

Альтернативная терапия климактерического синдрома. Инновация для поддержки здоровья женщины в периоде менопаузы

Большинство женщин с наступлением менопаузы страдают выраженным климактерическим синдромом. Одним из эффективных средств его лечения – золотым стандартом считается менопаузальная гормонотерапия. Однако в клинической практике нередки ситуации, когда такая терапия не может быть назначена по ряду причин (наличие противопоказаний, отмена терапии на время хирургических вмешательств и др.). В таких случаях используется альтернативная (негормональная) терапия. На симпозиуме эксперты обсудили оптимальные альтернативные методы лечения климактерических симптомов и профилактики риска развития болезней старения. Особый акцент был сделан на новом продукте – биологически активной добавке к пище Феминатабс®. Ресвератрол, входящий в ее состав, способен купировать менопаузальные расстройства, улучшать качество жизни и благотворно воздействовать на геронпротективные свойства организма.

Показания и противопоказания к менопаузальной гормонотерапии

Как отметила Вера Ефимовна БАЛАН, д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», президент Российской ассоциации по менопаузе, менопаузальная гормонотерапия (МГТ) климактерических нарушений – единственное вмешательство, продемонстрировавшее в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности¹. В этих целях МГТ следует назначать женщинам в возрасте до 60 лет и не позднее десяти лет от момента наступления менопаузы. Установлено, что даже самая «тромбо- и онкогенная» МГТ приводит к статистически значимому снижению общей смертности. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рекомендует назначать МГТ при вазомоторных симптомах, генитоуринарном менопаузальном синдроме, гипогонадизме, преждевременном истощении яичников и хирургической менопаузе, а также в целях профилактики потери костной массы и переломов. В клинических рекомендациях Российской ассоциации по менопаузе 2015 г. среди показаний к назначению МГТ помимо вазомоторных симптомов с изменением настроения, нарушением сна, урогенитальной атрофией, сексуальной дисфункцией, профилактики и лечения остеопороза предусмотрено низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгию, мышечную боль, снижение памяти. Безусловно, в перечень показаний также входят преждевременная и ранняя менопауза и овариэктомия. Риски МГТ становятся минимальными не только при ее своевременном назначении, но и при учете абсолютных и относительных противопоказаний, адекватном обследовании пациенток и правильной трактовке данных. Абсолютными противопоказаниями к назначению МГТ являются:

✓ острая тромбоэмболия;
✓ аллергия к ингредиентам МГТ;
✓ кожная порфирия.

Отдельно выделяют противопоказания к некоторым половым гормонам. Например, для эстрогенов это РМЖ (эстроген-рецепторно-положительный), рак эндометрия в анамнезе, тяжелая дисфункция печени, для гестагенов – менингиома. Относительные противопоказания связаны с наличием миомы матки, эндометриоза, мигрени, венозного тромбоза и эмболии в анамнезе, семейной гипертриглицеридемии, желчнокаменной болезни, эпилепсии и рака яичников в анамнезе. Оценивая состояние здоровья женщины перед назначением МГТ (проект клинических рекомендаций 2021 г.), необходимо учитывать ее возраст, стадию репродуктивного старения по STRAW+ 10, длительность постменопаузы, наличие ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²), инсулинорезистентности и сахарного диабета, хронических заболеваний печени, мигрени, дислипидемии. Кроме того, следует обращать внимание на такие факторы, как курение, неконтролируемая гипертензия, миома матки и эндометриоз в анамнезе, отягощенный личный или семейный

¹ The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

анамнез по венозным тромбозам, отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, гестационный диабет), повышенный риск РМЖ, коллагеноз и эпилепсия. Эти рекомендации имеют самый высокий уровень убедительности (А) и достоверности доказательств (1). В целях выявления абсолютных и относительных противопоказаний для назначения МГТ проводится обследование, включающее расчет ИМТ, измерение артериального давления, клинический анализ крови и общий анализ мочи, гинекологическое и онкоцитологическое исследование (ПАП-тест).

Профессор В.Е. Балан уточнила, что при толщине эндометрия до 4 мм у женщин в пери- и постменопаузе МГТ не противопоказана. Если толщина эндометрия в фазе менопаузального перехода превышает 5 мм, назначаются прогестагены в течение 12–14 дней и проводится контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза на 5–7-й день менструальноподобного кровотечения. При толщине эндометрия более 5 мм в постменопаузе рекомендовано выполнение гистероскопии с биопсией эндометрия.

Женщинам в возрасте 40–75 лет один раз в два года проводится скрининг молочных желез (маммография в двух проекциях с двойным прочтением рентгенограмм) и УЗИ в качестве дополнительного метода исследования.

Для уточнения потенциального риска атеросклероза выполняются липидограмма и исследование уровня глюкозы и тиреотропного гормона в крови².

Сегодня необходимость коррекции климактерических расстройств

не вызывает сомнений, поэтому при наличии противопоказаний к назначению МГТ можно рассмотреть вопрос об использовании альтернативной, негормональной терапии. При климактерических нарушениях это терапевтические методы, которые обладают сходными с гормонотерапией механизмами действия, но не вызывают отрицательных побочных эффектов, пролиферативной активности в миоме и эндометрии, молочной железе, не повышают тромбогенный потенциал крови. В качестве альтернативы гормонотерапии предлагаются только те лекарственные средства, эффективность которых доказана в плацебоконтролируемых исследованиях.

Показаниями к применению альтернативной терапии являются:

- ✓ абсолютные противопоказания к гормонотерапии;
- ✓ сочетание относительных противопоказаний;
- ✓ отказ пациентки от гормонотерапии;
- ✓ климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- ✓ предстоящее оперативное лечение, требующее отмены МГТ;
- ✓ период обследования перед назначением МГТ;
- ✓ add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия) на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона;
- ✓ онкологические заболевания половых органов в анамнезе;
- ✓ риск развития РМЖ и перенесенный РМЖ.

Альтернативная терапия наиболее эффективна в период перехода к менопаузе.

Арсенал препаратов, используемых в качестве альтернативной терапии климактерических расстройств, представлен селективными эстроген-рецепторными модуляторами (ралоксифен, тамоксифен), нейропептидными блокаторами вазомоторных триггеров (полипептиды триггеров шишковидной железы), ингибиторами обратного захвата серотонина, фитопрепаратами, ресвератролом, бисфосфонатами, плацентарными препаратами и тканевой инженерией.

Установлено, что только влияние на два типа рецепторов эстрогена (РЭ) позволяет получить полный спектр эффектов эстрогеноподобного влияния. РЭ-альфа/бета содержатся во многих тканях и органах, в частности РЭ-альфа – в гипофизе, печени, почках, РЭ-бета – в коре головного мозга, вентрикулярных ядрах гипоталамуса, легких, кишечнике, мочевом пузыре, жировой ткани и т.д. Именно транс-ресвератрол способен оказывать влияние и на РЭ-альфа, и на РЭ-бета.

Резюмируя сказанное, профессор В.Е. Балан констатировала, что МГТ можно считать золотым стандартом выполнения дефицита эстрогенов в пери- и постменопаузе. Наличие объективных и субъективных факторов дает основание для применения альтернативной терапии. В качестве эффективных альтернативных методов используются ресвератрол (преимущественно его активная транс-форма) и традиционные фитоэстрогены. Среди них только транс-ресвератрол характеризуется широким спектром влияния на РЭ-альфа/бета и демонстрирует высокую биодоступность.

Ресвератрол – молекула молодости и фитоэстроген с уникальным действием

По словам Антонины Александровны СМЕТНИК, к.м.н., заведующей отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский иссле-

довательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», ресвератрол (3,4,5-тригидроксистильбен) – это фитоалексин, относящийся к классу

полифенольных соединений³. Ресвератрол продуцируется более 70 видами растений в ответ на стрессовые воздействия, такие как механическое повреждение, микробная инфекция и ультрафиолетовое излучение. Источниками ресвератрола в пище служат кожура винограда, черника,

² Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».

³ Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 6. P. 493–506.

малина, шелковица и арахис. Фитоалексин в свою очередь является стероидным метаболитом, фитоэстрогеном, вырабатываемым растениями для защиты от поедания животными, что делает растения менее вкусными и трудноусвояемыми.

Существуют две формы ресвератрола – цис- и транс-. Именно транс-форма характеризуется наибольшей биологической активностью и химической стабильностью. Как уже отмечалось, транс-ресвератрол относится к фитоэстрогенам и отличается способностью связываться как с РЭ-альфа, так и с РЭ-бета.

Ресвератрол обладает мультитаргетным эффектом и оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Благоприятное влияние ресвератрола отмечается при сахарном диабете 2-го типа, ожирении, нейродегенеративных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Ресвератрол способен имитировать ограничение калорий, увеличивать расход энергии за счет биогенеза митохондрий, уменьшать накопление жира в печени и активировать сиртуины, что позволяет активно применять его при метаболическом синдроме.

Ресвератрол борется с окислительным стрессом, подавляя повреждение бета-клеток поджелудочной железы, оказывает ингибирующее воздействие на адипокины, приводя к снижению воспаления и резистентности к инсулину. Он не только подавляет эффекты ожирения, но и усиливает метаболизм жировой ткани за счет увеличения активности липогенных ферментов, влияет на микробиоту кишечника и чувство насыщения. Ресвератрол регулирует энергетический обмен

в мышцах за счет увеличения биогенеза митохондрий, что, безусловно, улучшает тканевый метаболизм.

В РКИ использование ресвератрола у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 90 дней приводило к снижению веса, ИМТ, жировой массы, окружности талии и индекса инсулинорезистентности. Кроме того, применение ресвератрола у пациентов с диабетом положительно отражалось на когнитивной функции⁴. Ресвератрол давно известен своей способностью снижать уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивать содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладающих защитными антиатерогенными свойствами. Кроме того, за счет противовоспалительного действия ресвератрол предотвращает повреждение кардиомиоцитов, связанное с воспалением.

В исследовании с участием 75 пациентов с сердечной недостаточностью лечение назначалось в форме экстракта винограда вместе с ресвератролом 8 мг⁵. На фоне терапии увеличивалась выработка противовоспалительного адипонектина и изменялись факторы транскрипции генов, влияющие на воспаление. Ресвератрол также проявлял положительные свойства у пациентов, перенесших инфаркт⁶. При использовании ресвератрола отмечались улучшение диастолической функции левого желудочка, эндотелиальной функции, снижение уровня ЛПНП, предотвращение неблагоприятных гемореологических изменений и уменьшение диастолического давления.

Ресвератрол продемонстрировал способность увеличивать фибринолиз за счет снижения ингибитора

активатора плазминогена 1-го типа. Следовательно, противовоспалительный эффект и воздействие на фибринолиз доказывают его терапевтический потенциал у лиц с высоким риском ССЗ.

Результаты испанского исследования с участием 1000 пациентов с исходно высоким сердечно-сосудистым риском, которые придерживались средиземноморской диеты, показали, что концентрация общих метаболитов ресвератрола в моче напрямую связана с повышением уровня ЛПВП, улучшением в отношении триглицеридов плазмы, частоты сердечных сокращений и уровня глюкозы натощак⁷.

Ресвератрол позитивно влияет на агрегацию тромбоцитов, воспаление, окислительный стресс, уровни липидов, ангиогенез, аутофагию, артериальное давление и энергетический метаболизм. Следовательно, он является потенциально мощным средством для воздействия на ССЗ и снижения риска их развития.

Как известно, одной из причин смертности и инвалидности у людей старшего возраста являются неврологические расстройства – инсульт, эпилепсия, слабоумие, болезнь Альцгеймера и др. В связи с этим особый интерес представляют данные исследований влияния ресвератрола на различные неврологические расстройства. Показано, что ресвератрол регулирует процессы апоптоза, модулируя белки Вах и Bcl-2, вызывает высвобождение нейротрофических факторов, тем самым способствуя выживанию нейронов и олигодендроцитов. Помимо повышения выживаемости клеток ресвератрол регулирует окислительный стресс и воспаление, которые вносят вклад в патогенез заболевания.

⁴ Wong R.H.X., Raederstorff D., Howe P.R.C. Acute resveratrol consumption improves neurovascular coupling capacity in adults with type 2 diabetes mellitus // *Nutrients*. 2016. Vol. 8. № 7. P. 425.

⁵ Tomé-Carneiro J., González M., Larrosa M. et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013. Vol. 27. № 1. P. 37–48.

⁶ Biesinger S., Michaels H.A., Quadros A.S. et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 70. № 1. P. 10–16.

⁷ Zamora-Ros R., Urpi-Sarda M., Lamuela-Raventós R.M. et al. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients // *Pharmacol. Res.* 2012. Vol. 65. № 6. P. 615–620.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Установлено, что ресвератрол воздействует на различные аспекты болезни Альцгеймера. Он снижает окислительный стресс за счет ингибирования уровня активных форм кислорода (АФК), увеличения глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и снижения уровня глутатиона, что приводит к торможению процессов перекисного окисления липидов⁸. Ресвератрол ингибирует агрегацию, отложение бета-амилоида, вызывая его деградацию и удаление, что предотвращает ингибируемый бета-амилоидом апоптоз клеток и устраняет первопричину заболевания.

Ресвератрол снижает риск развития деменции у женщин в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 80 здоровых женщин в постменопаузе употребление ресвератрола (75 мг два раза в день) с пищей влияло на функцию мозга. После 14 недель приема добавок сообщалось об улучшении настроения и когнитивных способностей у женщин в постменопаузе из группы высокого риска из-за улучшения цереброваскулярной перфузии⁹.

Ученые изучали влияние ресвератрола на память в процессе старения. В ходе исследования 23 пациента с избыточным весом в возрасте 50–70 лет принимали ресвератрол 200 мг/сут в течение 26 недель. На фоне лечения зафиксировано значительное улучшение функциональной активности гиппокампа (основной области, связанной с функцией памяти). Помимо этого снизились уровень гликированного гемоглобина и масса тела, улучшился метаболизм глюкозы. Иссле-

дователи пришли к заключению, что ресвератрол играет важную роль в поддержании здоровья мозга во время старения¹⁰.

С момента открытия ресвератрола было проведено множество исследований широкого спектра его фармакологических свойств. Исходя из результатов исследований можно утверждать, что ресвератрол обладает большим потенциалом в лечении ряда неврологических заболеваний, а также демонстрирует перспективные возможности в управлении проявлениями, связанными с менопаузой и старением.

Немаловажной считается способность ресвератрола предотвращать возрастные изменения кожи. Благодаря антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового излучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению, оказывает ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом.

Ресвератрол обладает противовозрастным эффектом. Он ингибирует ядерный фактор каппа-бета (NF- κ B) и положительно влияет на процессы деления, репарации и аутофагии митохондрий в кардиомиоцитах. Как следствие – замедление индуцированного повреждением ДНК старения, восстановление процессов деления митохондрий и аутофагии при их повреждении.

Можно предположить, что потенциальное положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни – результат суммирования его эффектов на разные аспекты здоровья человека.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что перевод многообещающих результатов фундаментальных научных исследований в плоскость клинических исследований крайне затруднен из-за фармакокинетики ресвератрола, обусловленной его быстрым метаболизмом и низкой биодоступностью¹¹. Были определены различные методы повышения биодоступности ресвератрола. Так, проблема его быстрого метаболизма и низкой биодоступности может быть решена за счет создания наноставов (например, спрей наноэмульсии, таблетированная наноэмульсия).

Сублингвальный путь приема ресвератрола имеет определенные преимущества, поскольку позволяет обойти печеночный цикл, избежать эффекта первого прохождения через печень¹². Благодаря сильно васкуляризированной слизистой оболочке сублингвальный путь обеспечивает более высокое и быстрое всасывание активных ингредиентов. В результате повышаются биодоступность и скорость действия.

Применение ресвератрола с витамином Е и витамином D эффективно при ряде симптомов менопаузы. Транс-ресвератрол, снижая вазомоторные симптомы и оказывая антиоксидантный и противовозрастной эффекты, повышает чувствительность к витамину D. Собственно витамин D считается важным компонентом в профилактике остеопороза, поддержке иммунной сис-

⁸ Liu G.-S., Zhang Z.-S., Yang B. et al. Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence-accelerated mice // *Life Sci.* 2012. Vol. 91. № 17–18. P. 872–877.

⁹ Wong R.H.X., Evans H.M., Howe P.R.C. et al. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women // *Menopause.* 2017. Vol. 24. № 8. P. 916–922.

¹⁰ Witte A.V., Kerti L., Margulies D.S., Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. № 23. P. 7862–7870.

¹¹ Pannu N., Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 2237–2251.

¹² Fratter A., Semenzato A. New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2011. Vol. 33. № 5. P. 443–449.

темы и общего здоровья. Витамин E, демонстрируя антиоксидантный эффект и влияние на зону терморегуляции в гипоталамусе, усиливает антиоксидантный эффект ресвератрола. Немаловажно, что ресвератрол оказывает эстрогеноподобное действие на кости, увеличивая экспрессию генов остеопротегерина – защитного белка, который блокирует RANKL (рецептор активатор ядерного транскрипционного фактора NF-kB), чтобы противодействовать дифференцировке остеокластов на стадии предшественника и зрелых форм. Как фитоэстроген, ресвератрол регулирует рецепторы витамина D в остеобластоподоб-

ных клетках и влияет на формирование костной ткани¹³. Комбинация витамина D с ресвератролом повышает внутриклеточную концентрацию последнего, активацию РЭ-бета и экспрессию рецептора витамина D, что приводит к увеличению биодоступности ресвератрола и витамина D. В результате повышается их способность быстро проникать сквозь клеточную мембрану и достигать тканей-мишеней¹⁴. В данном аспекте интерес представляет Феминатабс® – сублингвальные таблетки, содержащие 10 мг ресвератрола, 400 МЕ витамина D и 12 мг витамина E. Феминатабс® может использоваться в качестве дополни-

тельного источника ресвератрола, витаминов D и E в следующих клинических ситуациях:

- при наличии абсолютных противопоказаний к МГТ;
- в случае нежелания пациентки принимать МГТ;
- при невозможности обратиться к гинекологу в настоящий момент;
- при временной отмене МГТ, например на период хирургического вмешательства;
- на этапе обследования перед назначением МГТ;
- в перименопаузе – при аменорее менее шести месяцев и наличии симптомов климактерического синдрома.

Фармакология ресвератрола, или Нанотехнологии в современной терапии климактерических нарушений

Профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Елена Николаевна КАРЕВА рассмотрела особенности ресвератрола с позиции фармакологии. Как известно, ресвератрол – молекула растительного происхождения, один из основных фитоэстрогенов. С одной стороны, ресвератрол – мощный антиоксидантный фитоалексин, с другой – он хорошо связывается не только с РЭ-альфа/бета, но и с мембранными рецепторами¹⁵. Ресвератрол оказывает модулирующее действие на такие сигнальные молекулы, как цитокины, каспазы, NF-kB, Notch, ПК-А, молекулы адгезии (ICAM, VCAM), фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, сиртуин 1-го типа и др. Значение имеет активация сиртуинов – белков, контроли-

рующих восстановление нормальной структуры ДНК и осуществляющих эпигенетический контроль функционирования собственной клетки.

Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты ресвератрола прежде всего обусловлены снижением экспрессии NF-kB через активацию сиртуинов, увеличением синтеза детоксикационных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, удерживающих концентрацию активных форм кислорода в пороговых значениях. В результате торможения экспрессии NF-kB уменьшаются количество воспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа), уровень MDA как показателя перекисного окисления липидов и т.д.

Противовоспалительные свойства ресвератрола обусловлены антиоксидантной активностью и способностью ингибировать ферменты, участвующие в производстве эйкозаноидов. Как известно, в целом влияние на воспаление – один из механизмов воздействия ресвератро-

ла на иммунный ответ. Ресвератрол может уменьшать экспрессию Толл-подобных рецепторов и провоспалительных генов, снижая гиперактивность иммунной системы.

Сегодня активно обсуждается влияние ресвератрола на тромбоцитарное звено. В исследовании R. Giordo и соавт.¹⁶ показано, что ресвератрол может снижать агрегацию и выработку АФК тромбоцитами, повышать продукцию синтеза оксида азота тромбоцитами и их апоптоз. Между тем надо понимать, что ресвератрол проникает фактически во все клетки организма, положительно влияя на их жизнеобеспечение.

Эффекты ресвератрола зависят от дозы. Например, в наномолярных концентрациях (10^{-9} моль) проявляется его антиоксидантная активность, в микромолярном диапазоне (10^{-6} моль) ресвератрол демонстрирует эффекты селективного модулятора РЭ, цито-, кардио-, нейропротектора и др. Нейропротекторная функция ресвератрола прежде всего заключается в клиренсе амилоидов. Кроме того, его нейропротекторные свойства связаны с активацией через NF-kB сиртуинов с последующим влиянием на P53, циклооксигеназу 2-го типа.

¹³ Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2.8) // *Endocrinology*. 1992. Vol. 130. № 5. P. 2597–2601.

¹⁴ Uberti F, Morsanuto V, Aprile S. et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue // *J. Ovarian. Res.* 2017. Vol. 10. № 1. P. 61.

¹⁵ Bhat K.P.L., Kosmeder J.W., Pezzuto J.M. Biological effects of resveratrol // *Antioxid. Redox. Signal.* 2001. Vol. 3. № 6. P. 1041–1064.

¹⁶ Giordo R., Zinellu A., Eid A.H. et al. Therapeutic potential of resveratrol in COVID-19-associated hemostatic disorders // *Molecules*. 2021.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях, ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Стимулируя сиртуины, ресвератрол опосредованно влияет на белки семейства FOXO (forkhead box O) – транскрипционные факторы генов, ответственные за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы. В экспериментальных исследованиях продолжительность жизни животных с нокаутными сиртуинами была гораздо меньше по сравнению с таковой у неночаутных животных. Следовательно, восполняя недостаток с помощью ресвератрола, можно увеличить продолжительность их жизни. Необходимо помнить, что при старении нарушаются процессы деления митохондрий, а также восстановление аутофагии при их повреждении. Ресвератрол способен предупреждать патологические изменения в митохондриях при их возникновении.

Безусловно, любое действующее вещество (активный компонент) должно обладать благоприятным соотношением «эффективность – безопасность». Безопасность ресвератрола подтверждена результатами более 240 РКИ. Ресвератрол характеризуется хорошей переносимостью в отсутствие токсических эффектов¹⁷. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, дискомфорт) при приеме высоких доз ресвератрола (2,5 или 5 мг/сут) носят обратимый и слабо выраженный характер. Важно, что ресвератрол даже в высоких дозах (до 200 мг/кг) лишен генотоксичности, эмбриотоксических и тератогенных эффектов. Ресвератрол безопасен в дозах до 5 мг/сут при использовании в монорежиме или комбинации с другими нутриентами. Его доза зависит от конкретного заболевания. Самые высокие дозы применяются в онкологии. Так, снижение риска колоректального

рака достигается на фоне применения ресвератрола в дозе от 2 до 290 мг/сут. Уменьшение параметров уровня опухолевых маркеров наблюдается при использовании препарата в дозе 2,5 г/сут, улучшение эндотелиальной функции – в дозе от 30 мг/сут.

«В данном случае речь идет о ресвератроле как о смеси оптических изомеров», – уточнила профессор Е.Н. Карева. Его биодоступность переменна, что связано с микробиотой кишечника и метаболизмом части вещества еще до поступления в кровоток. Пища также может препятствовать абсорбции ресвератрола и замедлять время до достижения пиковой концентрации в плазме.

Один из способов повысить биодоступность – использовать микронизированный ресвератрол вместо стандартного. Микронизированный ресвератрол демонстрирует значительно более высокую концентрацию в плазме (1942 нг/мл) по сравнению со стандартным ресвератролом (538 нг/мл). Но под воздействием ферментов цитохрома P450 он активно метаболизируется в печени до 20 метаболитов с разной гормональной активностью. Фармакокинетика транс-ресвератрола характеризуется циркадными вариациями с пиком в утренние часы. Не случайно его использование утром между приемами пищи ассоциируется с высокой биодоступностью.

Повысить биодоступность транс-ресвератрола и избежать фармакокинетической переменности помогает сублингвальный способ применения. Доказано, что сублингвальный прием – оптимальная форма доставки транс-ресвератрола, позволяющая миновать первичное прохождение через печень и достигать высоких концентраций вещества в плазме крови. Сублингвальный прием транс-ресвератрола способствует снижению выраженности приливов, дискомфорта в сердце, физического, психического, сустав-

ного и мышечного дискомфорта, вегетососудистых проявлений менопаузального синдрома и т.д.

По мнению докладчика, важным показателем эффективности и безопасности ресвератрола является его влияние на качество жизни. В 12-недельном РКИ подтверждена способность ресвератрола повышать качество жизни здоровых женщин в менопаузе¹⁸.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом двух-периодном 24-месячном исследовании регулярный прием ресвератрола 75 мг два раза в день замедлял потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у женщин в постменопаузе без явного остеопороза¹⁹. При этом защитное действие ресвератрола на кость было более выраженным у женщин, принимавших витамин D и кальций. Ресвератрол потенцирует действие витамина D₃ на костно-минеральный обмен. Почему это актуально? Еще в 2005 г. была выявлена высокая распространенность недостаточности витамина D у женщин в постменопаузе с остеопорозом и другими нарушениями опорно-двигательного аппарата. В связи с этим добавление витамина D рекомендуется тем, кто хочет предотвратить остеопороз, в том числе женщинам в менопаузе. Рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях и органах. Механизм взаимодействия витамина D с ресвератролом обусловлен увеличением аффинитета рецепторов витамина D к самому витамину D, активацией формирования гетерокомплекса с вспомогательным гетеропартнером ретиноидным X-рецептором, стимуляцией сиртуинов.

Важно также поддерживать нормальный уровень витамина E (альфа-токоферола) в организме. Дело в том, что витамин E положительно влияет на уровень эндорфинов, продукция которых на фоне дефицита эстроге-

¹⁷ Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // Nature. 2006. Vol. 444. № 7117. P. 337–342.

¹⁸ Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study // Maturitas. 2017. Vol. 96. P. 77–83.

¹⁹ Wong R.H., Zaw J.J.T., Xian C.J., Howe P.R. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial // J. Bone Miner. Res. 2020. Vol. 35. № 11. P. 2121–2131.

нов во время менопаузы уменьшается и повышается концентрация норэпинефрина, норадреналина. Установлена прямая корреляция между снижением уровня эндорфинов и повышением риска развития приливов. Витамин E увеличивает продукцию эндогенного эндорфина. Именно такая комбинация (трансресвератрол, витамин D и витамин E) входит в состав биологически активной добавки к пище Феминатабс®. Феминатабс® представляет собой растворимые таблетки, изготовленные по технологии сублингвальных нанотаблеток (Sublingual Nanotablet Technology) и содержащие трансресвератрол, витамин E и витамин D₃. Фармацевтическая форма растворимой в полости рта таблетки

выбрана не случайно: она позволяет абсорбировать активные ингредиенты сублингвальным путем. Феминатабс® принимают по одной таблетке в сутки, оптимальное время приема – в первой половине дня.

Профессор Е.Н. Карева отметила, что данная комбинация хорошо изучена и может применяться в качестве альтернативной терапии при менопаузе, особенно у пациенток со стероидофобией. В заключение эксперта перечислила основные преимущества таблетки, созданной с помощью Sublingual Nanotablet Technology:

- таблетка с маслянистой сердцевиной из поверхностно-активных веществ, диспергированных в матрице, состоящей из полиола и полисахаридов;

- технология изготовления нанотаблеток основана на системе доставки наноэмульсии и позволяет получить небольшие диспергируемые таблетки, которые прилипают к слизистой оболочке языка;
- система доставки способствует всасыванию липофильных и низкомолекулярных соединений через сублингвальный кровоток;
- сублингвальный путь позволяет обойти печеночный метаболизм и избежать эффекта первого прохождения;
- благодаря сильно васкуляризованной слизистой оболочке сублингвальный путь обеспечивает более полное и быстрое всасывание активных ингредиентов, что ассоциируется с повышенной биодоступностью и высокой скоростью действия.

Антиоксиданты в современной нутрициологии

Женщины, вступающие в климактерический период, как правило, сталкиваются с множеством проблем, обусловленных стрессом, усталостью, старением кожи, увеличением массы тела, остеопорозом, приливами, раздражительностью, снижением либидо, бессонницей. Юлия Борисовна МОСКВИЧЕВА, к.м.н., врач-диетолог отделения гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, акцентировала внимание участников симпозиума на способности активных пищевых компонентов положительно влиять на проявления климактерического синдрома.

Кожа – один из основных органов, со стороны которого наглядно видны изменения, связанные со старением. Среди видов старения выделяют хроно-, фото- и гликостарение (отложение продуктов гликозилирования). Воздействовать на факторы фото- и гликостарения можно с помощью диеты и приема различных пищевых веществ.

Поддержка здоровья женщины в менопаузе затрагивает различные аспек-

ты. Однако первое место отводится здоровой диете. Одним из основных руководств по питанию женщин является национальное руководство «Нутрициология и клиническая диетология» 2020 г., предназначенное для врачей всех специальностей²⁰.

Сегодня в ведущих международных и национальных руководствах постулируются законы оптимального питания, предусматривающие соответствие энерготрат энергопотреблению и обязательное потребление основных пищевых веществ в физиологически необходимых соотношениях. Между тем, по данным эпидемиологического исследования фактического питания и алиментарно-зависимых заболеваний, в нашей стране снижается потребление молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, фруктов и овощей, в связи с чем возрастает дефицит полиненасыщенных жирных кислот, трех витаминов и более (витаминов С, А, Е, D и др.), кальция, йода, фтора, селена, цинка и пищевых волокон. Одновременно увеличивается потребление животных жиров, что вносит существенный вклад в рост таких алиментарно-зависимых заболеваний, как ожирение, анемия, атероскле-

роз, гипертоническая болезнь, диабет, остеопороз, запор. Возникает вопрос о необходимости ограничения объема потребляемой пищи с одновременным увеличением разнообразия пищевого рациона для ликвидации дефицита микронутриентов.

Следует отметить, что благодаря доказательной медицине получены новые данные о роли так называемых минорных биологически активных веществ в сохранении женского здоровья. К ним относятся фитостерины, сапонины, флавоноиды, фитонциды, фитоалексины, танины, лигнаны, индолы.

Ресвератрол является природным фитоалексином, полифенолом и относится к группе фитоэстрогенов. В растениях ресвератрол синтезируется в ответ на механическую травму, ультрафиолетовое облучение и грибковые атаки. Он обладает мощным антиоксидантным, нейропротекторным, противовоспалительным и противоопухолевым действием.

Всем известен французский парадокс, который заключается в сравнительно низком уровне у населения Франции сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний при высококалорийном рационе питания и обилии в нем жиров. Одним из объяснений такого парадокса считается употребление

²⁰ Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2020.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

французами красного сухого вина, содержащего ресвератрол. Исследования показали, что ресвератрол воздействует на терапевтические мишени (нормализация артериального давления, снижение уровня липидов, ЛПНП, провоспалительных цитокинов и др.) в целях профилактики ССЗ¹¹.

Ожирение также является врагом женской красоты, особенно в период менопаузы. Ресвератрол оказывает положительный эффект на жировую ткань, поджелудочную железу, печень, способствует сохранению мышечной массы.

Ресвератрол помогает корректировать климактерический синдром. В исследованиях ресвератрол влиял на такие менопаузальные симптомы, как приливы, расстройство сна, перебои в работе сердца, депрессивное настроение, раздражительность, тревожность, умственное и физическое истощение, сексуальные проблемы, сухость влагалища, проблемы с мочевым пузырем, дискомфорт в суставах и мышечная боль.

Благодаря антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание АФК в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению. Ресвератрол оказывает ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под воздействием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом²¹. Не случайно ресвератрол входит в состав ряда косметических средств.

Пищевыми источниками ресвератрола считаются кожура красного и белого винограда, красное и белое вино, черника, голубика, фисташки, арахис, шелковица, темный шоколад. По оценкам, употребление 1,5 бокала красного вина в день обеспечивает поступление в организм 2,56 мг ресвератрола, но только если его принимать в утрен-

ние часы. Дело в том, что биодоступность ресвератрола наиболее высока именно в это время суток. Правда, данный способ не очень согласуется с повседневным рабочим ритмом и его вряд ли стоит рекомендовать пациентам в качестве метода профилактики менопаузальных симптомов.

В то же время ресвератрол, по образу выражению профессора Фариды А. Бадриа, «не прибавляет годы к жизни, но может прибавлять жизнь к годам». Ученый также делает акцент на синергизме компонентов и концепции использования многоцелевых добавок для воздействия на разные органы-мишени.

Примером такого синергизма компонентов служит биологически активная добавка Феминатабс®. Входящие в ее состав соединения жирорастворимых витаминов Е и D выступают в качестве синергистов антиоксидантной активности ресвератрола. Феминатабс® содержит 10 мг ресвератрола, 10 мкг витамина D (400 МЕ) и 12 мг витамина Е. Например, чтобы получить такое соотношение компонентов из продуктов питания, нужно выпить четыре бокала вина (640 ккал), съесть около 1 кг сыра (3920 ккал) и один багет (390 ккал).

Новым источником ресвератрола стала рейнутрия японская. В ее корневищах содержится 17% ресвератрола, а в очищенных экстрактах – 90%²⁰.

Важным преимуществом является и новая сублингвальная форма доставки²² ресвератрола, которая характеризуется относительно быстрым началом действия – пиковая концентрация свободного ресвератрола (без учета его метаболитов) в плазме крови достигается примерно через 15 минут после приема сублингвальной таблетки, что значительно быстрее, чем при использовании традиционных таблеток свободного ресвератрола (60–120 минут), отсутствием деструкции вследствие обхода печени, возможностью снижения дозировки из-за высокой биодоступности, отсутствием не-

обходимости в запивании водой или разжевывании.

Основные функции витамина D связаны с поддержанием гомеостаза кальция и фосфора, осуществлением процессов минерализации костной ткани. Кроме того, витамин D активизирует антимикробную и противовирусную защиту, подавляет воспалительные реакции, участвует в регуляции секреции инсулина, углеводного и липидного обмена, влияет на когнитивно-ментальные функции.

В свою очередь витамин Е осуществляет антиоксидантную защиту от свободных радикалов, участвующих в процессах старения, в том числе кожи, развития ССЗ и рака. Он также препятствует избыточному тромбообразованию, участвует в регуляции диаметра кровеносных сосудов.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что витамины и биологически активные минорные вещества – незаменимые пищевые вещества природного происхождения в отличие от лекарственных препаратов. Их можно принимать здоровым людям в качестве профилактики заболеваний. Источниками поступления служат пища, витаминно-минеральные комплексы и биологически активные добавки.

Заключение

Подводя итог, А.А. Сметник отметила, что наличие противопоказаний к МГТ у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе позволяет использовать альтернативные или негормональные методы лечения. В настоящее время в арсенале практикующих врачей появился новый продукт Феминатабс® в форме сублингвальных таблеток, содержащий 10 мг ресвератрола, 400 МЕ витамина D и 12 мг витамина Е. Комплекс компонентов, входящий в состав Феминатабс®, положительно влияет на различные состояния, связанные с менопаузой и старением. ♡

²¹ Chen M.-I., Li J., Xiao W.-R. et al. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UVA irradiated HaCaT cells // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006. Vol. 31. № 5. P. 635–639.

²² Blanchard O.L., Friesenhahn G., Javors M.A., Smoliga J.M. Development of a lozenge for oral transmucosal delivery of trans-resveratrol in humans: proof of concept // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 2. P. e90131.