместительная гормональная терапия – в обоих случаях.

В группе обследованных женщин была проведена оценка состояния эстрогензависимых органов. Средняя величина м-эхо составила $5,8 \pm 0,8$ мм, атрофические изменения в эндометрии не выявлены ни в одном случае. Комплексное обследование молочных желез установило наличие фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) у 71 % обследованных, из них у 13.% женщин в анамнезе было оперативное вмешательство на молочной железе; у 29 % женщин – возрастные инволютивные процессы. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) оценивалась при помощи ультразвуковой денситометрии пяточной кости. Обращает на себя внимание малое число женщин с нормальными показателями МПКТ. Согласно полученным данным, МПКТ пяточной кости у женщин в 39 % соответствовала норме, в 61 % – остеопении, случаев остеопороза выявлено не было.

Таким образом, клинический анализ состояния здоровья женщин в перименопаузе показал высокую распространенность экстрагенитальной патологии и выраженность климактерического синдрома у данного континента. Выявленные особенности организма женщины и состояние эстроген-зависимых органов стали основанием для назначения фитоэстрогенов. Пациенткам назначен препарат «Альтера Плюс» фирмы Альтера-Холдинг в дозировке 1 капсула в сутки (1 капсула содержит экстракт дудника китайского – 100 мг; экстракт корня клопогона кистевидного – 100мг; корень диоскореи японской – 100 мг, соевые изофлавоноиды – 15 мг). Длительность терапии – 6 месяцев. После получения результатов исследования данные будут опубликованы.

Литература

1. Менопаузальный синдром /Под. ред. В.И. Кулакова и Е.М. Вихляевой. - М.: Novo Nordisk, 1996. - 65 с.
2. Крымская М.И. Климактерический период. - М.: Медицина, 1989. - 267 с.
3. Price K.R., Fenwick G.R. Naturally occurring oestrogens in food – a review // Food Addit Contam 1985. – 2. – P.73-106.
4. Hughes C.L. Phytochemical mimicry of reproductive hormones and modulation of herbivore fertility by phytoestrogens // Environ Healp Persp. – 1988. – 78. – P. 171-175.
5. Jiamazaki Y. Effect of ipriflavone on the response of the uterus and thyroid to estrogen. //Lancet. – 1993. 342. – P. 1209-1210.
6. Lock M. Menopause: Lessons from anthropology (review) // Psychosom. Med. – 1998. – V. 60. - No.4. – P.410-419.
7. Avis N.E., Kaufert P.A., Lock M. et al. The evolution of menopausal symptoms // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – V. 7. - No. 1. – P. 17-32.
8. Barkhem T., Carlsson B., Nilsson Y. et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonist/antagonist // Mol. Pharmacol. – 1998. – V. 54. - No. 1. – P. 105-112.
9. Atkinson C., Compston J.E., Day N.E. et al. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. //Am J Clin Nutr. - 2004 Feb. – V.79. – No.2. – P.326-33.
10. Adlercreutz C.H., Goldin B.R., Gorbach S.L. et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk (review) // J. Nutr. – 1995. – V.125. – Suppl. 3. – P. 757S-770S.

PROSPECTS OF APPLICATION PHYTOESTROGENS

**O.V. KARPOVICH, R.L. GUMENYUK, I.M. ORDIYANTS,
V.E. RADZINSKY, S.V. ORLOVA**

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Department of Clinical Nutriciology
Peoples' Friendship University of Russia
8, Miklukho-Maklaya st., Medical faculty, 117198 Moscow, Russia

Now all over the world is marked the steady tendency to increase in average life expectancy of women. The climacteric syndrome meets at 40-50 % of women. One of methods of climacteric's correction frustration are phytoestrogens. Phytoestrogens reduce expressiveness of a climacteric syndrome, favorably influence on lipidic a structure and processes bone remodel. In our research the analysis of a state of 32 womens' health in premenopause is carried out. High prevalence extragenital is shown a pathology, a climacteric syndrome and his separate symptoms.

Key words: the climacteric syndrome, alternative methods of treatment, phytoestrogens, isoflavone, selective modulators estrogens receptors.