



Состояние метаболических процессов и пути их улучшения у женщин в перименопаузальном периоде с помощью применения курса Life extension.

Лахно И. В. Харьковський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Менопауза – важный период в жизни каждой женщины, испытывающий генетически определенные возможности организма к адаптации в условиях дефицита эстрогенов. Известно, что назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не может нормализовать возрастные изменения метаболизма [1, 2, 3]. Нарушения метаболизма в виде сахарного диабета типа 2 и атерогенной дислипидемии вызывают значительные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Соответственно поиск новых методов поддержки здоровья сердца и сосудов является чрезвычайно актуальным [4, 5, 6, 7].

Теория «плодового программирования» болезней позволяет понять, что нарушение внутриутробного питания и пищеварения плода вызывает повышение уровня сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Интересно, что до наступления менопаузы не наблюдается значительных изменений в состоянии сосудистой системы. Возможно, что гипоестрогемия является триггерным механизмом, вызывающим атерогенную васкулопатию [9, 10]. Доказано, что этому способствуют нарушения углеводного обмена, хроническое воспаление и оксидативный стресс [11, 12].

Поскольку возрастные изменения — эйджинг — часто представляет собой сумму нозологий, то внедрение антиэйджинговых программ может быть действенным методом профилактики преждевременного старения и продления активного долголетия у женщин старших возрастных групп.

Среди них значительная роль отводится физическим нагрузкам и диетическому питанию [13]. Перспективно также применение препаратов ксилитола, независимого от инсулина источника энергии. Также известны противовоспалительные свойства ксилитола и положительный эффект на кишечный микробиом [13]. За счет того, что ксилитол включен в пентозофосфатный цикл синтеза энергии он может быть источником глицерофосфата и уменьшить количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетилкоэнзим А. Ксилитол повышает интенсивность гликолиза и усиливает образование пировиноградной кислоты, которая является необходимым источником щавелевоуксусной кислоты, что способствует окислению ацетилкоэнзима А в цикле Кребса. Ксилитол усиливает синтез гликогена в печени, соответственно уменьшается мобилизация жира на периферии. Метаболизм ксилитола не зависит от резистентности к инсулину, которая часто наблюдается у женщин в менопаузе, а, наоборот, ксилитол стимулирует секрецию эндогенного инсулина. Использование ксилитола позволяет снизить чувство голода и предотвратить возникновение кетоза во время диеты [15]. Препараты L-аргинина способствуют синтезу мощного вазодилататора – оксида азота, играющего определенную роль в восстановлении эндотелия сосудов [16, 17, 18, 19]. Можно считать целесообразным комплексное использование диетического питания, дозированных физических нагрузок, а также препаратов ксилитола и L-аргинина в качестве антиэйджингового средства. Совместное применение Ксилита и Тивортина известно как стратегия “life extension“ (продление молодости) [15].

Целью работы было изучение состояния автономной нервной регуляции, углеводного и липидного обмена у женщин перименопаузального возраста с использованием подхода “life extension“.

Материалы и методы. Было обследовано 71 пациентку (основная, II группа), которым с первых дней редуцированной диеты вводили на

протяжении 5 дней инфузионно по 200 мл раствор ксилитола с электролитами (Ксилат, Юрия-фарм). Введение L-аргинина (Тивортин, Юрия-фарм) осуществляли внутривенно по 200 мл один раз в сутки на протяжении 5 дней, затем продолжать принимать питьевой раствор по 1 мерной ложке 4 раза в сутки еще 3 недели. Все приобретенные пациентки придерживались 28-дневной диеты, а также ежедневно выполняли комплекс утренней гимнастики в аэробном режиме на протяжении 3 месяцев [20]. Сравнение полученных в работе данных проводили с 35 практически здоровыми женщинами репродуктивного возраста, которые составили I (контрольную) группу.

Проводили определение индекса массы тела (ИМТ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), бальной оценки менопаузальных расстройств по шкале Купермана до начала и после завершения 3-месячной программы. Для изучения состояния автономной нервной регуляции проводили оценку показателей акцелераций и децелераций AC/DC (англ. acceleration capacity/deceleration capacity) с помощью электрокардиографического оборудования Cardiolab (Харьков, Украина). Запись осуществляли на протяжении 1 часа в состоянии покоя сидя, перед началом применения лечебно-профилактических мероприятий и через 3 месяца [8].

Биохимические исследования проводили в лаборатории «Синево» на анализаторе Cobas 6000 (Roche diagnostics, Швейцария) до начала лечебно-профилактического курса и после его завершения. У всех пациенток, которые приняли участие в исследовании, проводили определение сывороточных триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Концентрацию ТГ и ОХС исследовали колориметрическим энзиматическим методом, а ХС ЛПВП –

колориметрическим энзиматическим методом с предварительным осаждением ХС ЛПНП и хиломикронов. Также проводили расчет коэффициента атерогенности, отображающего соотношение атерогенных (ОХС и ХС ЛПНП) и противoaтерогенных (ХС ЛПВП) фракций холестерина. Изучали уровень гликемии и инсулина натощак с дальнейшим расчетом индекса НОМА. Проводили определение С-реактивного белка (С-РБ) как маркера хронического воспаления.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием лицензионных стандартизированных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Отличия считали статистически значимыми в случае $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Средний возраст обследованных женщин в I группе был $38,65 \pm 6,42$ года, а во II группе составлял $54,28 \pm 7,74$ года. Известно, что препараты ЗГТ еще до привлечения к работе использовали 13 (18,3 %) женщин. Они же продолжали принимать их на протяжении всего периода исследования. Вследствие применения предлагаемой лечебно-профилактической программы отмечено значительное снижение ИМТ у пациенток основной группы. Этот показатель составлял до и после употребления ксилатотивортинового курса «Life extention» соответственно: $29,95 \pm 4,45$ и $26,32 \pm 5,48$ ($p = 0,0004$). Показатель ЧСС в основной группе – без значительных отличий в динамике наблюдения. Он был до начала и после завершения исследования соответственно: $79,02 \pm 9,49$ и $76,46 \pm 11,48$ ($p = 0,2226$). А вот динамика изменений систолического и диастолического АД была значительной. Систолическое АД до и после завершения наблюдения было соответственно: $131,13 \pm 13,75$ и $124,62 \pm 8,31$ ($p = 0,0114$). Диастолическое АД менялось следующим образом – $82,54 \pm 9,98$ и $76,82 \pm 7,61$ ($p = 0,0035$).

Изучение индекса Купермана позволило установить, что его значение соответствовало легкой степени климактерического синдрома – $27,86 \pm 7,77$. Чаще всего пациентки жаловались на наличие приливов (69 %), повышения АД (49,3 %), сердцебиения (43,7 %), раздражительности (35,2 %), головной боли (22,5 %) и потливости (19,7 %). Благодаря действию проведенных лечебно-оздоровительных мероприятий индекс Купермана значительно снизился – $22,14 \pm 6,52$ ($p=0,0003$). При этом была установлена одинаковая динамика уменьшения симптомов вегетативных и психоэмоциональных нарушений. Это способствовало единодушному улучшению самочувствия, повышению жизненного тонуса и работоспособности.

Показатели AC/DC свидетельствовали о наличии активации симпатoadреналовых воздействий на гемодинамику обследуемых пациенток. Показатель AC был у женщин I и II групп соответственно: $-20,62 \pm 6,14$ мс и $-13,22 \pm 5,50$ мс ($p < 0,0001$ сравнительно с контролем), а DC составил соответственно: $16,44 \pm 5,16$ мс и $12,84 \pm 4,95$ мс ($p=0,0008$ сравнительно с контролем). В динамике наблюдения показатели AC/DC приблизились к контрольным значениям: $-18,22 \pm 7,50$ мс и $15,61 \pm 6,14$ мс, и не имели значительных отличий от показателей I группы ($p=0,1040$ и $p=0,4927$).

Изучение показателей липидного обмена позволило установить некоторые отличия (табл. 1). В обследуемых пациенток основной группы было установлено наличие атерогенной дислипидемии за счет повышения концентрации ТГ, ЗХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и снижения уровня ХС ЛПВП. Это увеличивало значение коэффициента атерогенности. Благодаря 3-месячной лечебно-оздоровительной стратегии “life extension“ была отмечена нормализация жирового обмена. Липидный профиль и коэффициент атерогенности почти не отличались в основной группе от показателей у женщин репродуктивного возраста.

Показатели, единицы измерения	Группа I (n=35)	Группа II	
		До начала наблюдения	После завершения курса
ТГ, ммоль/л	1,14±0,38	1,80±0,53* p < 0,0001	1,23±0,32 p=0,2038
ЗХС, ммоль/л	4,62±1,22	6,02±1,09* p < 0,0001	4,91±1,25 p= 0,2602
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,78±0,56	1,58±0,81 p=0,1407	1,67±0,64 p= 0,5350
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,34±0,36	2,93±1,0* p=0,0010	2,62±0,85 p= 0,0651
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,14±0,32	1,66±0,55* p<0,0001	1,24±0,31 p=0,1253
Коэффициент атерогенности	1,60±0,41	2,81±0,74* P < 0,0001	1,84±0,53 p=0,0205

Таблица 1. Концентрация холестерина и его фракций у обследованных женщин.

* - отличия значительные сравнительно с контрольными значениями (p<0,05).

В пациенток основной группы было установлено наличие нарушений углеводного обмена с формированием инсулинорезистентности, а также хронического воспалительного процесса. У женщин основной группы отмечено рост уровня глюкозы и инсулина натощак с повышением индекса НОМА. Это свидетельствовало о развитии инсулинорезистентности. После проведенного лечебно-профилактического курса отмечена нормализация показателей углеводного обмена. Уровень С-РБ как универсального маркера воспаления был значительно увеличен в основной группе. После

Показатели, единицы измерения	Группа I (n=35)	Группа II	
		До начала наблюдения	После завершения курса
Глюкоза крови, ммоль/л	5,12±0,34	5,58±0,75* p=0,0008	5,26±0,61 p=0,2096
Инсулин, МО	5,61±1,12	12,23±6,03* p < 0,0001	5,98±1,25 p=0,1414
Индекс НОМА	2,27±0,61	3,08±1,75* p=0,0092	2,45±0,82 p=0,2527
С-РБ, мг/л	2,30±0,66	5,67±3,38* P < 0,0001	2,51±1,85 p= 0.5170

проведенных мероприятий концентрация С-РБ не отличалась от контрольных значений.

Таблица 2. Показатели обмена углеводов и концентрация С-РБ у обследуемых женщин.

* - отличия значительные сравнительно с контрольными значениями (p<0,05).

Обсуждение результатов исследования. Диетическое питание и физические нагрузки – важные составляющие профилактической медицины. Однако эти мероприятия не способны полностью противодействовать развитию атеросклероза [20, 21]. Снижение ИМТ у пациенток основной группы было залогом для улучшения автономной нервной регуляции и метаболических процессов. Именно использование стратегии “life extension“ позволило сделать акцент на преодолении инсулинорезистентности, дислипидемии и хронического воспаления. Поскольку жировая ткань является «полем» для реализации воспалительного сценария, поддерживает

оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию, то ее редукция за счет улучшения метаболизма жиров и углеводов способствовала улучшению состояния сердечно-сосудистой системы. Последнее подтверждается снижением уровня АД и ЧСС у женщин II группы благодаря предложенному лечебно-профилактическому комплексу мероприятий.

Очень важным результатом было снижение выраженности климактерических расстройств по шкале Купермана. Это обусловлено как улучшением метаболического гомеостаза, так и нормализацией нейрогуморальных эффектов на сердечно-сосудистую систему [22, 23, 24]. Последнее требует более подробного объяснения.

Известно, что задержка роста плода (ЗРП) является предпосылкой для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни. Установлено задержку неврологического созревания по данным изучения АС/ДС у плодов с ЗРП. Также у них отмечалась активация симпатической части автономной нервной регуляции [22]. Очень интересно, что у обследованных пациенток перименопаузального возраста также отмечались похожие изменения. Можно полагать, что использование “life extension“ вместе с лечебной физкультурой и редукционной диетой обусловлено онтогенетически для предотвращения атерогенеза с позиции «плодового программирования».

Следует отметить, что использование растворов L-аргинина и ксилитола было обосновано патогенетически. Полученные данные подтверждают целесообразность коррекции инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции с помощью препаратов Ксилат и Тивортин (Юрия-Фарм) [15, 25]. Важными особенностями данной стратегии лечения указанными препаратами было также снижение провоспалительных эффектов и коррекция дислипидемии. Общее улучшение состояния обследованных и снижение тяжести климактерических расстройств было возможным и благодаря установленной нормализации процессов автономной

нервной регуляции. Следовательно, использование Ксилата и Тивортина обеспечило мягкое снижение массы тела и нормализацию АД у женщин с поддержанием их эрго-, трофотропных процессов на оптимальном уровне.

Сохранение здоровья сердца и сосудов – очень важное задание современной медицины и настоящий вызов нашего времени. Продление активного долголетия женщин старших возрастных групп возможно благодаря качественной диагностике и антиэйджинговым мероприятиям. Разработанная 3-месячная программа позволила значительно улучшить состояние метаболических процессов и показатели гемодинамики у женщин перименопаузального возраста. Это является основанием для внедрения стратегии “life extension“ в практику акушеров-гинекологов, семейных врачей, эндокринологов и специалистов в сфере эстетической медицины.

Выводы.

1. Использование 3-месячной лечебно-профилактической программы с применением Ксилато-Тивортинового курса “life extension“ является эффективным методом улучшения состояния сердечно-сосудистой системы женщин переходного возраста.

2. Эффективность разработанной программы обусловлена снижением ИМТ, преодолением инсулинорезистентности, дислипидемии и хронического воспалительного процесса.

3. Дальнейшее применение метода “life extension“ может способствовать развитию антиэйджинговой медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paciuc, J. “Hormone Therapy in Menopause.” Adv Exp Med Biol 1242 (2020): 89–120. DOI: 10.1007/978-3-030-38474-6_6

2. Glintborg, D., Rubin, K.H., Nybo, M., et al. “Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome.” Cardiovasc Diabetol 7 (2018): 37. DOI: 10.1186/s12933-018-0680-5

3. Nair, A.R., Pillai, A.J., Nair, N. “Cardiovascular Changes in Menopause.” *Curr Cardiol Rev* 17.4 (2021): e230421187681. DOI: 10.2174/1573403X16666201106141811
4. Newson, L. “Menopause and cardiovascular disease.” *Post Reprod Health* (24) 2018: 44–9. DOI: 10.1177/2053369117749675
5. El Khoudary, S.R. “Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world.” *Maturitas* 141 (2020): 33–3. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.007
6. El Khoudary, S.R. “HDL and the menopause.” *Curr Opin Lipidol* 28 (2017): 328–36. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000432
7. Stuenkel, C.A. “Menopause, hormone therapy and diabetes.” *Review Climacteric* 20 (2017): 11–21. DOI: 10.1080/13697137.2016.1267723
8. Hoyer, D., Zebrowski, J., Cysarz, D., et al. “Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function.” *Physiol Meas* 38 (2017): 61–88. DOI: 10.1088/1361-6579/aa5fca
9. Shufelt, C.L., Pacheco, C., Tweet, M.S., Miller, V.M. “Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease.” *Adv Exp Med Bio* 1065 (2018): 433–54. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27
10. Frungieri, M.B., Calandra, R.S., Bartke, A., Matzkin, M.E. “Male and female gonadal ageing: its impact on health span and life span.” *Mech Ageing Dev* 197 (2021): 111519. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111519
11. Somani, Y.B., Pawelczyk, J.A., De Souza, M.J., et al. “Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function.” *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317 (2019): H395–404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018
12. Berikhanova, R.R., Minenko, I.A., Bondarev, S.A. “Carbohydrate metabolism in women with metabolic syndrome with multimodal non-drug correction of menopausal disorders.” *Arch Gerontol Geriatr* 28 (2020): 104205. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104205
13. Geidenstam, N., Al-Majdoub, M., Ekman, M., et al. “Metabolite profiling of obese individuals before and after a one year weight loss program (Observational Study).” *Int J Obes (Lond)* 41 (2017): 1369–78. DOI: 10.1038/ijo.2017.124
14. Benahmed, A.G., Gasmi, A., Arshad, M., et al. “Health benefits of xylitol.” *Appl Microbiol Biotechnol* 104 (2020): 7225–37. DOI: 10.1007/s00253-020-10708-7
15. Лахно, І. Можливості використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи / І. Лахно // Репродуктивне здоров’я жінки. – 2021. – № 2. – С. 64–68. Lakhno, I. “Possibilities of xylitol and L-arginine use in menopause management.” *Reproductive health of woman* 2 (2021): 64–8. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554

16. Sari, I.K., Utari, D.M., Kamoshita, S., et al. “Increasing vegetable intake 400 g/day to control body weight and lipid profile in overweight hyperlipidemia menopausal women.” *J Public Health Res* 9 (2020): 1733. DOI: 10.4081/jphr.2020.1733
17. Chalwe, J.M., Mukherjee, U., Grobler, C., et al. “Association between hypertension, obesity and dietary intake in postmenopausal women from rural Zambian communities.” *Health SA* 26 (2021): 1496. DOI: 10.4102/hsag.v26i0.1496
18. Biglia, N., Cagnacci, A., Gambacciani, M., et al. “Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases?” *Climacteric* 20 (2017): 306–12. DOI: 10.1080/13697137.2017.1315089
19. Klawitter, J., Hildreth, K.L., Christians, U., et al. “A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition.” *Physiological Reports* 5 (2017): e13409.
20. Puga, G.M., Novais, I.P., Katsanos, C.S., et al. “Combined effects of aerobic exercise and l-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study Randomized Controlled Trial.” *Life Sci* 151 (2016): 323–9. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.091
21. Minkin, M.J. “Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging.” *Obstet Gynecol Clin North Am* 46 (2019): 501–14. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.04.008
22. Rivolta, M.W., Stampalija, T., Frasch, M.G., et al. “Theoretical value of Deceleration Capacity Points to Deceleration Reserve of Fetal Heart Rate.” *IEEE Trans Biomed Eng* 67 (2020): 1176–85. DOI: 10.1109/TBME.2019.2932808
23. Rangel-Huerta, O.D., Pastor-Villaescusa, B., Gil, A. “Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies.” *Metabolomics* 15.93 (2019).
24. Kim, C. “Management of Cardiovascular Risk in Perimenopausal Women with Diabetes.” *Diabetes Metab J* 45 (2021): 492–501. DOI: 10.4093/dmj.2020.0262
25. Давыдова, Ю.В., Лиманская, А.Ю., Тудай, В.Н., Мокрик, А.Н. Клинический случай применения Ксилата в комплексной терапии тяжелого раннего токсикоза беременных // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 1. – С. 45–48. Davydova, Y.V., Limanskaya, A.Y., Tудay, V.N., Mokrik, A.N. “Clinical case of Xylat use in the complex therapy of severe early toxicosis of pregnant women.” *Health of Woman* 1 (2015): 45–8.