

Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона

И.А.Тюзиков^{✉1}, М.И.Жиленко¹, С.Р.Поликарпова²

¹ООО «Клиника профессора Калинченко». 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, д. 4, стр. 2;

²МОО «Общество специалистов органа-тканевой и плацентарной терапии». 117292, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 26/44

В обзорной статье рассматривается проблема оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин с позиций доказательной медицины на основе современной мультифакторной концепции генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), которая подразумевает важную патогенетическую роль не только возрастного дефицита эстрогенов, но и других половых гормонов в патогенезе нарушений урогенитального тракта у женщин в пери- и постменопаузе. Показана важная роль биоидентичного прогестерона как метаболически активного гормона, обладающего не только классическими (репродуктивными) физиологическими эффектами в организме женщины, но и целым спектром неклассических (нерепродуктивных) эффектов, которые демонстрируют патогенетическое обоснование целесообразности топического назначения препаратов, содержащих биоидентичный аналог натурального прогестерона в рамках комплексного и персонализированного лечения различных клинических проявлений ГУМС, особенно у женщин с сопутствующим дефицитом эндогенного прогестерона, который хронологически может развиваться уже после 35 лет, предшествуя возрастному дефициту эстрогенов. Проведена сравнительная характеристика имеющихся лекарственных форм доставки прогестерона, и на примере новейших исследований продемонстрированы патогенетическая целесообразность и эффективность дополнительного назначения топического прогестерона к локальной эстрогенотерапии при наиболее распространенных клинических вариантах ГУМС.

Ключевые слова: менопауза, генитоуринарный менопаузальный синдром, хронические инфекции нижних мочевых путей, мышечная дисфункция тазового дна, синдром хронической тазовой боли, локальная эстрогенотерапия, микронизированный прогестерон, оптимизация.

✉ phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Жиленко М.И., Поликарпова С.Р. Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона. Гинекология. 2018; 20 (1): 117–125. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.117-125

Modern possibilities of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estriol and progesterone

I.A.Tyuzikov^{✉1}, M.I.Zhilenko¹, S.R.Polikarpova²

¹Clinic of Professor Kalinchenko. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaya, d. 4, str. 2;

²Society of Specialists of Organ-Tissue and Placental Therapy. 117292, Russian Federation, Moscow, ul. Profsoyuznaya, d. 26/44

In the review article, the problem of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women from the perspective of evidence based medicine on the basis of the modern multifactorial concept of genito-urinary menopausal syndrome (GUMS), which implies an important pathogenetic role of not only the age-related estrogen deficiency, but also the deficiency of other sex hormones in the pathogenesis of disorders urogenital tract in women in peri- and postmenopausal women. The important role of bioidentical progesterone as a metabolically active hormone possessing not only classical (reproductive) physiological effects in the body of a woman but also a whole spectrum of nonclassical (nonproductive) effects that demonstrate the pathogenetic justification of the expediency of topical administration of preparations containing a bioidentical analog of natural progesterone within the framework of a complex and personalized treatment of various clinical manifestations of GUMS, especially in women with sop favoring endogenous progesterone deficiency, which can occur chronologically after the 35 years preceding the age of estrogen deficiency. The comparative characteristics of the available dosage forms of progesterone delivery are demonstrated, and the pathogenetic expediency and effectiveness of the additional prescription of topical progesterone to local estrogen therapy in the most common clinical variants of the GUMS is demonstrated using the latest research.

Key words: menopause, genito-urinary menopausal syndrome, chronic infections of the lower urinary tract, muscular pelvic floor dysfunction, chronic pelvic pain syndrome, local estrogen therapy, micronized progesterone, optimization.

✉ phoenix-67@list.ru

For citation: Tyuzikov I.A., Zhilenko M.I., Polikarpova S.R. Modern possibilities of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estriol and progesterone. Gynecology. 2018; 20 (1): 117–125. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.117-125

Введение

В настоящее время, согласно официальной статистике, в Российской Федерации отмечается существенный рост частоты заболеваний мочевой системы. Так, в среднем в нашей стране в 2014 г. показатель числа всех пациентов данного профиля на 100 тыс. населения составил 11 655,0, тогда как в 2002 г. он был равен только 8675,6, что свидетельствует об увеличении абсолютного числа урологических больных в нашей стране за последние 10 лет на 34,3% [1]. Данный тренд в значительной степени относится и к смежным урогинекологическим проблемам женского здоровья, традиционно объединяемым под термином «урогенитальные нарушения», частота которых в женской популяции не только не имеет четких тенденций к снижению, но и существенно повышается с увеличением возраста женщины, что отражает известную ключевую роль возрастного дефицита

половых гормонов в патогенезе данных патологических состояний [2]. При этом проблема ранней диагностики и эффективной фармакотерапии урогенитальных нарушений у женщин остается по-прежнему не до конца решенной.

В структуру урогенитальных нарушений у женщин традиционно включаются заболевания и патологические состояния, развивающиеся в половой системе и нижних отделах мочевой системы. Это объясняется хорошо известным фактом общности эмбрионального происхождения, теснейшими топографо-анатомическими связями и взаимоотношениями нижних мочевых путей (уретра, мочевой пузырь) и органов женской половой системы, а самое главное – общими механизмами гормональной регуляции, основанными на ключевой роли половых стероидных гормонов в обеспечении их нормального анатомо-функциональ-

ного состояния, поскольку экспрессия рецепторов к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону и андрогенам) у женщин широко представлена не только в органах половой системы, но и во всех структурах нижних мочевых путей, включая связочно-мышечный аппарат тазового дна, а также в нейротелии и эндотелии указанных анатомических областей [4–6]. До недавнего времени патогенез урогенитальных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе рассматривался в большей степени с позиций возрастного дефицита эстрогенов [7]. Соответственно, «эстрогеновая» концепция патогенеза урогенитальных нарушений у женщин во многом формировала и тенденции их гормональной фармакологической коррекции с упором на преим�ественное локальное применение препаратов эстрогенов (эстриол). Однако в свете современных доказательных исследований и новых рекомендаций мировых научных профильных сообществ (в частности, Международного общества по менопаузе – IMS, 2016) монотерапия эстрогенами далеко не всегда может оказаться рациональной и эффективной фармакотерапевтической опцией в отношении целого ряда клинических вариантов урогенитальных нарушений у женщин [8]. Революционным прорывом в современной методологии сущности урогенитальных нарушений у женщин можно считать решение экспертов ведущих международных сообществ по менопаузе: Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health) и Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society) – о введении в 2014 г. в клиническую практику нового термина genitourinary syndrome of menopause (генитоуринарный менопаузальный синдром – ГУМС) вместо общепринятого ранее и неполноценно отражавшего суть проблемы термина «вульвовагинальная атрофия» [9].

Согласно современному интегративному определению ГУМС – это симптомокомплекс, включающий в себя физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне не только дефицита эстрогенов, но и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Использование нового термина всеми смежными специалистами, занимающимися проблемой урогенитальных нарушений у женщин, представляется клинически очень значимым, поскольку позволяет рассматривать комплексное влияние всех половых стероидных гормонов на урогенитальную область [9]. Мы полагаем, что в данное определение следует дополнительно внести не только «традиционные» зоны возрастной урогенитальной атрофии (влагалище, уретра, мочевой пузырь), но и соединительнотканые и мышечные структуры тазового дна, нарушения которых играют одну из ключевых ролей в патогенезе урогенитальных нарушений у женщин. Однако даже уже имеющееся современное понимание ГУМС не только как «проблемы эстрогенов», но как «полигормональной» проблемы позволяет, на наш взгляд, более эффективно управлять урогенитальными нарушениями у женщин, в определенной степени объясняя нередко наблюдающуюся в настоящее время неспособность монотерапии локальными эстрогенами эффективно ликвидировать целый ряд клинических проявлений урогенитальных нарушений, к примеру, стрессовое недержание мочи, а также крайне актуальную сегодня междисциплинарную проблему хронической боли и, в частности, идиопатического синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у женщин [8, 10–12]. С другой стороны, современная «полигормональная» концепция патогенеза ГУМС открывает новые потенциальные возможности для изучения способов оптимизации его традиционной локальной эстрогенотерапии путем дополнительного назначения локальных (топических) форм препаратов других половых гормонов, превращая таким образом гормональную локальную монотерапию ГУМС в гормональную комбинированную локальную терапию. При этом с учетом известной выраженной гормонозависимости органов женской половой системы, нижних мочевых путей и структур тазового дна, в которых доказана экспрессия рецепторов ко всем половым стероидным гормонам, за счет расшире-

ния спектра дополнительно к эстрогенам применяющихся топических гормонов можно ожидать получение дополнительных позитивных эффектов в отношении всех упомянутых анатомических зон.

В качестве одного из перспективных половых гормонов, который может быть обоснованно, эффективно и безопасно дополнительно назначен к локальной терапии ГУМС традиционными эстриолсодержащими препаратами, многими исследователями рассматривается прогестерон [13].

Классические и неклассические эффекты натурального прогестерона

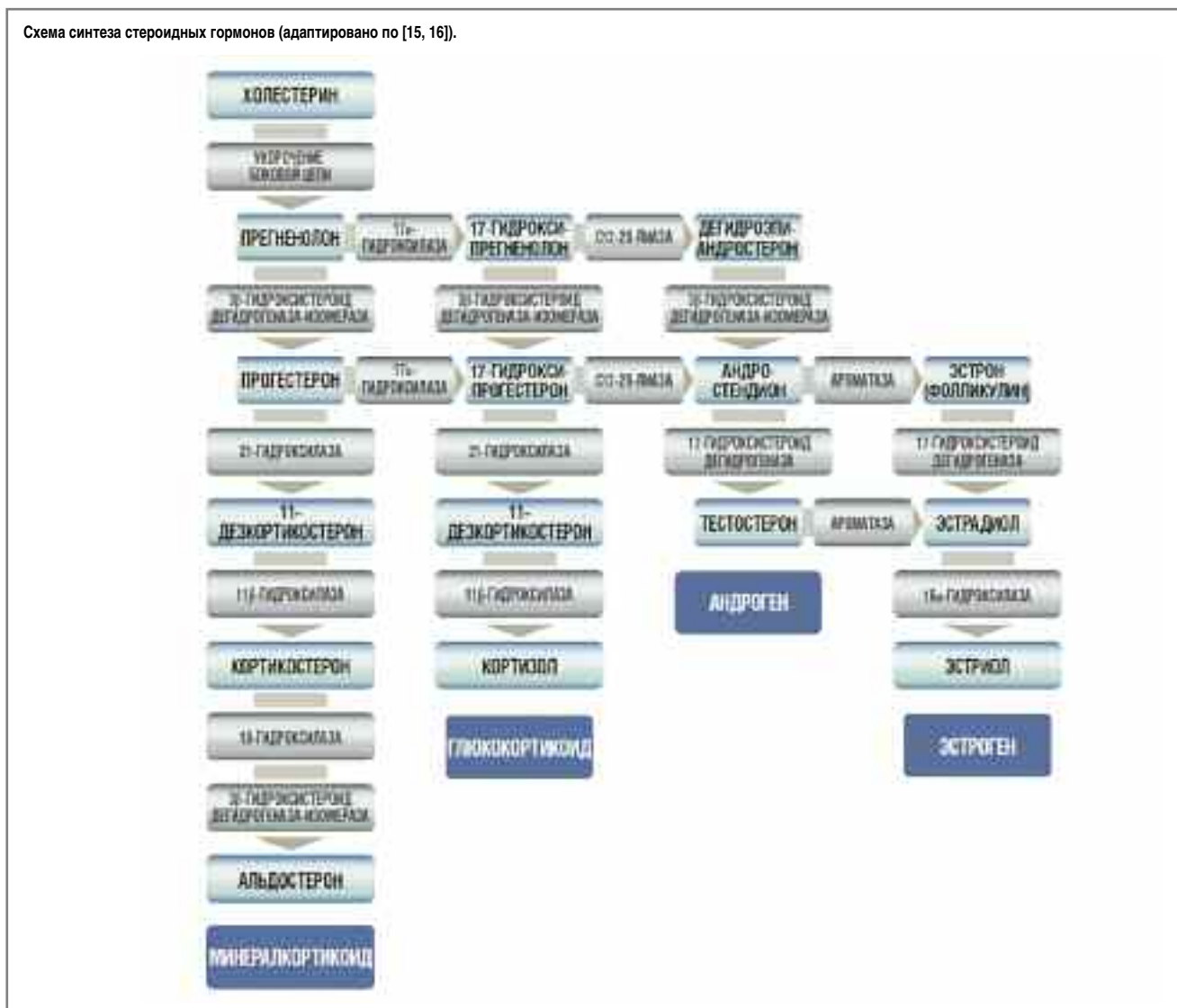
С биохимической точки зрения прогестерон представляет собой C21-стероид, синтезирующийся в организме женщины в яичниках и коре надпочечников из общего для всех стероидных гормонов биохимического субстрата – 7-гидрохолестерола. Часть образовавшегося прогестерона в цикле синтеза стероидных гормонов подвергается дальнейшей биотрансформации, являясь прогормоном для синтеза целого ряда гормонов этого семейства (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андростендиона, тестостерона, эстрогенов) [15, 16] (см. рисунок).

Однако другая часть прогестерона сохраняет свою молекулярную структуру, осуществляя функции самостоятельного гормона. При этом функции гормональной регуляции выполняет как сам натуральный прогестерон, так и его многочисленные активные метаболиты (17 α -гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон, 20 α -дигидропрогестерон, 5 β -прегнанолаон, 5 β -прегнандион, 5 α -прегнанолаон, 5 α -прегнандион), оказывающие регулирующее влияние на клетки-мишени, в которых экспрессируются два типа (А и В) прогестероновых рецепторов цитоплазматического типа [17]. Таким образом, натуральный прогестерон является биохимически очень лабильным (динамичным) половым стероидным гормоном, и хотя по этой причине его поведение в организме далеко не всегда предсказуемо, однако именно эти биохимические особенности определяют важнейшую роль прогестерона в механизмах эндокринной регуляции гормонозависимых клеток и тканей женского организма, тем более что экспрессия рецепторов к прогестерону выявлена не только в клетках репродуктивной и мочеполовой системы, но и во многих других органах и тканях (прежде всего нервная ткань, эндотелий сосудов, клетки иммунной системы и т.д.) [17, 18]. О существенной роли прогестерона в гормональной активации генов свидетельствуют полученные данные, согласно которым активация эстрогеновых рецепторов приводит к модуляции экспрессии около 600 генов, активация андрогеновых рецепторов ведет к модуляции экспрессии около 250 генов, а активация прогестероновых рецепторов модулирует экспрессию не менее 1800 генов, т.е. почти в 2,5 раза больше, чем эстрогены и андрогены, вместе взятые [19]. Вот почему прогестерон нередко называют «серым кардиналом» среди всех стероидных гормонов.

В настоящее время принято выделять репродуктивные и нерепродуктивные физиологические эффекты прогестерона [20].

Репродуктивные эффекты эндогенного прогестерона установлены и доказаны достаточно давно, в связи с чем с момента получения синтетического прогестерона в 1934 г. он практически более 80 лет применяется именно по этим показаниям в репродуктологии, акушерстве, а также в гинекологии при патологии беременности, эндометрия, молочных желез, женском бесплодии, предменструальном синдроме, в рамках проведения менопаузальной гормональной терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой (с целью защиты эндометрия от гиперпластических процессов) [21]. Вместе с тем систематический анализ физиологических эффектов прогестерона, осуществляемых посредством транскрипции генов, неспецифичных для репродуктивной системы, продемонстрировал наличие у прогестерона и его метаболитов целого спектра крайне разнообразных нерепродуктивных эффектов, которые потенциально могут быть использованы в других кроме акушерства и гинекологии медицинских областях для фармакотера-

Схема синтеза стероидных гормонов (адаптировано по [15, 16]).



пии различных заболеваний и патологических состояний [22–27] (см. таблицу).

Согласно мнению большинства исследователей и клиницистов в настоящее время, например, не существует ни одного синтетического прогестагена (включая дидрогестерон), который при введении в рекомендуемой дозе мог бы проявлять антиальдостероновый эффект. Кроме этого, ни один синтетический прогестин не способен генерировать в организме 5 α - и 5 β -редуцированные метаболиты, необходимые для реализации целого ряда нерепродуктивных эффектов натурального прогестерона (частичный антиандрогенный, токолитический, анксиолитический, гипногенный, нейрорепаративный, миелин-репаративный эффекты). Эти эффекты за счет сохранения уникальности строения молекулы подобно природной структуре присущи только препаратам микронизированного прогестерона, биоидентичного эндогенному прогестерону [28, 29].

Краткая сравнительная характеристика лекарственных форм прогестерона

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике используются различные системы доставки прогестерона, представленные в нашей стране его микронизированными пероральными, трансдермальными и вагинальными формами. При приеме внутрь микронизированный прогестерон абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, подвергаясь первичному метаболизму в печени. Концентрация прогестерона в плазме крови (С) постепенно повышается в течение первого часа, а максимальная концентрация отмечается через 1–3 ч после приема. Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от

0,13 до 4,25 нг/мл через 1 ч до 11,75 нг/мл – через 2 ч, а далее снижается до 8,37 нг/мл – через 3 ч, до 2 нг/мл – через 6 ч и до 1,64 нг/мл – через 8 ч после приема [29, 30]. При вагинальном применении абсорбция происходит быстро, прогестерон накапливается преимущественно в матке. Как известно, вагинальный эпителий обладает огромным потенциалом для абсорбции многих лекарственных форм, а благодаря известному «эффекту первого прохождения через матку» вагинальное введение прогестерона приводит к более высоким его концентрациям именно в тканях матки [14]. По данным R.Paulson и соавт. (2014 г.), изучавших фармакокинетику прогестерона при его вагинальном (инсерт) и внутримышечном применении (инъекции) у 58 перименопаузальных женщин в разных режимах и дозах (по 50, 100 и 200 мг прогестерона один раз в сутки интравагинально; по 100 и 200 мг прогестерона 2 раза в сутки интравагинально; по 50 и 100 мг внутримышечно в течение 10 дней), при использовании масляного раствора прогестерона наблюдалась его более высокая концентрация в крови по сравнению с формой в виде вагинальной таблетки, и, напротив, при использовании вагинальной таблетки концентрация прогестерона в тканях матки была выше, чем при использовании масляного раствора. Время достижения максимальной концентрации прогестерона в крови при использовании масляной формы прогестерона составляло 7,3 ч, а при использовании вагинальной таблетки – от 3,3 до 5,9 ч [31]. По данным других исследований вагинальный гель прогестерона оказывает достаточное локальное влияние на эндометрий без каких-либо системных эффектов [32]. Вагинальный путь введения прогестерона в последнее время становится одним из наиболее распро-

Нерепродуктивные физиологические эффекты прогестерона и его метаболитов [22–27]	
«Нерепродуктивный» физиологический эффект	Потенциальные механизмы эффекта
Гипогликемический эффект	Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину
	Прямое регулирующее влияние на экспрессию гена инсулинового рецептора (совместно с эстрогенами, андрогенами, D-гормоном)
	Опосредованное влияние на уровень инсулина через ингибирование секреции кортизола
Эндотелий-протективный и антиаритмогенный эффекты	Регуляция апоптоза, клеточной пролиферации и адгезии эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов
	Дополнительное снижение синтеза норадреналина и провоспалительных цитокинов в стенке сосудов
	Увеличение пропускной способности кальциевых каналов и концентрации кальция в кардиомиоцитах, способствование ликвидации кальцийзависимых аритмий и снижению риска внезапной коронарной смерти в эксперименте
Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты	Подавление функций макрофагов и Т-лимфоцитов
	Ингибирование активности Т-киллеров
	Уменьшение образования свободных радикалов и периферических антител
	Уменьшение образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 8, ФНО-α; интерферон γ)
Антисаркопенический эффект	Активация совместно с другими анаболическими гормонами (андрогенами, D-гормоном, гормоном роста и ДГЭА) экспрессии генов синтеза мышечных белков
Антиальдостероновый (диуретический и гипотензивный) эффект	Конкурентное взаимодействие с рецепторами альдостерона в почках, что ведет к усилению натрийуреза и диуреза
Анксиолитический и гипногенный эффекты	Прогестерон и его естественные метаболиты (аллопрегнанолон и 5α-прегнанолон) являются мощными нейростероидами, способными связываться с ГАМК-рецепторами мозга и влиять на ГАМКергические структуры, а также выполнять роль активаторов синтеза эндогенных опиоидов и природных ингибиторов обратного захвата серотонина, который в биохимическом цикле трансформаций является предшественником гормона сна мелатонина
Сексуальный эффект	Метаболиты прогестерона (в частности, аллопрегнанолон и тетрагидродезоксикортикостерон) являются мощными нейростероидами, уменьшающими тревожность и усиливающими релаксацию и либидо
Миелин-репаративный и нейрорепаративный эффекты	Ингибирование нейрональных ацетилхолиновых N-рецепторов (прогестерон)
	Активация рецепторного комплекса ГАМК типа A (аллопрегнанолон)
	Активация синтеза миелиновых белков в нейронах глии
	Увеличение количества олигодендроцитов, экспрессирующих основной белок миелина (MBP) и фермент 2', 3'-циклический нуклеотид-3'-фосфодиэстеразу (CNPазу)
	Уменьшение окислительного стресса нервной ткани
Аналгезирующий эффект	Повышение порога болевой перцепции в мозге за счет активации синтеза эндогенных опиоидов и повышения активности ГАМКергических структур мозга
	Повышение порога болевой рецепции на периферии за счет блокады синтеза простагландинов в тканях путем снижения активности циклооксигеназы

страненных способов его доставки в организм, поскольку топический прогестерон легко вводится, обеспечивает высокую концентрацию прогестерона в матке и соседних тазовых органах (за счет обильного кровоснабжения и высокой плотности венозных анастомозов в тазовой области), при этом не попадает в так называемую первичную метаболическую энтерогепатическую петлю [14, 31, 32].

Локальная гормонотерапия ГУМС: только ли монотерапия эстрогенами решит проблемы? Никто не отрицает ключевую роль эстрогенов в обеспечении нормального метаболизма эстрогензависимых органов и тканей, прежде всего влагалища и нижних мочевых путей у женщин. Доказано, что локальная терапия эстрогенами снижает рН влагалища, способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы. Имеются убедительные данные, подтверждающие пользу применения эстрогенов при урогенитальной атрофии, при этом их длительное вагинальное применение коррелирует с выраженным облегчением симптомов, уменьшая сухость влагалища, зуд и диспареунию, и существенным улучшением цитологических данных. Также показано, что вагинальное (но не пероральное) применение эстрогенов способствует профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей у менопаузальных женщин [8, 42]. Однако новое определение ГУМС позволяет утверждать, что кроме топического эстриола при лечении урогенитальных нарушений крайне важным компонентом комплексной локальной гормонотерапии должен рассматриваться прогестерон [8]. Простым обоснованием патогенетической целесообразности комбинированной локальной эстриол-прогестероновой гормонотерапии ГУМС является факт того, что во влагалище,

уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна имеется экспрессия не только рецепторов к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам. Экспрессия прогестероновых рецепторов в клетках-мишенях существенно зависит от уровня эндогенных эстрогенов. Восполнение локального дефицита эстрогенов в гормонозависимых клетках женской мочеполовой системы способно оказать позитивное влияние на эстрогензависимый путь клеточного метаболизма и одновременно привести к усилению экспрессии в них прогестероновых рецепторов, что усилит прогестероновый путь регуляции клеточных функций. Но если имеет место дефицит эндогенного прогестерона (он обычно начинается формироваться у женщин после 35 лет), то этот механизм, несмотря на достаточность эстрогенового фона, не работает, и клетки по-прежнему остаются в дефиците важных физиологических эффектов, которые опосредует эндогенный прогестерон. Таким образом, эстрогены и прогестерон функционально работают в одной тесной «гормональной связке» [33]. Поэтому очевидно, что лишение гормонозависимых тканей эффектов одного из этих важных половых гормонов может, по нашему мнению, предопределять недостаточную эффективность традиционной локальной гормонотерапии ГУМС с применением только эстриолсодержащих препаратов.

Нормальное анатомо-функциональное состояние влагалища обеспечивается тесным взаимодействием вагинального эпителия, который является гормонозависимым, и его бактериального микробиоценоза (лактобактерий), составляющих важнейшие и влияющие друг на друга компоненты системы локального гомеостаза, направленной на поддержание постоянства вагинального рН-баланса на уровне 3,2–4,5 [34]. Эстрогены способствуют росту и созреванию

вагинального эпителия, а также синтезу и накоплению в нем гликогена – ключевого субстрата для жизнедеятельности лактобактерий, который должен оказаться в просвете влагалища, чтобы быть утилизированным лактобактериями. Процесс освобождения гликогена из эпителия влагалища требует обязательного участия прогестерона, который способствует формированию промежуточных слоев вагинального эпителия и его естественной десквамации. Аналогичная ситуация имеет место и в гормонозависимом уротелии нижних мочевых путей, где эстрогены выполняют такие же критические физиологические функции в отношении уротелия, обеспечивая его рост и созревание, синтез и накопление в нем гликогена, а также синтез локальных факторов местного иммунитета (иммуноглобулинов) и защитных мукополисахаридов – гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота и ее соли натрия и цинка, хондроитин сульфат, гликопротеины, муцин), составляющих поверхностный гликокаликс слизистой мочевого пузыря – мощную природную систему антибактериальной и противовоспалительной защиты нижних мочевых путей [35, 36]. Однако полноценная природная антибактериальная защита уротелия уретры и мочевого пузыря у женщин без участия прогестерона невозможна, что связано с тем, что эстрогены влияют на синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря, а прогестерон – на выделение их уротелием наружу в просвет мочевого пузыря [37, 38].

Таким образом, доступные литературные источники свидетельствуют о том, что для обеспечения нормального анатомо-функционального состояния нижних мочевых и половых путей у женщин необходим достаточный уровень как эстрогенов, так и прогестерона [39–41].

Современные возможности локального комбинированного применения эстриола и прогестерона при лечении некоторых клинических вариантов ГУМС

В настоящее время стали появляться научные публикации, посвященные потенциальным дополнительным позитивным эффектам прогестерона при его добавлении к локальной эстрогенотерапии в рамках комплексного лечения различных клинических вариантов ГУМС у женщин.

Хронические рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей у женщин

Новые экспериментальные данные с культурами клеток уротелия мочевого пузыря свидетельствуют, что экспрессия toll-like-рецепторов 5-го типа (TLR5), принимающих активное участие в обеспечении врожденного иммунитета слизистой мочевого пузыря за счет регуляции в ней синтеза соотвествующего TLR5-белка, и функциональная активность макрофагального интерлейкина (ИЛ)-6, участвующего в воспалительных реакциях, модулируются как эстрогенами, так и прогестероном [43]. В присутствии эстрогенов и прогестерона экспрессия TLR5-белка подавлялась, а секреция ИЛ-6 в среде эстрогенов оказалась на 75% выше, чем в среде прогестерона. Но при этом в среде прогестерона уровни ИЛ-6 оказались в 2 раза выше, чем в средах без гормонов и в комбинированных эстроген-прогестероновых средах. В данном исследовании более высокая экспрессия рецепторов TLR5 была связана с более низкой продукцией ИЛ-6. Авторы исследования сделали вывод, что увеличение TLR5-ассоциированного синтеза ИЛ-6, наблюдавшегося в средах с эстрогенами и прогестероном, может играть важную роль в патогенезе хронических инфекций нижних мочевых путей [43]. В другом экспериментальном исследовании было показано, что дополнительное назначение прогестерона лабораторным животным с экспериментальной моделью сепсиса сопровождалось достоверно более низкими уровнями цитокинов системного воспаления (ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α – ФНО- α) и показателей перекисного окисления липидов (малоновой диальдегида) по сравнению с группой контроля, на основании чего было высказано предположение о наличии у прогестерона выраженных противовоспалительных и антиоксидантных свойств в условиях инфекционной агрессии [44].

Дисфункция мышц тазового дна и недержание мочи у женщин

Согласно современным представлениям мышечная ткань является одним из самых крупных эндокринных органов человека [45]. Новой проблемой современной медицины становится синдром саркопении, который характеризуется прогрессирующей тотальной потерей массы и силы скелетных мышц, что сопряжено с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как инвалидность, низкое качество жизни и летальные исходы [46]. Возрастная потеря количества и качества мышечной ткани, кроме скелетной мускулатуры, затрагивает все без исключения мышечные структуры организма, включая сфинктеры мочевого пузыря и тазовое дно, поэтому с возрастом частота клинических проявлений локальной саркопении тазового дна (стрессовое недержание мочи, пролапсы внутренних тазовых органов, атрофия детрузора и мышц уретры, которые сегодня рассматриваются как компоненты ГУМС) также увеличивается [47]. Саркопении представляет собой мультифакторный синдром, среди факторов его патогенеза важная роль отводится достаточному синтезу мышечных белков, регуляция которого осуществляется гормонами с анаболическими эффектами [48, 49]. Возрастной гормональный дисбаланс прямо или косвенно индуцирует митохондриальную дисфункцию миоцитов, способствуя более раннему развитию в них энергетического дефицита и окислительного стресса, что ускоряет развитие возрастной саркопении даже у лиц, не испытывающих дефицита в аминокислотах, необходимых для синтеза главных мышечных белков (α -актина, десмина, ламизина, миозина, викалина), при условии регулярных физических нагрузок, которые крайне необходимы для биогеनेза митохондрий миоцитов [49]. К протекторным в отношении мышечной ткани анаболическим гормонам относятся половые гормоны, надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон – ДГЭА), D-гормон, мелатонин, гормон роста, а такие гормоны, как инсулин, лептин, кортизол, избыток тиреоидных гормонов ускоряют механизмы деградации мышечной ткани, являясь мощными катаболическими гормонами [50–55].

Роль различных половых гормонов в синтезе мышечных белков, позволяющем поддерживать нормальный объем и силу мышц, различная. Эстрогены не рассматриваются как гормоны, напрямую стимулирующие синтез мышечных белков в миоцитах, но они важны для сопутствующих этому синтезу процессов (состояние эндотелия и обеспечение достаточного кровообращения в мышцах, повышение чувствительности к инсулину, необходимого для энергетического обеспечения синтеза мышечных белков, жиросжигающий эффект). Таким образом, эстрогены являются косвенными анаболиками в отношении мышечной ткани, способными поддерживать метаболизм еще здоровых миоцитов, но при уже имеющейся саркопении их способность остановить потерю мышечной массы и восстановить ее очень слабая и не может быть использована как эффективная терапевтическая опция саркопении «первой линии», тем более что с возрастом экспрессия рецепторов к эстрогенам у женщин существенно снижается [56, 57]. Так, при исследовании экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в биоптатах мышечных и фасциальных структур *m. levator ani* у 55 менопаузальных женщин P.Coras и соавт. (2001 г.) ни в одном образце мышечной ткани не выявили доказательств ядерной экспрессии эстрогеновых рецепторов, хотя некоторые клетки мышечной стромы действительно их экспрессировали. Однако при этом экспрессия прогестероновых и андрогеновых рецепторов была обнаружена как в мышечных, так и в стромальных элементах *m. levator ani* и ее фасции [58]. В этой связи для ликвидации саркопении (в том числе и тазовой) у возрастных женщин многие исследователи предлагают рассмотреть возможность применения половых гормонов с прямым мышечным анаболическим эффектом, в частности прогестерона и андрогенов (тестостерон, ДГЭА) [59–62]. Роль прогестерона как антисаркопенического гормона у менопаузальных женщин в последнее время активно изучается. По данным W.Zong и соавт. (2009 г.), одним из потенциальных механизмов деградации коллагена

фибробластов и миоцитов может выступать повышенная активность фермента матричная металлопротеиназа 13 в структурах тазового дна, что способствует развитию и прогрессированию пролапса тазовых органов. Активностью данного фермента подавляется *in vivo* и *in vitro* эстрадиолом совместно с прогестероном, что показывает защитный эффект обоих гормонов в отношении профилактики пролапса тазового дна [63]. У женщин в постменопаузе терапия эстрадиолом не ассоциировалась с увеличением мышечной массы и силы, в то время как назначение тестостерона и прогестерона увеличивало фракционную скорость синтеза ряда мышечных белков примерно одинаково на 50% по сравнению с контрольной группой и группой плацебо [64]. Таким образом, несмотря на то что в настоящее время доказательная медицина не рассматривает применение препаратов прогестерона как прямую фармакотерапевтическую опцию для лечения саркопении и кахексии в целом, появляющиеся публикации свидетельствуют о возможных позитивных эффектах прогестерона как перспективного антисаркопического анаболического гормона у женщин в пери- и постменопаузе [65, 66].

СХТБ у женщин

На сегодняшний день можно считать доказанными ранее описанные миелин-репаративные и нейропротективные, а потому и выраженные антиболевые эффекты прогестерона и ряда его активных метаболитов, которые хорошо изучены как в экспериментальных моделях нейродегенерации, так и в клинических исследованиях (особенно в отношении нейропатической боли) [67–71]. Это позволяет сегодня рассматривать возможности расширения показаний к назначению биоидентичного микронизированного прогестерона (поскольку только он и его метаболиты обладают подобными эффектами в отличие от синтетических гестагенов) в рамках комплексной терапии хронических болевых синдромов у женщин, в основе которых лежат нейропатический компонент хронической боли, включая сосудистые и травматические повреждения нервной системы, метаболические полинейропатии и т.д. [72–75]. Следует отметить, что в настоящее время имеется доказательная база на уровне Кохрановского обзора, поддерживающая применение микронизированного прогестерона как эффективной фармакотерапевтической опции для коррекции нейропатической боли у женщин в рамках комплексной фармакотерапии идиопатического СХТБ [10].

Триожиналь – комплексное эффективное патогенетическое решение проблем локальной комбинированной терапии ГУМС у женщин. Исходя из сказанного, комбинация топических форм эстриола и микронизированного прогестерона является более полноценной фармакотерапевтической опцией в отношении большинства компонентов ГУМС. В этой связи практикующим гинекологам и урологам, занимающимся смежными проблемами урогенитальных нарушений у женщин, следует обратить свое внимание на комплексный препарат для проведения локальной гормонотерапии ГУМС – Триожиналь, который уже несколько лет доступен в России. В состав препарата в качестве одного из активных веществ входит эстриол в дозе 0,2 мг, который обладает селективным действием преимущественно на шейку матки, влагалище, вульву, уретру, вызывает усиление пролиферации эпителия влагалища и шейки матки, стимулирует его кровоснабжение, способствует восстановлению эпителия при его атрофических изменениях в перименопаузе и постменопаузе, оказывает влияние на качество и количество цервикальной слизи [30]. Кроме того, в состав препарата как одно из активных веществ входит прогестерон в дозе 2 мг, который обеспечивает дифференцировку и секреторную функцию эпителия, оказывает локальное противовоспалительное действие и способствует повышению синтеза гликогена, создавая благоприятную среду для лактобактерий. Локальное насыщение гормонами в сочетании с третьим активным компонентом препарата Триожиналь – уникальным штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* (LCR 35) – обеспечивает быстрое восстановление pH и колонизацию влагалища живыми палочками Додерляйна, принадлежащими к штамму, который

известен своей резистентностью к ряду противомикробных препаратов. Доказано, что LSR35 в составе препарата Триожиналь начинают функционировать у 100% женщин сразу после растворения вагинальной капсулы. При этом создается сходная с физиологической среда во влагалище – нормализуется pH, восстанавливается нормоценоз, повышается сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам. Официальными показаниями к применению препарата Триожиналь в России являются атрофический вульвовагинит, обусловленный дефицитом эстрогенов, пред- и послеоперационная подготовка пациенток в постменопаузе к плановым гинекологическим операциям с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений (в составе комплексной терапии) [30]. Однако с учетом дополнительного к эстриолу наличия в его составе прогестерона показания к нему, по нашему мнению, могут быть потенциально расширены для использования в качестве комбинированной локальной терапии таких распространенных и сложных с точки зрения эффективности современной фармакотерапии компонентов ГУМС, как рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, дисфункция мышц тазового дна с недержанием мочи, хроническая генитальная боль (вульводина), в том числе идиопатический СХТБ, при которых дефицит прогестерона может быть важным, но редко выявляемым и потому практически не корректируемым в клинической практике патогенетическим фактором.

Заключение

В настоящее время произошел существенный прорыв в понимании патофизиологии и эндокринологии урогенитальных нарушений у женщин, отражением которого стало появление нового комплексного термина ГУМС. В свою очередь, понимание механизма формирования симптомов ГУМС позволяет более точно определять цели терапии:

- улучшение кровоснабжения влагалищной стенки;
- восстановление трансудативной функции слизистых оболочек урогенитального тракта;
- сохранение оптимального количества коллагена, обеспечивающего достаточную толщину и эластичность эпителия;
- стимуляция секреции иммуноглобулинов и локального иммунитета, препятствующего развитию рецидивирующей инфекции [76].

Если следовать такой современной интегративной методологии ГУМС, то с точки зрения достижения целей терапии становится более понятной существующая клиническая ограниченность применяемых традиционных подходов к локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений с использованием преимущественно только топических эстриолсодержащих препаратов. С учетом теснейших функциональных взаимодействий и биотрансформаций всех половых стероидных гормонов (прогестерона, тестостерона, эстрогенов) в процессе регуляции всех функций в организме женщины, и прежде всего в отношении одной из самых гормонозависимых систем – урогенитального тракта, возникает насущная необходимость оптимизации диагностического поиска и современной локальной терапии ГУМС. С этой точки зрения уникальные и потенциально позитивные дополнительные к эстрогенам локальные эффекты прогестерона могут оказаться существенным дополнением к местному лечению, особенно при наличии на фоне ГУМС проявлений дефицита прогестерона, что и привлекает внимание исследователей и клиницистов. В этой связи комбинированный препарат для локальной терапии ГУМС Триожиналь имеет обоснованное право на более широкое применение в клинической урогинекологической практике.

Литература/References

1. Каприн АД, Аполихин ОИ, Сивков АВ и др. Анализ урогинекологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клин. урология*. 2016; 3: 4–13. / Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, i dr. Analiz uronefrologicheskoi zaboolevaemosti i smertnosti v Rossiiskoi Federatsii za period 2002–2014 gg. po

- dанным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 3: 4–13. [in Russian]
- Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Акуш., гинекол., репродукция. 2010; 4 (1): 21–35. / Serov V.N. Terapiia urogenital'nykh rasstroistv, obuslovlennykh defitsitom estrogenov. Akushb, ginekol., reproduktivsiia. 2010; 4 (1): 21–35. [in Russian]
 - Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2015; 36: 32–8. / Gorbunova EA, Apolikina IA. Atroficheskaia tsistouretrit kak odna iz granei genitourinarnogo sindroma. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 36: 32–8. [in Russian]
 - Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Manukhin IB, Tumilovich LG, Gevorkian MA, Manukhina EI. Ginekologicheskaia endokrinologiya. Klinicheskie leksii. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
 - Тюзигов И.А., Калинин С.Ю., Апетов С.С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? Экспериментальная и клин. урология. 2013; 4: 40–8. / Tuzikov IA, Kalinchenko SIu, Apetov SS, i dr. Androgeny i SNMP: muzhskaia gendernost' ili nereshebnaia problema oboikh polov? Eksperimental'naia i klin. urologiia. 2013; 4: 40–8. [in Russian]
 - Тюзигов И.А., Калинин С.Ю., Апетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 1: 33–43. / Tuzikov IA, Kalinchenko SIu, Apetov SS. Defitsit androgenov u zhenshchin v uroginekologicheskoi praktike: patofiziologicheskie mekhanizmy, klinicheskie «maski» i farmakoterapiia transdermal'nymi formami testosterona. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2014; 1: 33–43. [in Russian]
 - Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Коренная В.В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Podzolkova N.M., Kuznetsova IV., Korennaia V.V. Gormonal'naia terapiia v peri- i postmenopauze. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
 - Baber J, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19 (2): 109–50.
 - Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Woman's Sexual Health and the North American Menopause Society. Maturitas 2014; 79 (3): 349–54.
 - Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD008797.
 - Davis SR, Wablin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3 (12): 980–92.
 - Sedighimehr N, Mansbadi FD, Shokouhi N, Baghban AA. Pelvic musculoskeletal dysfunctions in women with and without chronic pelvic pain. J Bodyw Mov Ther 2018; 22 (1): 92–6.
 - Chollet JA, Carter G, Meyn LA et al. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. Menopause 2009; 16 (5): 978–83. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a06c80
 - Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I et al. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. Steroids 2000; 65 (10–11): 645–9.
 - Северин Е.С. Биохимия. М., 2003. / Severin ES. Biokhimiia. M., 2003. [in Russian]
 - Hacker N, Moore JG, Gambone J. Essentials of Obstetrics and Gynecology. Saunders, 2004.
 - Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003; 3: 27–30. / De Lin'er B. Natural'nyi progesteron i ego osobennosti. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2003; 3: 27–30. [in Russian]
 - Grabam JD, Clarcke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. Endocr Rev 1997; 18 (4): 502–19.



ТРИОЖИНАЛЬ®

вагинальные капсулы

**Смена парадигмы в лечении
генитоуринарного менопаузального
синдрома**



Сбалансированное
сочетание **3 компонентов:**

- Эстриол 0,2 мг
- Прогестерон 2,0 мг
- Уникальный штамм
лактобактерий LCR 35
(*Lactobacillus casei*
rhamnosus)

**Для восстановления эпителия и нормальной
микрофлоры влагалища у пациенток
с атрофическими изменениями слизистой
на фоне дефицита половых гормонов**

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. <http://безен.рф>

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

19. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сухих ГТ и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Диуфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. *Гинекология*. 2009; 11 (5): 9–16. / Torshin IYu, Gromova OA, Sukhikh GT i dr. Molekuliarnye mekhanizmy didrogesterona (Diufaston®). Polnogenomnoe issledovanie transkriptsionnykh effektov retseptorov progesterona, androgenov i estrogenov. *Gynecology*. 2009; 11 (5): 9–16. [in Russian]
20. Бицадзе В.О., Акиншвина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акуш, гинекол, репродукция*. 2014; 2: 79–88. / Bitsadze V.O., Akinshvina S.V., Khizroeva D.Kh. i dr. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniia natural'nogo progesterona v akushebskoi praktike. *Akush, ginekol, reproduksiia*. 2014; 2: 79–88. [in Russian]
21. Якушевская О.В. Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога. Эффективная фармакотерапия. *Гинекология*. 2012; 14 (4): 12–7. / Yakushevskaya O.V. Sovremennye podkhody k naznacheniiu progesterona v praktike akushera-ginekologa. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Gynecology*. 2012; 14 (4): 12–7. [in Russian]
22. Melcangi RC, Magnaghi V, Galbiati M, Martini L. Steroid effects on the gene expression of peripheral myelin proteins. *Horm Behav* 2001; 40 (2): 210–4.
23. Genazzani AR, Stomati M, Moritru A et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl. 1): 14–27.
24. Rainville JR, Tsyglakova M, Hodes GE. Deciphering sex differences in the immune system and depression. *Front Neuroendocrinol* 2017. pii: S0091-3022 (17)30101-2.
25. Dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18 (2): 89–103.
26. Pakulski C. Neuroprotective properties of sex hormones. *Anestezjol Intens Ter* 2011; 43 (2): 113–8.
27. Baulieu E, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids* 2000; 65 (10–11): 605–12.
28. Тихомиров АЛ, Дубнин ДМ. Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний. *РМЖ*. 2003; 16: 929–37. / Tikhomirov AL, Dubnin DM. Sravnitel'naiia kharakteristika progesterona i sinteticheskikh progestinov v aspekte klinicheskogo ispol'zovaniia pri terapii progesterondefitsitnykh sostoianii. *RMZh*. 2003; 16: 929–37. [in Russian]
29. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova TV. *Ginekologicheskaia endokrinologiya*. M.: MEDpress-inform, 2015. [in Russian]
30. Утрожестан – официальная инструкция по применению. https://medi.ru/instrukciya_utrozbestan_3252/Utrozbestan_ofitsial'naiia_instruktsiia_po_primeneniiu. https://medi.ru/instrukciya_utrozbestan_3252 [in Russian]
31. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (11): 4241–9.
32. Ficiocioglu C, Gurbuz B, Tasdemir S et al. High local endometrial effect of vaginal progesterone gel. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18 (5): 240–3.
33. Ciesińska S, Budna J, Jopek K et al. Influence of Estradiol-17beta on Progesterone and Estrogen Receptor mRNA Expression in Porcine Follicular Granulosa Cells during Short-Term, In Vitro Real-Time Cell Proliferation. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8431018.
34. Назарова Е.И., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Дисбактериозы влагалища: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. М., 2000. / Nazarova EI, Gimmelfarb EI, Sozaeva LG. *Disbakteriozy vlagalisbcha: etiologiya, patogenez, klinika, laboratornaia diagnostika*. M., 2000. [in Russian]
35. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urol* 2007; 69 (4): Suppl. 9–16.
36. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol* 2010; 184 (4): 2065–75.
37. Суфияров АД. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации). Под ред. Р.Х.Галеева. Казань: Меддок, 2007. / Sufiarov AD. *Menopauzal'nyi tsistit. Tsistalgiia (Klinicheskie leksii. Prakticheskie rekomendatsii)*. Pod red. R.Kh.Galeeva. Kazan': Meddok, 2007. [in Russian]
38. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты. *Экспериментальная и клин. урология* 2016; 3: 120–6. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SJu. *Endokrinologicheskie aspekty kbroniche-skogo tsistita u zhenщин. Chast' 1. Obschie endokrinologicheskie aspekty. Eksperimental'naiia i klin. urologiya* 2016; 3: 120–6. [in Russian]
39. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013; 19 (4): 155–62.
40. Hillard T. The postmenopausal bladder. *Menopause Int* 2010; 16 (2): 74–80.
41. Анетов С.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? *Лечащий врач*. 2013; 11: 46–50. / Anetov SS, Kalinchenko SJu, Vorslov L.O. *Rol' gestagenov v zamestitel'noi gormonal'noi terapii. Nuzhny li gestageny pri khirurgicheskoi menopauze? Lechaschii vrach*. 2013; 11: 46–50. [in Russian]
42. Сухих ГТ, Сметник ВП, Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Рос. клин. рекомендации. М., 2016. / Sukhikh GT, Smetnik VP, Iureneva SV. i dr. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenщин. Ros. klin. rekomendatsii*. M., 2016. [in Russian]
43. Foust-Wright CE, Pulliam SJ, Batalden RP et al. Hormone Modulation of Toll-Like Receptor 5 in Cultured Human Bladder Epithelial Cells. *Reprod Sci* 2017; 24 (5): 713–9.
44. Aksoy AN, Tokar A, Celik M et al. The effect of progesterone on systemic inflammation and oxidative stress in the rat model of sepsis. *Indian J Pharmacol* 2014; 46 (6): 622–6.
45. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 34: 49–55.
46. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis—Report of the European working group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412–23.
47. Shafiqe G, Keshtkar A, Soltani A et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Dis* 2017; 16: 21.
48. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка. *Вопр. диетологии*. 2017; 7 (2): 41–50. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SJu. *Sarkopeniia: pomogut li tol'ko proteinovoe pitanie i fizicheskaiia aktivnost'? Rol' polovykh steroidnykh gormonov v mekhanizmax reguliatsii sinteza myshechnogo belka. Vopr. dietologii*. 2017; 7 (2): 41–50. [in Russian]
49. Atherton PJ, Phillips BE, Wilkinson DJ. Exercise and Regulation of Protein Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 75–98.
50. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50 (1): 83–5.
51. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol* 2016; 59 (1): 44–55.
52. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 145–76.
53. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 410: 3–10.
54. Simba I, Simba-Hikim AP, Wagers AJ, Simba-Hikim I. Testosterone is essential for skeletal muscle growth in aged mice in a heterochronic parabiosis model. *Cell Tissue Res* 2014; 357 (3): 815–21.
55. Basualto-Alarcón C, Varela D, Duran J et al. Sarcopenia and Androgens: A Link between Pathology and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 217.
56. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64 (10): 1071–81.
57. Kenny AM, Kleppinger A, Wang Y, Prestwood KM. Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (11): 1973–7.
58. Copas P, Bukovsky A, Asbury B et al. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. *J Womens Health Genet Based Med* 2001; 10 (8): 785–95.
59. Yasui T, Matsui S, Tani A et al. Androgen in postmenopausal women. *J Med Invest* 2012; 59 (1–2): 12–27.

60. Bai S, Jung B, Chung B. Relationship between urinary profile of the endogenous steroids and postmenopausal women with stress urinary incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2003; 22: 198–205.
61. Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16 (5): 405–9.
62. Mammadov R, Simsir A, Tuglu I et al. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (4): 1003–8.
63. Zong W, Meyn LA, Moalli PA. The amount and activity of active matrix metalloproteinase 13 is suppressed by estradiol and progesterone in human pelvic floor fibroblasts. *Biol Reprod* 2009; 80 (2): 367–74.
64. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (1): 256–65.
65. Taylor JK, Pendleton N. Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6 (3): 276–86.
66. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (1): 32–41.
67. Meyer M, Garay LI, Kruse MS et al. Protective effects of the neurosteroid allopregnanolone in a mouse model of spontaneous motoneuron degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174: 201–16.
68. Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone Synthesis in the Nervous System: Implications for Myelination and Myelin Repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10–20.
69. Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric* 2013; 16 (Suppl. 1): 69–78.
70. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR et al. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 313–39.
71. Tang H, Hua F, Wang J, Sayeed I. Progesterone and vitamin D: Improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats. *Horm Behav* 2013; 64 (3): 527–38.
72. Deutsch ER, Espinoza TR, Atif F. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res* 2013; 1530: 82–105.
73. Cooke PS, Nanjappa MK, Yang Z, Wang KK. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms. *Front Neurosci* 2013; 7 (13): 108–15.
74. Ortiz DD. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician* 2008; 77 (11): 1535–42.
75. Coronel MF, Villar MJ, Brumovsky PR, Gonzalez SL. Spinal neuropeptide expression and neuropathic behavior in the acute and chronic phases after spinal cord injury: Effects of progesterone administration. *Peptides* 2017; 88: 189–95.
76. Yaralizadeh M, Abedi P, Salebinejad P. Relationship between delivery modes and genitourinary syndrome among postmenopausal women. *Climacteric* 2017; 20 (4): 362–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюзиков Игорь Адамович – канд. мед. наук, проф. РАЕ, засл. работник науки и образования, консультант ООО «Клиника профессора Калининко».

E-mail: phoenix-67@list.ru

Жиленко Марина Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гинекологии ООО «Клиника профессора Калининко». E-mail: info@proandro.ru

Поликарпова Светлана Рудольфовна – врач общей практики, член МОО «Общество специалистов органа-тканевой и плацентарной терапии».

E-mail: svetlanapol77@mail.ru



IV Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

24-25 мая 2018

Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36



Оргкомитет конференции:

ООО «Экспо пресс», 129515,
Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806

Тел.: (495) 617-36-43/44;

Факс: (495) 617-36-79

E-mail: lvov.m.g@inbox.ru;

www.expodata.info

ЭКСПО ПРЕСС
expodata.info
образовательный портал

