

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232554>
УДК 616.379–008.64:618.173–078:577.175.6.088.6

Возможности использования препаратов ксилитола и L-аргинина в менеджменте менопаузы

И. В. Лахно

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Менопауза сопровождается развитием комплекса расстройств, приводящих к возникновению метаболического синдрома Х. В патогенезе этих нарушений значительную роль отводят гипоестрогенемии и гиперандрогенемии, которые вызывают ожирение, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа. Жировая ткань является «полем» для синтеза медиаторов хронического воспаления и оксидативного стресса. К сожалению, заместительная гормональная терапия не признана средством профилактики расстройств метаболизма. Поскольку метаболические нарушения снижают продолжительность периода работоспособности и жизни в целом, то необходима разработка программы менеджмента, направленной на предотвращение или снижение их негативного влияния на состояние женщины.

Ксилитол давно известен как средство обеспечения энергетического баланса организма с отличным антикатаболическим действием. Недавно установлено, что уровень ксилитола может быть использован для предикции перспектив похудения без хирургических вмешательств у больных морбидным ожирением. Нормализация функции эндотелия является одной из ключевых задач менеджмента женщин в менопаузе. Доказано, что снижение уровня оксида азота у женщин переходного возраста обуславливает развитие васкулопатии. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота, и применение его препаратов — перспективная опция для женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

Разработка лечебно-профилактической стратегии с применением заместительной гормональной терапии, дозированных физических нагрузок, диетотерапии и использованием препаратов ксилитола и L-аргинина может стать резервом улучшения качества жизни женщин старше 45 лет. Возможными критериями оценки эффективности лечебной программы, рассчитанной на полгода, являются артериальное давление, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, индекс НОМА, липидограмма, уровень микроэлементов, а также оценка по шкале Купермана.

Ключевые слова: менопауза, метаболические расстройства, эндотелиальная дисфункция, ксилитол, L-аргинин.

Возможности использования препаратов ксилитола и L-аргинина в менеджменте менопаузы

И. В. Лахно

Менопауза сопровождается развитием комплекса расстройств, приводящих к возникновению метаболического синдрома Х. В патогенезе этих нарушений значительную роль отводят гипоестрогенемии и гиперандрогенемии, которые вызывают ожирение, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа. Жировая ткань является «полем» для синтеза медиаторов хронического воспаления и оксидативного стресса. К сожалению, заместительная гормональная терапия не признана средством профилактики расстройств метаболизма. Поскольку метаболические нарушения снижают продолжительность периода работоспособности и жизни в целом, то необходима разработка программы менеджмента, направленной на предотвращение или снижение их негативного влияния на состояние женщины.

Ксилитол давно известен как средство обеспечения энергетического баланса организма с отличным антикатаболическим действием. Недавно установлено, что уровень ксилитола может быть использован для предикции перспективы похудения без хирургических вмешательств у больных морбидным ожирением. Нормализация функции эндотелия является одной из ключевых задач менеджмента женщин в менопаузе. Доказано, что снижение уровня оксида азота у женщин переходного возраста обуславливает развитие васкулопатии. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота, и применение его препаратов — перспективная опция для женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

Разработка лечебно-профилактической стратегии с применением заместительной гормональной терапии, дозированных физических нагрузок, диетотерапии и использованием препаратов ксилитола и L-аргинина может стать резервом улучшения качества жизни женщин старше 45 лет. Возможными критериями оценки эффективности лечебной программы, рассчитанной на полгода, являются артериальное давление, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, индекс НОМА, липидограмма, уровень микроэлементов, а также оценка по шкале Купермана.

Ключевые слова: менопауза, метаболические расстройства, эндотелиальная дисфункция, ксилитол, L-аргинин.

Менопауза является значительной медико-социальной проблемой современности. Большинство женщин в переходный период жизни обеспокоены ухудшением состояния здоровья, что проявляется в повышении риска осложнений гипертонической болезни, развития сахарного диабета (СД) на фоне увеличения массы тела. За последние 30 лет частота СД повысилась в 4 раза [4, 12]. Безусловно, снижение уровня эстрадиола определенным образом меняет акценты в действии тестостерона. Это приводит к ожирению и инсулинорезистентности, что вызывает дальнейшие нарушения углеводного обмена и дислипидемию [16]. Также известно, что снижение уровня эстрадиола приводит к повышению аппетита [3].

Жировая ткань является «полем» для синтеза медиаторов хронического воспаления и оксидативного стресса. Поскольку нарушение обмена липидов является известным звеном развития дисфункции эндотелия, патогенез сердечно-сосудистой патологии у женщин перименопаузального возраста становится полностью понятным [10, 12]. Гипертрофированные адипоциты имеют значительное количество генов, участвующих в воспалении и продуцирующих цитокины. Наличие тканевой гипоксии, возможно, приводит к накоплению макрофагов и других иммунных клеток в жировой ткани. Воспаление в жировой ткани вызывает нарушение углеводного обмена в печени и снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину.

У пациенток с ожирением наблюдается повышенный уровень маркеров воспаления — IL-6 и С-реактивного белка (С-РБ) [8]. Провоспалительные цитокины: TNF- α , IL-6 и IL-1 β оказывают паракринный эффект, что обуславливает инсулинорезистентность. Также известно, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови участвует в развитии атеросклероза и хронического воспаления. IL-18, TNF- α , IL-6 и С-РБ являются основными маркерами воспаления, возникающего у женщин с гиперандрогенией. Довольно интересно, что и худые, и полные женщины имеют повышенный уровень провоспалительных веществ, способствующих развитию инсулинорезистентности, атеросклероза и артериальной гипертензии. Уже более 10 лет известно, что у женщин с гиперандрогенией уровень С-РБ повышен. Эта зависимость увеличивается с возрастом и ростом массы тела [5]. Можно считать, что высокая концентрация С-реактивного белка является маркером повышенного риска хронического воспаления у пациенток с гиперандрогенией.

IL-6 также считается показателем риска развития атеросклероза, коронарной болезни сердца и артериальной гипертензии [7]. Именно IL-6 является потенциальным индуктором синтеза С-РБ гепатоцитами. А увеличение концентрации С-РБ свидетельствует о наличии тяжелого атеросклеротического процесса, риска инфаркта миокарда и инсульта [5]. У женщин с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью уровни IL-6 и С-РБ повышены. Поскольку лейкоциты расположены в висцеральной жировой ткани и выступают источником провоспалительных цитокинов, то можно считать, что инсулинорезистентность является фактором повышения активности лейкоцитов.

Установлено наличие корреляции между С-РБ, IL-6 и индексом массы тела [9]. Возможно, исследование С-РБ является важным дополнением к традиционному скринингу риска развития у женщин метаболического синдрома Х. Провоспалительные цитокины могут быть ранним признаком инсулинорезистентности и атеросклероза [16]. Существуют также другие известные маркеры воспаления у женщин с гиперандрогенией.

Хемерин влияет на метаболические факторы риска и артериальное давление. Его уровень повышен у женщин с гиперандрогенией. Известно, что повышенный уровень висфатина коррелирует с повреждением бета-клеток при СД 2-го типа. У пациенток с гиперандрогенией уровень висфатина повышен и коррелирует с индексом массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Также отмечается увеличение концентрации виспина, лептина и

резистина, а уровень ирипсина («гормона физической нагрузки») снижен у данной категории пациенток. Таким образом, менопауза обуславливает развитие метаболического синдрома Х. При этом актуальными остаются вопросы: «Достаточно ли назначения только препаратов заместительной гормональной терапии для коррекции метаболических нарушений в менопаузе? И какие звенья патогенеза следует дополнительно учитывать для разработки новых подходов к ведению женщин в период менопаузы?»

Безусловно, старение является значительным фактором риска развития СД 2-го типа. Наличие ожирения, гиподинамии, несбалансированное питание, курение, чрезмерное потребление алкоголя и употребление некоторых лекарственных средств обуславливают развитие этого заболевания. К тому же дефицит витамина D $_3$ и кальция увеличивает риск возникновения СД обоих типов [12].

Важную группу риска развития метаболических расстройств составляют женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). По мнению Р. Азиза, история этого заболевания насчитывает около 40 тыс. лет. Именно тогда, в палеолите, суровые условия жизни людей побуждали к подавлению фертильности и накоплению жировых запасов. Волна миграции первобытных людей из Африки в Европу привела к необходимости выживания в условиях суровой зимы и дефицита продовольствия.

Заспанию дополнительных энергетических резервов способствовало повышение уровня инсулина и чрезмерное развитие жировой ткани. Снижение фертильности также повышало шансы на выживание тогдашних женщин. Поэтому СПКЯ способствовал сохранению человечества и может считаться эндокринопатией уцелевших потомков инсулинорезистентных предков [1].

У женщин с СПКЯ гиперандрогения сохраняется и после менопаузы. Также у них отмечен рост уровня С-РБ и других маркеров воспаления [7]. Кроме того, установлено, что раннее или позднее менархе может приводить к метаболическим расстройствам в период менопаузы [10]. Отдельной проблемой являются остеопенический синдром и остеопороз. Недавно было обнаружено, что у женщин с остеопенией установлены нарушения состояния кишечной микрофлоры [13].

К сожалению, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не признана средством профилактики расстройств метаболизма [16]. Поскольку метаболические нарушения снижают продолжительность периода работоспособности и жизни в целом, то важна разработка терапевтической стратегии, направленной на предотвращение или снижение их негативного влияния на состояние женщины. Женщинам с нормальной массой тела до наступления менопаузы следует рекомендовать повысить физическую активность, а пациенткам с избыточной массой тела дополнительно требуется использование редуциционной диеты [4].

По данным исследования, проведенного в Индонезии, ежедневное потребление 400 г овощей в течение 3 недель нормализовало обмен липидов и гликемический контроль у женщин с ожирением и менопаузой [14]. Существующий опыт использования оздоровительных антиэйджинговых программ свидетельствует о целесообразности комплексного использования лечебного питания и физкультуры. Однако вопрос обеспечения комфорта на фоне похудения остается открытым.

Известно, что состояние умеренного кетоза снижает аппетит пациенток в процессе лечебной диетотерапии [3]. Однако в связи с указанными выше изменениями углеводного обмена и инсулинорезистентностью в менопаузальный период это может приводить к преобладанию анаэробного гликолиза, накоплению в тканях лактата и продуктов перекисного окисления липидов. Это поддерживает оксидативный стресс и неблагоприятно влияет на печеночный метаболизм липидов. Повышенный кетогенез опасен для лиц с СД и требует коррекции дозы инсулина или препарата сульфонилмочевины.

Как можно предотвратить указанные отклонения? Перспективно применение препаратов ксилитола, который не является инсулинозависимым источником энергии и может препятствовать переходу из цикла Кребса на другие пути метаболизма [2].

С одной стороны, ксилитол усиливает образование пировиноградной кислоты — необходимого источника оксало-ацетатной кислоты. Это способствует окислению ацетилкоэнзима А в цикле Кребса. Ксилитол усиливает синтез гликогена в печени, что уменьшает мобилизацию жира на периферии и тем самым уменьшает формирование кетонных тел. С другой стороны, ксилитол путем метаболизма через пентозофосфатный цикл является источником глицерофосфата, тем самым уменьшая количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетилкоэнзим А. К тому же ксилитол стимулирует секрецию эндогенного инсулина, что является очень положительным при инсулинорезистентности и метаболическом синдроме.

Ксилитол известен как средство для обеспечения энергетического баланса организма с выраженным антикатаболическим действием. Недавно установлено, что уровень ксилитола может быть использован для предикции перспективы похудения без хирургических вмешательств у больных с морбидным ожирением [10].

Многолетний опыт использования ксилитола свидетельствует о его противовоспалительном и антибактериальном действии [11]. Ксилитол способен компенсировать дефицит НАДН у больных гемолитической анемией. Также есть данные, что он может снижать пролиферацию онкоклеток [2, 4]. Ксилитол усиливает процессы липолиза, способствует редукции жировой ткани и оказывает лечебное влияние при дислипидемии. Он защищает сердце, печень, почки и поджелудочную железу от негативного воздействия оксидативного стресса [16]. Также известно, что в эксперименте на животных ксилитол способствовал лучшему метаболизму кальция и фосфора и предотвращал возникновение остеопороза после двусторонней оофоректомии. В экспериментальном исследовании было установлено, что ксилитол оказывает благоприятное воздействие на нормальную кишечную микрофлору и повышает абсорбцию фитоэстрогенов. Ксилат как инсулинонезависимый источник энергии может препятствовать переходу из цикла Кребса на другие пути метаболизма. Это может быть залогом его использования для профилактики и лечения остеопороза [2].

Нормализация функции эндотелия является одной из ключевых задач менеджмента женщин в менопаузе. Доказано снижение уровня оксида азота у женщин переходного возраста, что обуславливает развитие васкулопатии [6]. Известно, что ЗГТ способствует нормализации липидограммы, повышает активность синтазы оксида азота и высвобождение этого мощного вазодилатора из эндотелия. Именно влияние на уровень синтазы оксида азота является залогом вазорелаксирующего эффекта эстрадиола [15].

Эстрогены тормозят окисление липидов в стенках сосудов и способствуют проникновению оксида азота в клетки гладких мышц для обеспечения вазодилатирующего эффекта. Поскольку L-аргинин (Тивортин) является незаменимым субстратом для синтеза оксида азота, применение аргининсодержащих лекарственных средств — перспективная опция для женщин, получающих ЗГТ. Это может обеспечить противовоспалительное, метаболическое и вазоактивное действие [6].

Левовращающий стереоизомер аргинина является субстратом для NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез оксида азота в эндотелиоцитах. L-аргинин активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии (VCAM-1, MCP-1), предотвращая тем самым образование и развитие атеросклеротических бляшек с усилением проявлений эндотелиальной дисфункции. Он подавляет синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки.

Тивортин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. Возможно, именно дефицит L-аргинина играет ключевую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции во время менопаузы, поскольку отвечает за эндотелийзависимое усиление микроциркуляции и уменьшение явлений астении. В исследовании было установлено, что сочетание аэробных физических упражнений и регулярного употребления L-аргинина способствовало снижению артериального давления и уровня показателей воспаления у женщин пожилого возраста [11].

Разработка лечебно-профилактической стратегии с применением заместительной терапии, дозированных физических нагрузок, диетотерапии и использования препаратов ксилитола и L-аргинина может стать резервом улучшения качества жизни женщин старше 45 лет. Раствор ксилитола с электролитами (Ксилат) следует вводить инфузионно по 200 мл с первых дней редуцированной диеты 1 раз в 3 месяца в течение 5 дней.

Введение L-аргинина (Тивортин) следует начинать внутривенно по 200 мл один раз в сутки в течение недели, а затем продолжать принимать питьевой раствор препарата Тивортин аспарат по 5 мл три раза в день еще 3 недели. Возможными критериями оценки эффективности лечебной программы, рассчитанной на полгода, являются артериальное давление, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, индекс НОМА, липидограмма, уровень микроэлементов, а также оценка по шкале Купермана.

Увеличение женского контингента старших возрастных групп является современной реальностью, что побуждает к поиску путей обеспечения долголетия. Использование препаратов ксилитола (Ксилат) и L-аргинина (Тивортин) может стать основой для создания новой терапевтической доктрины менеджмента менопаузы.

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович — Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Information about the author

Lakhno Igor V. — Department of Obstetrics and Gynecology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, 4 Maidan Svobody. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович — Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

(Список литературы находится в редакции)

ТИВОРТИН®

НЕЗАМЕНИМЫЙ ДОНАТОР ОКСИДА АЗОТА



10 ЛЕТ

СОСУДИСТОЙ ТЕРАПИИ В
УКРАИНЕ



- ✓ Способствует увеличению количества клеток — предшественников эндотелиоцитов³
- ✓ Уменьшает адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов
- ✓ Показан при астении

КСИЛАТ®

ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫЙ
ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ

- ✓ Повышение секции эндогенного инсулина²
- ✓ Коррекция метаболического ацидоза¹
- ✓ Выраженное антикетогенное действие¹



Краткая информация о лекарственном средстве: Тивортин, р-р для инфузий. РУ МЗ Украины UA/8954/01/01. Состав: 100 мл раствора содержит 4,2 г аргинина гидрохлорида. Аминокислоты. Код АТХ B05X B01. Тивортин аспартат. РУ МЗ Украины UA/9941/01/01. Состав: 5 мл раствора содержит L-аргинина аспартата 1 г. Аминокислоты. Код АТХ C01E. Фарм. свойства. Оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. Показания: задержка развития плода и преэклампсия — в составе комплексной терапии, диабетическая ангиопатия, артериальная гипертензия и др. Побочные реакции. Боль в суставах, ощущение легкого дискомфорта в желудке и кишечнике, реакции гиперчувствительности, включая бронхоспазм, гиперкалиемию и др. Полный список см. в инструкции по мед. применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксилат.

Состав: действующие вещества: 1 мл раствора содержит ксилитола 50 мг, натрия ацетата тригидрата (в пересчете на натрия ацетат) 2,6 мг, натрия хлорида 6 мг, кальция хлорида дигидрата (в пересчете на кальция хлорид) 0,1 мг, калия хлорида 0,3 мг, магния хлорида 0,1 мг, вспомогательное вещество: вода для инъекций. **Лекарственная форма.** Раствор для инфузий для улучшения микроциркуляции, частичного покрытия потребности в углеводах, при нарушениях утилизации глюкозы, при предоперационной подготовке и в послеоперационный период, при острой кровопотере. **Способ применения и дозы.** Взрослым вводить внутривенно капельно со скоростью 50–70 капель в минуту, то есть 2,1–3 мл/кг/ч или 150–210 мл/час. Максимальная доза для взрослых — 2100 мл в сутки или 1,5 г ксилитола/кг массы тела/сутки. Максимальная скорость инфузии — 210 мл/ч (70 капель в минуту) = 0,15 ксилитола/кг массы тела/ч.

Побочные реакции. Аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, редко — тахикардия, повышение температуры тела, раздражение периферических вен в месте введения. Р.У. UA/1070/01/01, срок действия Р.У. не ограничен с 02.01.2019.

Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции производителя.

Данный материал предназначен для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua | www.tivortin.com

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксилат. 2. Islam MS, Indrajit M. Effects of Xylitol on Blood Glucose, Glucose lolerance, Serum Insulin and Lipid Profile in a Type 2 Diabetes Model of Rats. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012. 3. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 3. — С. 36–45.