

Гепатопротекция в гинекологической практике

Ю.Б. Успенская

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Успенская, jusp@mail.ru

В статье представлен обзор современных литературных данных по проблеме влияния лекарственной терапии, применяемой в гинекологической практике, на состояние печени. Обсуждаются подходы к лечению гинекологической патологии у пациенток группы риска по развитию неблагоприятных реакций со стороны печени.

Ключевые слова: женские половые гормоны, печень, эстрогены, прогестины, гепатопротекция, заболевания печени, лекарственные поражения печени, фитоэстрогены, климактерический синдром

Введение

Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности патологии печени во всем мире. Так, в странах Евросоюза хроническими заболеваниями печени страдают около 29 млн человек [1], а во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, – более 2 млрд человек. За последние два десятилетия выросла и смертность на финальных стадиях хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, достигнув 50 млн смертей в год. Такая тревожная статистика послужила основанием для признания в 2013 г. хронических заболеваний печени Американской ассоциацией

по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases) глобальной мировой проблемой.

Неудивительно, что в последние годы врачи различных специальностей, в том числе и акушеры-гинекологи, все чаще сталкиваются в повседневной практике с пациентами, у которых изменены лабораторные функциональные печеночные маркеры или уже диагностированы заболевания печени. Определение причин заболевания, тактики ведения и лечения таких пациентов, безусловно, прерогатива гастроэнтерологов и гепатологов. Вместе с тем именно акушерам-гинекологам приходится принимать решение о назначении лекарственной терапии

по поводу гинекологических заболеваний, что часто затруднительно ввиду недостатка информации о безопасности и допустимости такого лечения для женщин, находящихся в группе риска развития гепатобилиарной патологии или имеющих заболевания печени. Таким образом, гепатопротекция в гинекологической практике заключается не столько в выборе препаратов, защищающих или восстанавливающих печень, сколько в назначении оптимально безопасной терапии данной категории больных.

Лекарственные поражения печени при лечении гинекологической патологии

В последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к росту распространенности лекарственных поражений печени. Это связано как с появлением на современном фармацевтическом рынке новых лекарств, так и с набирающей обороты популярностью биологически активных добавок. Частота неблагоприятных реакций со стороны печени на различные лекарственные препараты варьирует в широком диапазоне: от 1 на 10 тыс. до 19 на 100 тыс. человек [2].



При развитии повреждения печени лекарственные вещества могут оказывать прямое гепатотоксическое действие, так и вызывать аллергические, псевдоаллергические реакции или реакции идиосинкразии со стороны гепатоцитов у предрасположенных лиц. В основе идиосинкразических реакций лежит врожденная неполноценность некоторых ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных субстанций. В большинстве случаев риск развития гепатотоксических реакций связан с типом принимаемого препарата, его дозой, возрастом пациента, наличием у больного сахарного диабета и фонового заболевания печени, употреблением алкоголя [3]. Лекарственные препараты в высоких дозах чаще вызывают повреждение печени, особенно те, которые подвергаются метаболизму в печени [4, 5].

К потенциально гепатотоксичным препаратам, применяемым в гинекологии, относят антибактериальные, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные средства и препараты женских половых гормонов.

Как правило, в ответ на воздействие гепатотоксинов развивается реакция определенного типа. Так, для ряда антибактериальных средств (оксациллина, амоксициллина/клавуланата, макролидов) и половых гормонов характерной токсической реакцией является внутрипеченочный холестаз [6, 7], для нестероидных противовоспалительных средств, пенициллина, тетрациклина и сульфаниламидов – цитолиз гепатоцитов [8]. Описано развитие смешанного холестатического и цитолитического поражения в ответ на прием итраконазола и флуконазола [9]. Препараты женских половых гормонов в зависимости от длительности приема, дозы и индивидуальной предрасположенности могут вызывать следующие неблагоприятные эффекты со стороны печени:

- 1) внутрипеченочный холестаз;
- 2) сосудистые поражения (фокальное расширение синусоидов

в перипортальной зоне, ангиоматоз портальных трактов, гиперплазию интимы печеночной артерии);

- 3) доброкачественные новообразования (фокальную нодулярную гиперплазию, гемангиому печени, аденому печени);
- 4) тромбоз печеночной вены (синдром Бадда – Киари).

Кроме того, следует учитывать возможность возникновения токсических повреждений гепатоцитов при сочетанном применении препаратов вследствие развития реакций лекарственного взаимодействия. В практике гинеколога нередко случаи назначения нескольких препаратов разных групп без учета особенностей их метаболизма в печени. Основными метаболическими системами, участвующими в преобразовании лекарств, ксенобиотиков и собственных продуктов обмена, являются ферменты цитохрома P450. Чаще всего токсические повреждения печени как результат лекарственного взаимодействия вызваны применением препаратов, имеющих один и тот же фермент печеночного метаболизма. Широко используемые в гинекологии препараты, содержащие эстрогены и прогестины, метаболизируются в основном ферментами субсемейства CYP3A4. Их конкурентами за биохимическую метаболическую площадку являются и другие часто назначаемые при гинекологических заболеваниях лекарственные средства: противогрибковые (флуконазол, итраконазол), антибактериальные (ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин), гипотензивные (амлодипин) препараты, антидепрессанты, статины. Прием нескольких препаратов, подвергающихся биотрансформации одними и теми же ферментами цитохрома, может снижать скорость их метаболизма с повышением концентрации активного вещества, а при активации ферментов – способствовать избыточному накоплению их промежуточных токсических метаболитов. Все это в итоге ведет к повреждению пе-

чени. Таким образом, у пациенток с сопутствующей патологией следует тщательно собирать лекарственный анамнез и избирательно назначать гормональную терапию, чтобы избежать неблагоприятного воздействия на печень, связанного с полипрагмазией.

Терапия препаратами женских половых гормонов при хронической патологии печени

Следует признать, что в современной клинической практике наличие у пациенток любой хронической патологии печени в подавляющем большинстве случаев расценивается гинекологами как противопоказание к назначению терапии препаратами женских половых гормонов. В этой связи женщины зачастую необоснованно лишаются возможности гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, вследствие чего подвергаются более инвазивным и менее эффективным методам лечения и контрацепции. Вместе с тем наличие многих заболеваний печени не является ограничением к применению женских половых гормонов.

На сегодняшний день мнения о предрасполагающей роли уже имеющегося заболевания печени в развитии лекарственно-обусловленных гепатотоксических реакций противоречивы. Согласно некоторым данным, ряд хронических патологических процессов в печени сопровождается нарушением функции транспортных протеинов клеточных мембран желчных канальцев. Снижение экспрессии протеинов экспортирующей помпы желчных кислот (bile salt export pump – BSEP), участвующих в транспорте фосфолипидов и желчных кислот в желчных канальцах, отмечается при холестатическом алкогольном гепатите. В противоположность этому на ранних стадиях первичного билиарного цирроза подобного уменьшения белков-транспортеров не наблюдается [10, 11]. Ограниченность данных требует дальнейших исследований взаимосвязи нарушений транспорт-

ных систем печени при различной патологии с развитием лекарственных поражений печени. В то же время следует признать, что down-регуляция BSEP при некоторых патологических состояниях может выступать как дополнительный фактор риска в развитии лекарственного холестаза.

Особое внимание исследователи уделяют влиянию женских половых гормонов на функцию и прогрессирование хронической патологии печени. И это вполне объяснимо, поскольку и заместительная гормональная терапия, и гормональная контрацепция часто назначаются на длительный срок. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что прием комбинированных оральных контрацептивов не влияет на активность фибротических процессов в печени, не повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и нарушений функции печени при вирусносительстве гепатита В [12].

К наиболее значимым на сегодняшний день факторам риска гепатоцеллюлярного рака относятся хронические вирусные гепатиты С и В. При этом в репродуктивном возрасте отчетливо прослеживаются гендерные различия в распространенности гепатоцеллюлярного рака, и мужской пол является ключевым фактором прогрессирования фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. Этот факт говорит в пользу защитных эффектов женских половых гормонов в отношении гепатоцеллюлярного рака, что подтверждается ускорением фибротических процессов в печени при хроническом гепатите С в период менопаузы с закономерным дефицитом эстрогенов. Вместе с тем восполнение дефицита эстрогенов в результате заместительной гормональной терапии у пациенток менопаузального возраста с хроническим вирусным гепатитом С замедляет прогрессирование фибротических изменений в ткани печени [13].

В опубликованных Всемирной организацией здравоохранения рекомендациях (2009), регулирую-

ющих приемлемость и безопасность различных методов контрацепции, цирроз печени легкой степени в стадии компенсации, хронический неактивный вирусный гепатит или его носительство не являются противопоказанием к применению гормональных контрацептивов [14]. Безусловно, на фоне применения гормональной терапии у этой категории больных необходим динамический контроль за состоянием функции печени. Между тем применение гормональных контрацептивов противопоказано при остром гепатите или обострении хронического гепатита.

Наличие в анамнезе холестатических реакций в ответ на прием половых гормонов или внутрипеченочного холестаза беременных, а также наследственных холестатических заболеваний печени (доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза) и некоторых форм наследственных гипербилирубинемий (синдром Дабина – Джонсона, синдром Ротора) является противопоказанием к использованию препаратов женских половых гормонов [15].

Участие эстрогенов в патогенезе некоторых доброкачественных заболеваний печени (гемангиомы печени, фокальной нодулярной гиперплазии, аденомы печени) закономерно определяет противопоказания к применению этих гормонов у пациенток с данной патологией [16–18].

Таким образом, вопрос о назначении лечения препаратами половых гормонов у пациенток с заболеваниями печени требует индивидуального подхода с учетом всех возможных положительных эффектов и рисков терапии.

Возможность минимизации токсического действия препаратов женских половых гормонов на клетки печени

И выраженность биологического ответа клеток и тканей на экзогенные половые гормоны, и вероятность развития гепатотоксических реакций напрямую зависят

от дозы препарата, активности эстрогенов и прогестинов, а также пути введения лекарственного препарата. Большей активностью за счет сильного связывания с эстрогенными рецепторами обладают синтетические эстрогены, например этинилэстрадиол, входящий в состав большинства оральных гормональных контрацептивов. Натуральные эстрогены, такие как эстрадиол валерат, проявляют меньшую биологическую активность, как следствие, их прием потенциально сопровождается меньшим числом побочных эффектов со стороны печени. Кроме того, парентеральное назначение (трансдермальное в форме гелей или гормонсодержащих пластырей, интравагинальное) позволяет избежать эффекта первичного прохождения лекарственных веществ через печень и уменьшить риск неблагоприятных воздействий.

Таким образом, назначая гормональную терапию женщинам в группе риска развития хронических заболеваний печени или при их наличии, следует отдавать предпочтение микродозированным препаратам, содержащим натуральные аналоги эстрогенов, и средствам с парентеральной формой введения.

Фитопрепараты и печень

Популярность препаратов растительного происхождения в последние годы растет во всем мире. К сожалению, в большинстве случаев фитопрепараты являются биологическими активными добавками, продаются без рецепта и пациенты самостоятельно принимают решение об их использовании, необоснованно предполагая большую «натуральность» и «безвредность» в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Вместе с тем в недавно опубликованном руководстве по лекарственным поражениям печени Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) отмечен значительный рост числа случаев лекарственных гепатитов, связан-



ных с употреблением биологически активных добавок и фитопрепаратов. При этом среди причин лекарственных поражений печени препараты растительного происхождения и биодобавки занимают второе место.

Потенциальная гепатотоксичность некоторых растительных пищевых добавок связана с тем, что многие из них имеют многокомпонентный состав, из-за чего оценить роль отдельных составляющих в развитии патологических реакций со стороны печени не представляется возможным. Кроме того, в состав биодобавок из растительных экстрактов помимо действующей субстанции, не всегда точно дозированной, входят и другие экстрагированные вещества и примеси, содержание и потенциальная токсичность которых непредсказуемы. Помимо этого, при регистрации биологически активных добавок не подразумевается строгого контроля их безопасности и неблагоприятных побочных эффектов и не требуется обязательного проведения клинических испытаний [8].

В гинекологии фитотерапия находит широкое клиническое применение при многих патологических состояниях. К ним относятся инфекционные и воспалительные заболевания, дисменорея, предменструальный синдром, дисфункция яичников, патология шейки матки. Особый интерес представляют фитостероидные препараты, которые с успехом применяются при лечении климактерических расстройств. Эти препараты часто назначаются на длительный период, поэтому чрезвычайно важно, чтобы они были безопасны для клеток печени.

Фитоэстрогены представляют собой гетерогенную группу растительных субстанций, химическая структура которых имеет сходство с 17-бета-эстрадиолом. Благодаря этому фитоэстрогены обладают способностью к специфическому связыванию с эстрогеновыми рецепторами, в том числе и с расположенными в печени. Как и эстрогены, фитогормоны мета-

болизируются в печени, где подвергаются глюкуронизации или в меньшей степени сульфатированию и выводятся из организма с желчью или мочой [19]. Именно поэтому фитоэстрогены потенциально могут оказывать как благоприятное, так и неблагоприятное действие на печень.

Информация о токсических эффектах фитоэстрогенов достаточно скудна. Наибольшее количество опубликованных данных посвящено цимицифуге (клопогону кистевидному, *Cimicifuga racemosa*). По-видимому, это связано с большим числом наблюдений и многолетним присутствием препарата на рынке. При этом подчеркивается, что неблагоприятное воздействие цимицифуги на печень по сути не является гепатотоксичным. Согласно клиническим данным, повреждение печени – это реакция идиосинкразии у предрасположенных лиц, в которой могут принимать участие иммунные механизмы. Какой именно из компонентов экстракта цимицифуги ответственен за повреждение печени, не ясно [20, 21]. Таким образом, учитывая необходимость пролонгированной терапии климактерических расстройств у пациенток группы риска, выбор следует делать в пользу фитоэстрогенов, не обладающих потенциальной гепатотоксичностью, а также оказывающих дополнительное положительное влияние на печень.

В качестве альтернативной терапии проявлений климактерического синдрома во всем мире широко применяются препараты на основе бобов сои, эффективность которых обусловлена присутствием в них фитоэстрогенов и изофлавонов. Основными изофлавонами сои являются генистеин, дайдзеин, глицетеин. Среди этих гормоноподобных веществ с точки зрения гепатопротекции весьма интересен генистеин, который помимо эстрогеноподобного обладает целым рядом положительных эффектов. Например, в экспериментальных исследованиях генистеин реализовывал антифибротический потен-

циал, уменьшая содержание коллагена в ткани печени благодаря усилению процессов деградации коллагена I типа и матригеля [22]. Генистеин препятствует формированию инсулинорезистентности в гепатоцитах при нарушениях жирового обмена. Именно инсулинорезистентность является ключевым звеном в патогенезе развития неалкогольной жировой болезни печени. Следует отметить, что гормональные изменения в период менопаузы и постменопаузы ассоциированы с нарушениями метаболизма и часто сопровождаются нарушениями углеводного и жирового обмена. В основе последних в первую очередь лежит нарушение чувствительности тканей к инсулину. Это создает предпосылки для формирования неалкогольной жировой болезни печени. Неалкогольная жировая болезнь печени не только тесно связана с метаболическим синдромом и признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [23], но и при длительном течении может прогрессировать с высокой вероятностью последовательного развития стеатогепатита, фиброза печени и печеночно-клеточной недостаточности.

Защитный эффект генистеина в отношении развития инсулинорезистентности осуществляется за счет его многопланового воздействия на параметры нарушения обмена липидов. Среди них снижение уровня холестерина и триглицеридов в печени и крови на фоне высокохолестерининовой диеты за счет повышения активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы – главного фермента превращения холестерина в желчные кислоты [24], уменьшение содержания в крови триглицеридов [25], усиление окисления жирных кислот, повышение активности митохондриальных ферментов [26] и увеличение экспрессии апо-липопротеина А-I, основного компонента липопротеинов высокой плотности [27].

Экстракт диоскореи (ямса китайского, *Dioscorea opposita*), применя-

емый наряду с флавоноидами для коррекции симптомов предменструального синдрома и климактерических расстройств, содержит диосгенин, относящийся к группе сапонинов. По своему химическому строению диосгенин является предшественником прогестерона, кортизона и прегненолона. Эти свойства определяют его эффективность в терапии описанных дисгормональных расстройств женской репродуктивной системы. В то же время диосгенину свойственны положительные эффекты в отношении нарушений углеводного и жирового обмена, часто сопутствующих жировому гепатозу. При моделированном сахарном диабете у крыс, получавших высокожировую диету, диосгенин уменьшал прибавку веса, выраженность инсулинорезистентности и нормализовывал липидный профиль плазмы крови и в ткани печени [3].

Экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) традиционно используют при различных дисфункциональных расстройствах женской репродуктивной системы и заболеваниях молочных желез как в детородном возрасте, так и в период менопаузального перехода. Входящие в состав экстракта биологически активные вещества, представляющие собой изофлавоноиды и гликозиды, за счет допаминергических эффектов в центральной нервной системе нормализуют обмен пролактина и оказывают регулирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и прогестерона.

Одним из действующих веществ, выделенных из экстракта витекса, является иридоидный гликозида аукубин. Помимо хорошо изученных антисептических, про-

тивовоспалительных свойств были обнаружены положительные эффекты аукубина при различных патологических процессах в печени. В эксперименте аукубин показал гепатопротективные возможности при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом и альфа-аманитином [28, 29]. *In vitro* аукубин снижает репликативную активность вируса гепатита В [28].

Интересными оказались результаты последних исследований, продемонстрировавшие способность аукубина воздействовать на одно из звеньев в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Аукубин регулирует печеночную липотоксичность при дислипидемии на фоне высокожировой диеты посредством недавно выявленного механизма повышения лизосомальной активности, ведущей к регуляции лизосомальной активации ВАХ-протеина, участвующего в процессах клеточной смерти. Таким образом, благодаря этим эффектам аукубин ингибирует апоптоз гепатоцитов – одну из значимых составляющих в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени [30].

Учитывая вышесказанное, с точки зрения дополнительного потенциального благоприятного влияния на клетки печени обращает на себя внимание препарат с обновленным химическим составом для лечения симптомов климактерических расстройств и предменструального синдрома – Эстровэл. Во-первых, из состава Эстровэла был исключен экстракт цимицифуги, обладающий потенциальной гепатотоксичностью. Во-вторых, помимо витаминов, бора, гидрокситриптофана, индол-3-карбинола в Эстровэле присутствуют изофлавоны (генистеин), аукубин

и диосгенин. Данные компоненты не обладают нежелательными эффектами со стороны клеток и печени, наоборот, обсуждаются их возможные гепатопротективные свойства.

Таким образом, препараты, эффективно корректирующие климактерические расстройства (Эстровэл), оказывают благоприятное влияние на различные параметры метаболизма и могут иметь дополнительный терапевтический эффект при наличии предрасположенности к некоторым распространенным патологическим состояниям печени у пациенток в пери- и постменопаузе.

Заключение

При назначении лекарственной терапии по поводу гинекологических заболеваний женщинам, входящим в группу риска развития патологических реакций со стороны печени, следует учитывать несколько важных факторов. Во-первых, предвидеть возможность развития реакций лекарственного взаимодействия. Во-вторых, избегать полипрагмазии. В-третьих, индивидуально подходить к назначению препаратов половых гормонов при хронических заболеваниях печени. В-четвертых, отдавать предпочтение средствам с парентеральными формами введения. При применении фитопрепаратов следует делать выбор в пользу средств с точно дозированным действующим веществом, отсутствием дополнительных балластных составляющих и компонентов с возможными гепатопротективными свойствами (Эстровэл). В период лечения целесообразно проводить динамический контроль функции печени для своевременного выявления возможных побочных реакций. ♡

Литература

1. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
2. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89. № 1. P. 95–106.
3. Naidu P.B., Ponmurugan P., Begum S.M. et al. Diosgenin reorganizes hyperglycaemia and distorted tissue lipid profile in high fat diet-streptozotocin induced diabetic rats // *J. Sci. Food Agric.* 2014. [Epub. ahead of print].
4. Lammert C., Bjornsson E., Niklasson A., Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse effects // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. № 2. P. 615–620.

5. *Lammert C., Einarsson S., Saha C. et al.* Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 6. P. 2003–2009.
6. *Gresser U.* Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature // *Eur. J. Med. Res.* 2001. Vol. 6. № 4. P. 139–149.
7. *Thiim M., Friedman L.S.* Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // *Clin. Liver Dis.* 2003. Vol. 7. № 2. P. 381–399.
8. *Буеверов А.О.* Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // *Лечащий врач*. 2009. № 2. С. 40–42.
9. *Aboud G., Kaplowitz N.* Drug-induced liver injury // *Drug Saf.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 277–294.
10. *Zollner G., Fickert P., Silbert D. et al.* Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 717–727.
11. *Zollner G., Fickert P., Zenz R. et al.* Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. № 3. P. 633–646.
12. *Kapp N., Tilley I.B., Curtis K.M.* The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review // *Contraception*. 2009. Vol. 80. № 4. P. 381–386.
13. *Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al.* Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy // *Gut*. 2007. Vol. 56. № 3. P. 390–395.
14. *Kapp N.* WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease // *Contraception*. 2009. Vol. 80. № 4. P. 325–326.
15. *Hecht Y.* Hepatic and biliary repercussions of estrogens: dose or duration of treatment effect // *Contracept. Fertil. Sex. (Paris)*. 1991. Vol. 19. № 5. P. 403–408.
16. *Заболевания печени и желчевыведительной системы / В. Герок, Х.Е. Блюм; пер. с нем. А.А. Шептулина; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.*
17. *Chilvers C.* Oral contraceptives and cancer // *Lancet*. 1994. Vol. 344. № 8934. P. 1378–1379.
18. *Lindgren A., Olsson R.* Liver damage from low dose oral contraceptives // *J. Intern. Med.* 1993. Vol. 234. № 3. P. 287–292.
19. *Setchell K., Brown N., Desai P. et al.* Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131. № 4. Suppl. P. 1362–1375.
20. *Mahady G.B., Fabricant D., Chadwick L.R., Dietz B.* Black cohosh: an alternative therapy for menopause? // *Nutr. Clin. Care*. 2002. Vol. 5. № 6. P. 283–289.
21. *Villaseca P.* Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice // *Climacteric*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 115–124.
22. *Salas A.L., Montezuma T.D., Fariña G.G. et al.* Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats // *Pharmacology*. 2008. Vol. 81. № 1. P. 41–49.
23. *Misra V.L., Khashab M., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 50–55.
24. *Kawakami Y., Tsurugasaki W., Nakamura S., Osada K.* Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol // *J. Nutr. Biochem.* 2005. Vol. 16. № 4. P. 205–212.
25. *Takahashi Y., Odbayar T.O., Ide T.J.* A comparative analysis of genistein and daidzein in affecting lipid metabolism in rat liver // *Clin. Biochem. Nutr.* 2009. Vol. 44. № 3. P. 223–230.
26. *Lee Y.M., Choi J.S., Kim M.H. et al.* Effects of dietary genistein on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in mice fed high-fat diets // *Nutrition*. 2006. Vol. 22. № 9. P. 956–964.
27. *Lamon-Fava S.* Genistein activates apolipoprotein A-I gene expression in the human hepatoma cell line Hep G2 // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. № 10. P. 2489–2492.
28. *Chang I.M.* Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998. Vol. 102. № 2. P. 189–204.
29. *Chang I.M., Ryu J.C., Park Y.C. et al.* Protective activities of aucubin against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice // *Drug Chem. Toxicol.* 1983. Vol. 6. № 5. P. 443–453.
30. *Lee G.H., Lee M.R., Lee H.Y. et al.* *Eucommia ulmoides* cortex, geniposide and aucubin regulate lipotoxicity through the inhibition of lysosomal BAX // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 2. P. e88017.

Hepatoprotection in Gynecological Practice

Yu.B. Uspenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya Borisovna Uspenskaya, jusp@mail.ru

A review of the modern literature regarding influence of medicated therapy used in gynecological practice on state of liver is provided. Approaches to treatment of gynecological pathology in patients at risk of adverse hepatic reactions are discussed.

Key words: *female sex hormones, liver, estrogens, progestins, hepatoprotection, liver diseases, drug-induced liver injury, phytoestrogens, climacteric syndrome*